

Pharmaco- épidémiologie





Pharmaco-épidémiologie : définition et principaux résultats de l'étude E3N



14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

Inserm

**GUSTAVE
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

université
PARIS-SACLAY

mgen
GROUPE vvv

LA LIQUE
CONTRE LE CANCER




**MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**
*Liberté
Égalité
Fraternité*

La pharmaco-épidémiologie

■ Quoi ?

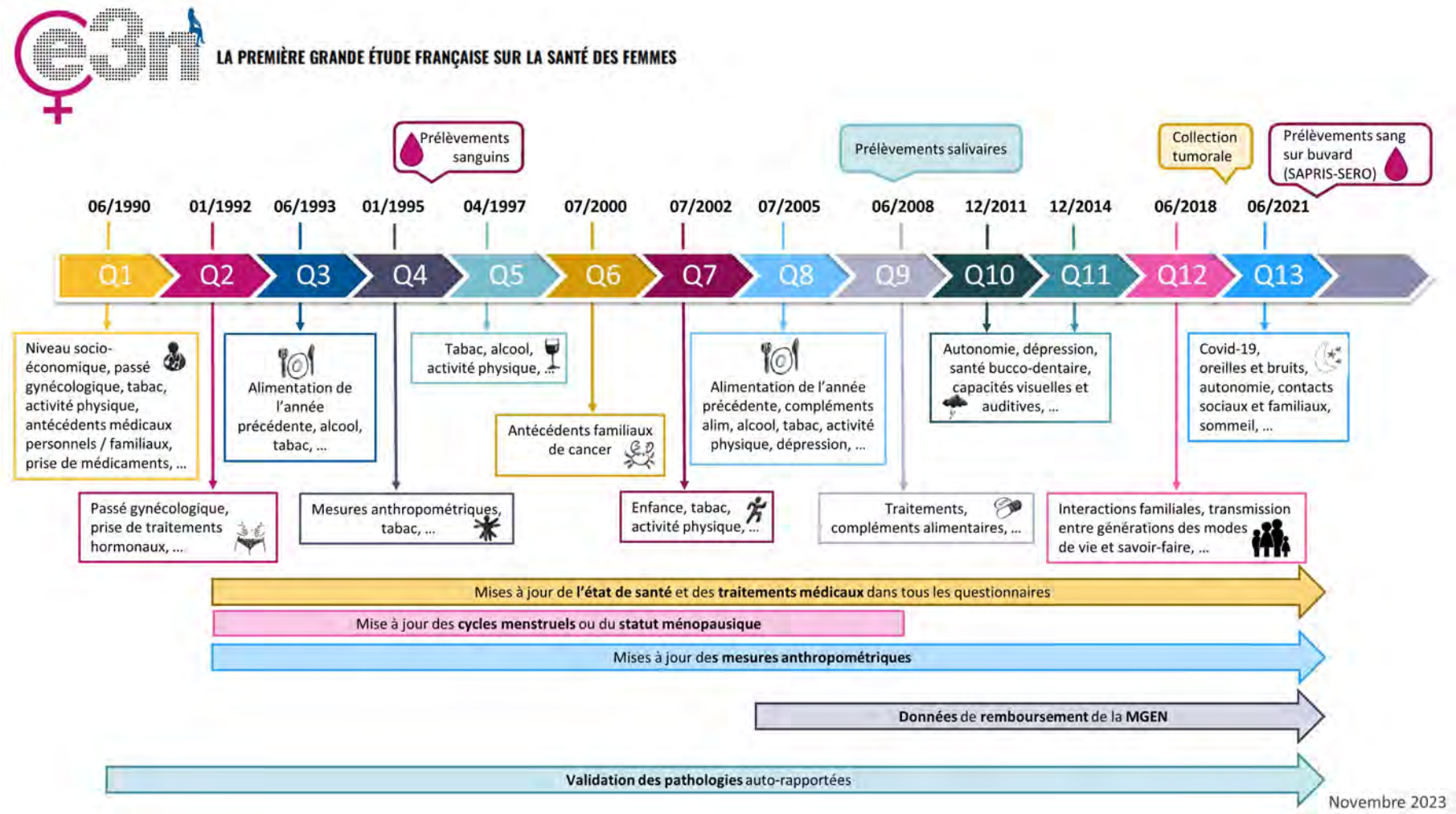
« Discipline mettant en application les **méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique** pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des **médicaments** en vie réelle. »

■ Pourquoi ?

L'AMM d'un nouveau médicament se fonde sur les résultats d'efficacité et de sécurité obtenus dans des essais contrôlés randomisés.

- Population sélectionnée : **QUID population plus générale ?**
- Modalités de traitement sélectionnées : **QUID durées de traitement plus longues ou doses plus élevées ?**
- Effectifs faibles : **QUID effets secondaires rares ?**
- Suivi court : **QUID effets à long terme ?**

E3N : données auto-rapportées



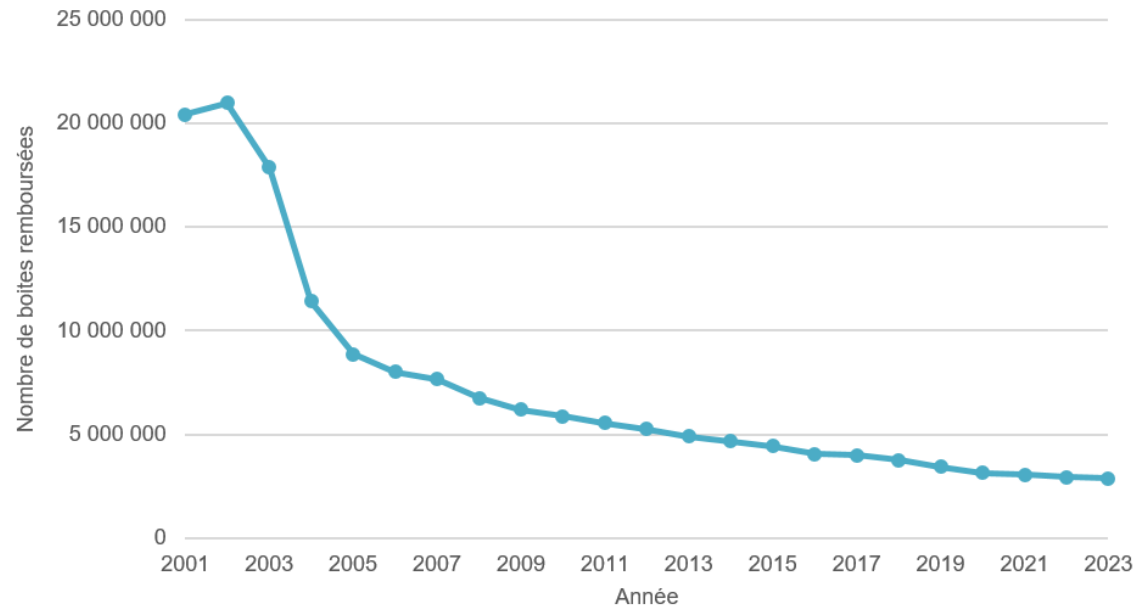
Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

THM =

un **estrogène**
+ un **progestatif** pour protéger l'endomètre

En France, souvent =

<- **Estrogène en patch, gel**
<- **Progestérone, dydrogestérone**





Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Estrogen-Progestagen Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer: Does Delay From Menopause Onset to Treatment Initiation Influence Risks?

Agnès Fournier, Sylvie Mesrine, Marie-Christine Boutron-Ruault, and Françoise Clavel-Chapelon

Breast Cancer Res Treat (2014) 145:535–543
DOI 10.1007/s10549-014-2934-6

EPIDEMIOLOGY

Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort

Agnès Fournier · Sylvie Mesrine · Laure Dossus · Marie-Christine Boutron-Ruault · Françoise Clavel-Chapelon · Nathalie Chabbert-Buffet

Les THMs dont la composante progestative consiste en de la progestérone ou de la dydrogestérone augmentent moins le risque de cancer du sein que ceux comportant un autre progestatif ...

Breast Cancer Res Treat (2008) 107:103–111
DOI 10.1007/s10549-007-9523-x

EPIDEMIOLOGY

Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study

Agnès Fournier · Franco Berrino · Françoise Clavel-Chapelon

Traitements hormonaux de la ménopause (THM)



American Journal of Epidemiology
© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Vol. 180, No. 5
DOI: 10.1093/aje/kwu146
Advance Access publication:
July 9, 2014

Original Contribution







Risks of Endometrial Cancer Associated With Different Hormone Replacement Therapies in the E3N Cohort, 1992–2008

Agnès Fournier, Laure Dossus, Sylvie Mesrine, Alice Vilier, Marie-Christine Boutron-Ruault, Françoise Clavel-Chapelon*, and Nathalie Chabbert-Buffet

* Correspondence to Dr. Françoise Clavel-Chapelon, INSERM U108, Team 9, Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif Cedex, France (e-mail: francoise.clavel@gustaveroussy.fr).

... mais ne protègent pas suffisamment l'endomètre ou les ovaires du sur-risque de cancer

Use of menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in a French cohort study

Agnès Fournier , PhD,^{1,*} Manon Cairat , PhD,¹ Gianluca Severi , PhD,^{1,2} Marc J. Gunter , PhD,³ Sabina Rinaldi , PhD,³ Laure Dossus , PhD³

¹"Exposome, Heredity, Cancer and Health" Team, Centre for Epidemiology and Population Health (CESP UMR 1018), Université Paris Saclay, Inserm, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

²Department of Statistics, Computer Science and Applications "G. Parenti", University of Florence, Florence, Italy

³Nutrition and Metabolism Branch, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

Volume 30, Issue 2, 1 February 2010; Pages 340-345

<https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1161/ATVBAHA.109.198022>



CLINICAL AND POPULATION STUDIES

Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Idiopathic Venous Thromboembolism

Results From the E3N Cohort Study

See accompanying article on page 136

Marianne Canonico, Agnès Fournier, Laure Carcaillon, Valérie Olié, Geneviève Plu-Bureau, Emmanuel Oger, Sylvie Mesrine, Marie-Christine Boutron-Ruault, Françoise Clavel-Chapelon, and Pierre-Yves Scarabin

Abstract: Objective— Oral estrogen therapy increases venous thromboembolism risk among postmenopausal women. Although recent data showed transdermal estrogens may be safe with respect to thrombotic risk, the impact of the route of estrogen administration and concomitant progestogens is not fully established. **Methods and Results**— We used data

Les estrogènes par voie orale sont associés à un sur-risque de maladie veineuse thromboembolique



Traitements hormonaux de la ménopause (THM)

Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort

Isabelle Romieu¹, Alban Fabre², Agnes Fournier², Francine Kauffmann³, Raphaëlle Varraso³, Sylvie Mesrine², Benedicte Leynaert⁴, Françoise Clavel-Chapelon²

Correspondence to Dr Isabelle Romieu, Instituto Nacional de Salud Publica, Av. Universidad # 655, Col Santa Maria Ahuacatitlan, CP 62100, Cuernavaca, Morelos, México; irromieu@correo.insp.mx

Eur J Epidemiol (2012) 27:439–452
DOI 10.1007/s10654-012-9694-6

CANCER

Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: role of the route of estrogen administration and progestogens in the E3N cohort

Madika, Anne-Laure MD¹; MacDonald, Conor James PhD^{2,3}; Fournier, Agnès PhD^{2,3}; Mounier-Vehier, Claire MD, PhD^{1,4}; Béraud, Guillaume MD, PhD^{1,5}; Boutron-Ruault, Marie-Christine MD, PhD^{2,3}

[Author Information](#)

Menopause 28(11):p 1204-1208, November 2021. | DOI: 10.1097/GME.0000000000001839

Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias?

Sophie Morois · Agnès Fournier · Françoise Clavel-Chapelon · Sylvie Mesrine · Marie-Christine Boutron-Ruault

Diabetologia (2009) 52:2092–2100
DOI 10.1007/s00125-009-1456-y

ARTICLE

Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort

B. de Lauzon-Guillain · A. Fournier · A. Fabre · N. Simon · S. Mesrine · M.-C. Boutron-Ruault · B. Balkau · F. Clavel-Chapelon



International Journal of Cancer

Postmenopausal hormone use and cutaneous melanoma risk: A French prospective cohort study


I. Cervenka^{1,2}, M. Al Rahmoun^{1,2}, Y. Mahamat-Saleh^{1,2}, I. Savoye^{1,2}, M.C. Boutron-Ruault^{1,2}, A. Fournier^{1,2} and M. Kvaskoff^{1,2}

¹CESP, Fac. de médecine - Univ. Paris-Sud, Fac. de médecine - UVSQ, INSERM, Université Paris-Saclay, 94 805, Villejuif, France
²Gustave Roussy, F-94 805, Villejuif, France

Les données d'exposition aux THMs

OESTROGÈNES SEULS OU ASSOCIÉS À D'AUTRES HORMONES

PAR VOIE BUCCALE COMMERCIALISÉS ACTUELLEMENT



18 TRAITEMENTS HORMONAUX POUR CONTRACEPTION ORALE - PRÉMÉNOPAUSE, MÉNOPAUSE - MALADIES DU SEIN, DE L'UTÉRUS, DE L'OVAIRE, AUTRES

- Traitements Hormonaux pris depuis janvier 1995, ou depuis votre réponse au dernier questionnaire :

Nom du médicament Date début utilisation Durée Encore en cours (croix si oui)

Passez QUESTION 19
Commencer par les plus anciens
Lignes jointes

6 Traitements hormonaux (traitements substitutifs de la ménopause, progestatifs...): pris depuis Avril 97

Utilisez une ligne par médicament et précisez toutes les informations demandées. Si vous avez pris plusieurs médicaments, indiquez les dates et durées. Si vous ne vous en souvenez plus, indiquez des durées approximatives. Pour les traitements substitutifs, indiquez la date de début de traitement.

