

Actos [SEC=UNCLASSIFIED]

Nick Simpson to: [REDACTED]  
Cc: Bronwen Harvey, Jane Cook, Neil Mitchell

14/06/2011 02:29 PM

29

Dear [REDACTED]

Thank you for sending information about BfArM's proposed course of action, while awaiting the EMA CHMP review.

The TGA plans to conduct a risk-benefit analysis for pioglitazone, taking into account the issue of bladder cancer.

More immediately, it appears necessary to update the PI / CMI concerning this potential risk:

- At the moment, there is a reference (in the Carcinogenicity, Mutagenicity and Impairment of Fertility section) to urinary bladder transitional cell tumours in rats, including the following statement: "Urinary bladder tumours were probably secondary to formation of urinary calculi, and are unlikely to pose a carcinogenic risk in humans". The view that pioglitazone is "unlikely to pose a carcinogenic risk in humans" is out-of-date and this aspect of the PI should be modified.

- It also seems appropriate to include a new and separate Precaution regarding the risk of bladder cancer with pioglitazone use, based on information in (a) pre-clinical studies, (b) controlled trials (as discussed in the US Product Information), (c) the Kaiser Permanente Northern California cohort study and (d) the new French cohort study. Please note, the new French cohort study has not been reviewed by TGA, but preliminary information suggests that its results at least confirm those of the KPNC cohort study and are statistically significant. The TGA will consider the need for a Black Box warning regarding this safety issue.

Will representatives from Lilly be able to participate in a teleconference this Friday 17th June at 10am to discuss this issue? If so, please provide a telephone number and we will call you at approx 10am.

You may wish to consider what text should be included in the new Precaution titled "Risk of bladder cancer", e.g. an outline of data sources, the estimated relative and absolute risk, the need for appropriate clinical monitoring...

Also,

1. Would you be able to send an electronic copy of the document you sent to Dr Mitchell in February 2011 reporting findings of the Kaiser Permanente Northern California cohort study, where a dose and time dependent trend for bladder cancer was also seen?

2. Would you be able to send a certified translation into English of AFSSAPS's analysis (attached)?



pioglitazone, Caisse National d'Assurance Maladie study report.pdf

3. Are you able to send an English version of the study report for the new cohort study?

Please call me on 02 6232 8092 if you want to discuss any of those issues.

kind regards

Nick

.....  
Nick Simpson MBBS MPH PhD

Medical Officer | Signal Investigation | Office of Product Review | Monitoring and Compliance Group  
Therapeutic Goods Administration | Commonwealth Department of Health and Ageing

phone 02 6232 8092 | fax 02 6232 8392 | nick.simpson@tga.gov.au | http://www.tga.gov.au

----- Forwarded by Nick Simpson/TGA/Health on 14/06/2011 12:38 PM -----

From: Neil Mitchell/TGA/Health  
To: Nick Simpson/TGA/Health@TTRA  
Date: 14/06/2011 12:05 PM  
Subject: Fw: Actos [SEC=UNCLASSIFIED]

---

----- Forwarded by Neil Mitchell/TGA/Health on 14/06/2011 12:05 PM -----

From: [REDACTED]  
To: Jane.Cook [REDACTED]  
Cc: Neil.Mitchell [REDACTED]  
Date: 14/06/2011 11:19 AM  
Subject: Fw: Actos

---

Dear Dr Cook

As a result of the Afssaps decision to suspend pioglitazone-containing medicines, Germany's Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) have issued advice that they intend to take the same course of action as the French authority.

Currently Eli Lilly are awaiting the outcome of discussion between Takeda and the agencies involved and will provide further updates as they are received from Takeda.

Kind Regards

(Embedded image moved to file: pic07172.jpg)

----- Forwarded by [REDACTED] on 14/06/2011 10:29 AM -----

10/06/2011 01:21  
PM

Jane.Cook [REDACTED] To  
Neil.Mitchell [REDACTED] cc  
Actos Subject

Dear Dr Cook

As you would most likely already be aware, the French Medicines Agency (Afssaps) has decided to suspend the use of pioglitazone-containing medicines in France. Currently Lilly Australia do not have any information other than that available via the EMA and Afssaps websites.

Lilly global are scheduled to meet with representatives from Takeda next week to request further information. As soon as any new information is available to Lilly, we will provide you with an update.

In the meantime, please do not hesitate to contact me if you have any questions.

Kind Regards  
[REDACTED]

(Embedded image moved to file: pic02529.jpg)



pic07172.jpg



pic02529.jpg

**Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI**

*Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France.*

*Rapport final du 7/06/2011*

### Résumé

**Contexte :** Plusieurs études ont suggéré un lien entre le traitement par la pioglitazone et la survenue d'un cancer de la vessie. Ce médicament de la famille des glitazones a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe en 2000 et a été commercialisé en France en 2002. Son indication est le traitement du diabète de type 2, en monothérapie en cas d'intolérance à la metformine, en bi ou trithérapie associée à d'autres antidiabétiques. L'objectif principal de ce travail, mené à la demande de l'Afssaps, était de préciser, chez les personnes diabétiques traitées en France, l'existence d'un lien éventuel entre une exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie.

**Méthode :** Cette étude de cohorte a été réalisée à partir des données du Système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) chaînées avec les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). La cohorte a inclus 1 491 060 patients diabétiques (diabète défini par la prise d'un traitement médicamenteux spécifique) bénéficiaires du régime général de l'assurance maladie et âgés de 40 à 79 ans en 2006. Les patients qui avaient un cancer de la vessie avant l'entrée dans la cohorte ou dans les 6 mois suivant leur entrée dans la cohorte ont été exclus. L'exposition à la pioglitazone (et à chaque antidiabétique) était définie dans le SNIIRAM par au moins deux délivrances du principe actif en 6 mois consécutifs. Le suivi a porté sur la période de quatre années de 2006 à 2009. Les cas incidents de cancer de la vessie ont été identifiés par les hospitalisations rapportées dans le PMSI avec un diagnostic principal ou relié de cancer de la vessie et dans le même séjour un acte chirurgical traceur lourd et/ou instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie. La relation entre l'exposition à chaque type d'antidiabétique et l'incidence des cancers de la vessie, du poumon, ORL, colorectal, du sein chez la femme et du rein a été objectivée par des *hazard ratio* (HR) estimés par des modèles de Cox ajustés sur l'âge, le sexe et les autres traitements antidiabétiques. La relation dose effet a été étudiée en classant les patients en fonction des doses cumulées et des durées d'exposition. Le groupe exposé à la pioglitazone a été comparé au groupe non exposé pour des variables liées à la consommation tabagique, premier facteur de risque de cancer de la vessie.

**Résultats :** Le groupe exposé à la pioglitazone comprenait 155 535 personnes diabétiques et le groupe non exposé 1 335 525 diabétiques. Il y avait 175 cas incidents de cancer de la vessie dans le groupe exposé à la pioglitazone et 1 841 dans le groupe non-exposés. L'utilisation de la pioglitazone était significativement associée à l'incidence du cancer de la vessie (HR ajusté 1,22 [IC95% 1,05-1,43]). Il existait une relation dose-effet avec un risque significatif pour les personnes ayant une dose cumulée supérieure ou égale à 28 000 mg (HR ajusté 1,75 [IC95% 1,22-2,50]) et pour

les durées d'exposition de 12 à 23 mois (HR ajusté 1,34 [IC95% 1,02-1,75]) et supérieure à 24 mois [HR ajusté 1,36 [IC95% 1,04-1,79]]. L'analyse par sexe retrouvait une association significative entre la pioglitazone et le cancer de la vessie uniquement chez les hommes (HR ajusté 1,28 [IC95% 1,09-1,51]). Pour tous les autres cancers étudiés (poumon, ORL, colorectal, sein chez la femme et rein) il n'existait pas d'augmentation de risque associé à l'exposition à la pioglitazone.

**Conclusion :** L'analyse de cette cohorte de patients diabétiques suivis en France entre 2006 et 2009 conforte l'hypothèse de l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie. Les résultats observés sont similaires à ceux obtenus sur la cohorte de la *Kaiser Permanente Northern California*. Ces résultats sur la pioglitazone, médicament antidiabétique prescrit sur le long terme, sont à interpréter dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfices-risques de cette molécule.

**Mots clés :** pioglitazone, cancer de la vessie, effets indésirables, cohorte, bases de données, SNIIRAM, PMSI

*Le travail a été débuté le 11/04/2011 et le rapport a été adressé à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour être présenté à la Commission d'autorisation de mise sur le marché des médicaments (AMM) du 09/06/2011 (annexe 3).*

*Déclaration de conflit d'intérêt : les auteurs de ce travail sont salariés de la caisse nationale de l'assurance maladie (établissement public) ; aucun des auteurs de ce rapport n'a perçu dans les trois dernières années de revenu d'une entreprise de l'industrie pharmaceutique.*

## 1. Contexte

La pioglitazone appartient à la classe pharmaco-thérapeutique des glitazones<sup>1</sup> et est utilisée dans le traitement du diabète de type 2. Elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux USA en 1999 et en Europe en 2000 via une procédure européenne centralisée avec l'Irlande comme Etat membre rapporteur et le Portugal comme Etat membre co-rapporteur. En France la pioglitazone a été commercialisée en 2002.

*La pioglitazone est indiquée dans le traitement du patient diabétique de type 2 :*

*1) en monothérapie chez le patient en particulier en surpoids, insuffisamment contrôlé par le régime ou l'exercice physique et chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.*

*2) en bithérapie orale en association avec la metformine, chez les patients en particulier en surpoids, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par metformine ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant ; un sulfamide hypoglycémiant, uniquement chez les patients intolérants à la metformine ou pour lesquels la metformine est contre-indiquée, lorsqu'une dose maximale tolérée d'une monothérapie orale par sulfamide hypoglycémiant ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.*

*3) en triple association orale avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients, en particulier en surpoids, chez lesquels les associations en bithérapie ci-dessus ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant.*

*La pioglitazone est également indiquée en association avec l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par l'insuline et chez qui la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.*

Deux spécialités sont disponibles en France : Actos® (pioglitazone 15 et 30 mg ; la forme à 45 mg n'est pas commercialisée) et Competact® (association de pioglitazone 15 mg + metformine 850 mg, AMM en juillet 2006). Cette association fixe a pour indication *le traitement du patient diabétique de type 2, en particulier en*

---

<sup>1</sup> L'autre médicament représentant de la classe des glitazones (appelée aussi Thiazolidinediones), la rosiglitazone a été retiré du marché le 3 novembre 2010. Ce retrait fait suite aux recommandations de l'Agence européenne du médicament (EMA) qui a conclu que le rapport bénéfice/risques de la rosiglitazone était défavorable en raison de l'augmentation du risque cardiovasculaire.

*surcharge pondérale, qui est insuffisamment équilibré par la metformine seule à dose maximale tolérée.*

#### **Pioglitazone et cancer de la vessie**

Une possible association entre pioglitazone et cancer de la vessie a été suggérée par plusieurs études.

Dans les études précliniques, des rats mâles traités par la pioglitazone ont plus souvent développé des tumeurs de la vessie que ceux ayant reçu le placebo. Ceci n'a pas été observé chez les rats femelles à la même dose ou avec des souris [1]. Outre ces données, il existe une plausibilité biologique avec un mécanisme potentiel lié à des capacités "promotrices" des agonistes peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\gamma$  et/ou PPAR $\alpha$  sur les tumeurs de la vessie [2-3]. De plus, des propriétés inductrices de la pioglitazone (et/ou de ces métabolites) ne peuvent être exclues.

Les données disponibles chez l'homme proviennent d'une part de l'étude PROactive, et d'autre part d'études pharmaco-épidémiologiques sur la base *Kaiser Permanente North California* (KPNC). Enfin les données de la notification spontanée ont été analysées.

PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) était une étude multicentrique randomisée en double aveugle (Pioglitazone vs. placebo) chez des diabétiques de type 2 à haut risque vasculaire recrutés entre mai 2001 et avril 2002. Dans le groupe pioglitazone il y a eu 14 cas de cancer de la vessie (0,5%) contre 6 dans le groupe placebo (0,2%) pour un suivi moyen de 34,5 mois. Après étude en aveugle des 20 cas de cancer de la vessie des spécialistes oncologues ont éliminés 11 cas. Il restait 6 cas dans le groupe pioglitazone et 3 cas dans le groupe placebo diagnostiqués dans la seconde année d'exposition [4-5]. Un suivi sur une période plus longue est en cours mais les résultats n'ont pas été à ce jour publiés.

En 2003, la *Food and Drug Administration* (FDA) a demandé à la firme pharmaceutique de procéder à une étude de pharmacovigilance sur la pioglitazone pour déterminer si le traitement avec la pioglitazone augmentait le risque de cancer de la vessie. L'étude a concerné des patients atteints de diabète, âgés d'au moins 40 ans appartenant à *Kaiser Permanente Northern California* entre le 01/01/1997 et le 31/12/2002, sans diagnostic de cancer de la vessie à l'inclusion dans la cohorte. La cohorte comportait 193 099 patients diabétiques après les diverses exclusions prévues dont 30 173 exposés et 162 926 non exposés. La durée médiane d'exposition à la pioglitazone était de 3,3 ans (0,2 à 8,5 ans). Il y a eu 90 cas de cancer de la vessie chez les exposés à la pioglitazone et 791 chez les non exposés. Après ajustement sur l'âge, le sexe et les autres traitements antidiabétiques il n'existe pas d'association significative entre l'exposition à la pioglitazone et le risque de cancer de la vessie.

dans l'étude de cohorte globale (HR 1,2 [95% IC 0,9-1,5]). L'ajustement complet (âge, race, sexe, tabagisme, statut socioéconomique, profession à risque [peintre, chauffeur, coiffeur], les circonstances favorisant la détection d'un cancer de la vessie et sur la probabilité de recevoir de la pioglitazone [durée du diabète, HbA1c, insuffisance cardiaque ou rénale]) donnait le même résultat. Les investigateurs estimaient qu'il n'existait pas de différence significative entre les groupes exposés et non exposés pour le risque de cancer de la vessie. Toutefois, il existait un risque significatif accru de cancer de la vessie chez les patients ayant une exposition à la pioglitazone supérieure à 24 mois (HR 1,4 [95% IC 1,03-2,0]) et chez ceux ayant été exposés à une dose cumulée de 28 000 mg de pioglitazone (HR à 1,4 [95% IC 0,96-2,1]) [6]. Pour aucune autre localisation anatomique de cancer il n'était retrouvé, selon la même étude, une association entre exposition à la pioglitazone et des cas incidents de cancer d'autres localisations [7].

