EXERCICE N° 28 : **Gérer l'incertitude dans l'intérêt des patients**

L'*insuline glargine* (Lantus°) est un analogue d'action prolongée de l'*insuline* humaine dans lequel plusieurs acides aminés ont été modifiés. Ces modifications sont à l'origine de sa durée d'action prolongée, mais aussi d'une affinité accrue pour le récepteur de l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1). Des données expérimentales chez l'Animal et épidémiologiques chez l'Homme sont en faveur d'un lien causal entre la stimulation de ce récepteur et le développement de tumeurs, notamment mammaires. En 2009, plusieurs études épidémiologiques recherchant un lien entre l'utilisation d'*insuline glargine* et la survenue de cancers ont été publiées. Leurs résultats sont analysés dans ce numéro, pages 268-270. Pour s'entraîner à lire de manière critique ce type d'étude, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits de l'une d'entre elles, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden

INTRODUCTION

(…) In the light of a report suggesting that insulin glargine (…) may increase cancer occurrence, the EASD [European Association for Study of Diabetes] *asked us to perform the present study. We have investigated the incidence rates of breast cancer, gastrointestinal cancer, prostate cancer and any type of malignancy associated with the use of insulin glargine and compared these with the rates associated with the use of other types of insulin.*

METHODS

We used the unique personal identity number assigned to each Swedish resident (about 9 million in total) to link together information from seven population-based registers.
The Prescribed Drug Register, the Cancer Register, and the Causes of Death Register, all maintained by the National Board of Health and Welfare were used to obtain information on targeted person-time and outcome. We retrieved variables reflecting potential confounding factors from the Swedish National Diabetes Register (maintained by the local health authorities), the Prescribed Drug Register, the National Patient Register, and the Medical Birth Register (all maintained by the National Board of Health and Welfare). Information on educational level was extracted from the National Education Register, which is maintained by Statistics Sweden. (…)

The Swedish Prescribed Drug Register contains details of all the prescriptions dispensed in Sweden. Updated

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Utilisation de l'insuline glargine et incidence des cancers sur le court terme - une étude de suivi de population en Suède

INTRODUCTION

(…) À la lumière d'un rapport suggérant que l'insuline glargine (…) pourrait augmenter la survenue de cancers, l'EASD [European Association for Study of Diabetes] *nous a demandé de réaliser la présente étude. Nous avons étudié l'incidence du cancer du sein, celles des cancers gastro-intestinaux, du cancer de la prostate et des cancers quel que soit leur type, survenant sous insuline glargine et nous les avons comparés avec les incidences associées à l'utilisation d'autres types d'insulines.*

MÉTHODES

Nous avons utilisé le numéro unique d'identité attribué à chaque résident suédois (environ 9 millions au total) pour relier les informations provenant de sept registres de population.
Le Registre des médicaments prescrits, le Registre des cancers et le Registre des causes de décès, tous tenus par le Bureau national de la santé et du bien-être, ont été utilisés pour obtenir l'information sur les personnes-temps ciblées et leur devenir. Nous avons recueilli des variables reflétant des facteurs de confusion potentiels à partir du Registre national suédois du diabète (tenu par les autorités locales de santé), le Registre des médicaments prescrits, le Registre national des patients, et le Registre médical des naissances (tous tenus par le Bureau national de la santé et du bien-être). L'information sur le niveau d'étude a été obtenue à partir du Registre national de l'éducation, qui est tenu par Suède statistiques. (…)
Le Registre suédois des médicaments prescrits contient des informations sur toutes les prescriptions dispensées

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

monthly, there are presently around 100 million prescriptions dispensed each year. Before 1 July 2005, the personal identity number was not recorded in the register. We therefore had to start recruiting subjects for observation from 1 July 2005. (…)

Targeted person-time *We have studied all 114,841 individuals who were aged 35–84 years old at the end of 2005, had at least one prescription dispensed for insulin (…) between 1 July and 31 December 2005, and who were alive at the start of follow-up (1 January 2006). We studied first diagnosis of a primary malignancy as an outcome measure, excluding individuals who received this diagnosis at any time between 1 January 1958 and 31 December 2005. (…) We followed the subjects from 1 January 2006 to 31 December 2007. (…)*