F3. Traitements hormonaux (traitements substitutifs de la ménopause, progestatifs...): pris entre juillet 2002 (ou votre dernière réponse au questionnaire) et votre dernière réponse à ce questionnaire.

Si vous avez pris plusieurs médicaments, utilisez une ligne par médicament et précisez toutes les informations demandées. Si vous ne vous en souvenez plus, indiquez des durées approximatives. Pour les traitements substitutifs, indiquez la date de début de traitement.

Nom du médicament et forme (patch, crème, voie orale, vaginale, voie injectable...). En majuscules SVP

C. Depuis 2005 ou votre dernière réponse à un questionnaire E3N, avez-vous pris un **traitement hormonal** (traitement hormonal substitutif de la ménopause, progestatif, DHEA, stérilet progestatif, ...)?

Non (Passez à la question D) Oui

Indiquez ci-dessous les traitements, quantités et dates (même si approximatives). Si vous avez pris plusieurs médicaments en même temps, utilisez une ligne par médicament. Utilisez plusieurs lignes si l'un des traitements a été pris à des périodes distinctes.

NOM du Traitement Hormonal <small>En majuscules, continuez sur papier libre si besoin</small>	Dose indiquée sur la boîte	Voie <small>Orale/ vaginale/ cutanée (patches, crèmes ou gels autre que vaginaux)/ injections / stérilet</small>	Nombre de jours de prise / mois	Date de début		Date de fin		ou en cours <small>cochez si oui</small>
				Mois	Année	Mois	Année	
Ex. <i>EVOREL</i>	10 mg	ORALE	2 1	1 0	2 0 0 7			X
1.....			/			
2.....			/			
3.....			/			
4.....			/			
5.....			/			
6.....			/			

Les données d'exposition aux THMs

- Biais de mémoire
 - Noms des produits
 - Dates approximatives
 - Omissions
- Nécessité d'interroger les femmes régulièrement
 - Pour limiter le biais de mémoire
 - Pour limiter le biais de classification (initiations ou arrêts de traitement, changements de traitement)

⇒ **LOURD !**



La base de remboursements de la MGEN

- **Depuis quand ?** Janvier 2004
- **Quoi ?** Remboursements de **soins de ville** :
 - Remboursements de médicaments : date de délivrance, code CIP
 - Remboursements d'actes de biologie: date, code
 - Jusqu'en 2013, notions (« codes de regroupement ») et date pour les autres actes : pose de prothèse dentaire, actes infirmiers, consultations médicales, acte de radiologie, acte chirurgical, ...
 - Codes détaillés à partir de 2013 pour les actes techniques ou cliniques médicaux et les dispositifs médicaux
- **Mais pas ...**
 - Hôpital public
 - Informations cliniques (diagnostics, résultats des examens, raison de prescription d'un médicament...)

E3N : remboursements + auto-déclarations

Femme E3N née en 1948

- Informations issues de la **base de remboursements** de la MGEN:

IDENT	DEBUTSOINS	CODEACT	CODE_AFFINE	
100035	20140925	ADI	NDQK002	<- <i>Acte d'imagerie - Radiographie bilatérale du pied selon 1 à 3 incidences par côté</i>
100035	20141010	C		<- <i>Consultation chez le généraliste</i>
100035	20141010	PH7	3400938781052	<- <i>PANTOPRAZOLE ZENTIVA 20MG CPR 28</i>
100035	20141010	PH7	3400934428043	<- <i>OROCAL VIT D3 500MG/400UI CPR 60</i>
100035	20141010	PH4	3400936517035	<- <i>PROTELOS 2 G GRAN SUSP BUV SACHET 28</i>
100035	20141201	C		<- <i>Consultation chez le généraliste</i>
100035	20141212	B	0000000000592	<- <i>SANG : CREATININE</i>
100035	20141212	B	0000000001139	<- <i>25-(OH)-VITAMINE D (D2+D3)</i>
100035	20141212	B	0000000001609	<- <i>SANG : IONOGRAMME (NA+K+ EVENTUELLEMENT CL)</i>

- Informations issues des **auto-questionnaires**:

Femme ménopausée à 51 ans, 2 enfants, sans antécédent médical particulier, n'a jamais fumé, 57 kg, 1m63, dort 8 heures/nuit, active physiquement

Bisphosphonates et cancer du sein

- Inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique, utilisés en prévention et traitement de l'ostéoporose



- Bisphosphonates et cancer du sein ?
 - Activité anti-tumorale dans plusieurs études in vitro
 - En prévention des cancers du sein primitifs:
 - Etudes d'observation : baisse du risque de 10% à 30%
 - Mais résultats discordants en fonction de la durée d'exposition
 - Problème du biais d'indication

Bisphosphonates et cancer du sein



64 438 femmes

2 407 cancers du sein 2004 - 2011

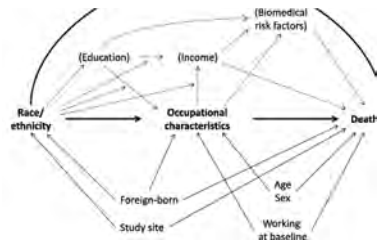


Utilisation de bisphosphonates : remboursements de la MGEN

- Délai depuis 1ère utilisation
- Délai depuis l'arrêt
- Durée cumulée de consommation
- Dose cumulée consommée

Ajustements

- Niveau d'éducation
- Surveillance mammographique,
- Antécédents d'ostéoporose, de fractures,
- Indice de masse corporelle
- Activité physique
- Utilisation de THM, de vitamine D, ...



Bisphosphonates et cancer du sein

Pas de lien entre prise de bisphosphonates et risque de cancer du sein en postménopause
Pas d'effet différentiel selon le type de cancer du sein
Pas de relation dose ou durée-effet

VOLUME 35 · NUMBER 28 · OCTOBER 1, 2017

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Use of Bisphosphonates and Risk of Breast Cancer in a French Cohort of Postmenopausal Women

Agnès Fournier, Sylvie Mesrine, Amandine Gelot, Guy Fagherazzi, Laura Baglietto, Françoise Clavel-Chapelon, Marie-Christine Boutron-Ruault, and Nathalie Chabbert-Buffet

A B S T R A C T

Purpose
To assess whether bisphosphonate (BP) use is associated with decreased breast cancer incidence in a cohort of postmenopausal women.

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.
Published at jco.org on July 14, 2017.
Corresponding author: Marie-Christine








Antidépresseurs

- Confirmation d'un sur-risque de diabète associé à la consommation de ces médicaments

DIABETIC Médecine DOI: 10.1111/dme.14345

Research: Epidemiology

Increased risk of type 2 diabetes in antidepressant users: evidence from a 6-year longitudinal study in the E3N cohort

M. Azevedo Da Silva^{1,2} , A. Fournier^{2,3,4} , M.-C. Boutron-Ruault^{2,3,4} , B. Balkau^{2,3,5} , F. Bonnet^{2,3,4,5,6} , H. Nabi^{2,7,8,9}  and G. Fagherazzi^{2,3,4,10} 

¹Institute for Health and Social Policy, McGill University, Montreal, Quebec, Canada, ²INSERM U1018, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, ³University Paris-Saclay, University Paris-Sud, ⁴Gustave Roussy Institute, Villejuif, ⁵University Versailles-St Quentin, University Paris-Sud, Paris, ⁶CHU Rennes, Rennes, France, ⁷Département de Médecine Sociale et Préventive, Faculté de Médecine, ⁸Axe Oncologie, Centre de Recherche du CHU de Québec, ⁹Centre de Recherche sur le Cancer, Université Laval, Québec, QC, Canada and ¹⁰Luxembourg Institute of Health, Department of Population Health, Strassen, Luxembourg

Accepted 9 June 2020

- Etude en cours sur dépression, antidépresseurs et risque de cancer du sein

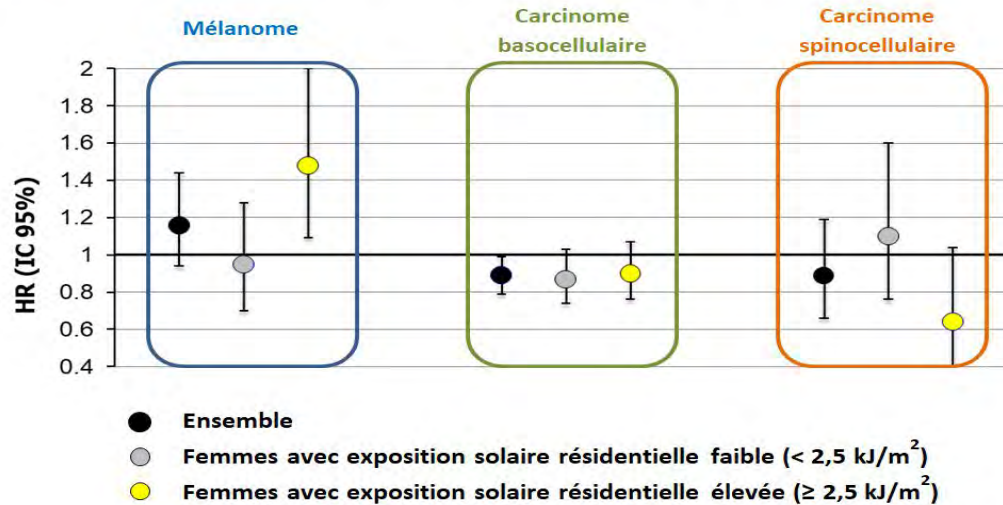
Statines et cancer de la peau

- Les statines sont utilisées en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires
- Elles diminuent le taux de cholestérol dans le sang
- Elles ont des propriétés potentiellement anti-carcinogéniques
- Mais elles sont potentiellement photosensibilisantes



Statines et cancer de la peau

Figure - Associations (Hazard Ratios et intervalles de confiance à 95%) entre l'exposition aux statines et le risque de cancers cutanés - Etude E3N, 2004-2014



- ↘ risque de carcinome basocellulaire chez les femmes exposées aux statines (*inhibition de la signalisation de la protéine Smoothened dans la voie de signalisation hedgehog*)
- ↗ risque de mélanome chez les femmes exposées aux statines lorsque les doses de rayonnement UV résidentiel sont élevées ou lorsque la peau est claire (*effet photosensibilisant*)

Conclusions, perspectives



- THMs
- Statines
- Antihypertenseurs
- Antidépresseurs
- Anti-inflammatoires
- Glucocorticoïdes
- ...



- Diabète
- Maladies cardiovasculaires
- Cancer
- Fractures
- Décès
- Maladie de Parkinson
- ...

Conclusion, perspectives

- Effets (non recherchés) de médicaments assez largement utilisés sur le risque de maladies chroniques => impact potentiellement important sur la santé publique
- « Drug repurposing »: utiliser des médicaments pour des indications autres que les indications actuelles

Merci pour votre attention !



Glucocorticoïdes et risque de cancers



14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN

Eléa Olivier, doctorante en pharmaco-épidémiologie

 Elea.OLIVIER@gustaveroussy.fr

Inserm

GUSTAVE
ROUSSY
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

université
PARIS-SACLAY

mgen
GROUPE vyv

LA LIQUE
CONTRE LE CANCER



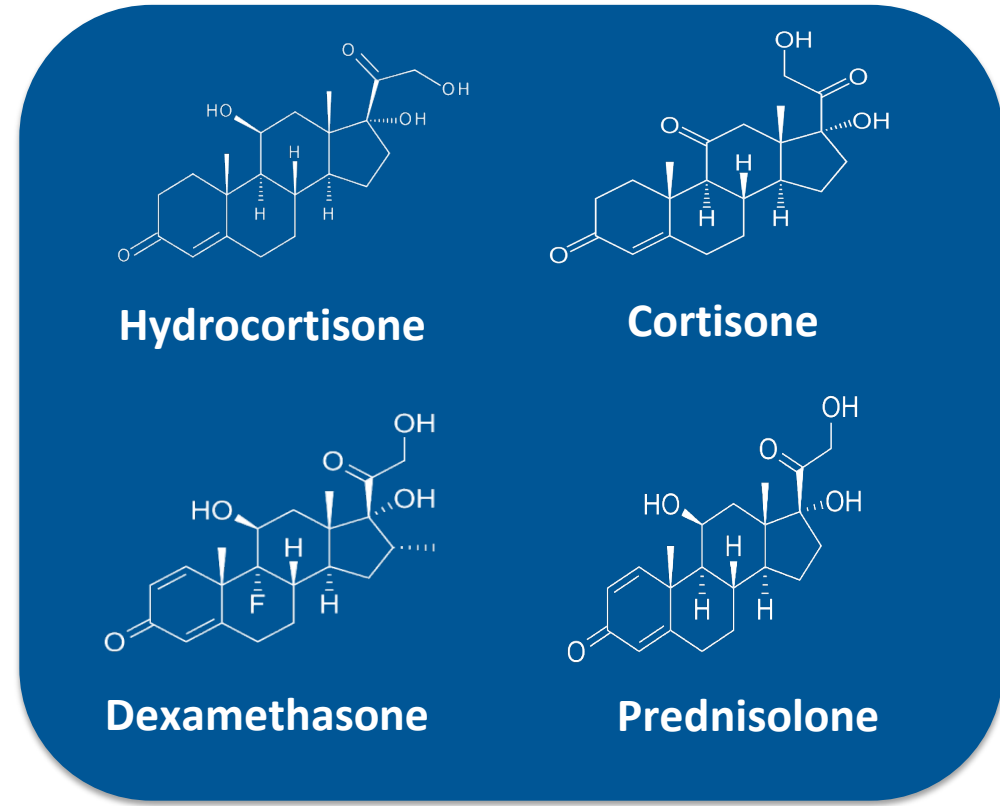

MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE
*Liberté
Égalité
Fraternité*

Les glucocorticoïdes synthétiques

Activités **anti-inflammatoires**,
immunosuppressives et **anti-allergiques**

Utilisés pour traiter des maladies :

- Rhumatologiques
- Allergiques
- Auto-immunes
- Respiratoires



L'évaluation de la **cancérogénicité potentielle des glucocorticoïdes** a été classée en 2019 comme une **priorité élevée** selon le groupe consultatif chargé de recommander des priorités au CIRC / OMS.