Les auteurs du rapport intermédiaire de cette étude prévue pour durer 10 ans ont conclu que l'utilisation à court terme de la pioglitazone n'était pas associée à une incidence accrue de cancer de la vessie, mais que l'utilisation de plus de 2 ans était faiblement associée à un risque accru.

L'étude a été complétée par une étude cas-témoins nichée dans la cohorte incluant les cas de cancer de la vessie détectés entre le 1er octobre 2002 et le 30 avril 2008 [6]. L'exposition à la pioglitazone était associée à une augmentation du risque de cancer d'un facteur 2,7. Cette association était similaire après ajustement sur l'ethnie, le tabagisme, les activités à haut risque, l'infection urinaire et l'HbA1c (OR=2,7 [95%IC 1,3-5,3]). Par ailleurs, l'analyse des niveaux d'exposition à la pioglitazone montrait que les patients ayant développé un cancer de la vessie étaient potentiellement ceux traités par les plus fortes doses et sur les périodes les plus longues. Aucune autre classe thérapeutique du diabète de type 2 n'était associée au risque de cancer de la vessie dans cette même étude cas-témoins. Toutefois, dans l'étude cas-témoins les taux de réponses aux interviews téléphoniques était liés au statut cas versus témoin et à l'exposition à la pioglitazone ce qui induisait une surestimation du risque lié à l'exposition à la pioglitazone. Après prise en compte de ces différences dans les taux de réponses par l'application des méthodes adaptées, les résultats de l'étude cas-témoins étaient proches de ceux de l'étude de cohorte [8].

En septembre 2010 la FDA a émis, au vu de ces résultats, une alerte et des recommandations aux professionnels de santé. ....*An increased risk of bladder cancer was observed among patients with the longest exposure to Actos, as well as in those exposed to the highest cumulative dose of Actos.*

*Recommendations : Healthcare professionals should continue to follow the recommendations in the drug label when prescribing Actos. Patients should continue taking Actos unless told otherwise by their healthcare professional. Patients who are concerned about the possible risks associated with using Actos should talk to their healthcare professional....[9]*

Piccinni et al. ont étudié au travers des notifications spontanées reçues à la FDA l'association entre l'utilisation de la pioglitazone et le cancer de la vessie. Toutes les notifications concernant les couples médicament antidiabétique et cancer de la vessie ont été analysées. Entre 2004 et 2009, 93 cas de notifications ont été reçues correspondant à 138 couples : (pioglitazone, 31 ; insuline, 29 ; metformine, 25 ; sulfamide, 13 ; exenadine, 8 ; autres 22). L'odd ratio pour la pioglitazone était de 4,30 (95%IC 2,82-6,52) [10]. Les auteurs admettent que le biais de notoriété<sup>2</sup> d'un possible effet indésirable ait pu contribuer à expliquer une partie de l'association [11]. Cependant, les auteurs ont observé une relation significative en 2004, année qui précédait la publication de l'étude PROactive [4] et la révision du « label », équivalent du résumé des caractéristiques du produit, aux Etats-Unis.

Un travail préliminaire d'évaluation des données disponibles a été entrepris par la Cnamts au dernier trimestre 2010. On estimait en France le nombre de personnes ayant utilisé de la pioglitazone à environ 105 000 en 2006, 150 000 en 2007, 177 000 en 2008, 205 000 en 2009 et 240 000 en 2010 (source échantillon généraliste des bénéficiaires-Cnamts). Par ailleurs il a été observé que les cas de cancer de vessie traités à l'hôpital pouvaient être identifiés par des actes thérapeutiques combinés aux diagnostics dans le PMSI.

En France le premier cas de notification spontanée date de 2007 et 15 cas avaient été notifiés en avril 2011.

Dans le cadre d'une demande plus globale, l'Afssaps a saisi la Cnamts le 17/01/2011 pour réaliser notamment pour la pioglitazone *une évaluation du risque à partir d'une exploitation des données françaises, en s'appuyant sur les bases de données disponibles ou sur des cohortes déjà constituées.*

Les auteurs de ce travail ont rédigé un protocole détaillé qui a été examiné et accepté par l'Afssaps le 10/03/2011. Ce rapport décrit la méthode et les résultats de l'analyse menée à partir des bases de données disponibles. L'autorisation de la Cnil

<sup>2</sup> Un biais de notoriété est un biais de sélection dans lequel un cas a une plus forte probabilité d'être signalé s'il est exposé à un facteur connu ou perçu comme pouvant être la cause de l'évènement étudié.

du rechargement par la Cnamts des bases SNIIRAM pour les années non disponibles en procédure standard a été obtenue le 4/03/2011 (annexe 2). Les rechargements des bases de données ont été effectifs à la mi-avril 2011 (annexe 3).

L'objectif principal de ce travail était de préciser, chez les personnes diabétiques traitées en France, l'existence d'un lien éventuel entre une exposition à la pioglitazone et un cancer de la vessie. Cette association éventuelle a été testée en fonction de la durée d'exposition à la pioglitazone et de la dose cumulée d'exposition.

## 2. Méthode

### Source des données :

En France, le système de protection sociale d'assurance maladie, composé de plusieurs régimes spécifiques, couvre toute la population, c'est-à-dire 65 millions d'habitants en 2010. Le régime général - Caisse d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), couvre environ 86% de la population résidant en France. La Caisse nationale d'assurance pour les salariés et les exploitants agricoles (MSA) et celle des travailleurs indépendants (RSI) représentent 5% chacune, et 12 régimes supplémentaires couvrent les 4% restants de la population. Le système d'information appelé SNIIRAM (Système national interrégimes de l'assurance maladie) contient des données exhaustives individualisées et anonymes sur tous les remboursements des dépenses de santé [12-13]. Cette information peut être chaînée avec la base de données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), qui fournit des informations médicales pour tous les patients hospitalisés, y compris les codes de diagnostic avec la CIM-10 (10ème version de la Classification internationale des maladies) [14]. La mise en œuvre du SNIIRAM a reçu l'accord de la Commission nationale informatique et liberté (CNIL).

Nous avons mené cette étude de cohorte de type exposé-non exposé en utilisant des données anonymes provenant de personnes couvertes par le régime général à l'exception des sections locales mutualistes, soit 49,7 millions de personnes. Pour ces personnes, le taux d'appariement entre les données de remboursement et la base de données d'hospitalisation était de 97% à partir de 2007 et d'environ 90% en 2006. La base de données de remboursement enregistre de manière exhaustive toutes les dépenses de soins de santé qui sont remboursées, y compris les médicaments, les soins médicaux ambulatoires et les soins infirmiers, prescrits ou exécutés par un professionnel de la santé (médecins généralistes, spécialistes, infirmières, biologistes, pharmaciens, etc.). Cette base de données médico-administratives ne renseigne pas directement sur l'indication médicale (diagnostic) de chaque remboursement, mais fournit les diagnostics sur plusieurs maladies chroniques qui sont considérées comme des maladies de longue durée graves et coûteuses ou ALD (affection de longue durée). Ces malades en ALD sont remboursés à 100% sur demande du patient ou de sa famille et du médecin traitant, après accord d'un médecin de l'assurance maladie. Les ALD sont codées selon la CIM-10. Les admissions pour séjour de courte durée ou hospitalisation de jour dans les hôpitaux publics et privés sont enregistrées et documentées dans le PMSI, en particulier les diagnostics de prise en charge qui sont codés avec la CIM-10. En outre, des groupes homogènes de malades (GHM) sont

également disponibles, afin de classer les patients dans les sous-groupes selon les procédures médicales et les diagnostics de prise en charge. Les actes médicaux importants dit classant sont renseignées dans le PMSI et codés selon la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

Le schéma général de l'étude était une cohorte rétrospective de patients traités par des antidiabétiques en 2006 et suivis jusqu'en 2009, avec la comparaison des exposés à la pioglitazone aux non exposés. Le recueil de l'exposition à la pioglitazone a été réalisé à partir des données de remboursement du SNIIRAM. La survenue d'un cancer de la vessie était déterminée à partir des données d'hospitalisation du PMSI du champ MCO (médecine, chirurgie et obstétrique).

Pour déterminer le caractère incident du cancer, étaient également prises en compte les données renseignées dans le cadre de la prise en charge au titre d'une affection de longue durée (ALD), celles concernant les maladies professionnelles, ainsi que celles du PMSI-SSR (Programme de médicalisation des systèmes d'information relatif aux soins de suite ou de réadaptation) et du PMSI-HAD (Programme de médicalisation des systèmes d'information relatif à l'hospitalisation à domicile).

#### **Définition des cas incidents de cancer de la vessie**

La classification des tumeurs de la vessie, leur prise en compte par les registres du cancer et le codage de leur comportement tumoral (bénin, incertain, intraépithélial malin, infiltrant malin) font toujours l'objet de nombreux débats [15]. Pour assurer une cohérence les données d'incidence présentées en France par les registres du cancer ne concernent que les tumeurs infiltrantes  $\geq T1$ . Les tumeurs intraépithéliales et les tumeurs superficielles classées pTa ne sont pas prises en compte [16,17]. L'ensemble des données est disponible sur le site de l'Institut de veille sanitaire [18]. Les taux d'incidence standardisés à la population mondiale sont estimés à 14,6 pour 100 000 hommes et 2,0 pour 100 000 femmes soit un sex-ratio (H/F) de 7,3.

En 2010 le nombre de nouveaux cas estimé était d'environ 10 740 (8 940 hommes et 1 800 femmes). Le nombre de décès était estimé à 4 670 (3 510 hommes et 1 160 femmes).

Les registres généraux du cancer recueillant une information exhaustive sur le cancer de la vessie ne couvraient en France entre 2006 et 2009 que 11 départements. De surcroît ces données n'étaient pas chaînables avec celles du PMSI et du SNIIRAM. Les cas incidents du cancer de la vessie ont donc été définis à partir des données d'hospitalisation du PMSI chaînées de 2005 à 2010 et du SNIIRAM.

Les admissions pour séjour de courte durée et hospitalisation de jour dans les hôpitaux publics et privés sont enregistrées et documentées dans le PMSI, en particulier les diagnostics de prise en charge qui sont codés selon la CIM-10 et les actes médicaux importants dit classant codés selon la Classification commune des actes médicaux (CCAM) [19]. La définition retenue éliminait les cancers prévalents de la vessie en excluant d'une part les patients ayant eu une hospitalisation avec un diagnostic de cancer de la vessie à compter de janvier 2005 et jusqu'au mois M+6 suivant l'entrée dans le cohorte et d'autre part ceux ayant une ALD pour cancer de la vessie dont la date de début renseignée était antérieure au mois M + 6.

Les cas incidents de cancer de la vessie ont été identifiés par les hospitalisations rapportées dans le PMSI avec un diagnostic principal ou relié de cancer de la vessie et dans le même séjour un acte chirurgical traceur lourd et/ou une instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral et/ou une chimiothérapie et/ou une radiothérapie (tableau I).

Les actes chirurgicaux sélectionnés comprenaient toutes les cystectomies<sup>3</sup> totales par laparotomie et les cystectomies partielles par laparotomie ou célioscopie (tableau II). A cet acte chirurgical devait être associé un diagnostic principal ou relié codé selon la CIM-10, sur les trois premiers caractères en C67, c'est-à-dire pour cancer de la vessie. Pour les instillations vésicales d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral, les chimiothérapies et les radiothérapies le principe était le même, toutefois pour les deux derniers cas le diagnostic de cancer de la vessie était principalement retrouvé en diagnostic relié, le diagnostic principal étant au sens des consignes de codage l'acte thérapeutique ; les principes de codages du diagnostic dans le PMSI et des tumeurs malignes figurent en annexe 1 [20]. Par ailleurs cet algorithme a été adapté pour la radiothérapie en secteur libéral qui ne fait pas l'objet d'enregistrement dans le PMSI (tableau I).

<sup>3</sup> Cystectomie : ablation de la vessie

**Tableau I : critères utilisés pour définir les cas incidents de cancer de la vessie**

<p>hospitalisation pour cancer de la vessie (séjour en Médecine-chirurgie-obstétrique [MCO] ou séance d'hospitalisation de jour)</p>	<p><b>Avant le mois m+6 d'entrée dans la cohorte :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aucune hospitalisation MCO, HAD ou SSR (à compter de janvier 2005) avec code CIM10 (sur trois caractères) égal C67 (tumeur maligne de la vessie) en position quelconque</b></li> <li>• <b>Pas d'affection de longue durée (ALD) avec code CIM10 (sur trois caractères) égal C67 (tumeur maligne de la vessie) avec date de début antérieure à date d'entrée dans l'étude.</b></li> </ul>
	<p><b>ET</b></p> <p>A partir du mois m+6 d'entrée dans la cohorte : au moins une hospitalisation MCO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avec code CIM10 (sur trois caractères) <b>C67 (tumeur maligne de la vessie)</b> en position de : <ul style="list-style-type: none"> <li>-- Diagnostic principal (DP) (1) ou</li> <li>-- Diagnostic relié (DR) (1) ou</li> <li>-- Diagnostic associé significatif (DAS), si le DP ou le DR (sur trois caractères) est égal à C77 (tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisée), C78 (tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs) ou C79 (tumeur maligne secondaire d'autres sièges)</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>ET avec</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour cette même hospitalisation : <ul style="list-style-type: none"> <li>-- Un acte CCAM spécifique (1) et/ou le code Z511 (radiothérapie) en DP et/ou le code Z510 (chimiothérapie) en DP ET/OU</li> <li>-- Entre trois mois avant cette hospitalisation et 3 mois après : Un acte CCAM de radiothérapie (paragraphe 19.01.10 de la version 23) en ville (source : SNIIRAM)</li> </ul> </li> </ul>