Statistical methods *As a measure of the relative occurrence of malignancies, we used the incidence rate ratio. For example, we calculated the incidence rate of having been diagnosed with any type of malignancy among users of insulin glargine alone and compared this with the incidence rate among users of other types of insulin. We cite this measure of relative occurrence, the incidence rate ratio, as a relative risk. (…)*

RESULTS

(…)
The 95% CIs of the adjusted RRs included 1.0 for malignancy outcomes other than breast cancer. The RR for breast cancer in women who used insulin glargine alone compared with those who used types of insulin other than insulin glargine was 1.91 (95% CI 1.25-2.89) when not adjusted, 1.99 (95% CI 1.31-3.03) when adjusted for age, and 1.97 (1.30-3.00) when adjusted for several variables. The corresponding figures for women who used insulin glargine in combination with other types of insulin compared with those who used types of insulin other than insulin glargine were 0.92 (0.66-1.29), 1.10 (0.77-1.56) and 1.17 (0.81-1.68).

(…) We examined all available variables that may reflect one (or several) risk factor for breast cancer. The adjusted RRs varied between 1,96 and 2,00 for women using insulin glargine alone compared with those using types of insulin other than insulin glargine (Table 5).
(…)

When investigating mortality, we adjusted for age, age at onset of diabetes, BMI [body mass index]*, smoking and having had cardiovascular disease. Female users of insulin glargine alone had a mortality ratio of 0.83 (95% CI 0.71-0.96), and female users of insulin glargine*

en Suède, mises à jour mensuellement. Il y a actuellement environ 100 millions de prescriptions dispensées chaque année. Avant le 1er juillet 2005, le numéro personnel d'identité n'était pas enregistré dans le registre. Nous avons donc dû commencer à recruter les sujets pour cette étude à partir du 1er juillet 2005. (…)

Personne-temps ciblées. *Nous avons étudié les 114 841 individus âgés de 35 à 84 ans à la fin de 2005, qui ont eu au moins une dispensation d'insuline (…) entre le 1er juillet et le 31 décembre 2005, et qui étaient en vie au début du suivi (1er janvier 2006). Nous avons utilisé le premier diagnostic d'un cancer primitif comme critère d'évaluation, en excluant les individus chez qui ce diagnostic avait été posé entre le 1er janvier 1958 et le 31 décembre 2005. (…) Nous avons suivi les sujets du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2007. (…)*

Méthodes statistiques *Nous avons utilisé le rapport des taux d'incidence comme mesure de l'incidence relative des cancers. Par exemple, nous avons calculé le taux d'incidence des cancers quel qu'en soit le type parmi les utilisateurs de l'insuline glargine et nous l'avons comparé au taux d'incidence parmi les utilisateurs d'autres types d'insuline. Nous faisons état de cette mesure de l'incidence relative, le rapport des taux d'incidence, comme d'un risque relatif. (…)*

RÉSULTATS

(…)
Les IC 95 % [intervalles de confiance à 95 %] *des RR* [risques relatifs] *ajustés ont inclus 1 pour les cancers autres que les cancers du sein. Pour le cancer du sein, le RR non ajusté chez les femmes qui utilisaient de l'insuline glargine seule, comparées à celles qui utilisaient d'autres insulines que l'insuline glargine a été 1,91 (IC 95 % : 1,25-2,89), 1,99 (IC 95 % : 1,31-3,03) après ajustement pour l'âge et 1,97 (1,30-3,00) après ajustement pour plusieurs variables. Les chiffres correspondants pour les femmes qui utilisaient l'insuline glargine en association avec d'autres types d'insuline, comparées à celles qui utilisaient d'autres insulines que l'insuline glargine ont été 0,92 (0,66-1,29), 1,10 (0,77-1,56) et 1,17 (0,81-1,68).*
(…) Nous avons examiné toutes les variables disponibles qui peuvent refléter un (ou plusieurs) facteur(s) de risque de cancer du sein. Les RR ajustés ont varié entre 1,96 et 2,00 pour les femmes qui utilisaient de l'insuline glargine seule, comparées à celles qui utilisaient d'autres insulines que l'insuline glargine (Tableau 5).
(…)
Pour l'exploration de la mortalité, nous avons procédé à un ajustement tenant compte de l'âge, de l'âge au début du diabète, de l'IMC [indice de masse corporelle]*, du tabagisme et des antécédents de maladie cardiovasculaire. En comparaison aux femmes utilisant une*

