



Antagonistes de l'angiotensine II et cancer: un bilan rassurant

Rev Med Suisse 2011; 7: 1757-60

M. Cassat
G. Wuerzner
M. Burnier
B. Waeber

Pr Bernard Waeber
 Division de physiopathologie clinique
 Drs Meryll Cassat et Grégoire Wuerzner
 Pr Michel Burnier
 Service de néphrologie
 et d'hypertension
 CHUV, 1011 Lausanne
 Bernard.Waeber@chuv.ch

Angiotensin II receptor blockers (ARBs) and cancer: reassuring after all

The effects of drugs on new cancer and cancer-related death are a major concern. Recently, a meta-analysis raised the possibility that ARBs might have an adverse impact in this respect. This point of view was highly debated until the publication of two other meta-analyses which did not demonstrate any increased risk of new cancer occurrence as well as of cancer related-death with the use of ARBs in patients with hypertension, heart failure and/or nephropathy. This illustrates that the results of meta-analyses should be interpreted cautiously and critically in order to avoid biased conclusions. Overall the bulk of evidence today indicates that ARBs are not associated with an increased cancer risk.

Récemment, une méta-analyse menée sur les antagonistes de l'angiotensine II (sartans) a émis l'hypothèse que ces derniers pouvaient avoir un impact négatif sur le plan oncologique. Cette théorie a été le point de départ d'un débat enflammé, jusqu'à la publication de deux nouvelles méta-analyses ne démontrant pas d'augmentation du risque d'incidence de nouvelles néoplasies ou d'aggravation de la mortalité liée au cancer chez les patients hypertendus, insuffisants cardiaques ou rénaux, traités par sartans. Ces résultats divergents sont la preuve que l'interprétation des méta-analyses doit être faite avec prudence, en gardant un esprit critique, et en tenant compte que certains biais, notamment de sélection des études, peuvent mener à des conclusions erronées. Finalement, au regard de la totalité des résultats disponibles à ce jour, aucun élément ne semble associer les sartans à un risque augmenté de cancer.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) et le cancer sont, tous deux, des problèmes majeurs de santé publique à travers le monde. De ce fait, ils sont à l'origine d'un essor constant en matière de recherche pharmaceutique, afin de produire de nouveaux médicaments capables d'améliorer le pronostic des patients atteints de ces maladies.

Avant la mise sur le marché d'un médicament, une des tâches les plus difficiles des organismes médicaux tels que la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency) est d'évaluer le rapport risque/bénéfice de chaque substance. Cette évaluation est basée non seulement sur des données quantitatives quant à l'efficacité du médicament mais aussi sur ses effets délétères, rapportés dans les études cliniques allant de la phase de développement à la phase postmarketing. A ce titre, l'effet potentiellement néfaste des médicaments sur la survenue d'un cancer est un souci majeur.

Un tel souci a vu le jour avec la réserpine,¹ les diurétiques thiazidiques,^{2,3} les anticalciques⁴ et finalement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.⁵ A chaque occasion, les résultats ont été controversés et ont donné lieu à un débat passionné, engendrant de nouvelles revues de la littérature et de nouvelles méta-analyses.⁶⁻⁸ La dernière controverse en date concerne les sartans.

SARTANS ET CANCER: LES MÉTA-ANALYSES

La première méta-analyse dans le domaine a été publiée en juin 2010; prenant en compte neuf études randomisées contrôlées, dont cinq études représentant un collectif de 61 590 patients pour l'évaluation du risque de survenue de cancers (objectif primaire) et huit études ciblées sur la détermination du risque de mortalité par le cancer (objectif secondaire), incluant un total de 93 515 patients.⁹

Les résultats de cette analyse ont mis en évidence un risque relatif (RR) de développement d'un nouveau cancer de 1,08 (IC 95%: 1,01-1,15) chez les patients randomisés dans le groupe sartans, en comparaison au groupe placebo. Sur le plan

de la mortalité liée au cancer, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes sartans et placebo (RR 1,07, IC 95%: 0,97-1,18). Au vu de ces éléments, les auteurs ont conclu que la prise de sartans est associée à un risque légèrement augmenté de nouvelle néoplasie; le risque absolu de développement d'un cancer sur une période de quatre ans étant de 1,2%, chiffre mis en perspective par les auteurs face à un risque de cancer estimé sur toute une vie à 41%.

Sipahi et coll. ont identifié certaines limitations quant à cette première méta-analyse. Notamment, la sélection d'études non prévues pour évaluer le risque de cancer en tant qu'objectif primaire, l'hétérogénéité des études choisies quant à leur méthodologie, la possibilité de biais de publication, ou encore l'absence d'accès aux données individuelles des participants.

Une deuxième méta-analyse fut publiée dans le même journal en novembre 2010.¹⁰ L'objectif primaire de cette méta-analyse était d'évaluer le risque de nouveau cancer et de mortalité dû au cancer lié à la prise de médicaments antihypertenseurs. Dans les 70 études randomisées contrôlées considérées, 21 incluaient un traitement par sartans, représentant un collectif de 120000 participants exposés à ces médicaments. La durée moyenne du suivi était de 3,5 ans, sans grande hétérogénéité entre les études.