**Tableau II : Liste des actes de chirurgie vésicale retenus dans la Classification commune des actes médicaux (CCAM)**

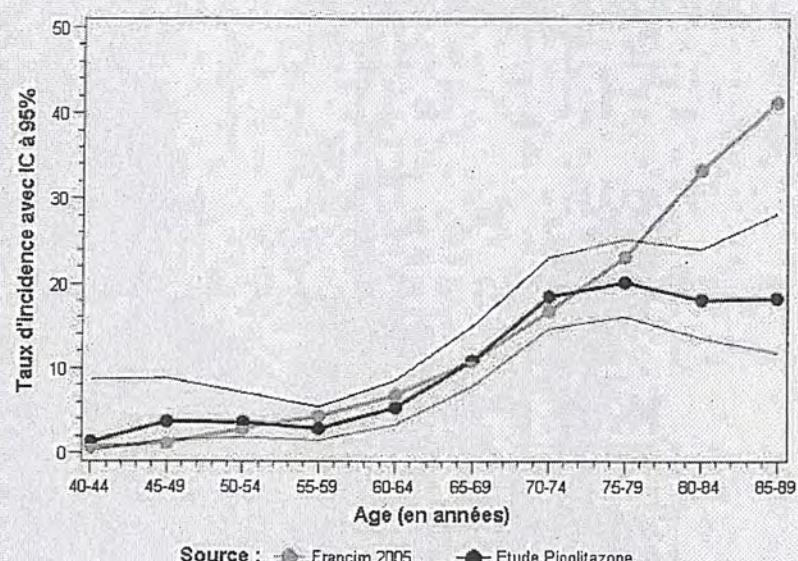
Code CCAM	Libellé CCAM
JDFA001	Cystectomie totale avec urétérostomie cutanée, par laparotomie
JDFA003	Cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transintestinale par anse détubulée continentale, par laparotomie
JDFA004	Cystectomie supratrigonale avec entérocystoplastie détubulée d'agrandissement, par laparotomie
JDFA005	Cystectomie totale, par laparotomie
JDFA006	Cystectomie totale avec anastomose urétérocolique et confection d'un réservoir détubulé rectosigmoïdien ou iléo-recto-sigmoïdien, par laparotomie
JDFA008	Cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transintestinale par anse non détubulée, par laparotomie
JDFA009	Cystectomie totale avec anastomose urétérocolique directe, par laparotomie
JDFA011	Cystectomie partielle, par laparotomie
JDFA014	Cystectomie partielle avec implantation de matériel pour irradiation interstitielle de la vessie, par laparotomie
JDFA015	Cystectomie supratrigonale avec entérocystoplastie détubulée d'agrandissement et réimplantation urétérovésicale, par laparotomie
JDFA016	Cystectomie totale avec entérocystoplastie de remplacement [néovessie] orthotopique par anse détubulée, par laparotomie
JDFA017	Cystectomie partielle avec réimplantation urétérovésicale, par laparotomie
JDFA019	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec anastomose urétérocolique directe, par laparotomie
JDFA020	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transintestinale par anse détubulée continentale, par laparotomie
JDFA021	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec entérocystoplastie de remplacement [néovessie] orthotopique par anse détubulée, par laparotomie
JDFA022	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec anastomose urétérocolique et confection d'un réservoir détubulé rectosigmoïdien ou iléo-recto-sigmoïdien, par laparotomie
JDFA023	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec urétérostomie cutanée, par laparotomie
JDFA024	Vésiculo-prostato-cystectomie totale, par laparotomie
JDFA025	Vésiculo-prostato-cystectomie totale avec urétérostomie cutanée transintestinale par anse non détubulée, par laparotomie
JDFC023	Cystectomie partielle, par coelioscopie

Avec cet algorithme le ratio H/F était de 7,4 soit très proche de celui des registres du cancer publié par l'InVS (7,3) [16].

La comparaison des taux d'incidence par classe d'âge et par sexe montrait une grande proximité entre nos données d'incidence et celles rapportées par les registres. Toutefois à partir de 80 ans les courbes divergeaient de façon importante, probablement parce qu'à cet âge tous les cancers ne sont pas traités ou du moins peuvent ne pas être traités par une thérapeutique aussi lourde. Nous avons donc choisi de façon pragmatique de limiter notre étude aux classes d'âges 40-79 ans.

**Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)  
(par 100 000 personnes-années)**

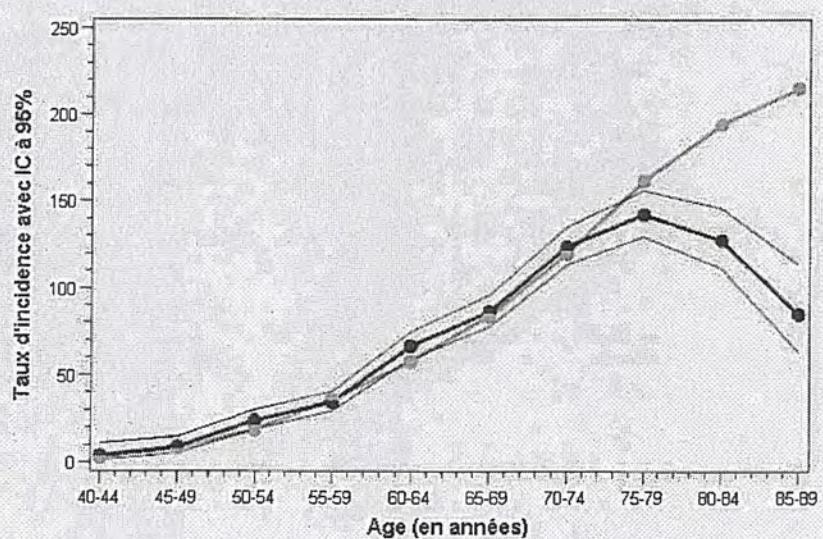
Sexe=Femmes



Source : Francim 2005 — Etude Pioglitazone

**Taux d'incidence de cancer de la vessie (diagnostic+acte)  
(par 100 000 personnes-années)**

Sexe=Hommes



Source : Francim 2005 — Etude Pioglitazone

Figure 1 présentant les taux d'incidence de cancer de la vessie par âge et par sexe : données registres Francim et critères étude pioglitazone

Une autre définition plus large du cancer de la vessie a été explorée. Elle consistait à retenir toutes les personnes avec un cas incident d'hospitalisation avec un diagnostic principal ou relié de cancer de la vessie. Ce critère plus large avait pour conséquence de retenir les actes de résections endoscopiques de lésions vésicales (liste ci-dessous) avec le diagnostic de cancer de la vessie.

- JDNE001 Destruction de lésion de la vessie, par endoscopie
- JDFE002 Résection de 1 à 3 tumeurs de la vessie, par endoscopie
- JDFE001 Résection de 4 tumeurs de la vessie ou plus, par endoscopie
- JDFC001 Exérèse de diverticule de la vessie, par cœlioscopie
- JDFA002 Exérèse de diverticule de la vessie, par laparotomie

La définition « large » montrait une incidence multipliée par 2,9 par rapport à la définition retenue.

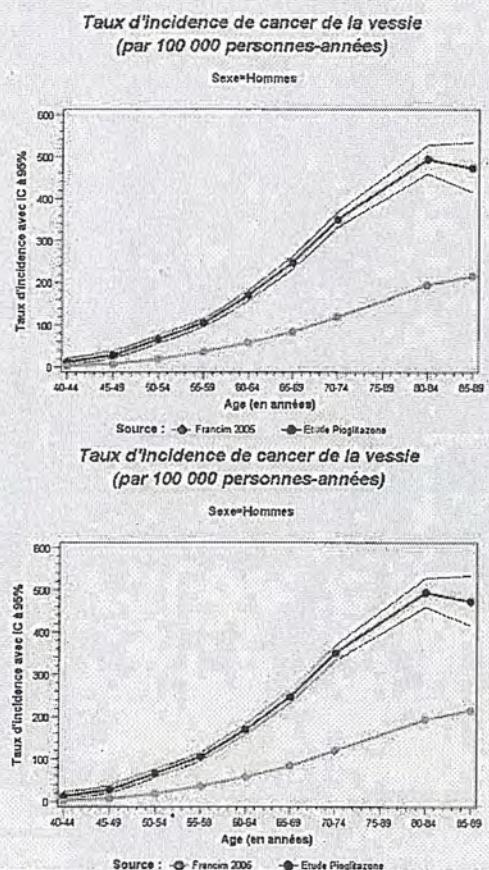


Figure 2 présentant les taux d'incidence de cancer de la vessie par âge et par sexe : données registres Francim et critères « larges » étude pioglitazone

**Les personnes éligibles** pour cette étude de cohorte répondaient simultanément aux critères suivants :

- 1) être âgés de 40 à 79 ans au 31 décembre 2006 ;
- 2) être affiliées au régime général de l'assurance maladie (hors sections locales mutualistes) ;
- 3) être diabétique, ce qui a été défini par la délivrance d'au moins un médicament antidiabétique en 2006 (pioglitazone, autres glitazones, metformine, sulfamides, autres antidiabétiques oraux et/ou insuline) c'est-à-dire toute la classe ATC A10 (à l'exception du benfluorex majoritairement utilisé hors AMM pour des patients non diabétiques).

La date de la première délivrance d'un médicament antidiabétique en 2006 marque l'entrée du patient dans l'étude.

**Critères d'exclusion** de la cohorte : les patients pour lesquels un cancer de la vessie a été détecté avant l'entrée dans l'étude ou dans les 6 mois qui suivent et les patients en maladie professionnelle pour cancer de la vessie.

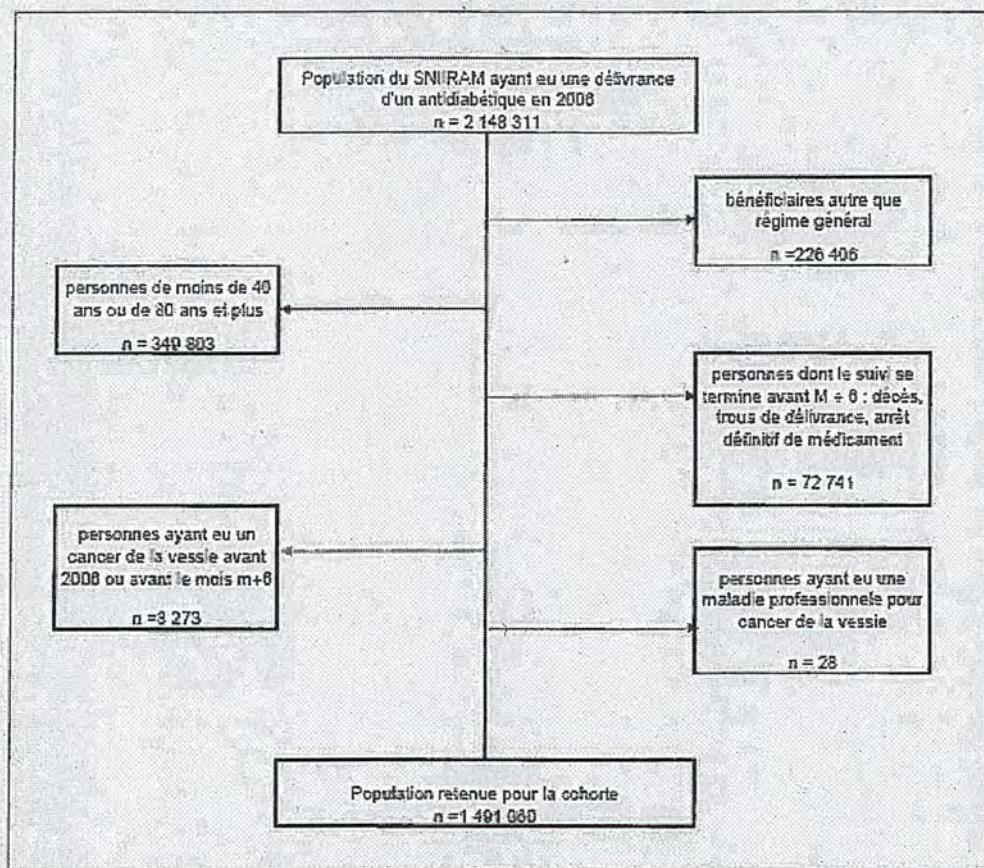


figure 2 : Schéma de la constitution de la cohorte

### Définition de l'exposition

L'exposition à la pioglitazone est décrite comme suit : au moins deux délivrances au cours d'une période de 6 mois entre 2006 et 2009. L'exposition a été codée comme une variable unidirectionnelle dépendante du temps : un patient est considéré comme exposé à partir du 4<sup>ème</sup> mois calendaire après la première délivrance et jusqu'à la fin du suivi.

**Tableau III : critères utilisés pour l'inclusion des personnes dans la cohorte de diabétiques et pour définir l'exposition à la pioglitazone**

patients de la cohorte	- au moins une date de remboursement en 2006 de médicaments antidiabétiques (classe ATC A10 à l'exception du benfluorex) - âge supérieur ou égal à 40 ans et inférieur à 80 ans au 31/12/2006
exposés	- au moins deux remboursements de pioglitazone en 6 mois entre 2006 et 2009 cip 3556324 ACTOS 15MG CPR boite de 28 cip 3556353 ACTOS 30MG CPR boite de 28 cip 3716880 ACTOS 15MG CPR boite de 84 cip 3716911 ACTOS 30MG CPR boite de 84 cip 3773837 COMPETACT 15MG/850MG CPR boite de 60 cip 3773889 COMPETACT 15 MG/850 MG CPR boite de 180
non exposés	- Pas plus d'un remboursement de pioglitazone dans une période de 6 mois consécutifs entre 2006 et 2009

L'exposition à chacune des autres classes de médicaments antidiabétiques en 2006 (rosiglitazone, metformine, sulfamides, autres antidiabétiques oraux et insuline) est définie de la même façon.

La période de suivi des patients se termine par le premier des évènements suivants : 1) enregistrement d'un cancer de la vessie ; 2) le décès du patient ; 3) plus de 4 mois calendaires consécutifs sans aucun médicaments remboursés - tous médicaments confondus<sup>4</sup> ; 4) fin de suivi de l'étude au 31 décembre 2009.

Les durées d'exposition et les doses cumulées étaient présentées et calculées selon les mêmes intervalles que dans l'étude menée sur *la Kaiser Permanente Northern California* [6].

Les facteurs de confusion potentiels recueillis étaient l'âge par tranche quinquennale, le sexe et la prescription d'autres antidiabétiques.

<sup>4</sup> fin de suivi dans ce cas au deuxième mois calendaire après le dernier remboursement.

Par ailleurs, l'exposition au tabac n'étant pas directement mesurable dans les bases de données, la comparabilité des groupes pour ce facteur a été mesurée :

1. par la comparaison des taux d'incidence dans les deux groupes exposés et non-exposés de l'incidence du cancer du poumon et des cancers ORL qui constituent des marqueurs de l'imprégnation tabagique de chaque groupe
2. par un indicateur prenant en compte la consommation de médicaments de la bronchopathie chronique obstructive en 2006 et/ou une hospitalisation avec un codage de tabagisme. Pour la consommation médicamenteuse on retenait au moins trois dates de délivrance différentes en 2006 de Combivent® ou de Spiriva® dont les indications sont *traitement bronchodilatateur continu destiné à soulager les symptômes des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*. Pour les hospitalisations les codes CIM10 spécifiques enregistrés dans le PMSI entre 2006 étaient pris en compte (tableau IV).

