Qui a peur des sartans?

Nicolas Garin

Service de Médecine Interne Générale, Hôpitaux Universitaires de Genève



En juin paraissait dans *Lancet Oncology* une méta-analyse qui associe les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (sartans) à un risque accru de cancer [1]. A mi-juillet, la Food and Drug Administration (FDA) annonçait la mise en route d'analyses complémentaires, tout en proposant que les patients sous sartans continuent de prendre leur traitement. Pragmatisme ou coupable légèreté de la part de l'agence américaine?

La méta-analyse a été conduite dans les règles de l'art. Elle a inclus 9 études, représentant plus de 90000 patients d'un âge moyen de 65 à 69 ans. Les résultats montrent un risque relatif de 1,08 de nouveaux cancers dans le bras recevant un sartan correspondant à une augmentation du risque absolu de 1,2% sur un suivi moyen de 4 ans. La mortalité par cancer n'est pas augmentée.

Les sartans sont-ils donc cancérigènes ou existe-t-il une explication alternative? Les deux hypothèses les plus intéressantes sont la possibilité d'un biais de publication et celle d'une erreur aléatoire. Le biais de publication est bien illustré par l'expérience récente avec la rosiglitazone ou les antidépresseurs SSRI, qui démontre que de nombreuses études portant sur ces médicaments n'ont pas été publiées. Il est probable que c'est également le cas des études sur les sartans. Bien qu'une publication sélective des études qui montrent un risque augmenté de cancer paraisse illogique, ce biais de publication augmente l'incertitude quant à la validité de ces résultats.

Il est aussi possible que la différence significative d'incidence de cancers entre les deux bras soit le fait du hasard. Cette erreur (dite de type 1) est favorisée par la petite taille des études (ce n'est pas le cas ici!), mais aussi par une mesure imprécise de l'événement d'intérêt, ou le test d'hypothèses multiples. Aucune des études retenues dans la méta-analyse n'avait comme critère de jugement principal la survenue de cancer, et la procédure d'identification des nouveaux cas de cancers était hautement variable. Les auteurs ne disposaient pas du temps écoulé entre le début du traitement et la survenue du cancer, qui aurait permis une analyse plus puissante et plus convaincante. Le risque d'erreur aléatoire augmente également avec la multiplication des analyses, par exemple réalisées post-hoc ou sur des issues secondaires. Si l'on observe les effets indésirables décrits dans l'étude LIFE, incluse dans la métaanalyse, on observe par exemple une augmentation des cancers dans le bras losartan (non significative), mais également une augmentation des lombalgies, ou une diminution des pneumonies, toutes deux hautement significatives, et qui auraient pu justifier la réalisation d'une méta-analyse selon la même logique [2].

Les hypothèses testées doivent donc s'inscrire dans le contexte des connaissances acquises antérieurement dans les sciences fondamentales – c'est la «plausibilité biologique» de l'association – et les études cliniques. Dans le cas présent, l'hypothèse dominante en biologie des tumeurs est que le blocage des récepteurs à l'angiotensine freine le processus tumoral [3]. Les études observationnelles sur l'humain sont également en faveur d'un effet protecteur ou neutre des sartans [4–6].

Dans l'attente des nouvelles analyses de la FDA, qui devraient inclure également des études non publiées et s'intéresser au délai avant le développement d'un cancer, il paraît effectivement prématuré d'interrompre les sartans chez tout le monde ... tout en se rappelant qu'ils devraient être réservés aux patients ne tolérant pas les IEC!

Correspondance:

Dr Nicolas Garin Service de Médecine Interne Générale Hôpitaux Universitaires de Genève Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4 CH-1211 Genève 4 nicolas.garin@hcuge.ch

Références

- 1 Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2010;11:627–36.
- 2 Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995–1003.
- 3 Deshayes F, Nahmias C. Angiotensin receptors: a new role in cancer? Trends Endocrinol Metab. 2005;16:293–9.
- 4 Wilop S, von Hobe S, Crysandt M, Esser A, Osieka R, Jost E. Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy. J Cancer Res Clin Oncol. 2009;135:1429–35.
- 5 Koomen ER, Herings RM, Guchelaar HJ, Nijsten T. Melanoma incidence and exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. Cancer Epidemiol. 2009;33:391–5.
- 6 Christian JB, Lapane KL, Hume AL, Eaton CB, Weinstock MA. Association of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers with keratinocyte cancer prevention in the randomized VATTC trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1223–32.