

## SURMORTALITÉ SUR LA PÉRIODE 2002-2011 DES PERSONNES DIABÉTIQUES TRAITÉES PHARMACOLOGIQUEMENT EN FRANCE MÉTROPOLITAINE PAR RAPPORT À LA POPULATION GÉNÉRALE. COHORTE ENTRED 2001

// EXCESS MORTALITY IN PEOPLE PHARMACOLOGICALLY TREATED FOR DIABETES COMPARED WITH THE GENERAL POPULATION, BETWEEN 2002 AND 2011, IN METROPOLITAN FRANCE. THE 2001 ENTRED COHORT

Laurence Mandereau-Bruno (laurence.mandereau-bruno@santepubliquefrance.fr), Anne Fagot-Campagna<sup>2</sup>, Grégoire Rey<sup>3</sup>, Clara Piffaretti<sup>1</sup>, Juliana Antero-Jacquemin<sup>4</sup>, Aurélien Latouche<sup>5</sup>, Sandrine Fosse-Edorh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Santé publique France, Saint-Maurice, France

<sup>2</sup> Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS), Paris, France

<sup>3</sup> Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm-CépiDc), Le Kremlin-Bicêtre, France

<sup>4</sup> Institut de recherche biomédicale et d'épidémiologie du sport/ Institut national du sport, de l'expertise et de la performance (Irmes/Insep), Paris

<sup>5</sup> Conservatoire national des arts et métiers (Cnam), Paris, France

Soumis le 28.07.2016 // Date of submission: 07.28.2016

### Résumé // Abstract

**Objectif** – Étudier la surmortalité à 10 ans, globale et par causes spécifiques, d'une cohorte de personnes diabétiques (Entred 2001) par rapport à la population générale, au cours de la période 2002-2011.

**Méthodes** – La population d'étude était constituée des adultes âgés de 45 ans et plus affiliés au régime général de l'Assurance maladie résidant en France métropolitaine et ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline au cours des trois mois précédant le tirage au sort. Les causes médicales de décès ont été analysées en cause initiale sur la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 31 décembre 2011. Des ratios standardisés de mortalité (SMR) ont été calculés pour comparer la mortalité de la population diabétique à celle de la population générale.

**Résultats** – L'analyse a porté sur 8 437 personnes de la cohorte Entred 2001 (hommes : 54% ; âge médian à l'inclusion : 65 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes). Pendant les 10 ans de suivi, 35% des personnes sont décédées. L'âge médian au décès était de 77 ans pour les hommes (n=1 686 décès) et de 82 ans pour les femmes (n=1 290). Les principales causes de décès étaient les maladies cardiovasculaires (30%) et les cancers (26%). La surmortalité globale des personnes diabétiques par rapport à la population générale était élevée pour les hommes (1,55, IC95%: [1,48-1,63]) et les femmes (1,63 [1,54-1,72]). Les hommes comme les femmes diabétiques présentaient un excès de mortalité significativement plus élevé par rapport à la population générale pour les maladies cardiovasculaires et rénales ainsi que pour certaines localisations de cancer : pancréas, foie et côlon-rectum. Chez les femmes, on observait une surmortalité par cancer de l'utérus et chez les hommes par cancer de la vessie et leucémie. De plus, un excès de mortalité était retrouvé pour les maladies de l'appareil digestif, les maladies infectieuses et les maladies respiratoires, dont les pneumopathies.

**Conclusion** – Cette étude souligne à nouveau l'importance de renforcer la prévention et la qualité de la prise en charge des complications dégénératives du diabète. Elle souligne aussi le poids de la polyopathie (cancers surtout, mais aussi maladies infectieuses, maladies de l'appareil digestif, maladies du foie...) et la complexité qu'elle entraîne dans la prise en charge des personnes diabétiques.

**Objective** – To study the 10-year excess mortality (overall and cause-specific) in the ENTRED 2001 cohort of people with diabetes compared with the general population, between 2002 and 2011.