**Tableaux IV: Critère pour définir l'indicateur de tabagisme**

Spécialités pharmaceutiques traitant la bronchopathie chronique obstructive (BPCO)	cip 3382568 COMBIVENT 100 MCG/20 MCG/DOSE SUSP INHAL 200 DOSES cip 3819203 SPIRIVA RESPIMAT 2,5 MCG/DOSE SOL INHAL 60 DOSES cip 3686920 SPIRIVA 18 MCG PDRE INHAL EN GELULE 30
Code CIM 10 lié au tabac	F17 (sur 3 caractères) - Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de tabac ; Z71.6 - Conseil pour tabagisme ; Z72.0 - Difficultés liées à l'usage du tabac (sans abus).

3. De plus la situation sociale est un déterminant de cancer, le taux de couverture à la couverture malade universelle complémentaire (CMUc) chez les personnes de moins de 60 ans a été comparé entre les groupes. D'ailleurs les ALD liées à la consommation tabagique sont plus fréquentes chez les personnes titulaire de la CMUc [21].

### Analyse statistique

Au niveau des analyses statistiques, les méthodes suivantes ont été utilisées :

Pour la comparaison des caractéristiques des patients exposés à la pioglitazone vs. non exposé : test de chi2 pour les variables discrètes et test de Wilcoxon pour les variables continues.

Pour le lien entre l'exposition à la pioglitazone et le cancer de la vessie, modèle de Cox ajusté sur les facteurs de confusion potentiels recueillis : l'âge, le sexe, les autres traitements antidiabétiques. L'exposition à la pioglitazone et aux autres traitements ont été intégrées au modèle comme variables dépendantes du temps.

Ces mêmes analyses ont été réalisées pour cinq autres types de cancer, cancer du poumon, cancer ORL, cancer colorectal, sein chez la femme et rein.

Les données extraites ont été mises à la disposition de statisticiens salariés de la CNAMTS habilités au profil dit « autorité médicale » (accès aux données dites « médicales » et autorisation pour le croisement des données dites « sensibles » - profil 30). Les données ont été traitées à la CNAMTS dans un environnement sécurisé (postes locaux sécurisés avec une carte d'accès et un mot de passe).

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS.

L'utilisation du SNIIRAM par les agents habilités de la Cnamts a fait l'objet d'un avis favorable de la Cnil en novembre 2001 et d'un arrêté ministériel du 11 avril 2002 relatif à sa mise en œuvre. En octobre 2007, un second arrêté a permis l'utilisation de la variable décès avec la date exacte issue des données de statut vital de l'Insee et de la Caisse nationale de l'assurance vieillesse. L'autorisation de la Cnil du rechargement par la Cnamts des bases SNIIRAM pour les années 2006 à 2010 a été obtenue le 4/3/2011 (annexe 2).

A titre d'analyse de sensibilité deux analyses complémentaires ont été réalisées :

- Cohorte avec l'utilisation d'une définition plus large du cancer de la vessie<sup>5</sup> ;
- Cohorte et analyse basées sur les méthodes de l'étude de Lewis (KPNC) : inclusion des plus de 80 ans avec les définitions KPNC sur la date de début de l'exposition.

<sup>5</sup> La définition large utilisée prend en compte tous les séjours et hospitalisations de jour avec un diagnostic de cancer de la vessie. Par rapport à la définition (acte + diagnostic) plus spécifique mais plus réductrice en nombre de cas incidents cette deuxième définition intègre *de facto* tous les actes dont les résections de tumeurs de la vessie, par endoscopie et la destruction de lésion de la vessie par endoscopie (JDFE001, JDFE001, JDNE001, JDFC001, JDFA002).

### 3. Résultats

#### 3.1. Description de la population de la cohorte

L'étude portait sur 1 491 060 diabétiques affiliés au régime général et âgés de 40 à 79 ans dont 155 535 exposés à la pioglitazone.

Les patients utilisateurs de pioglitazone avaient la même proportion d'hommes que les non utilisateurs (53,8% vs. 53,4%). L'âge moyen des exposés était plus jeune : 61,5 ans contre 63,4 ans pour les non-exposés. Ainsi les moins de 70 ans représentaient 75,6% vs. 67,1% des non exposés (tableau V).

Les utilisateurs de pioglitazone avaient plus souvent consommé simultanément et/ou successivement de la metformine (82,7% vs. 68,2%), des sulfamides hypoglycémiants (72,2% vs. 55,5%) mais moins souvent de l'insuline (19,2% vs. 27,6%).

Chez les patients qui avaient utilisé de la pioglitazone, la durée médiane de suivi entre le début d'exposition et la fin du suivi dans l'enquête était de 29 mois. La durée médiane du traitement<sup>6</sup> par pioglitazone était de 23 mois à partir de janvier 2006. Cependant 25% des exposés étaient déjà utilisateurs de pioglitazone en janvier 2006. Les données d'exposition sont décrites dans le tableau VI.

#### 3.2. Association entre exposition à la pioglitazone et cancer de la vessie

Le groupe exposé à la pioglitazone comprenait 155 535 personnes diabétiques et le groupe non exposé 1 335 525 personnes diabétiques. A la fin du suivi il y avait 175 cas incidents de cancer de la vessie dans le groupe exposé à la pioglitazone et 1 841 dans le groupe non-exposés.

Après ajustement sur l'âge, le sexe et les autres traitements antidiabétiques l'utilisation de la pioglitazone était significativement associée à l'incidence du cancer de la vessie (HR 1,22 [IC95% 1,05-1,43]). Il existait une relation dose-effet avec un risque significatif pour une durée de traitement de 12 à 23 mois (HR ajusté 1,34

<sup>6</sup> Dernière date de délivrance – première date de délivrance (à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2006) + 30 jours

[IC95% 1,02-1,75]) et celle supérieure ou égale à 24 mois [HR ajusté 1,36 [IC95% 1,04-1,79]). Le risque était augmenté de 75% pour des doses cumulées supérieures ou égales à 28 000 mg (HR 1,75 [IC95% 1,22-2,50]) (tableau VII).

L'analyse par sexe retrouvait une association significative entre pioglitazone et cancer de la vessie chez les hommes (HR 1,28 [IC95% 1,09-1,51]) avec une relation dose-effet : durée supérieure ou égale à 24 mois [HR ajusté 1,44 [IC95% 1,09-1,91]) et dose cumulée supérieure ou égale à 28 000 mg (HR ajusté 1,88 [IC95% 1,30-2,71]).

Cette association n'était pas retrouvée chez les femmes pour lesquelles il n'y avait que 13 cas incidents de cancer de la vessie chez les exposées et 213 chez les non exposées.

Les analyses complémentaires basées sur une définition plus large du cancer de la vessie qui intégrait les résections endoscopiques de tumeur retrouvaient une association significative avec un HR ajusté de 1,13 [IC95% 1,03-1,25]) et une relation dose-effet pour une durée de traitement de supérieure ou égale à 24 mois [HR ajusté 1,23 [IC95% 1,03-1,47]) et pour des doses cumulées  $\geq$  28 000 mg (HR ajusté 1,44 [IC95% 1,13-1,84]).

### 3.3. Association entre exposition à la pioglitazone, tabac, CMUc et autres cancers

Le « risque » relatif de répondre au critère tabagisme chez les patients exposés à la pioglitazone comparés aux non-exposés était de 0,79 (IC à 95% : 0,76-0,82). Après ajustement sur l'âge et le sexe (selon la méthode de Mantel-Haenszel), ce risque relatif restait inchangé 0,79 (IC à 95% : 0,76-0,82 ; valeur P < 0,0001).

Un élément complémentaire était la mesure du risque de cancer du poumon et ORL dans le groupe pioglitazone (HR ajustés respectivement de 0,94 [IC95% 0,87-1,02] et 0,85 [IC95% 0,73-0,99]) (tableau VIII).

Avant 60 ans la proportion de patients couverts par la couverture mutuelle universelle complémentaire (CMUc) de la population sous glitazone était inférieure à celle de la population sans glitazone (12,9 vs 15,0%).

Il n'existait pas d'association significative entre l'exposition à la pioglitazone et les cancers colorectaux, du sein chez la femme et du rein (tableau IX).

#### 4. Discussion

Nous avons décrit les résultats d'une étude de cohorte menée à la demande de l'Afssaps en réponse à des signalements et une étude épidémiologique sur la *Kaiser Permanente Northern California* [6] qui avaient conduit à envisager un lien entre une exposition prolongée à la pioglitazone et une augmentation du risque de cancer de la vessie. Cette cohorte de 1,5 million de personnes diabétiques suivies entre 2006 et 2009 a montré que l'utilisation de la pioglitazone était associée de façon statistiquement significative à une augmentation du risque de cancer de la vessie (HR 1,22 [IC95% 1,05-1,43]). Ce risque était plus élevé pour des doses cumulées plus importantes de pioglitazone (HR ajusté pour des doses  $\geq 28\ 000$  mg 1,75 [IC95% 1,22-2,50]) et des utilisations de plus longues (HR ajusté pour une durée supérieure ou égale à 24 mois 1,36 [IC95% 1,04-1,79]). L'effet était plus marqué chez l'homme et n'était pas observé chez la femme. A titre d'analyse de sensibilité ont été réalisés deux autres types d'analyses qui montraient des résultats sensiblement comparables.

Une des forces de notre étude est d'avoir utilisé deux bases exhaustives, totalement indépendantes en termes de collecte de données. La recherche d'une possible augmentation du risque de survenue de cancer de la vessie chez les patients diabétiques utilisateurs de pioglitazone a ainsi été effectuée en utilisant à la fois les diagnostics d'hospitalisation et les données de remboursement. L'information sur le remboursement des médicaments est collectée régulièrement et de manière exhaustive par la télétransmission des pharmaciens d'officine à travers le réseau national de l'assurance maladie. La collecte des données sur les hospitalisations dans la base du PMSI est aussi régulièrement réalisée par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) puisque chaque médecin hospitalier en France est tenu de compléter les résumés de sortie standardisés incluant les diagnostics de prise en charge et les principaux actes médicaux qui ont été réalisés [19,20]. Le chaînage *a posteriori* entre ces deux bases de données (indépendantes en terme de collecte de données) contribue, en principe, à rendre impossible un biais d'observation différentiel sur les diagnostics de prise en charge hospitalière de cancer de la vessie selon le statut d'exposition à la pioglitazone prescrite et délivrée en médecine ambulatoire.

Un autre point est la disponibilité systématique des données sur les médicaments remboursés ; les produits antidiabétiques sont en effet tous remboursables par l'assurance maladie et il n'existe pas de spécialité pharmaceutique en automédication ayant l'AMM pour le diabète. La transmission informatique et systématique de l'information évite ainsi les biais de mémorisation des patients, même s'il existe pour les antidiabétiques une très bonne concordance entre les

données déclaratives auprès des patients et les données de remboursement de l'assurance maladie avec un kappa mesuré à 0,93 [22].

En demandant aux patients « exposés » de remplir le critère de deux délivrances de pioglitazone dans un délai de six mois nous avons minimisé les erreurs de classement des patients exposés et non exposés. Les personnes qui ont eu seulement une délivrance de pioglitazone ( $n = 15\ 756$ ) n'ont pas été classées comme exposées. Il est d'ailleurs probable que dans cette situation des patients n'aient pas consommé la totalité du conditionnement délivré (effet indésirable précoce ou autre raison d'abandon du traitement), voire qu'il y ait eu une erreur ponctuelle d'attribution de bénéficiaire. Les personnes qui ont eu plusieurs prescriptions de pioglitazone mais à aucun moment incluses dans une période de 6 mois consécutifs ( $n = 4\ 746$ ) n'ont pas été classées comme exposées selon la définition retenue de l'exposition. Certains de ces patients ont pu être exposés effectivement à la pioglitazone. Toutefois cette erreur de classement est peu susceptible d'être importante étant donné la faible consommation qui serait difficilement susceptible de modifier le risque de cancer. En outre, parce que ces personnes représentaient une faible proportion (3,1%) de celles qui ont remplis les conditions d'exposition et une proportion infime (0,4%) de la population classée comme non exposée, l'impact potentiel sur l'estimation de l'association est très limité. Enfin les grands conditionnements de pioglitazone qui contiennent environ trois mois de traitement ont eu un impact marginal sur le nombre de délivrances en 6 mois car ils n'ont été commercialisés qu'en décembre 2009.

Cette étude menée sur 1,5 million de patients dont près de 160 000 exposés à la pioglitazone avec une suivi médian de 29 mois donne des résultats convergents avec celle menée sur la KPNC qui portait sur 193 000 patients dont 30 000 exposés à la pioglitazone (suivi médian de 3,3 ans). Une augmentation du risque similaire est retrouvée (HR 1,22 [IC95% 1,05-1,43]) vs. (HR 1,2 [95% IC 0,9-1,5]) dans l'étude de Lewis. Il existait dans chaque étude un effet-dose dont l'amplitude était comparable : après 2 ans d'exposition pour notre étude HR 1,36 [IC95% 1,04-1,79] vs pour (HR 1,4 [95% IC 1,03-2,0]). Cette proximité des résultats entre deux études menées sur des bases de données de populations différentes, avec des systèmes de santé et des pays distincts pourrait être un argument important pour conforter les résultats déjà observés.

Deux autres éléments renforcent la plausibilité en faveur d'une association spécifique entre pioglitazone et cancer de la vessie : tout d'abord aucun des autres antidiabétiques oraux n'était associé à un risque accru de cancer de la vessie et deuxièmement la pioglitazone n'était pas liée à une augmentation du risque pour d'autres localisations cancéreuses. Dans la plupart des analyses menées l'insuline

semblait associée à une augmentation du risque de cancer (à l'exception du cancer du sein). Ceci est rapporté dans la littérature [23-26]. Toutefois nous devons souligner que notre étude observationnelle a été spécifiquement conçue pour mesurer le risque de la pioglitazone par rapport au cancer de la vessie et que les interprétations de résultats concernant d'autres antidiabétiques (oraux ou insuline) ou d'autres cancers doivent être formulées avec beaucoup de réserve.

Cependant, notre étude présentait un certain nombre de limites.

Une des plus importantes est l'absence d'ajustement sur le tabagisme connu pour être le principal facteur de risque de cancer de la vessie après l'âge et le sexe masculin [27,28]. La notion de tabagisme ancien ou actuel n'est pas connue dans les bases de l'assurance maladie. Plusieurs arguments semblent néanmoins pouvoir répondre à cette limite. Tout d'abord les résultats rapportés par Lewis sur la KPNC sont identiques avec un ajustement limité à l'âge et au sexe ou après un ajustement complet qui prend en compte notamment le tabagisme. Deuxièmement nous avons, avec un indicateur, observé une moindre exposition au tabagisme de la population exposée à la pioglitazone, ce qui est concordant avec l'incidence des cancers du poumon et des cancers ORL que nous avons observés chez les patients exposés, mais aussi une population moins socialement défavorisée. Ainsi, l'influence du tabagisme ne pourrait qu'avoir entraîné une sous-estimation de la relation entre pioglitazone et cancer de la vessie.