International Agency
Research on Cancer



Une littérature limitée



Cancers chez les humains

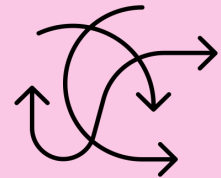


Augmentation du risque de cancers chez les utilisateurs de glucocorticoïdes comparés aux non-utilisateurs



Preuves insuffisantes pour en tirer des conclusions :

- Nombre faible d'études par cancer
- Résultats contradictoires
- Faible qualité des données, données hétérogènes
- Biais de détection : plus de diagnostics de cancers chez les patients sous glucocorticoïdes
- Biais d'indication : difficulté de séparer l'effet des glucocorticoïdes de celui de la maladie sous-jacente



Effet des glucocorticoïdes :

→ Variable selon la **voie d'administration** des glucocorticoïdes & le **type du cancer & sous type du cancer**


Objectifs



Problématique : Quel est l'effet des glucocorticoïdes sur le risque de cancers ?

01

Cohorte E3N



02

Registres Danois

SDU 

University of
Southern Denmark

03

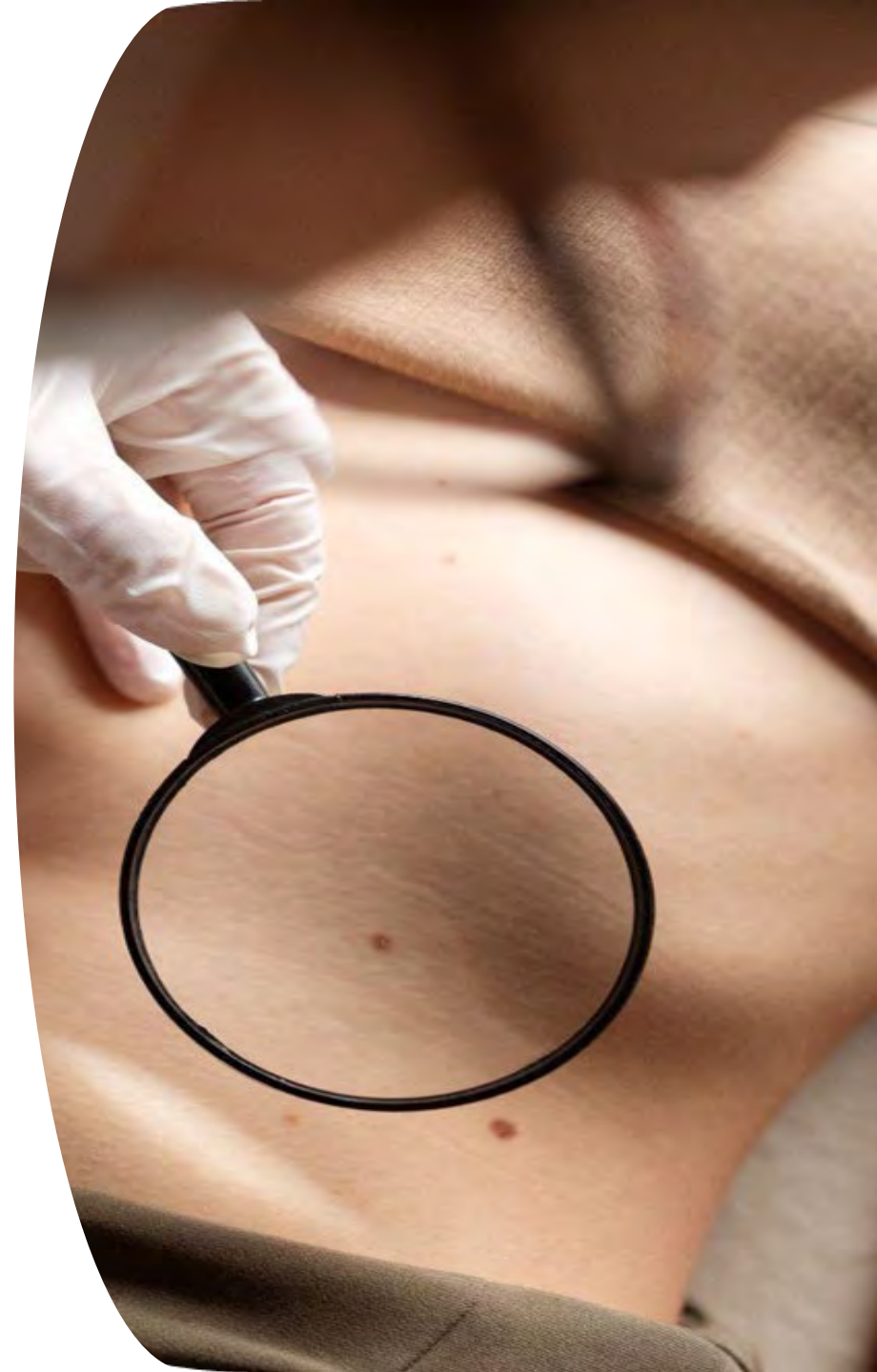
**Systeme National des
Données de Santé (SNDS)**



Système national des données de santé

Glucocorticoïdes et risque de cancer de la peau

Cohorte Française E3N



Glucocorticoïdes et cancer de la peau



Cohorte E3N



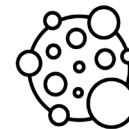
98 995 femmes adhérentes à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale

- **Depuis 1990:** données auto-rapportées sur le mode de vie
- **Depuis 2004:** données de remboursement de médicaments

Population d'étude



59 569 femmes

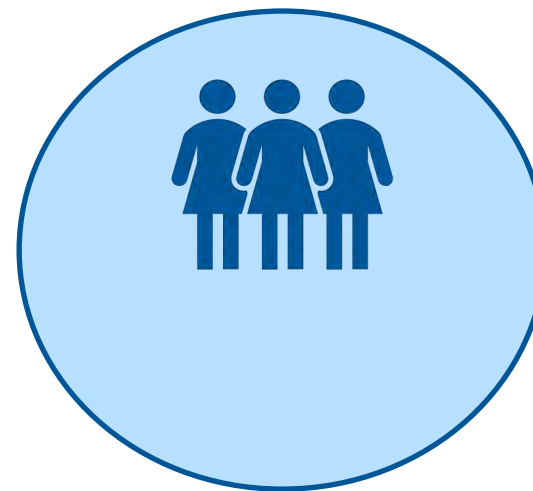


1672 carcinomes basocellulaires incidents
661 carcinomes spinocellulaires incidents
434 mélanomes incidents



10 ans de suivi (2004 - 2014)

Analyses statistiques



Prise en compte de l'âge, caractéristiques phénotypiques, mode de vie, exposition aux UVs, prise d'autres médicaments (AINS, paracétamol, IPP et antipsioriques) et comorbidités (migraine, maladie de Horton, arthrite, arthrose, rhumatisme, polyarthrite, spondylarthrite, asthme, bronchite chronique, rhume des foins, emphysème, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, problèmes allergiques et eczéma).

Glucocorticoïdes et cancer de la peau



Exposition aux glucocorticoïdes :

Utilisation = au moins 2 remboursements

- **53 %** exposés aux glucocorticoïdes systémiques (voie orale et injections)
- **24 %** exposés aux glucocorticoïdes topiques (application cutanée, comme les crèmes)



Etude des associations selon la **dose cumulée**, le **nombre de remboursements cumulés**, le **temps et l'âge depuis la première utilisation...**



Résultats

- **Pas d'augmentation du risque de cancer de la peau** associé à l'utilisation de glucocorticoïdes
- Légère diminution du risque de mélanome avec la prise de **glucocorticoïdes topiques** ↓

Les glucocorticoïdes systémiques **ne semblent pas augmenter d'apparition de cancer de la peau**, mais les glucocorticoïdes topiques pourraient très légèrement diminuer le risque de mélanomes.



**Perspectives et
importance d'une collaboration
internationale**

Glucocorticoïdes et autres cancers

Glucocorticoïdes et risque de cancers

Systemiques



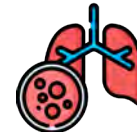
Cancers gastro-intestinaux, de la
peau, lymphomes, ect.



Inhalés



Cancers du poumon



Cutanés



Cancers de la peau



France







Danemark



Norvège



Les données

	Cohorte E3N	Registres danois	SNDS (France)
Population d'étude 	98 995 femmes (volontaires)	5,8 millions individus (échelle nationale)	67 millions individus (échelle nationale)
Glucocorticoïdes 	Remboursements <u>depuis 2004</u>	Prescriptions <u>depuis 1995</u>	Remboursements <u>depuis 2006</u>
Cancers 	Questionnaires validés par compte rendu histologiques Informations sur les sous-types	Données de registres Informations sur les sous-types	Données hospitalières et affection longue durée
Facteurs de confusion 	Médicaments concomitants, commorbidités, mode de vie	Médicaments concomitants, commorbidités, éducation	Médicaments concomitants, commorbidités

Résultats attendus et apport en santé publique



Objectif : Produire des **résultats robustes** sur l'effet des glucocorticoïdes sur le risque de cancers dans **plusieurs bases de données et/ou population** à l'aide de **différentes approches**

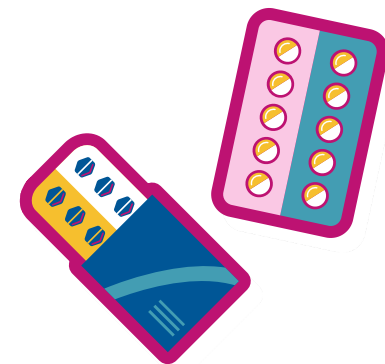
Impact sur les pratiques
médicales

Rassurer



alerter





Merci !