Les résultats ont montré que le risque de cancer pour chaque agent antihypertenseur n'était pas significativement différent de celui du placebo avec, en particulier, un risque relatif de développer un cancer lors de prise d'un sartan de 1,01 (IC 95%: 0,93-1,09). Sur le plan de la mortalité liée au cancer, aucune classe thérapeutique ne s'est différenciée du placebo. Pour les sartans, le taux de mortalité en relation avec un cancer était de 1,33%, avec un risque relatif par rapport au placebo de 1 (IC 95%: 0,87-1,15).

Les limitations quant à l'interprétation de tels résultats étaient, entre autres, le non-ajustement des valeurs en fonction de la posologie des médicaments, la potentielle sous-estimation des risques liée à une mauvaise adhésion au traitement et le regroupement des substances en classes de médicaments ne permettant pas d'exclure un danger éventuel d'une substance isolée. Par ailleurs, un suivi de 3,5 ans, comparativement à une durée de traitement de l'HTA se comptant en dizaines d'années, voire à vie, ne semble donner qu'un recul modéré sur d'éventuels effets secondaires de la médication.

Quoi qu'il en soit, les auteurs ont conclu, à l'opposé de la première méta-analyse, qu'aucune aggravation du risque de cancer ou de mortalité liée à ce dernier ne pouvait être démontrée.

Finalement, une troisième méta-analyse établie par l'ARB Trialists Collaboration fut publiée en avril 2011 dans le *Journal of Hypertension*, incluant quinze grandes études réalisées en double aveugle et représentant un collectif de 138769 participants.¹¹ Chaque étude devait avoir un minimum de 500 participants avec une période de suivi d'au moins douze mois pour être incluse dans cette méta-analyse, dont l'objectif primaire était l'évaluation de l'incidence de cancer chez les patients traités par sartans en comparaison à un groupe contrôle sans sartans. La durée moyenne du suivi s'échelonnait de 23 à 60 mois.

L'incidence de cancer dans le groupe soumis au traitement par sartans était de 6,16%, en comparaison avec 6,31% dans le groupe contrôle sans sartans (odds ratio de 1, IC 95%: 0,95-1,04), avec néanmoins un test d'hétérogénéité significatif. De même, une seconde analyse, étudiant individuellement chaque sartan (candésartan, irbésartan, losartan, valsartan et telmisartan), ne démontra pas d'augmentation de l'incidence de cancer chez les participants bénéficiant de chacune de ces molécules. Des données sur la mortalité liée au cancer étaient disponibles dans treize des quinze études prises en compte, mettant en évidence un taux de mortalité de 1,85% chez les participants randomisés dans le groupe sartans, comparativement à 1,77% dans le groupe contrôle (RR 1,03; IC 95%: 0,95-1,12). La principale limitation de cette analyse, aux yeux des auteurs, résidait dans la durée d'exposition très courte au traitement antihypertenseur.

Cette dernière méta-analyse a permis de conclure qu'il n'existe pas d'augmentation significative du risque de cancer chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance cardiaque, d'HTA ou de diabète traités au long cours par un sartan.

PEUT-ON SE FIER AUX RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES?

Les méta-analyses sont souvent perçues comme le «Saint Graal» de la médecine fondée sur des preuves mais elles sont cependant souvent remises en question.¹² Les méta-analyses ont été conçues pour tenter de répondre à une question précise, là où des études randomisées contrôlées donnaient des résultats contradictoires.

Dans cette perspective de résultats et d'analyses parfois controversés, il semble sensé de rassembler et de synthétiser les données disponibles en tenant compte du manque de puissance possible des études négatives et de la possibilité de faux positifs (erreurs de type 1) des études positives. Ceci représente tout l'intérêt d'une méta-analyse avec, en plus, la capacité de pouvoir augmenter la puissance des études par rapport à leur analyse individuelle, de mieux évaluer l'importance de l'effet induit par une intervention, d'étendre les résultats à un plus grand collectif de participants, de réussir à expliquer la variabilité des résultats et, dans certains cas, de relever le manque de fiabilité des données récoltées. Les caractéristiques essentielles d'une bonne méta-analyse sont définies notamment par le côté rigoureux, exhaustif, reproductible et quantifiable de ses résultats et conclusions; c'est pourquoi chaque lecteur devrait aborder les méta-analyses en se posant quelques questions essentielles (tableau 1).

Dans le cas particulier des sartans, la lecture critique des méta-analyses est d'autant plus importante que les diverses méta-analyses publiées sur le sujet sont arrivées à des conclusions divergentes. La discordance des résultats obtenus dans les trois méta-analyses en cause s'explique au mieux par un biais de sélection des études prises en compte. Au final, les deux méta-analyses, incluant un plus grand nombre d'études et de participants, ont abouti à la même conclusion, à savoir l'absence d'association entre les sartans et le cancer.