Un point concerne l'absence d'ajustement sur l'ancienneté du diabète, facteur qui pourrait possiblement être discuté comme facteur de risque de cancer de la vessie. Un ajustement sur l'exposition à l'insuline et sur le nombre de classes thérapeutiques (mono, bi, trithérapie) à l'entrée dans la cohorte ne modifiait pas les résultats des HR calculés (données non présentées). De surcroît les exposés à la pioglitazone étaient plus jeunes de presque deux ans en moyenne à l'entrée dans la cohorte et ils avaient moins souvent de l'insuline. Ces deux faits ne plaident pas en faveur d'une ancienneté plus importante du diabète chez les exposés à la pioglitazone.

Une autre limite de notre étude est le critère utilisé pour définir les cas incidents de cancer de la vessie qui n'était pas, comme classiquement, le résultat de l'analyse anatomopathologique. Il reposait sur la combinaison de deux critères recherchés dans le PMSI : le premier critère est le codage par le médecin hospitalier du diagnostic d'un cancer de la vessie rapporté dans le PMSI. Ce codage doit intervenir, postérieurement au résultat anatomopathologique, si celui-ci n'est pas connu à la sortie de l'hôpital [19,20]. A ce premier critère s'ajoutait un deuxième critère au cours du même séjour hospitalier ou d'une séance d'hôpital de jour : un acte thérapeutique tarifant et en lien avec un diagnostic de cancer de la vessie. Seuls les

actes « lourds » ont été retenus : cystectomie totale ou partielle, chimiothérapie, radiothérapie et instillation vésicale d'agent pharmacologique par cathétérisme urétral. Il en résulte probablement une sélection des cancers de la vessie plus évolués ou traités de façon plus agressive. Nous retrouvons des taux d'incidence très proches de ceux rapportés par les registres dans chaque sexe jusqu'à l'âge de 80 ans. Toutefois il existait dans nos données une probable sous-estimation. En effet plusieurs études rapportent une faible augmentation du risque de cancer en général [26] dans la population de diabétiques et de cancer de la vessie en particulier. La méta-analyse de Larson *et al.*, a rapporté à partir de 16 études une augmentation du risque de cancer de la vessie (RR=1,24 95%CI 1,08-1,42) en comparant les diabétiques de type 2 aux non diabétiques [29]. Très récemment un groupe d'auteurs a étudié les causes spécifiques de décès des diabétiques. Le risque de décès par cancer de la vessie des diabétiques était estimé à 1,40 (1,01-1,96) [30]. Ces éléments seraient en faveur d'une sous-estimation du nombre de cas de cancer de vessie retrouvés à partir de notre étude. Mais cette sous-estimation, en raison du mode de recueil de l'information, concerne les exposés comme les non-exposés. Nous constatons d'ailleurs que l'analyse sur des critères plus larges, qui intègre les résections endoscopiques, retrouve la même association significative entre exposition et risque de cancer de la vessie, ce qui constitue un argument en faveur de la robustesse de nos résultats.

L'utilisation du PMSI dans les études observationnelles de pharmaco-épidémiologie constitue une approche prometteuse pour mesurer les risques relatifs et absolus d'une pathologie entraînant un recours à l'hospitalisation et susceptible de constituer un effet indésirable grave [31,32]. Cette démarche nécessitera à l'avenir tout comme en épidémiologie [33,34] des travaux contributifs de validation des algorithmes utilisant de façon combinée des codes de diagnostic de maladie, des codes d'actes et des données en dehors du champ du PMSI. Soulignons toutefois que pour les études de pharmaco-épidémiologie l'utilisation du PMSI semble être moins source de biais dans la mesure où exposés et non-exposés bénéficient des mêmes procédures de codage hospitalier.

**5. Conclusion :**

L'analyse de cette cohorte de 1,5 million de patients diabétiques suivis en France entre 2006 et 2009 conforte l'hypothèse de l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie. Les résultats observés sur une population plus importante sont similaires à ceux obtenus sur la cohorte de la *Kaiser Permanente Northern California*. Ces données sur la pioglitazone, traitement du diabète destiné à être prescrit sur de longues périodes, sont à interpréter par les experts des autorités sanitaires de régulation [35,37] dans le cadre de l'évaluation du rapport bénéfices-risques de la pioglitazone.

**Tableau V : Caractéristiques des patients de la cohorte (âge, sexe et exposition aux classes d'antidiabétiques)**

Caractéristiques	Ensemble	Non- Exposés Pioglitazone		Exposés Pioglitazone	
		%		%	
Population totale	1 491 060	1 335 525		155 535	
Femmes	694 474	622 694	46,6%	71 780	46,2%
Hommes	796 586	712 831	53,4%	83 755	53,8%
40 à 44 ans	55 903	49 789	3,7%	6 114	3,9%
45 à 49 ans	94 472	82 593	6,2%	11 879	7,6%
50 à 54 ans	158 419	137 813	10,3%	20 606	13,2%
55 à 59 ans	237 091	207 912	15,6%	29 179	18,8%
60 à 64 ans	237 327	210 837	15,8%	26 490	17,0%
65 à 69 ans	230 578	207 344	15,5%	23 234	14,9%
70 à 74 ans	254 631	232 172	17,4%	22 459	14,4%
75 à 79 ans	222 639	207 065	15,5%	15 574	10,0%
Exposition Pioglitazone	155 535			155 535	100,0%
Exposition Rosiglitazone	153 334	126 876	9,5%	26 458	17,0%
Exposition Metformine	1 039 844	911 143	68,2%	128 701	82,7%
Exposition Sulfamides	853 605	741 380	55,5%	112 225	72,2%
Exposition autres antidiabétiques oraux	440 633	371 447	27,8%	69 186	44,5%
Exposition Insuline	398 835	368 913	27,6%	29 922	19,2%

**Tableau VI : effectifs des patients exposés à la pioglitazone par dose cumulée et par durée d'exposition**

Caractéristiques	effectif	%
<i>Dose cumulée en fin de suivi (1)</i>		
< 10 500 mg	66 332	44,4%
10 500 à 28 000 mg	54 956	34,3%
≥ 28 000 mg	34 247	21,2%
<i>durée d'exposition (1)</i>		
< 360 jours	58 756	37,8%
360 à 720 jours	36 482	23,5%
≥ 720 jours	60 297	38,8%

(1) après le 1<sup>er</sup> janvier 2006

Tableau VII. Risque de cancer de la vessie [définition avec actes et diagnostic] chez les patients diabétiques de 40-79 ans selon l'exposition à la pioglitazone. Cohorte de 2006 et suivi jusqu'à la fin 2009. Données Cnamts.

		Ensemble				Hommes				Femmes			
		HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P			
Nb patients dans l'étude		1 491 060				796 586				694 474			
Nb cas incidents		2 016				1 790				226			
Modèle 1	Homme	7,65	6,66	8,79	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,41	0,10	2,39	0,68	8,40	0,17	2,98	0,35	25,49	0,32
	50 à 54 ans	5,70	2,08	15,60	0,00	6,64	2,09	21,13	0,00	2,90	0,36	23,15	0,32
	55 à 59 ans	7,89	2,93	21,28	0,00	9,65	3,08	30,25	0,00	2,30	0,29	18,11	0,43
	60 à 64 ans	15,34	5,72	41,13	0,00	18,82	8,04	58,67	0,00	4,31	0,57	32,37	0,16
	65 à 69 ans	20,61	7,70	55,19	0,00	24,57	7,89	76,50	0,00	8,69	1,19	63,35	0,03
	70 à 74 ans	30,37	11,36	81,17	0,00	35,54	11,43	110,49	0,00	14,74	2,05	105,93	0,01
	75 à 79 ans	35,08	13,12	93,80	0,00	41,32	13,28	128,53	0,00	16,02	2,23	115,14	0,01
	Exposition Pioglitazone	1,22	1,05	1,43	0,01	1,28	1,09	1,51	0,00	0,78	0,44	1,37	0,39
	Exposition Rosiglitazone	1,08	0,92	1,26	0,35	1,10	0,93	1,30	0,25	0,89	0,53	1,49	0,66
	Exposition Metformine	1,03	0,93	1,13	0,60	1,03	0,93	1,14	0,58	0,99	0,75	1,31	0,96
	Exposition Sulfamides	0,92	0,84	1,01	0,08	0,91	0,83	1,01	0,06	0,99	0,76	1,30	0,95
Modèle 2	Exposition Autre antidiabétiques oraux	1,00	0,90	1,11	0,93	0,95	0,85	1,07	0,40	1,36	1,02	1,81	0,04
	Exposition Insuline	1,08	0,97	1,21	0,15	1,08	0,96	1,21	0,20	1,10	0,81	1,50	0,53
	Homme	7,64	6,65	8,78	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,41	0,10	2,39	0,68	8,39	0,17	2,98	0,35	25,50	0,32
	50 à 54 ans	5,70	2,08	15,59	0,00	6,64	2,09	21,12	0,00	2,90	0,36	23,16	0,32
	55 à 59 ans	7,88	2,92	21,26	0,00	9,64	3,08	30,22	0,00	2,30	0,29	18,11	0,43
	60 à 64 ans	15,33	5,72	41,09	0,00	18,80	6,03	58,60	0,00	4,31	0,57	32,38	0,16
	65 à 69 ans	20,60	7,70	55,17	0,00	24,56	7,89	76,46	0,00	8,69	1,19	63,36	0,03
	70 à 74 ans	30,36	11,36	81,16	0,00	35,53	11,43	110,47	0,00	14,74	2,05	105,94	0,01
	75 à 79 ans	35,08	13,12	93,81	0,00	41,33	13,29	128,55	0,00	16,02	2,23	115,14	0,01
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone < 10 500 mg	1,12	0,89	1,40	0,34	1,17	0,92	1,48	0,21	0,77	0,36	1,65	0,51
	Exp Pioglitazone 10 500 à 28 000 mg	1,20	0,93	1,53	0,16	1,24	0,96	1,60	0,10	0,84	0,35	2,06	0,71
	Exp Pioglitazone ≥ 28 000 mg	1,75	1,22	2,50	0,00	1,88	1,30	2,71	0,00	0,57	0,08	4,11	0,58
Modèle 3	Exposition Rosiglitazone	1,09	0,93	1,27	0,30	1,11	0,94	1,31	0,21	0,89	0,53	1,49	0,66
	Exposition Metformine	1,03	0,93	1,13	0,56	1,03	0,93	1,14	0,54	0,99	0,75	1,31	0,96
	Exposition Sulfamides	0,92	0,84	1,01	0,09	0,92	0,83	1,01	0,07	0,99	0,76	1,30	0,95
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	1,00	0,90	1,11	0,95	0,95	0,85	1,07	0,41	1,36	1,02	1,81	0,04
	Exposition Insuline	1,09	0,98	1,22	0,13	1,09	0,97	1,22	0,17	1,10	0,81	1,50	0,53
	Homme	7,64	6,65	8,78	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,41	0,10	2,39	0,68	8,39	0,17	2,98	0,35	25,50	0,32
	50 à 54 ans	5,70	2,08	15,59	0,00	6,64	2,09	21,12	0,00	2,90	0,36	23,16	0,32
	55 à 59 ans	7,88	2,92	21,26	0,00	9,64	3,08	30,22	0,00	2,30	0,29	18,11	0,43
	60 à 64 ans	15,33	5,72	41,09	0,00	18,80	6,03	58,60	0,00	4,31	0,57	32,38	0,16
	65 à 69 ans	20,60	7,69	55,15	0,00	24,55	7,88	76,43	0,00	8,69	1,19	63,36	0,03
	70 à 74 ans	30,35	11,36	81,12	0,00	35,51	11,42	110,42	0,00	14,74	2,05	105,95	0,01
	75 à 79 ans	35,07	13,11	93,77	0,00	41,30	13,28	128,48	0,00	16,02	2,23	115,15	0,01
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone (durée < 360 jours)	1,05	0,82	1,36	0,68	1,10	0,84	1,43	0,49	0,76	0,34	1,72	0,51
	Exp Pioglitazone (durée ≥ 360 à 719 jours)	1,34	1,02	1,75	0,03	1,39	1,06	1,84	0,02	0,87	0,32	2,35	0,79
	Exp Pioglitazone (durée ≥ 720 jours)	1,36	1,04	1,79	0,02	1,44	1,09	1,91	0,01	0,71	0,22	2,23	0,56
	Exposition Rosiglitazone	1,09	0,93	1,27	0,30	1,11	0,94	1,31	0,21	0,89	0,53	1,49	0,66
	Exposition Metformine	1,03	0,94	1,13	0,56	1,03	0,93	1,14	0,54	0,99	0,75	1,31	0,96
	Exposition Sulfamides	0,92	0,84	1,01	0,09	0,92	0,83	1,01	0,07	0,99	0,76	1,30	0,95
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	1,00	0,90	1,11	0,96	0,95	0,85	1,07	0,42	1,36	1,02	1,81	0,04
	Exposition Insuline	1,09	0,98	1,22	0,13	1,09	0,97	1,22	0,17	1,10	0,81	1,50	0,53

Modèle 1 : ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques ; modèle 2 ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques et dose cumulée d'exposition à la pioglitazone ; modèle 3 ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques et durée d'exposition à la pioglitazone

Tableau VIII Risque de cancer de la vessie [définition large], du poumon et ORL chez les patients diabétiques de 40-79 ans selon l'exposition à la pioglitazone. Cohorte de 2006 et suivi jusqu'à la fin 2009. Données Cnamts.