 **Avez-vous des questions ?**
Eléa.OLIVIER@gustaveroussy.fr



Repositionnement de médicaments dans la maladie de Parkinson



Thi Thu Ha NGUYEN, post-doctorante

14 novembre 2024

Grand amphithéâtre MGEN



Repositionnement de médicaments

- Etude de pharmaco-épidémiologie
 - Discipline mettant en application les **méthodes et/ou le raisonnement épidémiologique** pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque, le **bénéfice** et l'usage des **médicaments** en vie réelle.
- ↓
- Repositionnement de médicaments
 - Utilisation d'un médicament **déjà existant** et utilisé pour d'autres pathologies
- Exemple
 - **Aspirine** : douleur, fièvre, inflammation → utilisé en prévention des MCV (effet antiagrégant plaquettaire à faible dose)
 - **Amantadine** : influenza (grippe) → utilisé en combinaison avec L-DOPA dans la maladie de Parkinson

Repositionnement dans la maladie de Parkinson

- Traitements médicaux actuels de la maladie de Parkinson
 - Traitements symptomatiques : compenser le déficit en dopamine dans le cerveau (ex: Lévodopa)
 - Aucun traitement curatif ni préventif
 - Urgence sanitaire
 - Augmentation du nombre de cas en raison du vieillissement de la population
 - Identification rapide de nouveaux médicaments efficaces, anodins et accessibles
 - Conception d'un nouveau médicament
 - Processus habituel : long (~15 ans) et coûteux (~600 M€)
Recherche fondamentale → Phases précliniques et cliniques → AMM → Suivi post-AMM
- Repositionnement représente une **stratégie prometteuse**
- Identification rapide et à moindre coût des traitements curatifs, voire préventifs
 - Comment ? Essai clinique / **Etude de pharmaco-épidémiologie**

Conception de notre étude (1)

- Médicaments candidats
 - Hypolipémiants (contre l'excès de cholestérol) : **statines**
 - Antiasthmatiques : **béta2-agonistes**
- Design de l'étude
 - Etude épidémiologique observationnelle : cohorte
- Données utilisées
 - Cohorte E3N : ~100,000 femmes Françaises recrutées en 1990 et suivies depuis

Conception de notre étude (2)

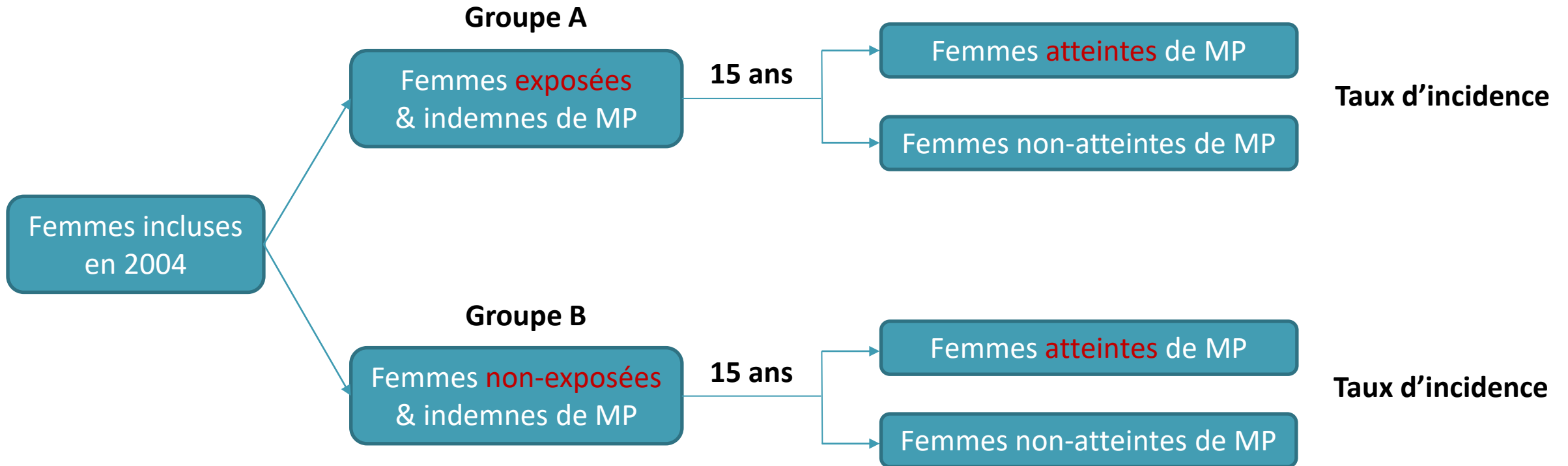
- Femmes incluses au début de l'étude
 - **Non exposées** aux médicaments candidats
 - **Non atteintes** de maladie de Parkinson
- Identification de l'exposition aux médicaments
 - Bases de remboursements de médicaments de la MGEN
- Identification de la maladie de Parkinson
 - Validation par des experts à partir de plusieurs sources de données

Conception de notre étude (3)

- Phase prodromale de la maladie de Parkinson
 - Apparition plusieurs années avant le diagnostic
 - Symptômes moteurs (tremblements) et non-moteurs (troubles digestifs)
 - Causalité inverse
 - **Effet** (Maladie de Parkinson) **est la cause de l'évènement** (Exposition au médicament)
 - Exemple : tremblements chez les utilisateurs des béta2-agonistes
 - diminution de prescriptions de ces médicaments chez les Parkinsoniens avec tremblements prodromaux
- Prise en compte de ce biais dans notre étude en forçant un **décalage** (lag) entre l'**exposition** médicamenteuse et la **survenue de la maladie**

Conception de notre étude (3)

- Association « un médicament candidat – la maladie de Parkinson »



Hypolipémifiants : statines

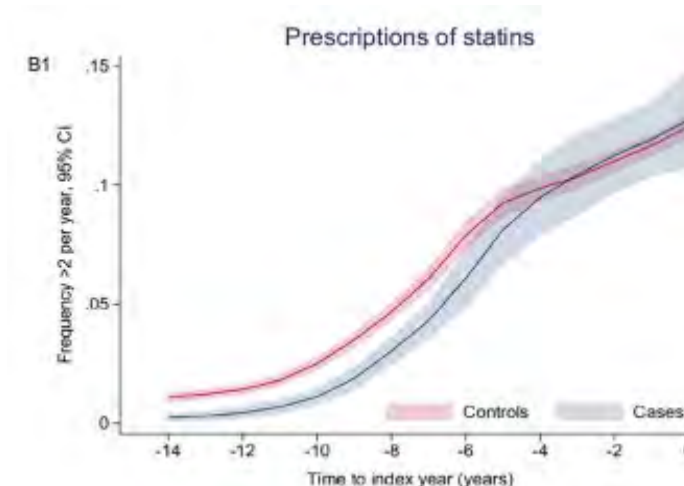
- Médicaments étudiés
 - Toutes les statines confondues
 - Statines lipophiles : atorvastatine, fluvastatine, simvastatine
 - Statines hydrophiles : pravastatine, rosuvastatine
- Population de l'étude
 - Nombre de femmes incluses : 73,925 (54-79 ans)
 - Femmes ayant utilisé au moins une fois les statines : 18,759
 - Femmes atteintes de maladie de Parkinson : 524
- Résultats obtenus pour les statines lipophiles
 - Utilisation des statines lipophiles associée à **une diminution de 30%** du risque de maladie de Parkinson
 - Une relation dose-effet observée pour **la dose quotidienne** : plus la dose est importante, moins de risque engendré

RESEARCH ARTICLE | [Open Access](#) |

Statin Use and Incidence of Parkinson's Disease in Women from the French E3N Cohort Study

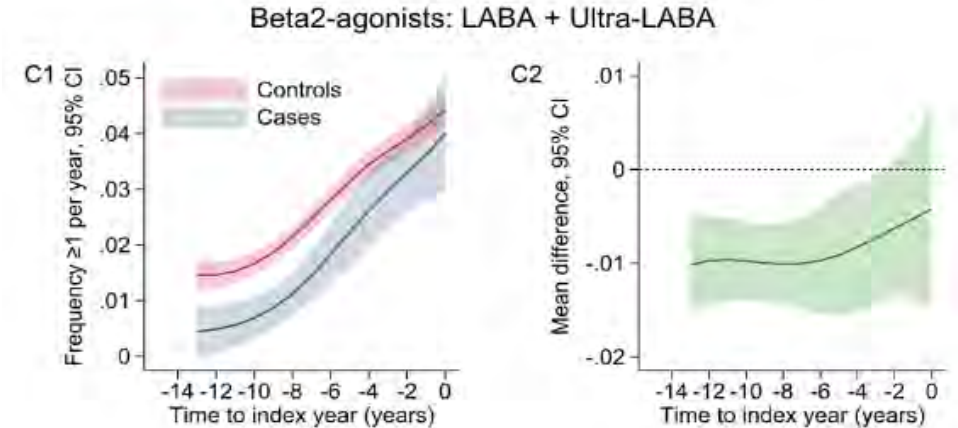
Thi Thu Ha Nguyen PhD Agnès Fournier PhD, Émeline Courtois PhD, Fanny Artaud PhD, Sylvie Escolano PhD, Pascale Tubert-Bitter PhD, Marie-Christine Boutron-Ruault MD, PhD, Isabelle Degaey MD, Emmanuel Roze MD, PhD, Marianne Canonico PhD, Ismail Ahmed PhD, Anne C.M. Thiébaud PhD, Alexis Elbaz MD, PhD ... [See fewer authors](#) ^

First published: 14 February 2023 | <https://doi.org/10.1002/mds.29349>



Antiasthmatiques : bêta2-agonistes

- Médicaments étudiés
 - Toutes les bêta2-agonistes
 - Bêta2-agonistes à courte durée d'action : fénotérol, pirbutérol, salbutamol, terbutaline
 - Bêta2-agonistes à (très) longue durée d'action : bambutérol, formotérol, salmétérol, indacatérol, olodatérol, vilantérol
- Population de l'étude
 - Nombre de femmes incluses : 81,890 (âge moyen=63.3 ans)
 - Femmes ayant utilisé ≥ 1 fois les bêta2-agonistes : 15,169
 - Femmes atteintes de maladie de Parkinson : 579
- Résultats obtenus
 - Utilisation des bêta2-agonistes à (très) longue durée d'action associée à **une diminution de ~35%** du risque de maladie de Parkinson



Conclusions et Perspectives

- Agents neuro-protecteurs à confirmer par des essais cliniques
 - Statines lipophiles
 - Béta2-agonistes à (très) longue durée d'action
- Autres agents neuro-protecteurs potentiels à étudier
 - Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Opioïdes et cancers

Mahdi Sheikh, M.D, Ph.D.