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 28 : **Gérer l'incertitude dans l'intérêt des patients**

together with other types of insulin had a mortality ratio of 0.87 (0.77-0.97), compared with female users of types of insulin other than insulin glargine.

Table 5 *Incidence rate ratio for breast cancer among women using insulin glargine alone or using insulin glargine in combination with other types of insulin, compared with women using types of insulin other than insulin glargine*

Model	Incidence rate ratio (**a**) (95% CI)	
	Insulin glargine alone	Insulin glargine in combination with other types of insulin
Unajusted	1.91 (1.25-2.89)	0.92 (0.66-1.29)
Adjusted for		
Age	1.99 (1.31-3.03)	1.10 (0.77-1.56)
Age and metformin	1.98 (1.30-3.01)	1.11 (0.78-1.59)
Age and estrogen	1.99 (1.31-3.02)	1.08 (0.76-1.54)
Age and BMI	1.97 (1.31-3.00)	1.16 (0.81-1.65)
Age and smocking	1.97 (1.31-3.00)	1.16 (0.81-1.65)
Age and age at onset of diabetes	1.96 (1.29-2.97)	1.16 (0.81-1.65)
Age and cardiovascular disease	2.00 (1.31-3.04)	1.10 (0.77-1.56)
Age and age at birth of first child	2.00 (1.31-3.04)	1.11 (0.77-1.56)
Multiple variables (**b**)	1.97 (1.29-3.00)	1.15 (0.81-1.65)
Restricted to age 35-79 years and adjusted for		
Multiple variables (**b**)	1.98 (1.25-3.13)	1.14 (0.78-1.67)
Multiples variables (**b**) and educational level	1.98 (1.25-3.13)	1.14 (0.78-1.67)

a- Incidence rate ratio is referred to as the RR in the text.
b- Age, age at birth of first child, age at onset of diabetes, BMI, cardiovascular disease, oestrogen use and smoking.

insuline autre que l'insuline glargine, les femmes utilisatrices d'insuline glargine seule ont eu un risque relatif de décès de 0,83 (IC 95 % : 0,71-0,96), et les femmes utilisatrices d'insuline glargine associée à un autre type d'insuline ont eu un risque relatif de décès de 0,87 (0,77-0,97).

Tableau 5 *Rapport des taux d'incidence du cancer du sein parmi les femmes utilisant de l'insuline glargine seule ou associée à d'autres types d'insuline, comparés aux femmes utilisant une insuline d'un autre type que l'insuline glargine*

Modèle	Rapport des taux d'incidence (**a**) (95% CI)	
	Insuline glargine seule	Insuline glargine associée à d'autres types d'insuline
Sans ajustement	1,91 (1,25-2,89)	0,92 (0,66-1,29)
Ajusté pour		
Âge	1,99 (1,31-3,03)	1,10 (0,77-1,56)
Age et metformine	1,98 (1,30-3,01)	1,11 (0,78-1,59)
Âge et estrogène	1,99 (1,31-3,02)	1,08 (0,76-1,54)
Âge et IMC	1,97 (1,31-3,00)	1,16 (0,81-1,65)
Âge et tabagisme	1,97 (1,31-3,00)	1,16 (0,81-1,65)
Âge et âge au début du diabète	1,96 (1,29-2,97)	1,16 (0,81-1,65)
Âge et maladie cardiovasculaire	2,00 (1,31-3,04)	1,10 (0,77-1,56)
Âge et âge à la naissance du 1er enfant	2,00 (1,31-3,04)	1,11 (0,77-1,56)
Variables multiples (**b**)	1,97 (1,29-3,00)	1,15 (0,81-1,65)
Limité à la tranche d'âge 35-79 ans ajusté pour		
Variables multiples (**b**)	1,98 (1,25-3,13)	1,14 (0,78-1,67)
Variables multiples (**b**) et niveau d'éducation	1,98 (1,25-3,13)	1,14 (0,78-1,67)

a- Le rapport des taux d'incidence est nommé RR dans le texte.
b- Âge, âge à la naissance du 1er enfant, âge au début du diabète, IMC, maladie cardiovasculaire, utilisation d'estrogène et tabagisme.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 28 : **Gérer l'incertitude dans l'intérêt des patients**