		Cancer de la vessie (critère large)				Cancer du poumon				Cancer ORL			
		HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P			
Nb patients dans l'étude		1 491 060				1 493 472				1 495 411			
Nb cas incidents		5 853				9 298				2 868			
Modèle 1	Homme	6,51	6,03	7,03	0,00	4,78	4,52	5,05	0,00	4,12	3,74	4,54	0,00
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	1,38	4,58	0,00	2,53	1,84	3,47	0,00	2,51	1,70	3,71	0,00
	50 à 54 ans	5,01	2,86	8,77	0,00	3,75	2,79	5,06	0,00	3,21	2,22	4,66	0,00
	55 à 59 ans	7,81	4,50	13,55	0,00	5,64	4,21	7,54	0,00	3,49	2,43	5,03	0,00
	60 à 64 ans	12,52	7,24	21,68	0,00	7,30	5,46	9,75	0,00	3,81	2,65	5,47	0,00
	65 à 69 ans	18,62	10,78	32,17	0,00	8,27	6,19	11,04	0,00	3,72	2,59	5,35	0,00
	70 à 74 ans	26,41	15,30	45,59	0,00	9,59	7,18	12,80	0,00	3,69	2,57	5,31	0,00
	75 à 79 ans	32,59	18,88	56,26	0,00	10,25	7,68	13,69	0,00	3,28	2,28	4,74	0,00
	Exposition Pioglitazone	1,13	1,03	1,25	0,01	0,94	0,87	1,02	0,15	0,85	0,73	0,99	0,04
	Exposition Rosiglitazone	1,04	0,95	1,15	0,40	0,91	0,84	0,99	0,02	0,79	0,67	0,92	0,00
	Exposition Metformine	0,99	0,93	1,04	0,66	0,88	0,84	0,92	0,00	0,75	0,69	0,81	0,00
	Exposition Sulfamides	1,01	0,95	1,06	0,85	0,93	0,90	0,97	0,00	0,89	0,82	0,96	0,00
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,98	0,92	1,04	0,47	1,01	0,96	1,06	0,62	0,88	0,80	0,97	0,01
	Exposition Insuline	1,15	1,08	1,23	0,00	1,23	1,17	1,29	0,00	1,24	1,14	1,36	0,00
Modèle 2	Homme	6,51	6,03	7,02	0,00	4,78	4,52	5,05	0,00	4,12	3,74	4,53	0,00
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	1,37	4,58	0,00	2,53	1,84	3,47	0,00	2,51	1,70	3,71	0,00
	50 à 54 ans	5,00	2,86	8,77	0,00	3,75	2,79	5,06	0,00	3,21	2,22	4,66	0,00
	55 à 59 ans	7,81	4,50	13,54	0,00	5,64	4,21	7,54	0,00	3,49	2,43	5,02	0,00
	60 à 64 ans	12,51	7,23	21,65	0,00	7,30	5,46	9,75	0,00	3,81	2,65	5,47	0,00
	65 à 69 ans	18,61	10,77	32,16	0,00	8,27	6,19	11,04	0,00	3,72	2,59	5,35	0,00
	70 à 74 ans	26,41	15,30	45,58	0,00	9,59	7,18	12,80	0,00	3,69	2,57	5,31	0,00
	75 à 79 ans	32,59	18,88	56,26	0,00	10,25	7,68	13,69	0,00	3,28	2,28	4,74	0,00
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone < 10 500 mg	1,06	0,93	1,22	0,38	0,95	0,84	1,06	0,33	0,81	0,65	1,00	0,06
	Exp Pioglitazone 10 500 à 28 000 mg	1,13	0,97	1,32	0,11	0,93	0,82	1,06	0,29	0,82	0,64	1,05	0,12
	Exp Pioglitazone ≥ 28 000 mg	1,44	1,13	1,84	0,00	0,96	0,76	1,20	0,70	1,15	0,79	1,59	0,46
	Exposition Rosiglitazone	1,05	0,95	1,15	0,35	0,91	0,84	0,99	0,02	0,79	0,68	0,92	0,00
	Exposition Metformine	0,99	0,94	1,05	0,69	0,88	0,84	0,92	0,00	0,75	0,69	0,81	0,00
	Exposition Sulfamides	1,01	0,95	1,06	0,82	0,93	0,90	0,97	0,00	0,89	0,82	0,96	0,00
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,98	0,92	1,04	0,49	1,01	0,96	1,08	0,62	0,88	0,80	0,97	0,01
	Exposition Insuline	1,15	1,08	1,23	0,00	1,23	1,17	1,29	0,00	1,25	1,14	1,36	0,00
Modèle 3	Homme	6,51	6,03	7,03	0,00	4,78	4,52	5,05	0,00	4,12	3,74	4,53	0,00
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	1,37	4,58	0,00	2,53	1,84	3,47	0,00	2,51	1,70	3,71	0,00
	50 à 54 ans	5,01	2,86	8,77	0,00	3,75	2,79	5,06	0,00	3,21	2,22	4,66	0,00
	55 à 59 ans	7,81	4,50	13,55	0,00	5,64	4,21	7,54	0,00	3,49	2,43	5,02	0,00
	60 à 64 ans	12,52	7,24	21,65	0,00	7,30	5,46	9,75	0,00	3,80	2,65	5,47	0,00
	65 à 69 ans	18,61	10,77	32,16	0,00	8,26	6,19	11,04	0,00	3,72	2,59	5,35	0,00
	70 à 74 ans	26,41	15,30	45,58	0,00	9,59	7,18	12,80	0,00	3,69	2,57	5,31	0,00
	75 à 79 ans	32,59	18,88	56,25	0,00	10,25	7,68	13,69	0,00	3,28	2,28	4,74	0,00
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone (durée < 360 jours)	1,08	0,94	1,25	0,27	0,88	0,77	0,99	0,04	0,75	0,59	0,96	0,02
	Exp Pioglitazone (durée 360 à 719 Jrs)	1,12	0,94	1,33	0,22	1,09	0,95	1,25	0,21	0,80	0,60	1,06	0,12
	Exp Pioglitazone (durée ≥ 720 jours)	1,23	1,03	1,47	0,02	0,89	0,76	1,04	0,13	1,08	0,83	1,40	0,58
	Exposition Rosiglitazone	1,05	0,95	1,15	0,36	0,91	0,84	0,99	0,03	0,79	0,68	0,92	0,00
	Exposition Metformine	0,99	0,94	1,04	0,68	0,88	0,84	0,92	0,00	0,75	0,60	0,81	0,00
	Exposition Sulfamides	1,01	0,95	1,06	0,33	0,93	0,90	0,98	0,00	0,89	0,82	0,96	0,00
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,98	0,92	1,04	0,48	1,01	0,96	1,06	0,61	0,88	0,80	0,97	0,01
	Exposition Insuline	1,15	1,08	1,23	0,00	1,23	1,17	1,29	0,00	1,25	1,14	1,36	0,00

Modèle 1 : ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques ; modèle 2 ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques et dose cumulée d'exposition à la pioglitazone ; modèle 3 ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques et durée d'exposition à la pioglitazone

**Tableau IX. Risque de cancer colorectal, du sein (femme) et du rein chez les patients diabétiques de 40-79 ans selon l'exposition à la pioglitazone. Cohorte de 2006 et suivi jusqu'à la fin 2009. Données Cnamts**

		Cancer colorectal				Cancer du sein				Cancer du rein			
		HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P			
Nb patients dans l'étude		1 485 146				671 510				1 495 787			
Nb cas incidents		10 618				6 820				2 861			
Modèle 1	Homme	1,71	1,65	1,78	0,00					1,89	1,74	2,04	0,00
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,04	1,40	2,97	0,00	1,50	1,20	1,87	0,00	0,99	0,66	1,47	0,95
	50 à 54 ans	3,93	2,79	5,55	0,00	1,61	1,31	1,99	0,00	1,60	1,13	2,27	0,01
	55 à 59 ans	6,07	4,33	8,51	0,00	2,09	1,72	2,55	0,00	1,88	1,34	2,63	0,00
	60 à 64 ans	9,56	6,84	13,38	0,00	2,67	2,20	3,25	0,00	2,71	1,95	3,78	0,00
	65 à 69 ans	12,52	8,96	17,49	0,00	2,87	2,36	3,49	0,00	3,00	2,16	4,17	0,00
	70 à 74 ans	16,30	11,68	22,75	0,00	2,82	2,32	3,42	0,00	3,53	2,55	4,90	0,00
	75 à 79 ans	19,32	13,84	26,97	0,00	2,46	2,02	2,99	0,00	3,63	2,61	5,05	0,00
	Exposition Pioglitazone	0,97	0,90	1,05	0,45	0,91	0,83	1,00	0,05	0,91	0,79	1,06	0,22
	Exposition Rosiglitazone	0,88	0,82	0,95	0,00	0,80	0,73	0,88	0,00	0,98	0,86	1,13	0,80
	Exposition Metformine	1,02	0,98	1,07	0,25	0,92	0,88	0,97	0,00	0,97	0,89	1,05	0,39
	Exposition Sulfamides	1,04	1,00	1,08	0,05	0,97	0,92	1,02	0,18	1,07	0,99	1,15	0,09
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	1,03	0,98	1,08	0,25	0,94	0,89	1,00	0,05	1,05	0,96	1,15	0,28
	Exposition Insuline	1,05	1,01	1,11	0,03	0,86	0,81	0,91	0,00	1,09	1,00	1,20	0,05
Modèle 2	Homme	1,71	1,65	1,78	0,00					1,89	1,74	2,04	0,00
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,04	1,40	2,97	0,00	1,50	1,20	1,87	0,00	0,99	0,66	1,47	0,95
	50 à 54 ans	3,94	2,79	5,56	0,00	1,61	1,31	1,99	0,00	1,60	1,13	2,27	0,01
	55 à 59 ans	6,07	4,34	8,51	0,00	2,09	1,72	2,55	0,00	1,88	1,34	2,63	0,00
	60 à 64 ans	9,56	6,84	13,37	0,00	2,67	2,20	3,25	0,00	2,71	1,95	3,78	0,00
	65 à 69 ans	12,52	8,96	17,49	0,00	2,87	2,36	3,49	0,00	3,00	2,16	4,17	0,00
	70 à 74 ans	16,30	11,68	22,75	0,00	2,82	2,32	3,42	0,00	3,53	2,55	4,90	0,00
	75 à 79 ans	19,32	13,84	26,96	0,00	2,46	2,02	2,99	0,00	3,63	2,61	5,05	0,00
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone < 10 500 mg	1,03	0,93	1,14	0,52	0,92	0,81	1,04	0,18	0,94	0,77	1,15	0,54
	Exp Pioglitazone 10 500 à 28 000 mg	0,92	0,82	1,05	0,21	0,91	0,78	1,06	0,22	0,87	0,68	1,11	0,28
	Exp Pioglitazone > 28 000 mg	0,85	0,87	1,06	0,15	0,86	0,64	1,16	0,34	0,93	0,61	1,41	0,72
	Exposition Rosiglitazone	0,88	0,82	0,95	0,00	0,80	0,73	0,88	0,00	0,98	0,86	1,12	0,79
	Exposition Metformine	1,02	0,98	1,07	0,27	0,92	0,88	0,97	0,00	0,97	0,89	1,05	0,38
	Exposition Sulfamides	1,04	1,00	1,08	0,06	0,97	0,92	1,02	0,17	1,07	0,99	1,15	0,09
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	1,03	0,98	1,07	0,26	0,94	0,89	1,00	0,05	1,05	0,96	1,15	0,28
	Exposition Insuline	1,05	1,00	1,10	0,04	0,86	0,81	0,91	0,00	1,09	1,00	1,20	0,06
Modèle 3	Homme	1,71	1,65	1,78	0,00					1,89	1,74	2,04	0,00
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,04	1,40	2,97	0,00	1,50	1,20	1,87	0,00	0,99	0,66	1,47	0,95
	50 à 54 ans	3,93	2,79	5,55	0,00	1,61	1,31	1,99	0,00	1,60	1,13	2,27	0,01
	55 à 59 ans	6,07	4,33	8,51	0,00	2,09	1,72	2,55	0,00	1,88	1,34	2,63	0,00
	60 à 64 ans	9,56	6,84	13,36	0,00	2,67	2,20	3,25	0,00	2,71	1,95	3,78	0,00
	65 à 69 ans	12,52	8,96	17,49	0,00	2,87	2,36	3,49	0,00	3,00	2,16	4,17	0,00
	70 à 74 ans	16,30	11,68	22,75	0,00	2,82	2,32	3,42	0,00	3,53	2,55	4,90	0,00
	75 à 79 ans	19,32	13,84	26,97	0,00	2,46	2,02	2,99	0,00	3,63	2,61	5,05	0,00
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone (durée < 360 jours)	1,06	0,96	1,18	0,24	0,91	0,79	1,04	0,15	0,95	0,77	1,18	0,57
	Exp Pioglitazone (durée 360 à 719 jrs)	0,80	0,69	0,93	0,00	0,92	0,78	1,10	0,35	0,84	0,64	1,11	0,23
	Exp Pioglitazone (durée > 720 jours)	1,00	0,87	1,15	0,97	0,90	0,74	1,08	0,27	0,91	0,69	1,21	0,52
	Exposition Rosiglitazone	0,88	0,82	0,95	0,00	0,80	0,73	0,88	0,00	0,98	0,86	1,12	0,78
	Exposition Metformine	1,02	0,98	1,07	0,26	0,92	0,88	0,97	0,00	0,97	0,89	1,04	0,38
	Exposition Sulfamides	1,04	1,00	1,08	0,06	0,97	0,92	1,02	0,18	1,07	0,99	1,15	0,09
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	1,03	0,98	1,07	0,26	0,94	0,89	1,00	0,05	1,05	0,96	1,15	0,28
	Exposition Insuline	1,05	1,00	1,10	0,03	0,86	0,81	0,91	0,00	1,09	1,00	1,20	0,06

Modèle 1 : ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques ; modèle 2 ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques et dose cumulée d'exposition à la pioglitazone ; modèle 3 ajustement âge, sexe et classes d'antidiabétiques et durée d'exposition à la pioglitazone

Tableau X. Risque de cancer de la vessie [définition avec actes et diagnostic] chez les patients diabétiques de plus de 40 ans selon l'exposition à la pioglitazone. Cohorte de 2006 et suivi jusqu'à la fin 2009. Données Cnamts