**Methods** – Adults aged 45 years and older, living in metropolitan France, beneficiaries of the main French health insurance scheme who had at least one claim for the delivery of oral hypoglycemic agents or insulin in the three months preceding random selection, were included in the study. Analyses were performed using the underlying cause of death during the follow-up period, from January 1, 2002 to December 31, 2011. Standardized mortality ratios (SMR) were computed to assess excess mortality due to diabetes compared with the general population.

**Results** – The analysis was performed on 8,437 participants in the 2001 Entred cohort (men: 54%; median age at baseline: men 65 years and women 70 years). During the 10-year follow-up period, 35% of people died. Median age at death was 77 years for men (n=1,686 deaths) and 82 years for women (n=1,290). The leading causes of death were cardiovascular diseases (30%) and cancers (26%). The overall excess mortality was high for both men (1.55 95%CI: [1.48-1.63]) and women (1.63 [1.54-1.72]) treated for diabetes compared to the general population. Excess mortality was found in both genders for cardiovascular and renal diseases and for some cancer specific sites: pancreas, liver, colorectum. Excess mortality was found in women for uterine cancer, and in men for bladder cancer and leukemia. Aside from diabetes complications and cancer, excess mortality was found for digestive diseases, infectious diseases and respiratory diseases including pneumonia.

**Conclusion** – These results highlight once more the importance of improving prevention and healthcare of the degenerative complications of diabetes. They also highlight the burden of polyopathy (especially cancers, but also infectious diseases, digestive and liver diseases...) and the resulting complexity concerning healthcare of people with diabetes.

**Mots-clés :** Diabète, Surmortalité, Cohorte, Population générale

// **Keywords:** Diabetes, Excess mortality, Cohort, General population

## Introduction

Un excès de mortalité (toutes causes ou par certaines causes spécifiques) des personnes diabétiques comparées aux personnes non diabétiques, est décrit dans la littérature<sup>1,2</sup>. En France, une précédente analyse portant sur la cohorte Entred 2001 (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques 2001) a permis d'étudier la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques sur la période 2002-2006<sup>3</sup>.

L'objectif de la présente étude était d'estimer la surmortalité, globale et par causes spécifiques, dans la même cohorte par rapport à la population générale sur une période de 10 ans.

## Population et méthodes

La méthodologie d'Entred 2001 a été décrite en détail dans des publications antérieures<sup>4</sup>. La population d'étude était constituée d'un échantillon aléatoire d'adultes affiliés au régime général de l'Assurance maladie, résidant en France métropolitaine et ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline au cours des trois mois précédant le tirage au sort (1<sup>er</sup> janvier 2002). La population d'étude a été restreinte aux personnes de 45 ans et plus afin de sélectionner essentiellement des personnes diabétiques de type 2. La période de suivi s'est étendue du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 31 décembre 2011.

La recherche du statut vital a été effectuée par l'Insee dans le Répertoire national d'identification des personnes physiques (RNIPP). Les causes médicales de décès, issues des certificats de décès, ont été obtenues auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (Inserm-CépiDc)<sup>5</sup>. Les causes de décès ont été classées selon les 86 regroupements de la liste européenne succincte 2012 proposée par Eurostat. L'analyse a été réalisée en causes initiales, codées selon la 10<sup>e</sup> révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10). Elle ne prend pas en compte les causes associées ayant contribué au décès mentionnées sur le certificat de décès.

La comparaison de la mortalité de la cohorte à celle de la population générale a été effectuée à l'aide de SMR (*Standardized Mortality Ratio*). Le nombre attendu de décès a été calculé en utilisant les taux de mortalité de France métropolitaine par sexe, âge (en classes quinquennales) et année calendaire. Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés en utilisant l'approximation de Byar<sup>6</sup>. Les SMR ont été calculés pour les grandes catégories de la liste européenne succincte 2012 et pour les causes spécifiques lorsqu'elles représentaient au moins 1% des causes

de décès. Les catégories « autres » n'ont pas été analysées. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS Enterprise Guide<sup>®</sup> version 7.1.