Tableau 1. Questions importantes à se poser à la lecture d'une méta-analyse

- La recherche d'études a-t-elle été exhaustive?
- Les études n'ayant pas fait l'objet d'une publication ont-elles été recherchées?
- A-t-on inclus les études indépendamment de leurs résultats?
- Les raisons d'exclusion des études sont-elles spécifiées?
- Existe-t-il des lacunes méthodologiques dans les études incluses?
- En cas d'hétérogénéité dans les études sélectionnées, a-t-on fourni une explication?
- Les résultats de l'analyse sont-ils pertinents sur le plan clinique?
- L'analyse permet-elle d'évaluer le rapport risque/bénéfice?
- La conclusion est-elle basée sur les résultats de l'analyse?

EXISTE-T-IL UNE HYPOTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE LIANT L'ANGIOTENSINE II AU CANCER?

Les connaissances actuelles suggèrent que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ont un effet protecteur plutôt que délétère en matière de développement de cancers. Concrètement, ce n'est qu'après la publication d'une étude rétrospective suggérant une incidence diminuée des cancers du sein et du poumon chez les patients hypertendus bénéficiant d'un traitement par IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)¹³ que les différents mécanismes physiopathologiques possibles commencèrent à être étudiés.¹⁴

Les composants du système rénine-angiotensine sont exprimés par les cellules tumorales notamment au niveau du rein, du poumon, des seins ou encore de la prostate.¹⁵ Par ailleurs, il a été démontré un effet local in vitro de l'angiotensine II sur la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et l'inflammation, indépendamment de son effet connu sur le système cardiovasculaire. Ces effets sont médiés par les récepteurs de l'angiotensine II AT1 et AT2, chacun ayant une distribution tissulaire différente et pouvant respectivement activer ou inhiber une cascade de réactions intracellulaires incluant des protéines kinases et des facteurs de croissance.

CONCLUSION

Aujourd'hui, la médecine fondée sur les preuves joue un rôle de plus en plus important dans la pratique médicale et les méta-analyses occupent une place prépondérante et incontournable dans beaucoup de domaines de la santé. Leur force réside dans le regroupement d'informations et de données de plusieurs études, permettant ainsi d'en augmenter la puissance. Néanmoins, les critères prédéterminés pour la sélection des études prises en compte dans l'analyse peuvent énormément influencer les résultats. Ceci rend nécessaire une recherche exhaustive des études, choisies sur des critères bien définis, afin d'éviter tout biais de sélection.¹⁶

C'est vraisemblablement parce que les sartans font partie d'une des classes de la pharmacopée les plus prescrites dans le domaine cardiovasculaire que la publication d'une première méta-analyse, concluant à un risque augmenté de cancer lors de la prise de ce type de médicament, a suscité un énorme débat médiatique. Force est de constater cependant que la polémique soulevée s'est avérée utile, puisqu'elle a poussé la communauté scientifique à s'interroger sur le sujet et à effectuer de nouvelles méta-analyses, tant est si bien que la FDA, se basant sur ces dernières données, a publié une déclaration stipulant que les bénéfices avérés des sartans dépassent les éventuels risques encourus.¹⁷ ■

Implications pratiques

- Sur le plan physiopathologique, l'angiotensine II pourrait jouer un rôle délétère dans la cancérogenèse
- Une première méta-analyse, publiée mi-2010, a ouvert la voie à un important débat médiatique, en concluant que la prise de sartans était associée à un risque augmenté d'incidence de cancer
- Les méta-analyses plus récentes n'ont pas retrouvé ce lien de causalité entre sartans et cancer

Bibliographie

- 1 Heinonen OP, Shapiro S, Tuominen L, et al. Reserpine use in relation to breast cancer. *Lancet* 1974;2: 675-7.
- 2 Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Does diuretic therapy increase the risk of renal cell carcinoma? *Am J Cardiol* 1999;83:1090-3.
- 3 McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1995;63:216-21.
- 4 Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet* 1996;348:493-7.
- 5 Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
- 6 Coleman CI, Baker WL, Kluger J, et al. Antihypertensive medication and their impact on cancer incidence: A mixed treatment comparison meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2008;26:622-9.
- 7 * Grossman E, Messerli FH. Long-term safety of antihypertensive therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49: 16-25.
- 8 Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J* 2001;22:1343-52.
- 9 Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncology* 2010;11:627-36.
- 10 * Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: Network meta-analyses and trial sequential analyses of 324 (punctuation space) 168 participants from randomised trials. *Lancet Oncology* 2011;12:65-82.
- 11 *** The ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens* 2011;29:623-35.
- 12 * Grossman E, Goldbourt U. Meta-analyses of antihypertensive therapy: Are some of them misleading? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:381-6.
- 13 Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, et al. Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998;352:179-84.
- 14 * Rosenthal T, Gavras I. Angiotensin inhibition and malignancies: A review. *J Hum Hypertens* 2009;23:623-35.
- 15 * Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: A new role in cancer? *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:293-9.
- 16 ** Swales JD. Meta-analysis as a guide to clinical practice. *J Hypertens* 1993;11(Suppl.):S59-63.
- 17 FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of the angiotensin receptor blockers and cancer. 2010. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218845.htm

* à lire
** à lire absolument