		Ensemble				Hommes				Femmes			
		HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P			
Nb patients dans l'étude		1 716 589				879 702				836 887			
Nb cas incidents		2 346				2 051				295			
Modèle 1	Homme	7,39	6,54	8,36	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,41	0,17	2,96	0,35	25,29	0,32
	50 à 54 ans	5,71	2,09	15,63	0,00	6,65	2,09	21,16	0,00	2,88	0,36	22,98	0,32
	55 à 59 ans	7,91	2,93	21,32	0,00	9,67	3,09	30,28	0,00	2,29	0,29	18,02	0,43
	60 à 64 ans	15,37	5,73	41,19	0,00	18,83	6,05	58,67	0,00	4,31	0,58	32,30	0,15
	65 à 69 ans	20,59	7,69	55,13	0,00	24,51	7,88	76,28	0,00	8,70	1,20	63,24	0,03
	70 à 74 ans	30,25	11,32	80,83	0,00	35,35	11,37	109,84	0,00	14,79	2,06	106,02	0,01
	75 à 79 ans	34,78	13,01	92,98	0,00	40,92	13,16	127,22	0,00	16,12	2,25	115,59	0,01
	80 à 84 ans	31,46	11,72	84,44	0,00	37,02	11,86	115,62	0,00	14,43	1,99	104,37	0,01
	85 à 89 ans	23,64	8,61	64,88	0,00	24,89	7,74	80,04	0,00	14,62	1,96	108,78	0,01
	90 ans et plus	16,26	5,10	51,68	0,00	19,84	5,13	76,69	0,00	6,77	0,70	65,09	0,10
	Exposition Pioglitazone	1,15	0,99	1,33	0,07	1,18	1,01	1,38	0,04	0,89	0,55	1,44	0,62
	Exposition Rosiglitazone	1,14	0,99	1,32	0,07	1,14	0,98	1,33	0,10	1,16	0,76	1,78	0,49
	Exposition Metformine	0,99	0,91	1,08	0,79	0,99	0,90	1,09	0,82	0,98	0,77	1,25	0,87
	Exposition Sulfamides	0,97	0,89	1,06	0,49	0,95	0,87	1,05	0,32	1,08	0,85	1,38	0,51
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,97	0,88	1,06	0,48	0,94	0,84	1,04	0,22	1,17	0,91	1,52	0,23
	Exposition Insuline	1,10	1,00	1,22	0,05	1,10	0,98	—1,22	0,09	1,14	0,88	1,49	0,32
Modèle 2	Homme	7,38	6,53	8,34	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,40	0,17	2,96	0,35	25,29	0,32
	50 à 54 ans	5,71	2,09	15,61	0,00	6,65	2,09	21,14	0,00	2,88	0,36	22,96	0,32
	55 à 59 ans	7,90	2,93	21,29	0,00	9,65	3,08	30,24	0,00	2,29	0,29	18,01	0,43
	60 à 64 ans	15,35	5,73	41,13	0,00	18,80	6,04	58,58	0,00	4,31	0,58	32,29	0,15
	65 à 69 ans	20,58	7,69	55,09	0,00	24,49	7,87	76,23	0,00	8,70	1,20	63,21	0,03
	70 à 74 ans	30,24	11,32	80,81	0,00	35,34	11,37	109,82	0,00	14,78	2,06	106,00	0,01
	75 à 79 ans	34,79	13,01	93,00	0,00	40,92	13,16	127,24	0,00	16,12	2,25	115,59	0,01
	80 à 84 ans	31,48	11,73	84,50	0,00	37,06	11,87	115,72	0,00	14,43	1,99	104,38	0,01
	85 à 89 ans	23,67	8,62	64,96	0,00	24,93	7,75	80,17	0,00	14,62	1,97	108,82	0,01
	90 ans et plus	16,28	5,10	51,93	0,00	19,87	5,14	76,80	0,00	6,77	0,70	65,10	0,10
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone : < 10 500 mg	0,98	0,79	1,22	0,88	1,01	0,80	1,27	0,96	0,85	0,45	1,60	0,61
	Exp Pioglitazone : 10 500 à 28 000 mg	1,19	0,94	1,51	0,14	1,23	0,96	1,58	0,10	0,90	0,40	2,03	0,80
	Exp Pioglitazone : ≥ 28 000 mg	1,78	1,26	2,52	0,00	1,85	1,29	2,65	0,00	1,10	0,27	4,47	0,89
	Exposition Rosiglitazone	1,16	1,00	1,34	0,05	1,16	0,99	1,35	0,07	1,17	0,76	1,79	0,48
	Exposition Metformine	0,99	0,91	1,08	0,85	0,99	0,90	1,09	0,88	0,98	0,77	1,25	0,88
	Exposition Sulfamides	0,97	0,89	1,06	0,54	0,96	0,87	1,05	0,36	1,09	0,85	1,38	0,51
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,97	0,88	1,07	0,50	0,94	0,85	1,04	0,24	1,17	0,91	1,52	0,23
	Exposition Insuline	1,11	1,00	1,23	0,04	1,10	0,99	1,23	0,07	1,14	0,88	1,49	0,32
Modèle 3	Homme	7,38	6,53	8,35	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,40	0,17	2,96	0,35	25,28	0,32
	50 à 54 ans	5,71	2,09	15,61	0,00	6,65	2,09	21,14	0,00	2,88	0,36	22,96	0,32
	55 à 59 ans	7,90	2,93	21,29	0,00	9,65	3,08	30,24	0,00	2,29	0,29	17,99	0,43
	60 à 64 ans	15,34	5,73	41,13	0,00	18,80	6,04	58,57	0,00	4,31	0,58	32,26	0,16
	65 à 69 ans	20,57	7,68	55,06	0,00	24,48	7,87	76,19	0,00	8,89	1,20	63,16	0,03
	70 à 74 ans	30,22	11,31	80,75	0,00	35,31	11,38	109,73	0,00	14,77	2,06	105,92	0,01
	75 à 79 ans	34,76	13,00	92,92	0,00	40,89	13,15	127,13	0,00	16,11	2,25	115,52	0,01
	80 à 84 ans	31,46	11,72	84,43	0,00	37,02	11,86	115,61	0,00	14,42	1,99	104,33	0,01
	85 à 89 ans	23,65	8,62	64,90	0,00	24,91	7,75	80,08	0,00	14,62	1,98	108,78	0,01
	90 ans et plus	16,27	5,10	51,91	0,00	19,86	5,14	76,78	0,00	6,77	0,70	65,08	0,10
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone : < 360 jours	0,91	0,71	1,15	0,42	0,93	0,72	1,20	0,57	0,77	0,38	1,55	0,46
	Exp Pioglitazone : 360 à 719 jours	1,34	1,04	1,73	0,02	1,39	1,07	1,82	0,01	0,94	0,39	2,29	0,90
	Exp Pioglitazone : ≥ 720 jours	1,38	1,06	1,79	0,02	1,41	1,07	1,86	0,01	1,10	0,45	2,68	0,84
	Exposition Rosiglitazone	1,16	1,00	1,34	0,05	1,16	0,99	1,35	0,07	1,17	0,77	1,79	0,47
	Exposition Metformine	0,99	0,91	1,08	0,87	0,99	0,90	1,09	0,89	0,98	0,77	1,25	0,89
	Exposition Sulfamides	0,97	0,89	1,06	0,55	0,98	0,88	1,05	0,36	1,09	0,85	1,38	0,50
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,97	0,88	1,07	0,51	0,94	0,85	1,04	0,24	1,17	0,91	1,52	0,22
	Exposition Insuline	1,11	1,01	1,23	0,04	1,10	0,99	1,23	0,07	1,15	0,88	1,49	0,31

## Références

- [1] Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Actos (Pioglitazone Hydrochloride) Tablets: Full Prescribing Information. 2009; Available from <http://www.actos.com/actospro/home.aspx>. Consulté le 20/05/2011.
- [2] Yoshimura R, Matsuyama M, Segawa Y, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human urinary bladder carcinoma and growth inhibition by its agonists. *Int J Cancer* 2003;104:597–602.
- [3] Guan YF, Zhang YH, Breyer RM, Davis L, Breyer MD. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) in human transitional bladder cancer and its role in inducing cell death. *Neoplasia* 1999;1:330–339.
- [4] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moyses IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:179–89.
- [5] Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, Ehrlich SF, et al. PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf*. 2009;32(3):187–202.
- [6] Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):916–22.
- [7] Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, Ehrlich SF, Habel LA. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):923–9.
- [8] Follow up measure no. FU 034.2 and FU2 031.2, Rapporteur preliminary assement report, Actos and Glustin (Pioglitazone) ; EMEA/H/C/285 & 285 Rapporteur Dr Salmon.Avril 2010
- [9] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>. Accessed 20 October 2011
- [10] Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. *Diabetes Care*. 2011 Apr 22.

**Tableau X. Risque de cancer de la vessie [définition avec actes et diagnostic] chez les patients diabétiques de plus de 40 ans selon l'exposition à la pioglitazone. Cohorte de 2006 et suivi jusqu'à la fin 2009. Données Cnamts**

		Ensemble				Hommes				Femmes			
		HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P				HR avec IC à 95% et valeur P			
		Nb patients dans l'étude	1 716 569			879 702			836 887				
Nb cas incidents		2 346				2 051			295				
Modèle 1	Homme	7,39	6,54	8,36	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,41	0,17	2,96	0,35	25,29	0,32
	50 à 54 ans	5,71	2,09	15,63	0,00	6,65	2,09	21,16	0,00	2,88	0,36	22,98	0,32
	55 à 59 ans	7,91	2,93	21,32	0,00	9,57	3,09	30,28	0,00	2,29	0,29	18,02	0,43
	60 à 64 ans	15,37	5,73	41,19	0,00	18,83	6,05	58,67	0,00	4,31	0,58	32,30	0,15
	65 à 69 ans	20,59	7,69	55,13	0,00	24,51	7,88	76,28	0,00	8,70	1,20	63,24	0,03
	70 à 74 ans	30,25	11,32	80,83	0,00	35,35	11,37	109,84	0,00	14,79	2,06	106,02	0,01
	75 à 79 ans	34,78	13,01	92,98	0,00	40,92	13,16	127,22	0,00	16,12	2,25	115,59	0,01
	80 à 84 ans	31,46	11,72	84,44	0,00	37,02	11,86	115,62	0,00	14,43	1,99	104,37	0,01
	85 à 89 ans	23,64	8,61	64,88	0,00	24,89	7,74	80,04	0,00	14,62	1,96	108,78	0,01
	90 ans et plus	16,26	5,10	51,88	0,00	19,84	5,13	76,69	0,00	6,77	0,70	65,09	0,10
	Exposition Pioglitazone	1,15	0,99	1,33	0,07	1,18	1,01	1,39	0,04	0,89	0,55	1,44	0,62
	Exposition Rosiglitazone	1,14	0,99	1,32	0,07	1,14	0,98	1,33	0,10	1,16	0,78	1,78	0,49
	Exposition Méformine	0,99	0,91	1,08	0,79	0,99	0,90	1,09	0,82	0,98	0,77	1,25	0,87
	Exposition Sulfamides	0,97	0,89	1,06	0,49	0,95	0,87	1,05	0,32	1,08	0,85	1,38	0,51
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,97	0,88	1,06	0,48	0,94	0,84	1,04	0,22	1,17	0,91	1,52	0,23
	Exposition Insuline	1,10	1,00	1,22	0,05	1,10	0,98	—1,22	0,09	1,14	0,88	1,49	0,32
Modèle 2	Homme	7,38	6,53	8,34	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,40	0,17	2,96	0,35	25,29	0,32
	50 à 54 ans	5,71	2,09	15,61	0,00	6,65	2,09	21,14	0,00	2,88	0,36	22,96	0,32
	55 à 59 ans	7,90	2,93	21,29	0,00	9,65	3,08	30,24	0,00	2,29	0,29	18,01	0,43
	60 à 64 ans	15,35	5,73	41,13	0,00	18,80	6,04	58,58	0,00	4,31	0,58	32,29	0,15
	65 à 69 ans	20,58	7,69	55,09	0,00	24,49	7,87	76,23	0,00	8,70	1,20	63,21	0,03
	70 à 74 ans	30,24	11,32	80,81	0,00	35,34	11,37	109,82	0,00	14,78	2,06	106,00	0,01
	75 à 79 ans	34,79	13,01	93,00	0,00	40,92	13,16	127,24	0,00	16,12	2,25	115,59	0,01
	80 à 84 ans	31,48	11,73	84,50	0,00	37,06	11,87	115,72	0,00	14,43	1,99	104,38	0,01
	85 à 89 ans	23,67	8,62	64,96	0,00	24,93	7,75	80,17	0,00	14,62	1,97	108,82	0,01
	90 ans et plus	16,28	5,10	51,93	0,00	19,87	5,14	76,80	0,00	6,77	0,70	65,10	0,10
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone : < 10 500 mg	0,95	0,79	1,22	0,88	1,01	0,80	1,27	0,96	0,85	0,45	1,60	0,61
	Exp Pioglitazone : 10 500 à 28 000 mg	1,19	0,94	1,51	0,14	1,23	0,96	1,58	0,10	0,90	0,40	2,03	0,80
	Exp Pioglitazone : ≥ 28 000 mg	1,78	1,26	2,52	0,00	1,85	1,29	2,65	0,00	1,10	0,27	4,47	0,89
	Exposition Rosiglitazone	1,16	1,00	1,34	0,05	1,16	0,99	1,35	0,07	1,17	0,76	1,79	0,48
	Exposition Méformine	0,99	0,91	1,08	0,85	0,99	0,90	1,09	0,88	0,98	0,77	1,25	0,88
	Exposition Sulfamides	0,97	0,89	1,06	0,54	0,96	0,87	1,05	0,36	1,09	0,85	1,38	0,51
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,97	0,88	1,07	0,50	0,94	0,85	1,04	0,24	1,17	0,91	1,52	0,23
	Exposition Insuline	1,11	1,00	1,23	0,04	1,10	0,99	1,23	0,07	1,14	0,88	1,49	0,32
Modèle 3	Homme	7,38	6,53	8,35	0,00								
	40 à 44 ans (référence)												
	45 à 49 ans	2,51	0,85	7,42	0,10	2,40	0,68	8,40	0,17	2,96	0,35	25,28	0,32
	50 à 54 ans	5,71	2,09	15,61	0,00	6,65	2,09	21,14	0,00	2,88	0,36	22,96	0,32
	55 à 59 ans	7,90	2,93	21,29	0,00	9,65	3,08	30,24	0,00	2,29	0,29	17,99	0,43
	60 à 64 ans	15,34	5,73	41,13	0,00	18,80	6,04	58,57	0,00	4,31	0,58	32,26	0,16
	65 à 69 ans	20,57	7,68	55,06	0,00	24,48	7,87	76,19	0,00	8,59	1,20	63,18	0,03
	70 à 74 ans	30,22	11,31	80,75	0,00	35,31	11,38	109,73	0,00	14,77	2,06	105,92	0,01
	75 à 79 ans	34,76	13,00	92,92	0,00	40,89	13,15	127,13	0,00	16,11	2,25	115,52	0,01
	80 à 84 ans	31,46	11,72	84,43	0,00	37,02	11,86	115,61	0,00	14,42	1,99	104,33	0,01
	85 à 89 ans	23,65	8,62	64,90	0,00	24,91	7,75	80,08	0,00	14,62	1,96	108,78	0,01
	90 ans et plus	16,27	5,10	51,91	0,00	19,86	5,14	76,78	0,00	6,77	0,70	65,08	0,10
	Sans exposition Pioglitazone												
	Exp Pioglitazone : < 360 jours	0,91	0,71	1,15	0,42	0,93	0,72	1,20	0,57	0,77	0,38	1,55	0,46
	Exp Pioglitazone : 360 à 719 jours	1,34	1,04	1,73	0,02	1,39	1,07	1,82	0,01	0,94	0,39	2,29	0,90
	Exp Pioglitazone : ≥ 720 jours	1,38	1,06	1,73	0,02	1,41	1,07	1,86	0,01	1,10	0,45	2,68	0,84
	Exposition Rosiglitazone	1,16	1,00	1,34	0,05	1,16	0,99	1,35	0,07	1,17	0,77	1,79	0,47
	Exposition Méformine	0,99	0,91	1,08	0,87	0,99	0,90	1,09	0,89	0,98	0,77	1,25	0,89
	Exposition Sulfamides	0,97	0,89	1,06	0,55	0,96	0,88	1,05	0,36	1,09	0,85	1,38	0,50
	Exposition Autre antidiabétiques oraux	0,97	0,88	1,07	0,51	0,94	0,85	1,04	0,24	1,17	0,91	1,52	0,22
	Exposition Insuline	1,11	1,01	1,23	0,04	1,10	0,99	1,23	0,07	1,15	0,88	1,49	0,31

## Références

- [1] Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Actos (Pioglitazone Hydrochloride) Tablets: Full Prescribing Information. 2009; Available from <http://www.actos.com/actospro/home.aspx>. Consulté le 20/05/2011.
- [2] Yoshimura R, Matsuyama M, Segawa Y, et al. Expression of peroxisome proliferatoractivated receptors (PPARs) in human urinary bladder carcinoma and growth inhibition by its agonists. *Int J Cancer* 2003;104:597–602.
- [3] Guan YF, Zhang YH, Breyer RM, Davis L, Breyer MD. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) in human transitional bladder cancer and its role in inducing cell death. *Neoplasia* 1999;1:330–339.
- [4] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
- [5] Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR; PROactive investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf*. 2009;32(3):187-202.
- [6] Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):916-22.
- [7] Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr, Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, Ehrlich SF, Habel LA. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):923-9.
- [8] Follow up measure no. FU 034.2 and FU2 031.2, Rapporteur preliminary assessment report, Actos and Glustin (Pioglitazone) ; EMEA/H/C/285 & 285 Rapporteur Dr Salmon.Avril 2010
- [9] Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: ongoing safety review of actos (pioglitazone) and potential increased risk of bladder cancer after two years exposure. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm226214.htm>. Accessed 20 October 2011
- [10] Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the Association of Pioglitazone Use and Bladder Cancer Through Drug Adverse Event Reporting. *Diabetes Care*. 2011 Apr 22.