Chercheur

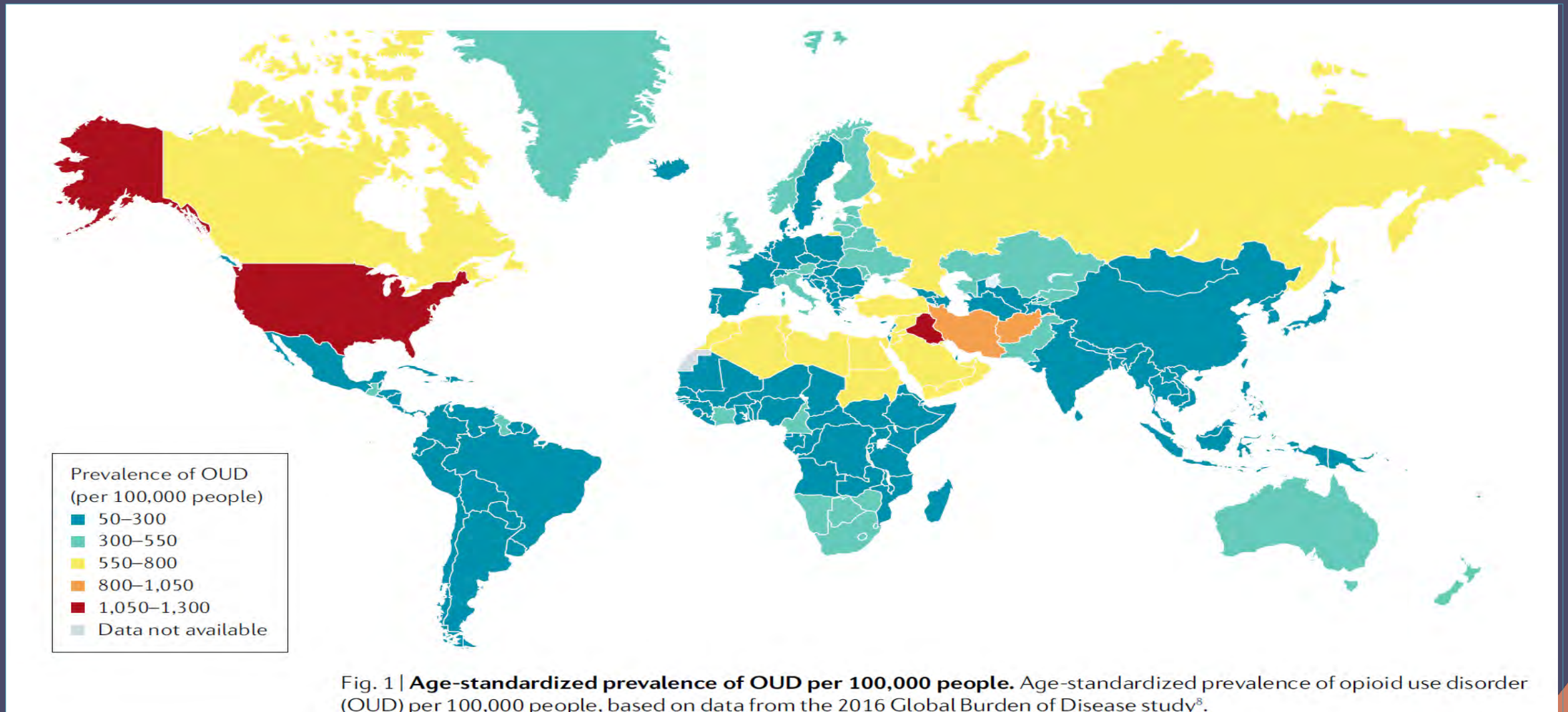
Epidémiologie génomique, CIRC - OMS

International Agency
for Research on Cancer



Email: sheikhm@iarc.who.int

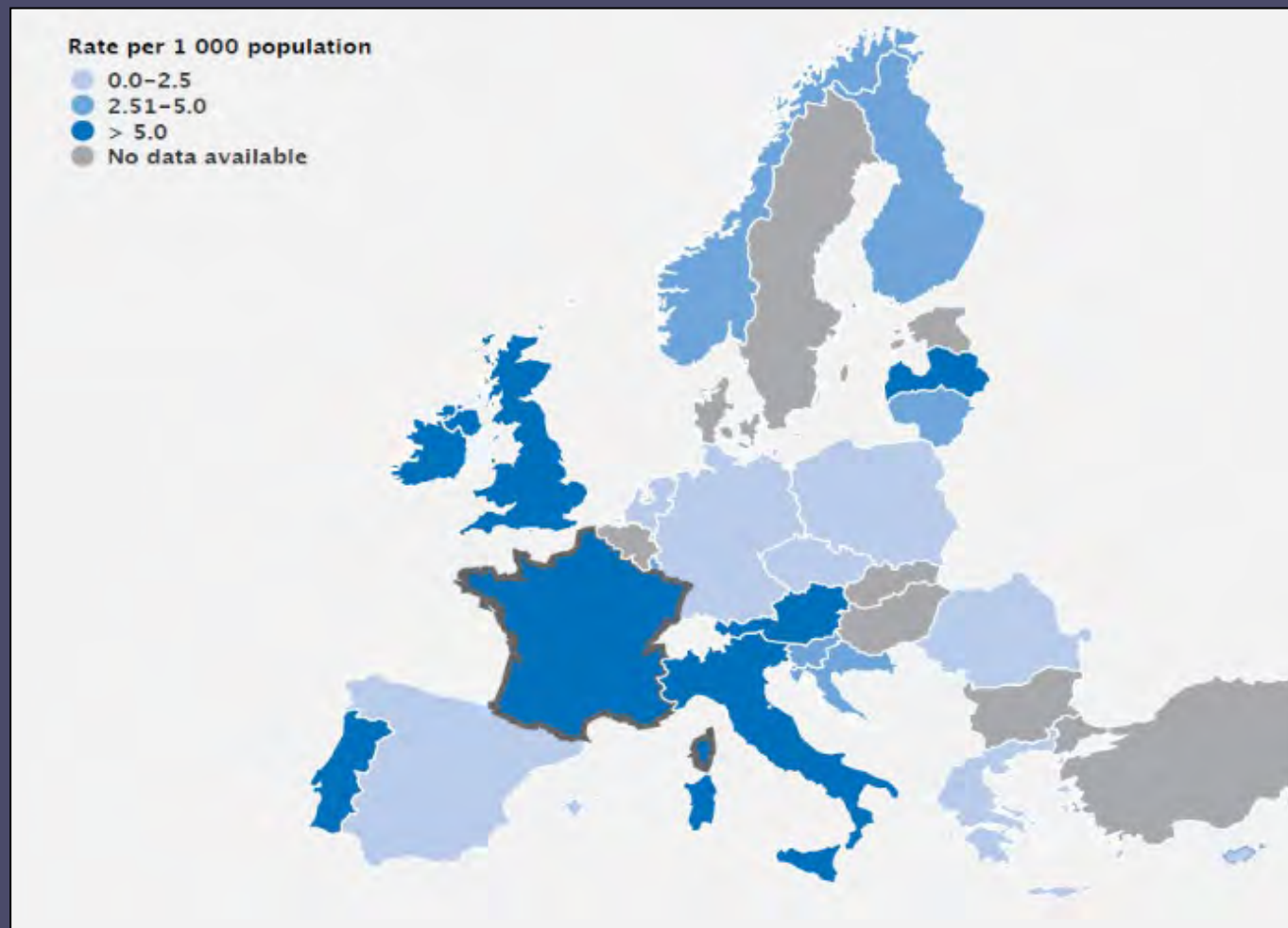
Utilisation des opioïdes : une crise mondiale



L'utilisation d'opioïdes en France

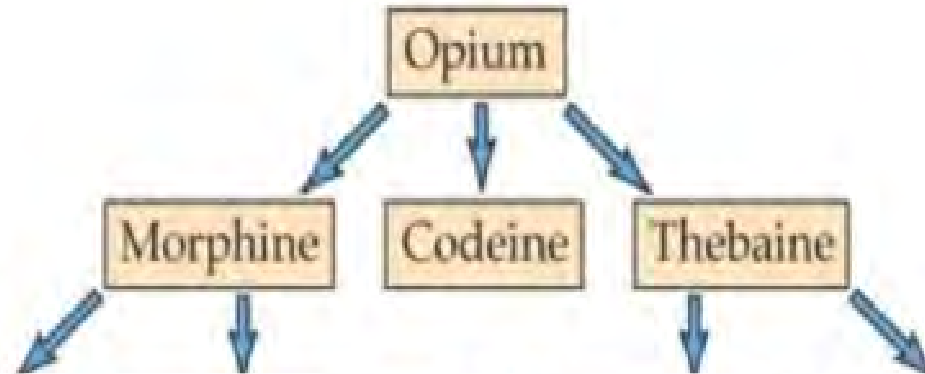
Un des plus hauts taux d'utilisation des opioïdes en Europe

10 millions de Français (17% de la population) ont une ordonnance pour des opioïdes chaque année.



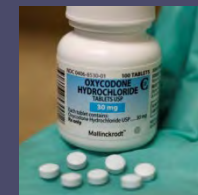
Types d'opioïdes basés sur leur origine

Opioïdes naturels



Le pavot

- Cultivé dans le monde entier
- Différents usages (industries alimentaires, pharmaceutiques, usages illégaux)



Production d'opium

Production

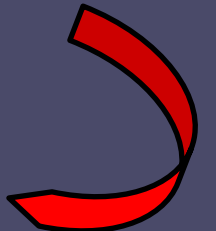
Gratter les gousses immatures -> du latex coule
-> séchage pour obtenir un résidu jaunâtre collant



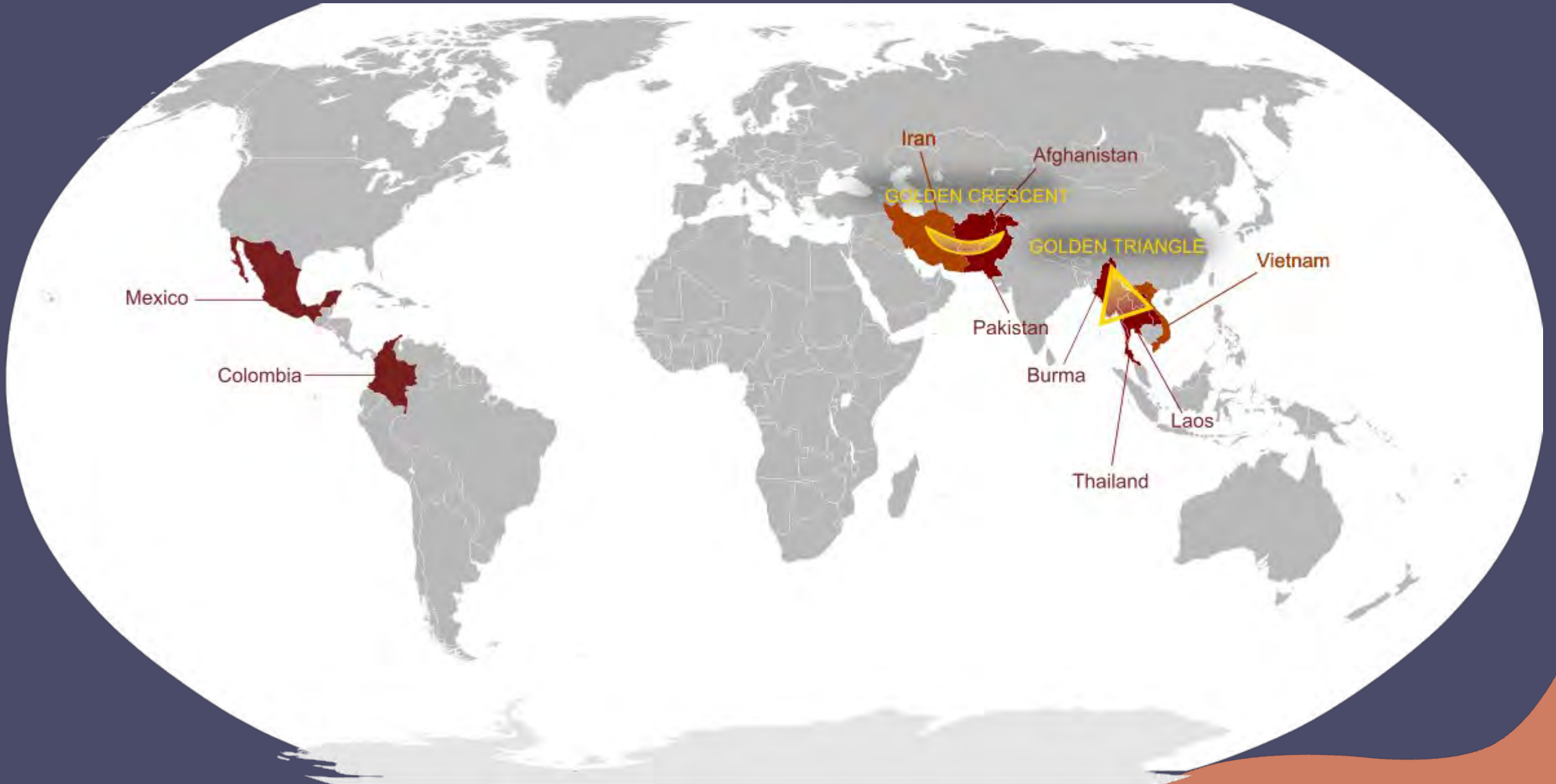
Moyens d'utilisation

Fumer : 75 - 90%

Ingérer : 10 - 25%



Epidémiologie mondiale d'utilisation de l'opium (et/ou héroïne)



Utilisation d'opium et risques de cancers

THE LANCET
Global Health

ARTICLES | VOLUME 8, ISSUE 5, E649-E660, MAY 01, 2020



PDF [405 KB]

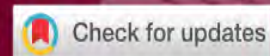


Figures

Opium use and subsequent incidence of cancer: results from the Golestan Cohort Study

Mahdi Sheikh, MD * • Ramin Shakeri, PhD * • Hossein Poustchi, PhD • Prof Akram Pourshams, MD •
Arash Etemadi, PhD • Farhad Islami, PhD • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

[Open Access](#) • Published: May, 2020 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30059-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30059-0)



THE LANCET
Global Health



Articles

Association between opium use and cancer
See page e649

Articles

Diabetes in pregnancy among Indigenous women
See page e681

Articles

Global burden and risk factors for carotid atherosclerosis
See page e721

oa

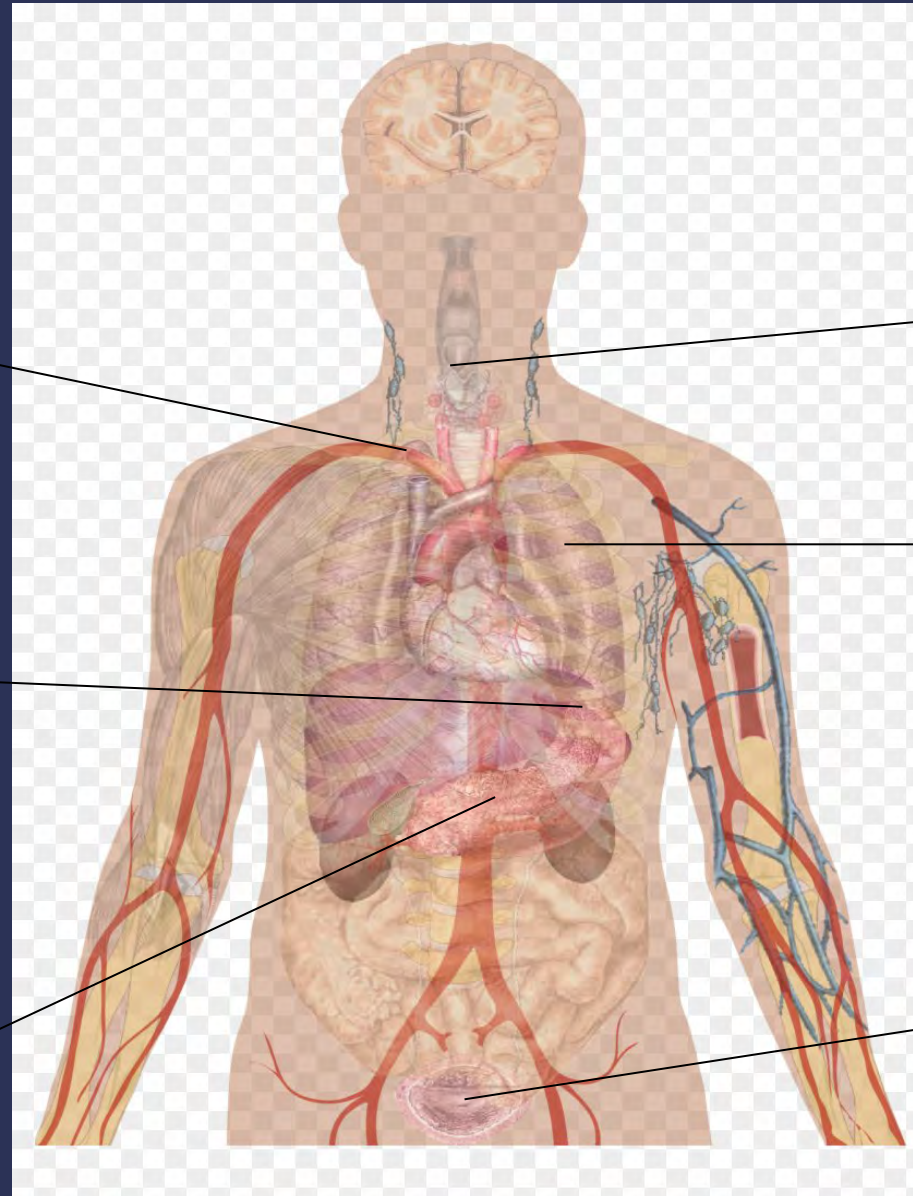
- 50 000 participants / 8 500 consommateurs d'opium
- 10 ans de suivi

L'utilisation d'opium liée à de plus haut risques de certains cancers

Cancer de l'œsophage
HR: 1.38

Cancer de l'estomac
HR: 1.36

Cancer du pancréas
HR: 1.54



Cancer du larynx
HR: 2.53

Cancer du poumon
HR: 2.21

Cancer de la vessie
HR: 2.86

Monographies du CIRC - volume 126

Consommation d'opium → cancérigène pour l'Homme (groupe 1)



IARC MONOGRAPHS MEETING
VOL. 126: OPIUM CONSUMPTION

OPIUM
CONSUMPTION

Group 1
Carcinogenic to humans

There is *sufficient evidence* in humans for carcinogenicity in the:

- larynx
- lung
- urinary bladder

There is *limited evidence* in humans for carcinogenicity in the:

- oesophagus
- stomach
- pancreas
- pharynx



Mini Review

Fifty Years of Research and One Conclusion: Opium Causes Cancer

Mahdi Sheikh, MD^{1,2}; Farin Kamangar, MD, PhD³; Reza Malekzadeh, MD^{2,4*}

BJA



British Journal of Anaesthesia, 130 (3): e401–e424 (2023)

CORRESPONDENCE

Opioid medications: an emerging cancer risk factor?

Mahdi Sheikh, Paul Brennan, Daniela Mariosa and Hilary A. Robbins

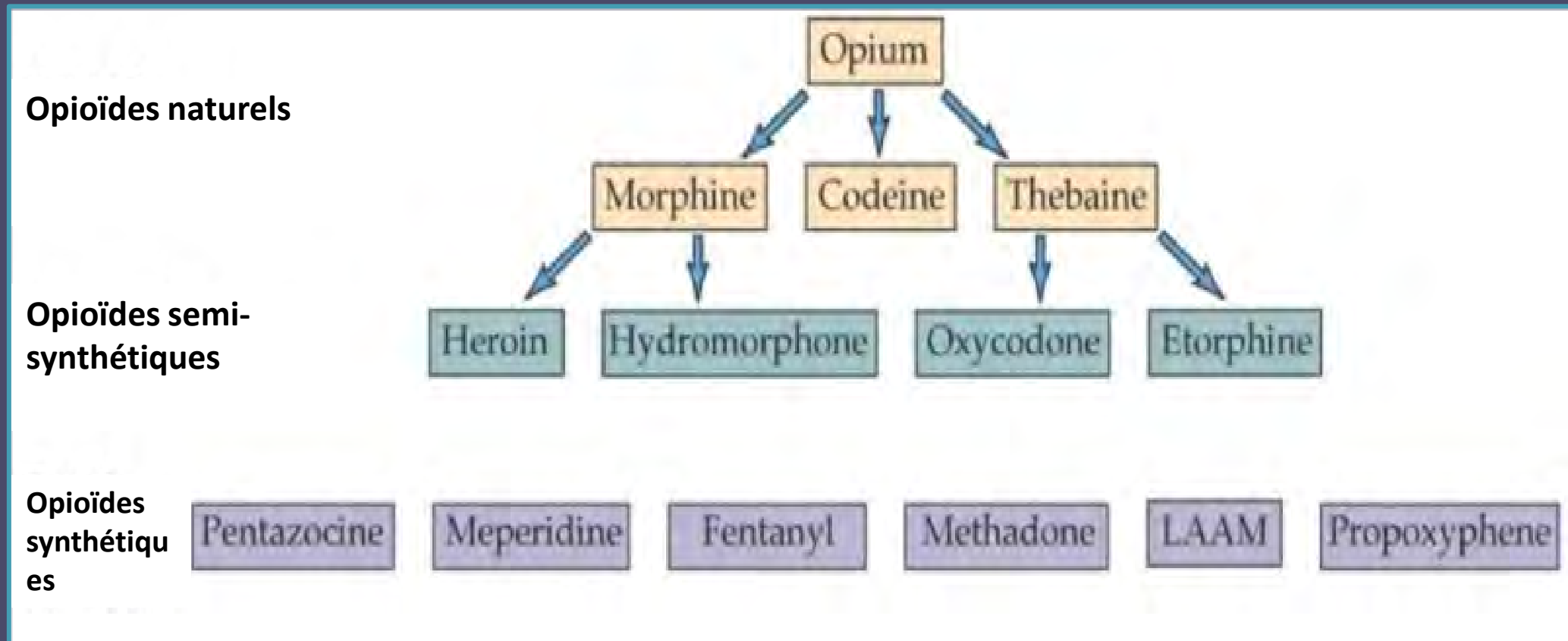
Genomic Epidemiology Branch, International Agency for Research on Cancer (IARC/WHO), Lyon, France

*Corresponding author. E-mail: sheikhm@iarc.who.int

Keywords: analgesics; cancer; carcinogen; Mendelian randomisation; opioids; opium; risk factor

Est-ce que les opioïdes pharmaceutiques ont des effets cancérigènes similaires ?

- **Opiïdes naturels & semi-synthétiques** : fabriqués à partir d'opium
- **Opiïdes synthétiques** : ne contiennent pas d'opium mais sont fabriqués pour mimer ses effets et utilisent les mêmes récepteurs



Utilisés illégalement par 60 millions de personnes (2020)

Opium

Utilisé par >5 millions (2018)

Etudes sur l'Homme

2 Cohortes

33 Cas-témoins

Association avec au moins 9 types de cancers

Etudes expérimentales

Génotoxicité
Composants cancérigènes

Opiïdes pharmaceutiques

Utilisés par >5 millions (2018)

Etudes sur l'Homme

6 bases de données de registres

Association avec plusieurs types de cancer (poumon, urogénitale, foie)

Etudes expérimentales

Génotoxicité
Développement de la tumeur
Implication dans l'initiation tumoral et sa progression



Consommation d'opium classée par les monographies du CIRC dans le Groupe 1 / Cancérogène pour l'Homme



De nombreuses limitations dans les preuves actuelles sur l'effet des opiïdes

Effets confondants et biais dans les études de registres
Pas d'information sur les opiïdes dans la majorité des cohortes
Un nombre limité d'utilisateurs d'opiïdes dans les cohortes



Une approche par un consortium est indispensable

Opioid Cohort Consortium (OPICO)

PI : Mahdi Sheikh, MD, PhD



But global : construire une ressource internationale solide pour les études scientifiques sur l'usage des opioïdes et leurs effets à long terme sur la santé.

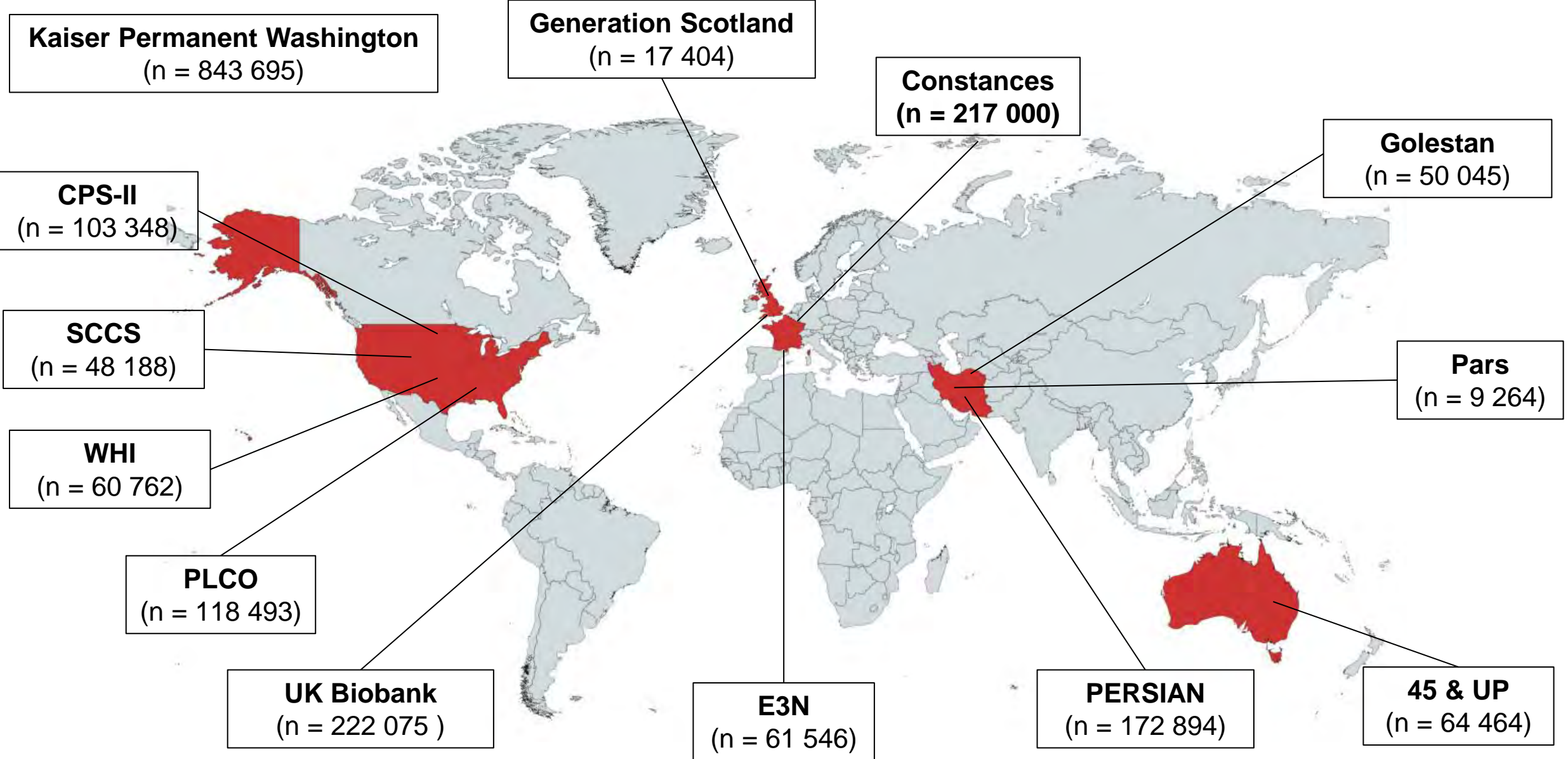
Buts :

1. Générer de nouvelles données sur l'usage des opioïdes dans de grandes cohortes avec lien aux données de prescriptions nationales
2. **Données harmonisées** sur l'utilisation d'opioïdes, données démographiques, confondants, et maladies/décès de grandes cohortes (25 sources de données)
3. Etudier l'association entre **l'utilisation d'opioïdes et l'incidence des cancers** et la mortalité

Financements

 <p>International HundredK+ Cohorts Consortium</p>	180 000 \$
 <p>INSTITUT NATIONAL DU CANCER</p>	510 000 €
 <p>NATIONAL CANCER INSTITUTE</p>	2 800 000 \$

Cohortes OPICO (n = 1 989 178 participants)





Opioid Cohort Consortium (OPICO)

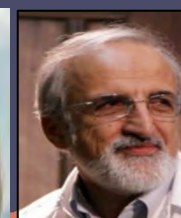
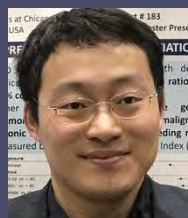


29 chercheurs
19 instituts dans le monde

International Agency for Research on Cancer



UNIVERSITY OF OXFORD



Première publication du projet OPICO

Etude épidémiologique : données UK Biobank

Cohorte prospective avec un demi-million d'individus au Royaume-Uni

Suivi pendant >10 ans

Données auto-déclarées sur l'utilisation de médicaments (au recrutement)

Etudes génétiques – « 2-sample Mendelian Randomization »

Instruments génétiques des opioïdes : 34 SNPs pour l'usage d'opioïdes dans UK Biobank

Résultat : GWAS de 13 différents types de cancer en population européenne

Méthode de variance-inversée avec poids (Inverse-Variance Weighted, IVW)