DISCUSSION

We found that the incidence rates for gastrointestinal cancer, prostate cancer, and any type of malignancy among users of insulin glargine were similar to the incidence rates among users of other types of insulin. In Sweden, during 2006 and 2007, users of insulin glargine alone had a higher incidence rate of breast cancer than users of types of insulin other than insulin glargine.

We cannot rule out that the increased incidence rate for breast cancer in Sweden during 2006 and 2007 among users of insulin glargine alone, compared with users of other types of insulin, was the result of random fluctuation; statistical significance does not exclude this possibility. (…)

Adjusting for available variables changed the RR to such a small degree that we can exclude significant confounding by risk factors for breast cancer such as age at birth of first child, BMI, educational level, metformin intake and oestrogen intake. We do not know to what extent available variables reflect alcohol intake, food intake or health consciousness, and we do not have any information on genetic predisposition to breast cancer (e.g. presence of a mutation in BRCA1 or BRCA2).

(…) The available information indicates that loss to follow-up was small and did not differ between the different treatment groups. We did not find any indication of reversed causality, that is, of the presence of cancer having influenced the likelihood of using, or not using, insulin glargine. The mortality rate and the incidence rate of acute myocardial infarction were lower for users of insulin glargine alone than for users of types of insulin other than insulin glargine (…).

Duration from the start of exposure of industrial agents to an excess risk of cancer is usually 10-25 years. Among users of the drug chlornaphazine, an agent used to treat polycytemia verae, an increased risk of bladder cancer was observed as early as 3-5 years after treatment initiation. (…) We are not aware of any documentation of an increased incidence of cancer the year after initiation of treatment with a specific drug. Insulin glargine appeared on the Swedish market in 2003, and we do not know the percentage of users of insulin glargine who started using the drug in that year. Nevertheless, the short duration from the start of insulin glargine use to the increased incidence rate for breast cancer suggests that our results could be due to random fluctuation.

DISCUSSION

Nous avons trouvé que les taux d'incidence des cancers gastrointestinaux, du cancer de la prostate, et des cancers de tout type parmi les utilisateurs d'insuline glargine étaient similaires aux taux d'incidence parmi les utilisateurs d'autres types d'insuline. En Suède, pendant les années 2006 et 2007, l'incidence du cancer du sein a été plus élevée parmi les utilisateurs d'insuline glargine seule que parmi les utilisateurs d'insulines autres que l'insuline glargine.

Nous ne pouvons pas exclure que l'incidence accrue du cancer du sein en Suède pendant les années 2006 et 2007 parmi les utilisateurs d'insuline glargine seule en comparaison aux utilisateurs d'insulines autres que l'insuline glargine soit la conséquence de fluctuations aléatoires ; la significativité statistique n'exclut pas cette possibilité. (…)

L'ajustement pour les variables disponibles a tellement peu modifié le RR que nous pouvons exclure qu'un biais de confusion significatif ait été induit par des facteurs de risque de cancer du sein tels que l'âge à la naissance du premier enfant, l'IMC, le niveau d'éducation, la prise de metformine ou la prise d'estrogène. Nous ne savons pas dans quelle mesure les variables disponibles reflètent la prise d'alcool, les apports alimentaires ou les préoccupations de santé, et nous n'avons aucune information sur la prédisposition génétique au cancer du sein (par exemple la présence d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2).