- [11] Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Moore N. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias. *Drug Saf* 2007;30:891-898
- [12] 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 Aug;58(4):286-90.
- [13] Martin-Latry K, Bégaud B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; 19: 256-265.
- [14] Website of Technical Hospitalization Information Agency (ATIH) site internet <http://www.atih.sante.fr/en/index.php?id=00000000>
- [15] Daubisse, Grosclaude. Document complémentaire cancer vessie INVS.
- [16] Bélot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, Benhamou E, Chérié-Challine L et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, décembre 2008, 132 p. Disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)
- [17] site Institut du cancer <http://www.e-cancer.fr/linstitut-national-du-cancer>
- [18] site Institut de la veille sanitaire  
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>
- [19] Guide méthodologique de production des informations relatives à l'activité médicale et à sa facturation en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. Bulletin officiel No 2010/5 bis. Fascicule spécial. Ministère de la santé et des sports. Février 2010. 114 p. Consulté le 23/05/2011  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ste\\_2010005\\_0001\\_p000.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/ste_2010005_0001_p000.pdf)
- [20] Conseils de codage : fascicule 3, Tumeurs. l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Consulté le 23/05/2011  
<http://www.atih.sante.fr/?id=0006500005FF>.
- [21] Tuppin P, Blotière PO, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Surmortalité et hospitalisations plus fréquentes des bénéficiaires de la couverture médicale universelle complémentaire en 2009. *Presse Med*. 2011 Jun;40(6):e304-e314.
- [22] Noize P, Bazin F, Dufouil C, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 310-9.

- [23] Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
- [24] Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
- [25] Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucoselowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1766-77.
- [26] Simon D, Balkau B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. *Diabetes Metab*. 2010 Jun;36(3):182-91.
- [27] Hemelt M, Yamamoto H, Cheng KK, Zeegers MP. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. *Int J Cancer*. 2009 Jan 15;124(2):412-9.
- [28] Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000 Aug;89(3):630-9.
- [29] Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2006 Dec;49(12):2819-23.
- [30] Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njølstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):829-41. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1281.
- [31] Frachon I, Etienne Y, Jobic Y et al. Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 2010 5(4): e10128.
- [32] Weill A, Païta M, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, Ricordeau P, Montastruc JL, Allemand H. Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Dec;19(12):1256-62.
- [33] Olive F, Gomez F, Schott AM, Remontet L, Bossard N, Mitton N, Polazzi S, Colonna M, Trombert-Paviot B. Critical analysis of French DRG based information system (PMSI) databases for the epidemiology of cancer: a longitudinal approach becomes possible]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2011 Feb;59(1):53-8
- [34] Mitton N, Colonna M, Trombert B, Olive F, Gomez F, Iwaz J, Polazzi S, Schott-Petelaz AM, Uhry Z, Bossard N, Remontet L. A Suitable Approach to Estimate Cancer

Incidence in Area without Cancer Registry. J Cancer Epidemiol. 2011;2011:418968. Epub 2011 Mar 8.

[35] Shah P, Mudaliar S. Pioglitazone: side effect and safety profile. Expert Opin Drug Saf. 2010 Mar;9(2):347-54.

[36] Berthet S, Olivier P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M, Afcrpv AF. Drug safety of rosiglitazone and pioglitazone in France : a study using the French Pharmacovigilance database. BMC Clin Pharmacol. 2011 May 24;11(1):5.

[37] Mise en garde de l'Afssaps sur l'utilisation de la pioglitazone en traitement chronique chez les patients diabétiques (Actos®, Competact®) (19/04/2011) - Lettre aux professionnels de santé. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Disponible sur le site de l'Afssaps consulté le 30/05/2011 <http://www.afssaps.fr/content/download/33192/435763/version/3/file/cp-110419-Pioglitazone.pdf>

## Annexe 1

### **Principe du codage du diagnostic principal ou relié**

*Le diagnostic principal est le problème de santé qui a motivé l'admission du patient dans l'unité médicale (UM), déterminé à la sortie de l'UM. Le DP doit être déterminé conformément au guide des situations cliniques (et en connaissance des possibilités de codage offertes par la 10e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10)).*

*Le DP peut être :*

- une maladie, un syndrome, un symptôme, une lésion traumatique ou une intoxication classés dans les chapitres I à XIX voire XXII1 de la CIM-10 ;*
- ou l'une des entités classées dans le chapitre XXI Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé (codes « Z »).*

*En revanche, l'emploi du chapitre XX Causes externes de morbidité et de mortalité (codes commençant par les lettres V, W, X et Y) n'est pas autorisé pour le codage du DP.*

*Le DP est déterminé à la fin du séjour du patient dans l'unité médicale. Il est énoncé en connaissance de l'ensemble des informations médicales le concernant, y compris les résultats d'examens effectués pendant le séjour qui parviendraient postérieurement à la sortie (anatomopathologie, virologie...).*

*Le diagnostic relié (DR) a pour rôle, en association avec le DP et lorsque celui-ci n'y suffit pas, de rendre compte de la prise en charge du patient en termes médicoéconomiques. Sa détermination repose sur trois principes :*

- il n'y a lieu de mentionner un DR que lorsque le DP est codé avec le chapitre XXI de la CIM-10 ;*
- le DR est une maladie chronique ou de longue durée ou un état permanent, présent au moment du séjour objet du résumé ;*
- le DR répond à la question : « pour quelle maladie ou état la prise en charge enregistrée comme DP a-t-elle été effectuée ? ».*

*1) Il n'y a lieu de mentionner un DR que lorsque le DP est codé avec le chapitre XXI de la CIM-10 (codes « Z »). En effet, l'imprécision médicale de certains codes « Z » a parfois pour corollaire une imprécision au regard de la classification des groupes homogènes de malades (GHM). C'est évidemment par ce défaut que le PMSI est concerné.*

*Toutefois, le fait qu'un DR ne doit être mentionné que lorsque le DP est un code « Z » ne signifie pas qu'un DR est obligatoire chaque fois que le DP est un code « Z ». Notamment, le DR doit aussi respecter les deux autres principes énoncés ci-après.*

*2) Le DR est une maladie chronique ou de longue durée ou un état permanent, présent au moment du séjour objet du résumé.*

*Le DR ne peut pas être une affection aiguë. En effet, si une telle affection était présente lors de l'hospitalisation ou bien elle a été le motif de l'hospitalisation et elle est alors le DP, ou bien une autre affection a rang de DP et elle est alors un diagnostic associé2. S'il s'agit d'un antécédent, l'affection n'existe plus et elle ne peut figurer dans le RUM que codée comme un antécédent, avec le chapitre XXI de la CIM-10.*

Principe de codage pour les tumeurs malignes dans le PMSI.

***résumé du fascicule III [Conseils de codage : fascicule 3, Tumeurs ]***

*Une tumeur est définie dans les conseils de codage comme une masse formée dans l'organisme par la prolifération de cellules constituant un tissu pathologique (néoplasie), dont les anomalies et l'agressivité de développement au-delà de certaines limites fixent le caractère de bénignité ou de malignité ; un prélèvement suivi d'un examen microscopique est nécessaire pour affirmer ce diagnostic.*

*Tumeur maligne dont la nature primitive ou secondaire n'est pas précisée*  
*Le sommaire du chapitre II du volume 1 de la Cim-10 indique que les codes C00 à C75 sont ceux des « tumeurs malignes, primitives ou présumées primitives, de siège précisé, à l'exception des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés ». C'est dire que toute tumeur maligne dont il n'est pas précisé qu'elle est secondaire (ou métastatique) doit être considérée comme une tumeur primitive et codée comme telle.*

*Usage des codes de « tumeurs à évolution imprévisible ou inconnue » (D37–D48)*  
*En aucun cas les codes D37–D48 ne doivent être utilisés dans l'attente des résultats complets de l'analyse d'une lésion d'allure tumorale : le libellé correct doit être choisi en tenant compte de tous les éléments permettant d'établir le diagnostic le plus précis possible, notamment de la conclusion de l'examen anatomopathologique.*  
*cas particulier : le polype de vessie est habituellement un papillome, que la proposition de codage du volume 3 invite à considérer comme une tumeur d'évolution imprévisible (D41.4).*

Annexe 2 Autorisation Cnil



Le Vice-Président délégué

Monsieur Frederic VAN ROEKEGHEM  
DIRECTEUR GENERAL DE LA CAISSE  
NATIONALE DE L'ASSURANCE MALADIE  
DES TRAVAILLEURS SALARIES - CNAMTS  
26-50 AVENUE DU PROFESSEUR ANDRE  
LEMIERRE  
75986 - PARIS CEDEX 20

*A l'attention de Mme Debeaux*

Paris, le

04 MARS 2011

N/Réf. : EGY/DP/AE111011

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DE-2011-011 autorisant la CAISSE NATIONALE DE L'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES (CNAMETS) à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité de vérifier la possible association entre les patients traités par Pioglitazone (antidiabétique) et la survenue d'un cancer de la vessie (Demande d'autorisation n° 1485424)

Monsieur le directeur général ,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

VERIFIER LA POSSIBLE ASSOCIATION ENTRE LES PATIENTS TRAITES PAR  
PIOGLITAZONE (ANTIDIABETIQUE) ET LA SURVENUE D'UN CANCER DE LA VESSIE

Ce traitement relève de la procédure des articles 36, 62 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Notre Commission prend note qu'afin de réaliser cette étude qui correspond également à une demande de l'AFSSAPS, la CNAMETS souhaite exploiter les sauvegardes informatiques du système national inter régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) pour les années 2006 à 2009.

Vous indiquez que des mesures de sécurité physique et logique seront mises en place pour garantir la confidentialité des données et que le traitement informatique des données sera réalisé sous votre responsabilité et celle de vos collaborateurs.

J'attire votre attention sur les obligations qui incombent désormais à ces personnes qui doivent :

- n'utiliser les fichiers qu'à des fins d'analyse comparative de l'activité de soins,
- respecter et faire respecter le secret des informations cédées par toutes les personnes susceptibles de travailler sur ces données, ces personnes étant astreintes par écrit au secret professionnel,
- prendre toutes précautions utiles afin de préserver la sécurité des informations ainsi transmises et notamment empêcher qu'elles ne soient déformées, endommagées ou communiquées à des tiers non autorisés,
- ne pas rétrocéder ou divulguer à des tiers les informations fournies sous quelque forme que ce soit,

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
8 rue Vivienne CS 30223 75083 PARIS Cedex 02 - Tél: 01 53 73 22 22 - Fax: 01 53 73 22 00 - [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

- ne pas procéder à des rapprochements, interconnexions, mises en relation, appariements avec tout fichier de données directement ou indirectement nominatives ou toute information susceptible de révéler l'identité d'une personne et/ou son état de santé,
- ne pas utiliser de façon détournée les informations transmises, notamment à des fins de recherche ou d'identification des personnes.

En outre, le responsable du projet devra s'engager à ce que les informations tirées des exploitations de fichiers et susceptibles d'être diffusées se présentent uniquement sous la forme de statistiques agrégées de telle sorte que les personnes concernées ne puissent pas être identifiées.

La durée de conservation relatives aux catégories de données sont fixées à 10 ans,

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie, Monsieur le directeur général, d'agrérer l'expression de mes salutations distinguées.

*B. de GIVRY*

Emmanuel de GIVRY

**Annexe 3 Calendrier de la réalisation de l'étude et charge de travail**

**Calendrier de la réalisation de l'étude**

Courrier du directeur général de l'Afssaps au directeur général de la Cnamts le **17/01/2011** demandant à réaliser *une évaluation du risque à partir d'une exploitation des données françaises, en s'appuyant sur les bases de données disponibles ou sur des cohortes déjà constituées.*

Entre mi janvier et mi février, analyses exploratoires sous contraintes réglementaires (données de remboursement du SNIIRAM années disponibles 2009 et 2010 ; données du PMSI année disponible 2009).

Rédaction d'un projet de protocole et envoi le **16/02/2011**, à la CNIL, d'une demande de rechargement de données de remboursement 2006 à 2008

Réponse favorable de la CNIL en date du **4/03/2011**.

Rechargement complet des bases SNIIRAM 2006-2008 (restitution des données stockées sur bandes) avec mise en ligne effective le **11/04/2011**.

Validation des données et réalisation de l'étude à partir du **11/04/2011**

Transmission du présent rapport à l'Afssaps le **30/05/2011**.

**Charge de travail (au 30/05/2011)**

- en statisticien(ne) : 3 mois (équivalent temps-plein)
- en médecin : 2 mois (équivalent temps-plein)