## Résultats

Le statut vital était connu pour 8 437 personnes, soit 97% des personnes pour lesquelles la demande avait été faite, parmi lesquelles on comptait 54% d'hommes (n=4 569). L'âge médian à l'inclusion était de 65 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes.

Le nombre de décès sur la période de suivi de 10 ans était de 2 976 (35%). Pour 2 961 d'entre eux (99,5%), la cause de décès a pu être appariée. L'âge médian au décès était de 77 ans pour les hommes (n=1 686 décès) et de 82 ans pour les femmes (n=1 290 décès).

Les maladies de l'appareil circulatoire et les tumeurs malignes représentaient respectivement 30% et 26% des causes initiales de décès. Le diabète était la troisième cause initiale de décès déclarée (13%), suivi par les maladies respiratoires (5%), les maladies de l'appareil digestif (4%), les maladies de l'appareil génito-urinaire (2%) et les maladies infectieuses (2%).

La surmortalité globale et par causes spécifiques des personnes diabétiques de la cohorte Entred 2001 par rapport à la population générale, sur la période 2002-2011, est présentée dans le tableau ci-après.

## Discussion

L'étude a permis d'estimer la surmortalité, par rapport à la population générale, d'une large cohorte représentative de plus de 8 000 personnes diabétiques traitées pharmacologiquement, résidant en France métropolitaine et suivies pendant 10 ans, entre 2002 et 2011. Cette plus longue durée de suivi permet de compléter la précédente analyse réalisée sur cinq ans<sup>3</sup>. Ainsi, alors que 15% des patients étaient décédés à 5 ans, l'effectif atteint plus d'un tiers à 10 ans dans cette population âgée en moyenne à l'inclusion de 65 ans chez les hommes et 70 ans chez les femmes.

Bien que l'âge médian au décès soit élevé (77 ans pour les hommes diabétiques et 82 ans pour les femmes diabétiques), l'excès de mortalité globale des personnes diabétiques par rapport à la population générale est élevé pour les hommes (+55%) comme pour les femmes (+63%).

Cette surmortalité est retrouvée pour les maladies cardiovasculaires et rénales, complications majeures connues du diabète<sup>7</sup>. La mortalité due

**Nombre de décès et surmortalité globale et par causes spécifiques des personnes diabétiques de la cohorte Entred 2001 (≥45 ans) par rapport à la population générale, France, 2002-2011**