Variables de résultats d'intérêts

20 plus courants cancers dans UK Biobank

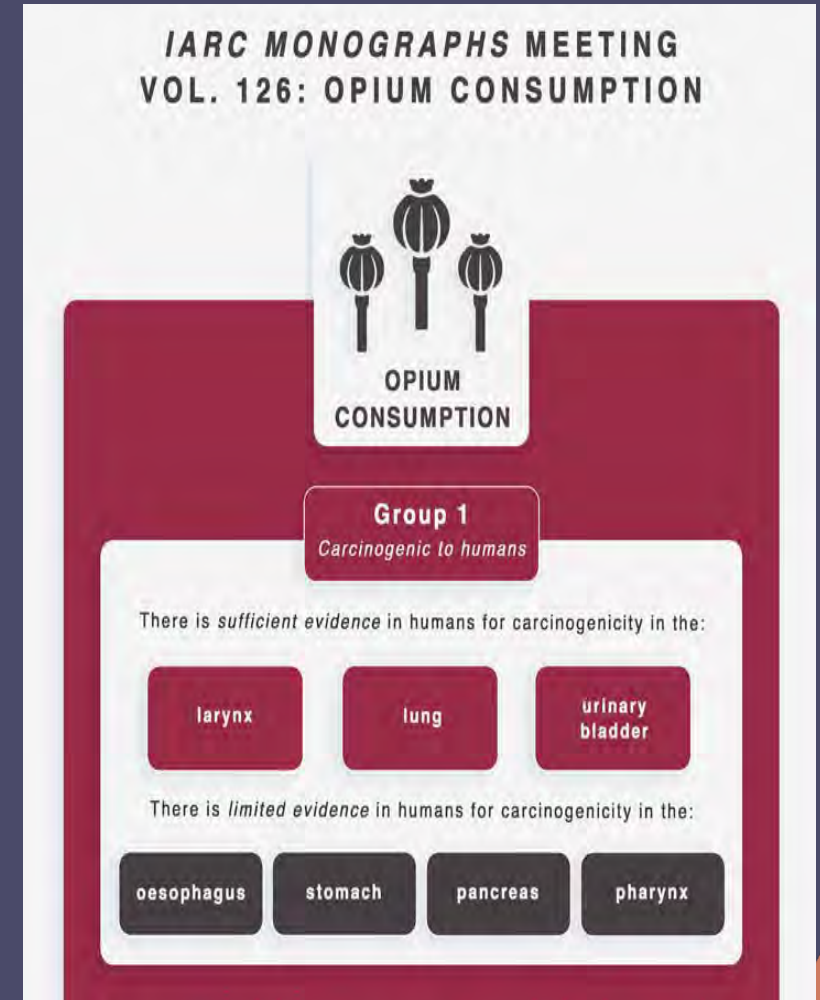
Disponibles et accessibles avec les données GWAS

Cancers liés à l'opium



- Cancers non liés à l'opium (témoins négatifs)

- Prostate
- Sein
- Côlon
- Endomètre
- Rein
- Ovaire
- Cerveau

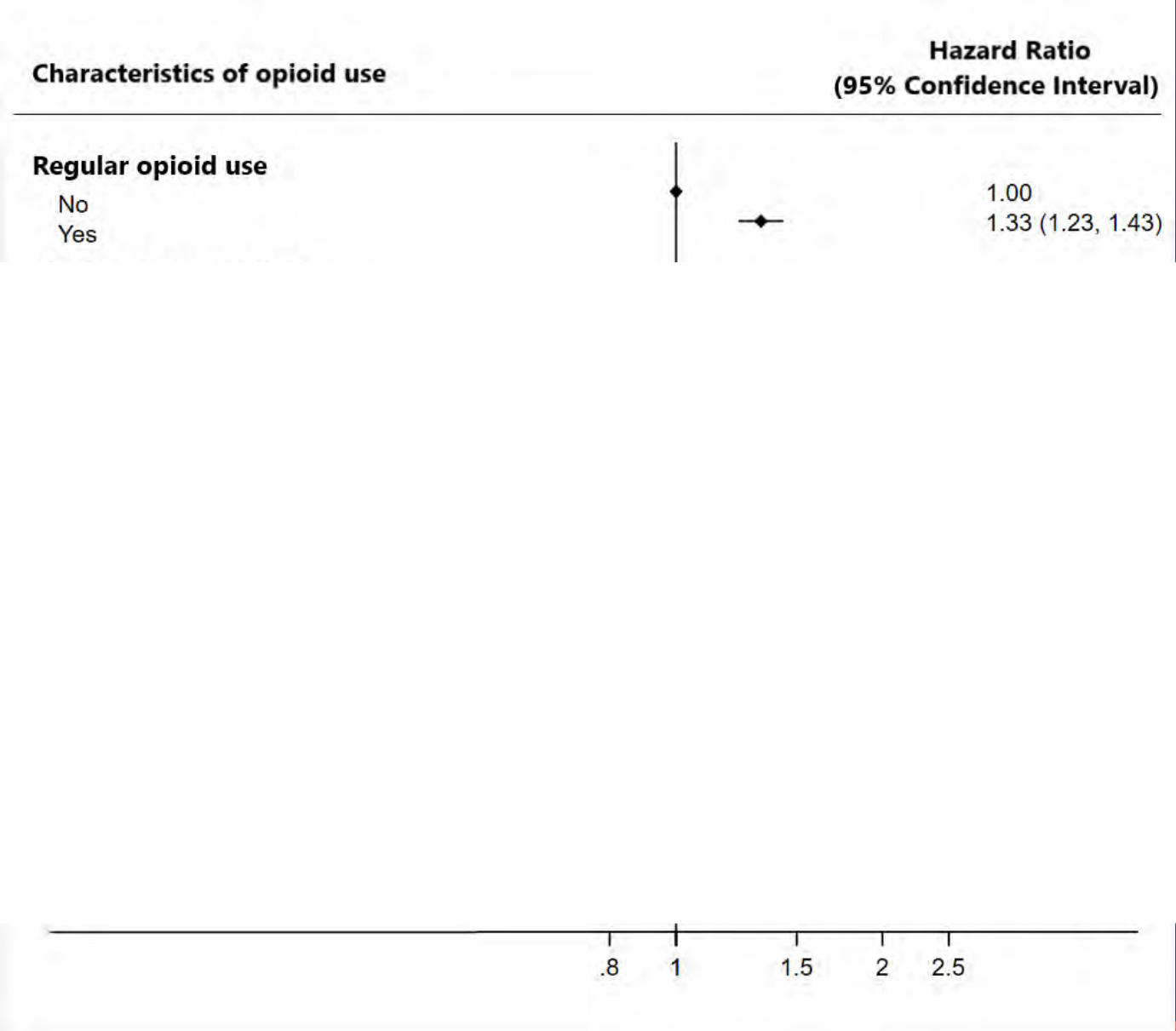


Caractéristiques de l'utilisation d'opioïdes

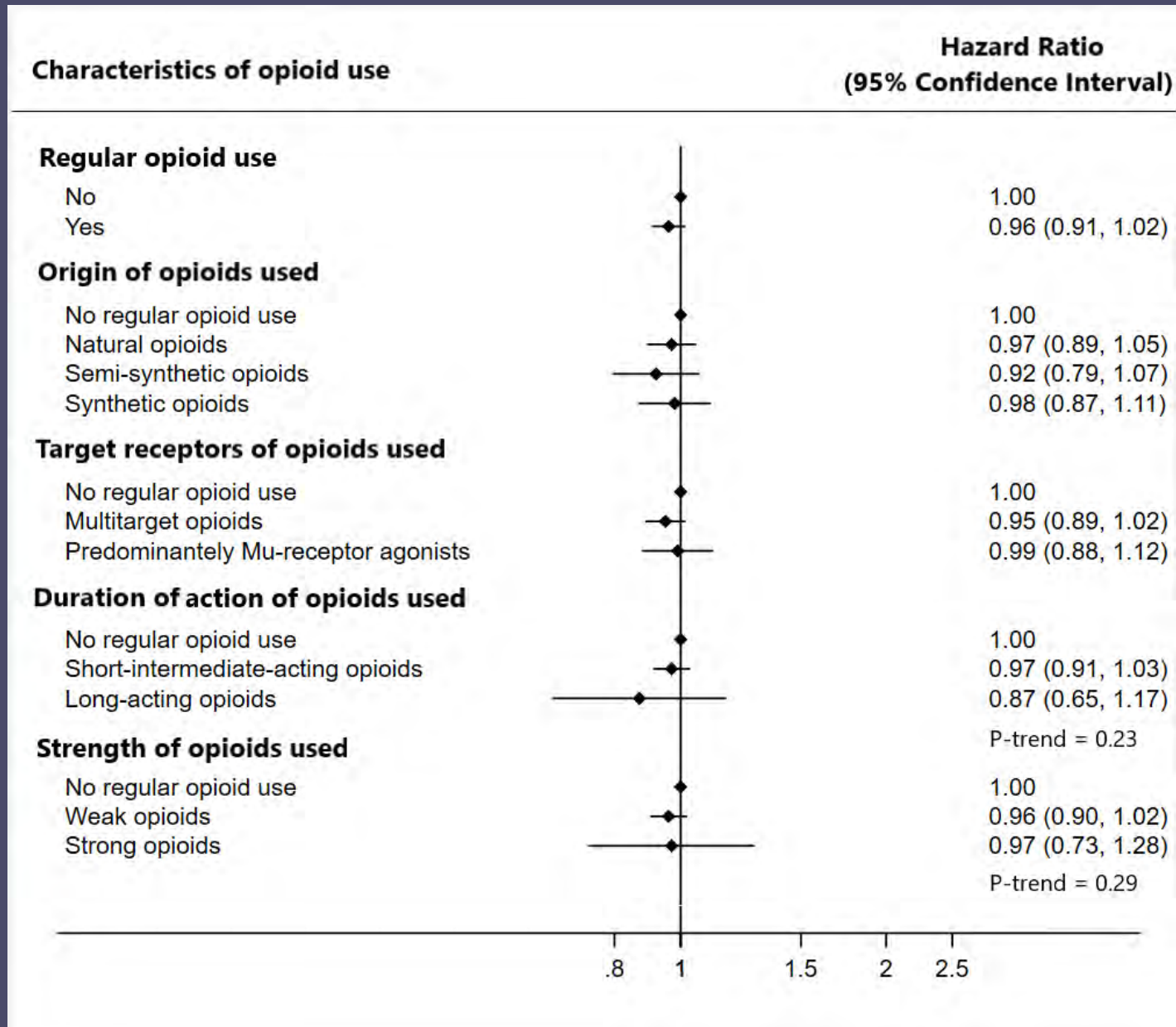
International Agency
for Research on Cancer



Caractéristiques de l'utilisation d'opioïdes et risques sur les cancers liés à l'opium



Caractéristiques de l'utilisation d'opioïdes et risques sur les cancers liés à l'opium



Utilisation régulière

vs.

Pas d'utilisation

International Agency
for Research on Cancer



Utilisation régulière d'opioïdes et risque sur les cancers liés à l'opium

	Résultats d'études épidémiologiques	Résultats d'études génétiques
❖ Cancer du poumon	1.39 (1.27 – 1.53)	1.17 (1.07 – 1.29)
❖ Cancer du pancréas	1.24 (1.01 – 1.52)	1.34 (1.11 – 1.62)
❖ Cancer de la vessie	1.26 (1.02 – 1.56)	1.15 (1.03 – 1.29)
❖ Cancer de l'œsophage	1.18 (0.94 – 1.49)	1.24 (1.01 – 1.52)
❖ Cancer oropharyngés	1.08 (0.76 – 1.66)	1.17 (0.88 – 1.54)
❖ Cancer du larynx	1.37 (0.85 – 2.20)	1.29 (1.04 – 1.61)

Utilisation régulière d'opioïdes et risques sur les cancers non liés à l'opium

	Résultats d'études épidémiologiques	Résultats d'études génétiques
❖ Cancer de la prostate	0.83 (0.76 – 0.91)	0.99 (0.92 – 1.05)
❖ Cancer du sein	0.98 (0.90 – 1.07)	1.07 (0.99 – 1.16)
❖ Cancer du côlon	0.93 (0.81 – 1.07)	1.02 (0.82 – 1.26)
❖ Cancer de l'endomètre	0.96 (0.79 – 1.16)	1.03 (0.93 – 1.15)
❖ Cancer du rein	1.15 (0.94 – 1.41)	1.09 (0.94 – 1.26)
❖ Cancer des ovaires	0.89 (0.69 – 1.16)	1.17 (1.03 – 1.33)
❖ Cancer du cerveau	0.78 (0.56 – 1.10)	1.08 (0.94 – 1.24)