(…) Les informations disponibles indiquent que les perdus de vue ont été peu nombreux, sans différence entre les divers groupes de traitement. Nous n'avons trouvé aucune indication d'un renversement de causalité, c'est-à-dire que la présence d'un cancer ait influencé la probabilité d'utiliser, ou de ne pas utiliser, l'insuline glargine. La mortalité et l'incidence des infarctus aigus du myocarde ont été plus faibles parmi les utilisateurs d'insuline glargine seule que parmi les utilisateurs d'insulines autres que l'insuline glargine (…).

Le délai entre le début de l'exposition à un agent industriel et l'augmentation du risque de cancer est habituellement de 10-25 ans. Parmi les utilisateurs de la chlornaphazine, un médicament utilisé pour traiter la polyglobulie primitive, une augmentation du risque de cancer de la vessie a été observée aussi précocement que 3-5 ans après le début du traitement. (…) À notre connaissance, il n'y a pas de données concernant une augmentation de l'incidence d'un cancer dans l'année qui suit la mise en route d'un traitement par un médicament spécifique. L'insuline glargine est apparue sur le marché suédois en 2003, et nous ne connaissons pas le pourcentage d'utilisateurs d'insuline glargine qui ont débuté ce médicament cette année-là. Néanmoins, le court délai entre le début de l'utilisation de l'insuline glargine et l'augmentation du taux d'incidence du can-

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 28 : **Gérer l'incertitude dans l'intérêt des patients**

We have no evidence of whether the difference in incidence rate for breast cancer among users of insulin glargine alone, compared with users of insulin glargine together with other types of insulin, is caused by random fluctuations, interaction between insulin glargine and another insulin, or the presence of an as-yet-unidentified effect-modifying factor in the insulin glargine alone group. Any suggestion of an explanation would be pure speculation. The group of users of insulin glargine in combination with other types of insulin had a lower mean age and had more often type 1 diabetes than the other two groups.

Weinstein and co-workers demonstrated that insulin glargine stimulates the proliferation of cultured colorectal, prostate and breast cancer cells. Epidemiological studies link circulating IGF-I concentrations to the incidence of breast, prostate and colorectal cancer. Insulin glargine may have a similar mechanism of action to IGFI. Thus, before the study, we expected that an increased incidence rate of breast cancer, if present, would occur in parallel with an increased incidence rate of gastrointestinal and prostate cancer. We found no statistically significant results for prostate or gastrointestinal cancer, which, again, strengthens the interpretation that the breast cancer results were due to random fluctuation.

Data from other settings are needed before any true effects of the incidence of malignancies related to insulin glargine can be evaluated with a high level of confidence. When more evidence becomes available, the absolute increase in incidence, if any, must be weighed against the beneficial effects, as well as other adverse effects, of using insulin glargine compared with other types of insulin. »

1- Jonasson JM et coll. "Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies - a population-based follow-up study in Sweden" *Diabetologia* 2009 ; **52** : 1745-1754.

cer du sein suggère que nos résultats pourraient n'être dus qu'à des fluctuations aléatoires.
Nous n'avons pas de preuve que la différence de taux d'incidence du cancer du sein parmi les utilisateurs d'insuline glargine seule et parmi les utilisateurs d'insuline glargine associée à d'autres types d'insuline soit due à des fluctuations aléatoires, à une interaction entre l'insuline glargine et une autre insuline, ou la présence dans le groupe insuline glargine seule d'un facteur encore inconnu modifiant l'effet. Toute suggestion d'explication serait pure spéculation. Le groupe d'utilisateurs de l'insuline glargine en association avec d'autres types d'insulines était en moyenne plus jeune et avait plus fréquemment un diabète de type 1 que dans les deux autres groupes.
Weinstein et coll. ont montré que l'insuline glargine stimule la prolifération de cellules néoplasiques colorectales, prostatiques ou mammaires en culture. Des études épidémiologiques ont établi un lien entre la concentration d'IGF-1 circulant et l'incidence des cancers du sein, de la prostate et colorectal. L'insuline glargine peut avoir un mécanisme d'action similaire à l'IGF1. Donc, avant cette étude, nous nous attendions à ce que, s'il y avait une augmentation du taux d'incidence du cancer du sein, elle survienne parallèlement à une augmentation du taux d'incidence des cancers gastro-intestinaux et du cancer de la prostate. Nous n'avons pas trouvé de résultat statistiquement significatif pour le cancer de la prostate ou les cancers gastro-intestinaux, ce qui renforce encore l'interprétation que les résultats concernant le cancer du sein ont été dus à des fluctuations aléatoires.
Il est nécessaire d'avoir des données provenant d'autres populations avant de pouvoir évaluer avec un haut niveau de confiance d'éventuels effets de l'insuline glargine sur l'incidence des cancers. Quand davantage de données seront disponibles, l'augmentation en valeur absolue du risque, s'il y en a une, devra être mise en balance, comme les autres effets indésirables, avec les effets bénéfiques procurés par l'utilisation de l'insuline glargine en comparaison aux autres types d'insulines. »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Questions