Cause initiale de décès	Codes CIM-10	Total			Hommes			Femmes		
		n	SMR	IC95%	n	SMR	IC95%	n	SMR	IC95%
<b>Maladies infectieuses et parasitaires</b>	<b>A00-B99</b>	<b>49</b>	<b>1,36</b>	<b>1,00-1,79</b>	<b>29</b>	<b>1,46</b>	<b>0,98-2,10</b>	<b>20</b>	<b>1,23</b>	<b>0,75-1,90</b>
<b>Tumeurs malignes</b>	<b>C00-C97</b>	<b>765</b>	<b>1,34</b>	<b>1,25-1,44</b>	<b>504</b>	<b>1,32</b>	<b>1,21-1,44</b>	<b>261</b>	<b>1,38</b>	<b>1,22-1,56</b>
Tumeur maligne du côlon, rectum et anus	C18-C21	98	1,48	1,20-1,80	57	1,41	1,07-1,83	41	1,58	1,13-2,14
Tumeur maligne du foie et des voies biliaires	C22	80	2,53	2,00-3,15	64	2,56	1,97-3,27	16	2,40	1,37-3,89
Tumeur maligne du pancréas	C25	60	1,83	1,40-2,35	31	1,63	1,11-2,32	29	2,10	1,41-3,02
Tumeur maligne de la trachée, des bronches et du poumon	C33-C34	118	1,08	0,90-1,30	101	1,11	0,90-1,34	17	0,97	0,57-1,56
Tumeur maligne du sein	C50	-	-	-	-	-	-	36	1,09	0,76-1,51
Tumeur maligne de l'utérus	C53-C55	-	-	-	-	-	-	20	2,19	1,34-3,39
Tumeur maligne de la prostate	C61	-	-	-	33	0,78	0,54-1,10	-	-	-
Tumeur maligne de la vessie	C67	34	1,66	1,15-2,33	26	1,57	1,02-2,30	8	2,07	0,89-4,08
Leucémie	C91-C95	30	1,44	0,97-2,05	22	1,70	1,07-2,58	8	1,00	0,43-1,98
<b>Maladies de l'appareil circulatoire</b>	<b>I00-I99</b>	<b>900</b>	<b>1,65</b>	<b>1,54-1,76</b>	<b>484</b>	<b>1,64</b>	<b>1,50-1,79</b>	<b>416</b>	<b>1,66</b>	<b>1,50-1,83</b>
Cardiopathies ischémiques	I20-I25	324	2,16	1,93-2,41	199	2,09	1,81-2,40	125	2,28	1,90-2,71
Autres cardiopathies	I30-I51	255	1,47	1,29-1,66	119	1,36	1,12-1,62	136	1,58	1,33-1,87
Maladies cérébrovasculaires	I60-I69	180	1,44	1,24-1,67	95	1,54	1,25-1,89	85	1,34	1,07-1,66
<b>Troubles mentaux et du comportement</b>	<b>F01-F99</b>	<b>50</b>	<b>0,91</b>	<b>0,67-1,20</b>	<b>24</b>	<b>0,94</b>	<b>0,60-1,40</b>	<b>26</b>	<b>0,88</b>	<b>0,58-1,29</b>
<b>Maladies du système nerveux et des organes des sens</b>	<b>G00-H95</b>	<b>99</b>	<b>0,96</b>	<b>0,78-1,17</b>	<b>50</b>	<b>1,04</b>	<b>0,78-1,38</b>	<b>49</b>	<b>0,89</b>	<b>0,66-1,18</b>
<b>Maladies de l'appareil respiratoire</b>	<b>J00-J99</b>	<b>154</b>	<b>1,25</b>	<b>1,06-1,46</b>	<b>88</b>	<b>1,18</b>	<b>0,95-1,45</b>	<b>66</b>	<b>1,36</b>	<b>1,05-1,73</b>
Pneumopathies	J12-J18	57	1,55	1,17-2,00	30	1,49	1,00-2,13	27	1,61	1,06-2,35
<b>Maladies de l'appareil digestif</b>	<b>K00-K92</b>	<b>131</b>	<b>1,62</b>	<b>1,35-1,92</b>	<b>71</b>	<b>1,48</b>	<b>1,15-1,86</b>	<b>60</b>	<b>1,82</b>	<b>1,39-2,35</b>
Cirrhoses, fibroses et hépatites chroniques	K70, K73-K74	52	2,17	1,62-2,84	32	1,73	1,18-2,44	20	3,68	2,25-5,68
<b>Maladies de l'appareil génito-urinaire</b>	<b>N00-N99</b>	<b>67</b>	<b>2,08</b>	<b>1,61-2,64</b>	<b>36</b>	<b>2,00</b>	<b>1,40-2,77</b>	<b>31</b>	<b>2,18</b>	<b>1,48-3,09</b>
Néphropathies	N00-N19	51	2,07	1,54-2,76	27	1,96	1,29-2,86	24	2,21	1,42-3,29
<b>Symptômes et états morbides mal définis</b>	<b>R00-R99</b>	<b>142</b>	<b>1,26</b>	<b>1,06-1,49</b>	<b>60</b>	<b>1,07</b>	<b>0,82-1,38</b>	<b>82</b>	<b>1,45</b>	<b>1,15-1,80</b>
<b>Causes externes de morbidité et mortalité</b>	<b>V01-Y89</b>	<b>108</b>	<b>1,12</b>	<b>0,82-1,36</b>	<b>65</b>	<b>1,14</b>	<b>0,88-1,45</b>	<b>43</b>	<b>1,10</b>	<b>0,80-1,48</b>
<b>Toutes causes</b>	<b>-</b>	<b>2 976</b>	<b>1,58</b>	<b>1,53-1,64</b>	<b>1 686</b>	<b>1,55</b>	<b>1,48-1,63</b>	<b>1 290</b>	<b>1,63</b>	<b>1,54-1,72</b>