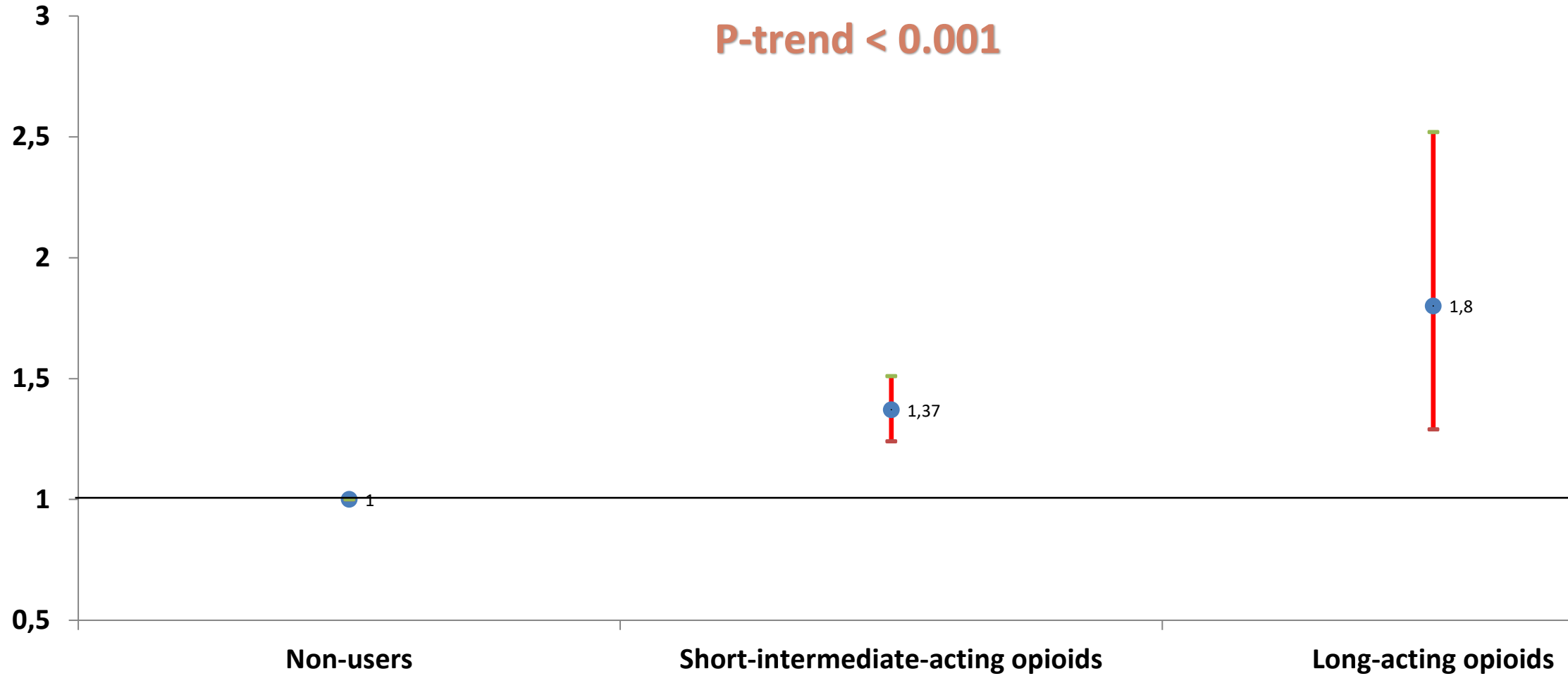
Associations dose-réponse



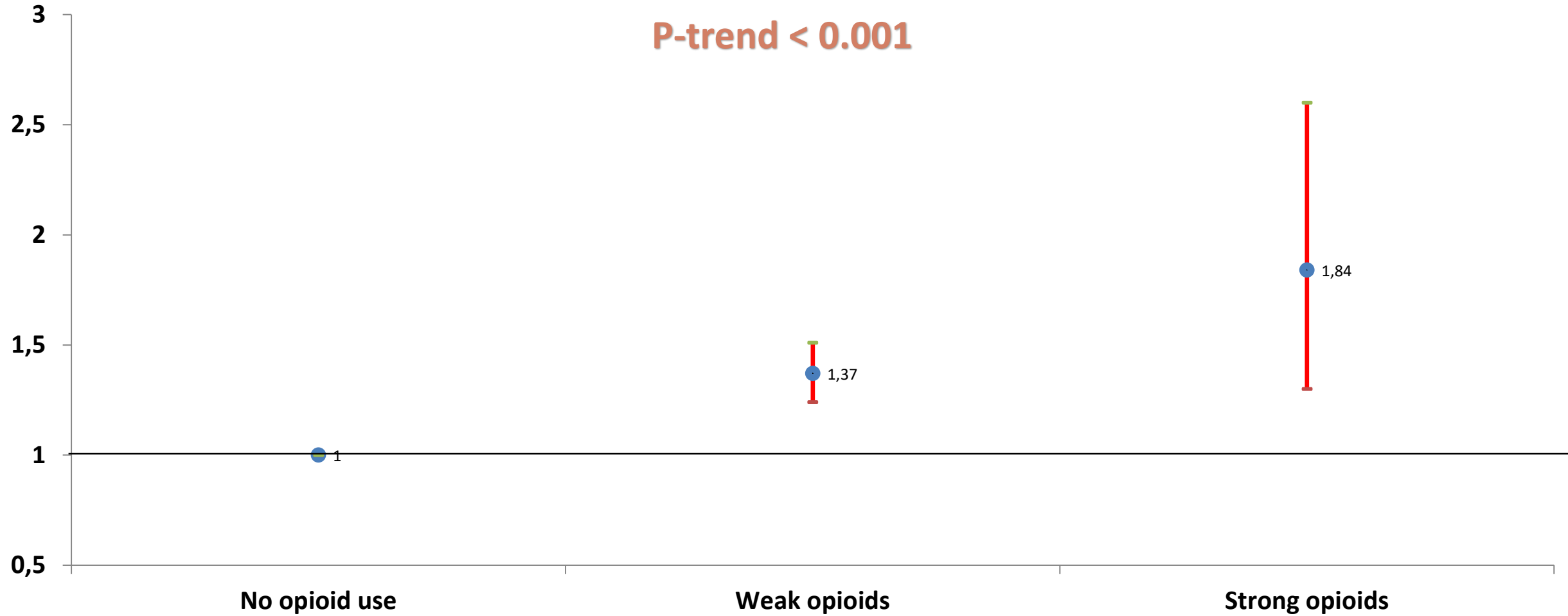
International Agency
for Research on Cancer



Durée d'action des opioïdes utilisés et cancer du poumon



Puissance des opioïdes utilisés et cancer du poumon

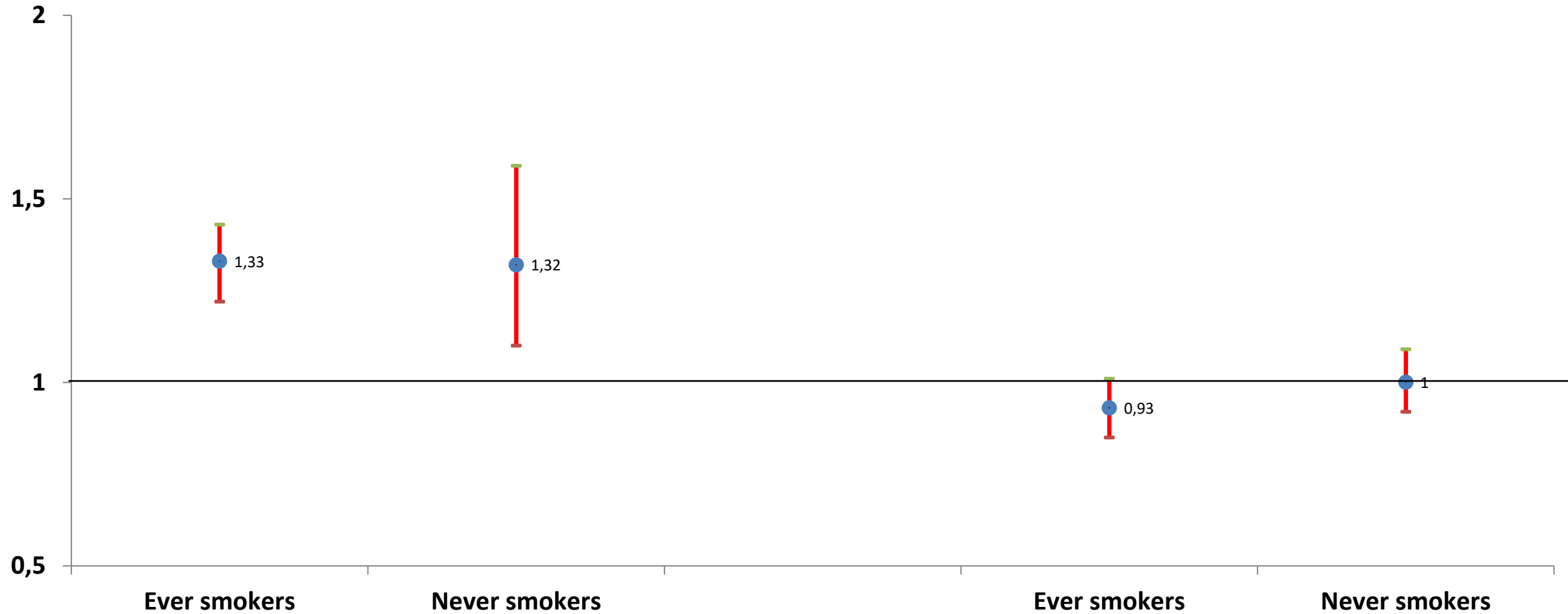


Opioïdes & risques de cancer en fonction du statut tabagique

International Agency
for Research on Cancer



Opioïdes et risques de cancer en fonction du statut tabagique



Cancers liés à l'opium

Cancers non liés à l'opium

Résultats de l'étude pilote de Opioid Cohort Consortium (OPICO)

Australie



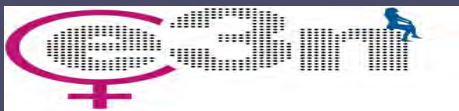
Cancer du poumon
1.18 (1.04 – 1.34)

Cancer du pancréas
HR: 1.75 (1.14-2.68)

Cancer de l'oesophage
HR: 1.42 (1.00 – 2.02)

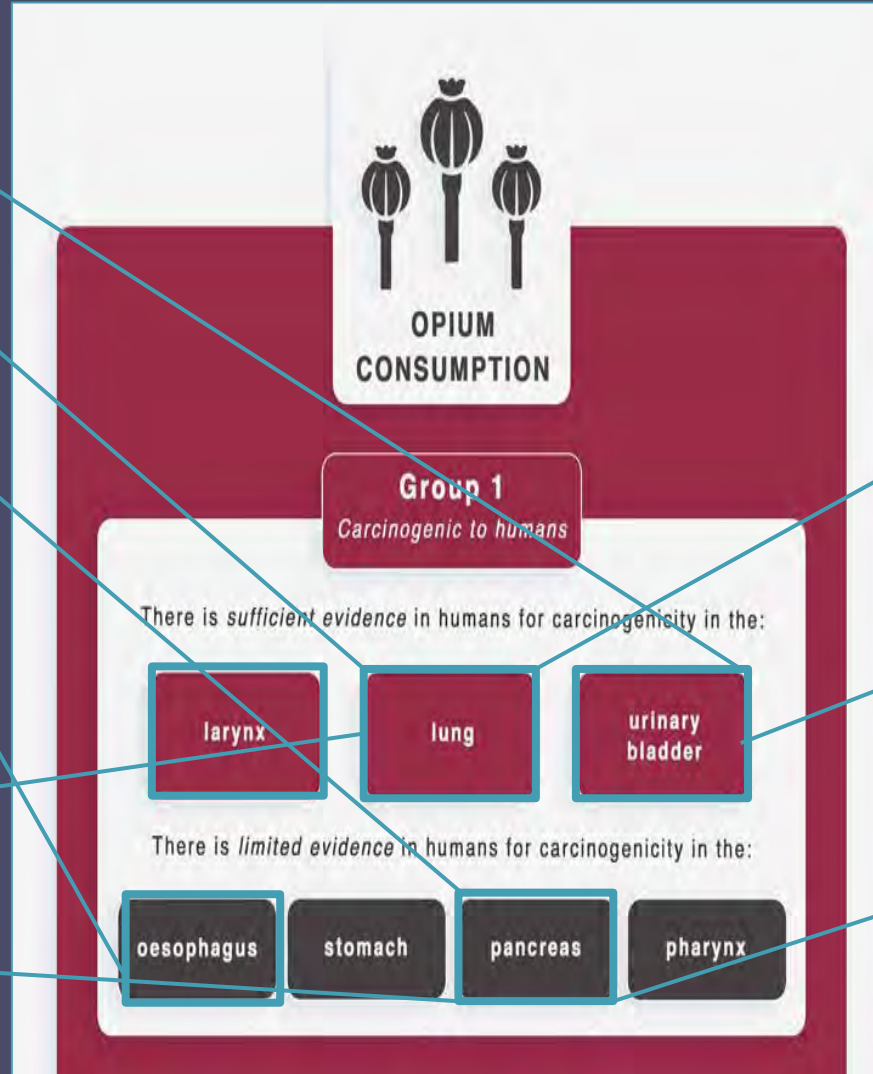
Cancer de la vessie
HR: 1.53 (1.00-2.34)

France



Cancer du poumon
HR: 1.74 (1.20-2.51)

Cancer du pancréas
HR: 1.53 (1.00-2.39)



En cours d'analyse interne
(au CIRC)



Cancer du poumon
HR: 1.39 (1.27-1.53)

Cancer du pancréas
HR: 1.24 (1.01-1.52)

Cancer de la vessie
HR: 1.26 (1.02 – 1.56)

Résumé

Monographies du CIRC → Consommation d'opium augmente le risque des cancers du poumon, larynx, vessie et probablement de l'œsophage, pancréas, estomac et pharynx.

Opioid Cohort Consortium (OPICO) a débuté en 2021 pour évaluer si les prescriptions d'opioïdes augmentent aussi les risques de cancer

Premiers résultats OPICO d'études épidémiologiques et génétiques (dans diverses régions) montrent que la prescription d'opioïdes peut augmenter les risques des cancers liés à l'opium mais pas des autres types de cancers.