Question n° 1

À quelle question cette étude vise-t-elle à répondre ?

Question n° 2

Quel type d'étude a été choisi pour répondre à cette question ?

Question n° 3

Dans cette étude, le risque de cancer autre que le cancer du sein est-il modifié de manière statistiquement significative par l'*insuline glargine* ?

Question n° 4

Pour analyser l'incidence du cancer du sein, quels facteurs de confusion ont été pris en compte dans cette étude ? Quels autres facteurs de confusion sont cités dans ces extraits, mais n'ont pas pu être pris en compte dans cette étude ?

Question n° 5

Le paragraphe discussion est structuré en plusieurs parties. Quelles sont-elles ? Où commence chacune de ces parties ? La conclusion des auteurs vous paraît-elle en adéquation avec les résultats ?

Question n° 6

Quels autres types d'études auraient pu être conçus pour répondre à la question posée dans cette étude ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cette étude vise à apporter une réponse à la question : « Les patients sous *insuline glargine* ont-ils un risque accru de cancer, notamment du sein, de la prostate ou gastro-intestinaux, en comparaison aux patients traités par d'autres types d'*insuline* ? ».

Question n° 2

Pour répondre à cette question, les investigateurs ont choisi de réaliser une étude de cohorte.

Question n° 3

Dans cette étude, le risque de cancer autre que le cancer du sein n'est pas associé de manière statistiquement significative à l'utilisation d'*insuline glargine*, car, pour ces cancers, les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) des risques relatifs ont tous inclus la valeur 1.

Question n° 4

D'après le tableau 5, dans cette étude, les facteurs de confusion suivants ont été pris en compte pour comparer l'incidence du cancer du sein : l'âge, l'âge à la naissance du premier enfant, l'âge à la découverte du diabète, l'IMC, la présence d'une maladie cardiovasculaire, la prise de *metformine*, la prise d'estrogène, le tabagisme, le niveau d'éducation.
D'autres facteurs de confusion sont cités dans la discussion, mais n'ont pu être pris en compte, car ces données ne figuraient pas dans les registres utilisés pour cette étude : la prise d'alcool, les apports alimentaires, les préoccupations de santé, la prédisposition génétique au cancer du sein (par exemple la présence d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2).

Question n° 5

Le paragraphe discussion est structuré en quatre parties :
1°) Un bref résumé des résultats, qui commence avec la première phrase : « *Nous avons trouvé que les taux d'incidence des cancers…* ».
2°) Une discussion de la "robustesse" de ces résultats (alias "validité interne"), notamment de l'influence qu'auraient pu avoir d'éventuels facteurs de confusions ou autres biais sur les résultats. Cette partie commence avec la phrase : « *Nous ne pouvons pas exclure que l'augmentation de l'incidence du cancer du sein en Suède…* ».
3°) Une discussion de la "cohérence externe" (alias "validité externe"), c'est-à-dire la confrontation des résultats de cette étude à d'autres données : autres études cliniques, données issues de l'expérimentation animale, etc. Cette partie commence avec la phrase : « *Le délai entre le début de l'exposition à un agent industriel …* ».
4°) Une conclusion sur l'éventuelle pertinence clinique des résultats. Cette

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

partie commence avec la phrase : « *Il est nécessaire d'avoir des données provenant d'autres populations…* ».
Cette conclusion est en adéquation avec les résultats : le résultat statistiquement significatif est en faveur d'un risque de cancer du sein accru sous *insuline glargine* seule, mais on ne peut exclure que ce résultat soit dû au hasard ou à d'autres biais. Cette incertitude doit être mise en balance avec les bénéfices éventuels de l'*insuline glargine*, sur lesquels les auteurs ne se prononcent pas, car ce n'est pas l'objet de cette étude.