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10<sup>e</sup> révision ; SMR : ratios standardisés de mortalité ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

aux cardiopathies ischémiques et aux néphropathies est ainsi plus que doublée chez les patients diabétiques. Ces résultats sont en concordance avec ceux de nombreuses études internationales<sup>1,2,8</sup>. Un excès de mortalité est aussi retrouvé pour les maladies cérébrovasculaires et l'ensemble des autres pathologies cardiovasculaires, estimé à de plus de 40%.

Concernant les cancers toutes localisations confondues, l'excès de mortalité par rapport à la population générale est plus modéré, chez les hommes comme chez les femmes diabétiques, de l'ordre de 34%, en cohérence avec les résultats de la littérature<sup>9</sup>.

De nombreuses études et méta-analyses ont mis en évidence une association entre le diabète et l'augmentation de l'incidence et de la mortalité de certaines

localisations cancéreuses<sup>9</sup> : foie<sup>10</sup>, côlon-rectum<sup>11</sup>, vessie<sup>12</sup>, pancréas<sup>13</sup>, sein<sup>11</sup> et corps de l'utérus<sup>14</sup>. Par ailleurs, une incidence plus faible du cancer de la prostate chez les hommes diabétiques par rapport aux non diabétiques et un meilleur pronostic chez les hommes diabétiques atteints de cancer de la prostate ont aussi été décrits<sup>15,16</sup>.

En cohérence avec les résultats de ces études, le risque de mortalité parmi les personnes diabétiques de notre étude est plus élevé que dans la population générale pour les cancers du pancréas (+83%), du côlon-rectum (+48%) et surtout du foie (plus du double), chez les hommes comme chez les femmes. Un excès de mortalité par cancer de l'utérus chez les femmes (doublement du risque de mortalité)

et de cancer de la vessie chez les femmes (doublement non significatif du fait de petits effectifs) comme chez les hommes (+57%) est également mis en évidence.

En revanche, il existe une sous-mortalité par cancer de la prostate à 10 ans comme à 5 ans<sup>3</sup> dans la cohorte, mais elle reste non significative. L'étude ne met pas non plus en évidence chez les femmes un excès de mortalité par cancer du sein, ce qui pourrait être expliqué par un bon pronostic de survie associé à cette localisation. Par ailleurs, un excès de mortalité par leucémie est mis en évidence chez les hommes (+70%), mais pas chez les femmes. Une première méta-analyse a récemment rapporté une incidence plus élevée de leucémie chez les hommes diabétiques comparés aux non diabétiques<sup>17</sup>. Les auteurs concluent cependant à la nécessité de confirmer le résultat par de nouvelles études.

Il existe plusieurs mécanismes plausibles concernant l'effet du diabète sur le risque de cancer. Sur le plan biologique, l'insulinorésistance entraîne une hyperinsulinémie secondaire. Or, l'insuline a un effet de facteur de croissance sur la prolifération cellulaire et sur l'inhibition de l'apoptose. De plus, l'hyperglycémie peut jouer un rôle propre de promoteur du cancer<sup>9</sup>. Par ailleurs, outre l'âge et le sexe, certains facteurs de risque sont communs au diabète et à certains cancers, comme l'obésité, une alimentation défavorable à la santé, une consommation excessive d'alcool, le tabac et l'inactivité physique. Ces facteurs pourraient expliquer, s'ils ne sont pas pris en compte dans les analyses, la relation observée<sup>9</sup>. Cependant, les résultats de nombreuses études montrent une association persistante après prise en compte de ces facteurs<sup>1,2</sup>. Une attention particulière portée aux cancers chez les personnes diabétiques, qui serait liée à un meilleur suivi par rapport à la population générale, semble n'expliquer que partiellement l'association entre diabète et incidence du cancer diagnostiqué<sup>18</sup>. Enfin, certains traitements du diabète pourraient favoriser l'apparition d'un cancer par l'élévation de l'insulinémie qu'ils entraînent, alors que par ailleurs, les traitements dont l'action augmente la sensibilité à l'insuline, comme la metformine, semblent diminuer le risque<sup>9</sup>. De même, certains traitements des comorbidités du diabète pourraient avoir un impact sur le risque de cancer<sup>9</sup>.

Enfin, une relation inverse entre diabète et cancer du pancréas pourrait exister : le diabète pourrait être une conséquence du cancer<sup>13</sup>.

Dans notre étude, les maladies de l'appareil digestif sont fortement associées à un excès de mortalité des personnes diabétiques. En particulier, les maladies graves du foie (cirrhoses, fibroses et hépatites chroniques) entraînent une surmortalité globalement doublée, voire plus que triplée chez les femmes, comme cela a été décrit dans des études internationales<sup>1,2,19</sup>. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette observation : la consommation d'alcool et son effet sur l'intolérance au glucose ou sur les pancréatites, la fréquence un peu plus élevée parmi les personnes diabétiques des hépatites (principalement l'hépatite C) et surtout des stéatoses

hépatiques non alcooliques (SHNA) pouvant évoluer vers des formes hépatiques graves<sup>19</sup>.

Les personnes diabétiques incluses dans l'étude ont un excès modéré de mortalité par rapport à la population générale pour les maladies infectieuses (+36%) et les maladies respiratoires (+25%), dont les pneumopathies, comme cela a déjà été décrit dans la littérature<sup>1,2,8,18,20</sup>. L'altération des défenses immunitaires due à l'hyperglycémie, conjuguée à la présence fréquente de complications micro- ou macro-vasculaires peuvent expliquer l'excès de mortalité observé chez les personnes diabétiques<sup>20</sup>.

Toutefois notre étude présente un certain nombre de limites. La population étudiée n'inclut pas les personnes diabétiques non traitées ou traitées seulement par mesures hygiéno-diététiques, les personnes diabétiques non diagnostiquées ainsi que celles hospitalisées sur une longue durée ou résidant en institution. Par ailleurs, l'algorithme d'identification a pu sélectionner à tort certaines personnes (prescription d'antidiabétiques oraux hors autorisation de mise sur le marché dans le cas d'une hyperglycémie modérée à jeun notamment). Enfin, seules les personnes diabétiques affiliées au Régime général sont incluses dans l'étude. Cependant, ce régime représente plus de 75% des bénéficiaires d'un régime d'assurance maladie.

La surmortalité pour les complications du diabète, en particulier les maladies cardiovasculaires, a été sous-estimée du fait de la présence en cause initiale de décès d'un code de diabète. En effet, parmi les 13% de certificats de décès sur lesquels le diabète était déclaré en cause initiale, moins de 1% avait un code désignant une complication aiguë du diabète. Parmi les 99% de certificats restant, une pathologie cardiovasculaire était reportée en cause associée sur 80% des certificats et une pathologie rénale sur 20%. Un nouveau logiciel de codification des causes initiales de décès a été introduit en 2011. Le cas échéant, son utilisation ne peut avoir eu qu'un très faible impact sur les associations étudiées compte tenu de la période de suivi de l'étude, de 2002 à 2011.

Une part de la surmortalité mise en évidence dans cette étude pourrait être liée à un niveau socio-économique plus défavorable dans la population diabétique<sup>21</sup>, non pris en compte dans le calcul des SMR. Enfin, les analyses n'ont pas été ajustées sur des facteurs de confusion potentiels comme l'ancienneté du diabète, l'âge au diagnostic, l'équilibre glycémique, les facteurs de risque connus des causes de mortalité étudiées dans l'étude, ainsi que les traitements<sup>9</sup>. Ces informations ne sont pas disponibles pour l'ensemble de la population d'étude et leur non prise en compte dans les analyses constitue une limite majeure de notre étude.

## Conclusion

Cette étude souligne à nouveau l'importance de renforcer la prévention et la qualité de la prise en charge des complications cardiovasculaires et rénales du diabète. Elle souligne aussi le poids

de la polyopathie (cancers surtout, mais aussi maladies infectieuses, maladies de l'appareil digestif, maladies du foie...) et la complexité qu'elle entraîne dans la prise en charge des personnes diabétiques. ■

## Références

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, *et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364(9):829-41.
- [2] Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million US adults. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1835-44.
- [3] Romon I, Rey G, Mandereau-Bruno L, Weill A, Jouglu E, Eschwège E, *et al.* The excess mortality related to cardiovascular diseases and cancer among adults pharmacologically treated for diabetes – the 2001-2006 ENTRED cohort. *Diabet Med.* 2014;31(8):946-53.
- [4] Brindel P, Fagot-Campagna A, Petit C, Coliche V, Isnard H, Simon D, *et al.* Entred: lancement d'une étude sur un échantillon national de 10 000 personnes diabétiques traitées. *Bull Epidémiol Hebd.* 2002;(20-21):88-9. [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=4556](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=4556)
- [5] Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Rey G, Piffaretti C, Antero-Jacquemin J, Latouche A. Évolution de la mortalité et de la surmortalité à 5 ans des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine : comparaison des cohortes Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(37-38):668-75. [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016\\_37-38\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016_37-38_1.html)
- [6] Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, *et al.* *Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives.* Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale; 2009. 498 p.
- [7] Orasanu G, Plutzky J. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5 Suppl):S35-S42.
- [8] Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. *Diabetologia.* 2012;55(2):294-302.
- [9] Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):225-32.
- [10] Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, *et al.* Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2012;130(7):1639-48.
- [11] De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiters R, van Eijck CM. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100(11):1421-9.
- [12] Zhu Z, Zhang X, Shen Z, Zhong S, Wang X, Lu Y, *et al.* Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56662. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056662>
- [13] Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol Carcinog.* 2012;51(1):64-74.
- [14] Liao C, Zhang D, Mungo C, Tompkins D, Zeidan A. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol.* 2014;135(1):163-71.
- [15] Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2056-62.
- [16] Margel D, Urbach DR, Lipscombe LL, Bell CM, Kulkarni G, Austin PC, *et al.* Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3069-75.
- [17] Castillo JJ, Mull N, Reagan JL, Nemr S, Mitri J. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. *Blood.* 2012;119(21):4845-50.
- [18] Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care.* 2015;38(2):264-70.
- [19] Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 2:24-7.
- [20] Magliano DJ, Harding JL, Cohen K, Huxley RR, Davis WA, Shaw JE. Excess risk of dying from infectious causes in those with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(7):1274-80.
- [21] Jaffiol C, Thomas F, Bean K, Jego B, Danchin N. Impact of socioeconomic status on diabetes and cardiovascular risk factors: results of a large French survey. *Diabetes Metab.* 2013;39(1): 56-62.

## Citer cet article

Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A, Rey G, Piffaretti C, Antero-Jacquemin J, Latouche A, *et al.* Surmortalité sur la période 2002-2011 des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement en France métropolitaine par rapport à la population générale. *Cohorte Entred 2001.* *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(37-38):676-80. [http://invs.sante-publiquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016\\_37-38\\_2.html](http://invs.sante-publiquefrance.fr/beh/2016/37-38/2016_37-38_2.html)