Question n° 6

Pour répondre à cette question, on aurait pu, au moins en théorie :
– concevoir un essai randomisé comparant *insuline glargine* versus autres insulines et étudier la survenue des cancers au cours du suivi ;
– faire une méta-analyse des essais randomisés comparant *insuline glargine* versus une autre *insuline*, et calculer l'incidence des cancers survenus aux cours de ces essais ;
– faire une étude rétrospective de type cas-témoins, comparant une population de patients diabétiques traités par *insuline* atteints de cancer à des témoins diabétiques traités par *insuline* indemnes de cancer, appariés pour divers facteurs de risque de cancer, pour savoir si davantage de patients de l'un des groupes ont utilisé par le passé de l'*insuline glargine*.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. En fait, cette étude cherche à apporter des éléments de réponse à 4 questions différentes, qui concernent respectivement : l'ensemble des cancers, les cancers du sein, les cancers de la prostate, et les cancers gastro-intestinaux. La multiplication des questions posées augmente la probabilité de trouver un résultat statistiquement significatif par le seul fait du hasard. Mieux vaut en tenir compte lors de l'analyse des résultats. Cela s'applique notamment à la réduction de la mortalité associée à l'utilisation de l'*insuline glargine*. Car l'étude de la mortalité ne faisait pas partie des objectifs de cette étude.

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Il s'agit d'une "cohorte historique". Comme dans tout suivi de cohorte, les patients inclus ont été sélectionnés en ne prenant en compte que leurs caractéristiques initiales, et les données ont été recueillies et saisies prospectivement, entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2007. La particularité des "cohortes historiques" est de comporter un aspect rétrospectif : le sujet de l'étude et la conception de l'analyse sont décidés après coup, alors que le suivi des patients est déjà terminé.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Le risque relatif est un rapport : fréquence ou incidence d'un événement chez les patients d'un groupe (ici, l'incidence du cancer chez les patients traités par *insuline glargine*), divisé par la fréquence ou l'incidence de ce même événement chez les patients du groupe témoin. Autrement dit, lorsque le risque relatif d'un événement est égal à 1, cela signifie que le risque de survenue de cet événement est le même dans ces deux groupes.
Lorsqu'une comparaison est exprimée sous forme d'un rapport (par exemple un risque relatif), la réduction ou l'augmentation est statistiquement significative au seuil de $p < 0,05$ si l'intervalle de confiance à 95 % n'inclut pas le nombre 1.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Les facteurs de confusion (alias facteurs confondants) sont des facteurs qui contribuent à une explication alternative des faits observés, s'ils ne sont pas répartis également dans les groupes comparés. Collecter des données sans chercher les facteurs de confusion potentiels fait craindre des résultats biaisés. Mais il est difficile de les identifier tous. Ici, les investigateurs ont pris en compte certains facteurs de confusion dans l'analyse statistique, qui est alors dite "pondérée" ou "ajustée". Mais d'autres facteurs connus pour modifier le risque de cancer du sein (tels que l'alimentation et la prédisposition génétique) ou pour modifier la probabilité de diagnostiquer un cancer du sein (tels que les préoccupations de santé, qui influencent la participation à un programme de dépistage) n'ont pas pu être pris en compte : en raison du caractère rétrospectif de la conception de l'étude, ces données n'ont pas été recueillies.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. L'analyse de la "cohérence externe" d'un résultat est un temps aussi important que l'analyse critique de sa méthodologie et de la significativité statistique des résultats. Autrement dit, une étude, quelle qu'elle soit, ne doit pas être analysée seule. Mieux vaut ne pas se laisser convaincre par une étude méthodologiquement parfaite avec des résultats statistiquement très significatifs, mais qui n'a pas été reproduite et qui n'est pas cohérente avec les autres données cliniques disponibles, ni avec aucun mécanisme physiopathologique connu. À l'inverse, des données qui sont chacune de faible niveau de preuves, mais forment un

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

ensemble cohérent, peuvent justifier une modification de sa pratique.
Dans leur discussion, les auteurs de ce compte rendu privilégient l'hypothèse que les résultats obtenus concernant l'incidence du cancer du sein soient le fait de « *fluctuations aléatoires* », autrement dit : du hasard. Effectivement, mieux vaut ne pas exclure cette hypothèse. Mais mieux vaut aussi ne pas écarter l'hypothèse que le lien statistique entre l'utilisation de l'*insuline glargine* et le diagnostic de cancer du sein soit un lien de causalité. Les auteurs ont adopté dans leur conclusion finale la seule attitude valable au plan scientifique : reconnaître que l'on reste dans l'incertitude.

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. Un essai comparatif randomisé spécifiquement conçu est ce qui apporterait les données de plus fort niveau de preuves, à condition qu'il n'ait pas de défaut méthodologique. Néanmoins, un tel essai nécessiterait d'une part d'inclure beaucoup de patients pour avoir une puissance statistique suffisante pour conclure et, d'autre part, un suivi pendant de nombreuses années. De plus, il ne serait pas éthique d'exposer des patients à l'*insuline glargine*, dans le seul but de savoir si l'*insuline glargine* expose à davantage d'effets indésirables qu'une *insuline* de référence.
Une méta-analyse des essais randomisés comparant *insuline glargine* versus une autre *insuline* aurait un niveau de preuves un peu plus faible, car ces essais n'ont pas été conçus pour répondre à cette question. D'une part, ils risquent d'avoir une durée insuffisante. D'autre part, l'incidence des cancers risque d'avoir été mesurée avec moins de rigueur que les critères d'évaluation de l'efficacité. Même avec une puissance statistique suffisante, l'absence de différence d'incidence des cancers n'éliminerait pas un effet réel de l'*insuline glargine*.
Une étude rétrospective de type cas-témoins a l'avantage d'être réalisable rapidement et à moindre coût, pourvu que l'on dispose déjà de dossiers médicaux détaillés en nombre suffisant. Elle est bien adaptée à l'étude d'un événement même rare. Mais il est impossible de prendre en compte tous les facteurs de confusion pouvant fausser les résultats.
En somme, il sera difficile d'apporter une réponse certaine à la question de l'existence d'un lien causal entre l'utilisation d'*insuline glargine* et la survenue de cancers. Pour autant, il n'est pas éthique de continuer à traiter des patients par *insuline glargine* sans évaluer davantage ce que l'on fait. Dans le cas présent, faire d'autres études de cohorte semble être la manière la plus appropriée d'apporter de nouveaux éléments de réponse à la question posée.

Commentaires sur l'ensemble de l'exercice. En pharmacovigilance, on est parfois amené à se contenter de données de faible niveau de preuves, y compris parfois des séries de cas publiés ou notifiés. Faute de volonté, de moyens, et pour des raisons éthiques, il est parfois difficile d'établir avec certitude une relation causale entre un médicament et un évènement indésirable. On n'a souvent que des présomptions, qui constituent des "signaux d'alerte".
Si ces signaux d'alertes sont sérieux et concordants, le principe de précaution justifie que l'on en tienne compte, dans l'intérêt des patients, sans attendre d'obtenir une preuve formelle.

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Concepts et méthodes. Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie, et les particularités du patient" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 778-780.
– Prescrire Rédaction "Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 570-573.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

– Prescrire Rédaction "L'intervalle de confiance renseigne aussi sur la "significativité statistique"" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 632.
– Prescrire Rédaction "Facteurs de confusion : sources de biais majeurs" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 623-625.
– Prescrire Rédaction "Prescrire en questions : analogues de l'insuline : quels risques d'effets indésirables ?" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (276) : 716.
– Prescrire Rédaction "Effets indésirables des analogues de l'insuline : rester vigilant sur le long-terme" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (261) : 328.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1,2,8,14,15,16,19.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement