



Antagonistes de l'angiotensine II et cancer: un orage qui peut faire du bien

Editorial

B. Waeber
A. Pechère-Bertschi
M. Burnier

Le cancer fait toujours peur, à juste titre bien entendu. Quoi de plus normal que de se préoccuper de l'incidence de cette affection durant l'administration chronique d'un médicament. Pas surprenant dès lors qu'il y ait eu plusieurs alertes «au cancer» au cours des dernières décades concernant des médicaments largement utilisés, certains antihypertenseurs et hypolipémiants notamment.

Qu'en est-il des antihypertenseurs? La première controverse a concerné la réserpine, dans les années 70 à 80.¹ La crainte était que ce médicament

«... Il y a malheureusement plusieurs problèmes majeurs dans cette méta-analyse ...»

favorise le développement du cancer du sein. Ce souci s'est avéré finalement non fondé. Nouvelle alerte ensuite avec les diurétiques thiazidiques, suspectés d'être impliqués dans

la pathogenèse de l'hyperméphyromie. La durée du traitement et la dose du diurétique semblaient jouer un rôle, mais cela n'a pas été confirmé dans les grands essais cliniques de morbidité-mortalité. C'est au tour maintenant des bêtabloquants d'être au pilori. Rien de conclusif à nouveau. Il en va de même pour les antagonistes du calcium. Une analyse fouillée de l'expérience accumulée avec ces substances s'est avérée rassurante.²

La surprise vint des inhibiteurs de l'ECA. On est en 1998, date à laquelle l'hypothèse a été émise, basée sur des observations faites chez des malades hypertendus traités chroniquement par de tels agents, que le blocage du système rénine-angiotensine pouvait avoir un effet protecteur contre le cancer du sein et du poumon.³ Depuis lors le rôle potentiellement délétère de l'angiotensine II dans la carcinogenèse a été extensivement étudié.⁴ Un effet bien établi de l'angiotensine II (via l'activation des récepteurs de type AT1), est de stimuler la croissance cellulaire et l'angiogenèse. Le blocage du système rénine-angiotensine, que ce soit avec un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste de l'angiotensine II, induit une apoptose cellulaire, comme démontré dans des cultures de cellules tumorales humaines provenant de différents types de cancers. Il existe même aujourd'hui quelques données chez l'homme suggérant que les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II peuvent avoir un effet favorable dans la prévention et le traitement de certains cancers.⁵⁻⁸

L'orage arriva en juin de cette année, avec la publication d'une méta-analyse d'essais cliniques de morbidité-mortalité comportant plus de 60000 malades, suggérant que les antagonistes de l'angiotensine II accroissent le risque de nouveau cancer (risk ratio=1,08; IC 95%; 1,01-1,15, p=0,016), du cancer pulmonaire en particulier (risk ratio=1,25; IC 95%; 1,05-1,49, p=0,01), ceci par rapport à un groupe contrôle.⁹ Cette méta-analyse a le mérite de rappeler qu'il faut toujours rester sur le qui-vive par rapport à un impact potentiellement négatif d'un traitement donné sur le développement et l'évolution des cancers, comme d'ailleurs sur tout autre événement. Il y a malheureusement plusieurs problèmes majeurs dans cette méta-analyse. Difficile de comprendre par exemple pourquoi les résultats de l'étude VALUE n'ont pas été pris en considération, de même que ceux d'autres études comportant un antagoniste de l'angiotensine II

Articles publiés
 sous la direction



des professeurs

Bernard Waeber

Médecin-chef
 Division de physiopathologie clinique

Michel Burnier

Médecin-chef
 Service de néphrologie
 CHUV et Université de Lausanne
 Lausanne



et du docteur

**Antoinette
 Pechère-Bertschi**

Services d'endocrinologie, diabétologie
 et nutrition
 et de Médecine de premier recours
 HUG, Genève



«... Le bon côté de cette méta-analyse est qu'elle a fait des vagues ...»

dans un bras de traitement. Les données n'étaient peut-être pas disponibles, mais il fallait les demander aux responsables des études concernées, quitte à signaler tout éventuel refus de leur part à collaborer. Une autre chose gêne beaucoup dans cette méta-analyse: on parle d'un surplus de nouveaux cas de cancers chez les malades recevant un antagoniste de l'angiotensine II. A quel moment ces cancers sont-ils apparus, pendant les premiers mois de traitement ou après plusieurs années de suivi? La réponse à cette question a naturellement une très grande influence sur l'interprétation de l'excès de cancers. Bien sûr, nous sommes conscients qu'il est très difficile d'obtenir ce genre d'information, mais il n'est pas possible de s'en passer si l'on veut suggérer une relation de cause à effet concernant l'association entre incidence du cancer et prise d'un antagoniste de l'angiotensine II. Finalement, sur le plan purement méthodologique, cette méta-analyse est critiquable en raison de la grande hétérogénéité entre les études évaluées.¹⁰ Par exemple, 85,7% des malades, ayant reçu un antagoniste de l'angiotensine II, avaient été inclus dans une étude portant sur le telmisartan.

Le bon côté de cette méta-analyse est qu'elle a fait des vagues. Du côté de Novartis par exemple qui a réagi en réunissant toutes les études de morbidité-mortalité réalisées avec le valsartan, soit 44 000 malades au total. Il s'agissait des études Val-HeFT (insuffisance cardiaque), VALIANT (post-infarctus du myocarde), VALUE (hypertension) et NAVIGATOR (intolérance au glucose). Les résultats ont été dévoilés le 28 juin 2010 à la réunion de l'American Diabetes Association. Il y avait moins de nouveaux cas de cancers chez les malades alloués au valsartan que chez ceux appartenant au groupe contrôle (5,95% vs 7,63%, risk ratio=0,982, p=0,02), de même que moins de cancers pulmonaires (0,61% vs 0,97%, risk ratio=0,72, p<0,003).

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II bloquent tous deux le système rénine-angiotensine, mais par différents mécanismes. Y aurait-il une raison pour laquelle le blocage du système au niveau du récepteur AT1 pourrait s'avérer délétère, au contraire de l'inhibition de l'ECA? Peu probable. Le blocage des récepteurs AT1 au niveau des cellules juxtaglomérulaires rénales entraîne une hyperréninémie réactive et, en conséquence, une augmentation des taux d'angiotensine II. Il en résulte une stimulation accrue des récepteurs de type AT2, seuls étant bloqués les récepteurs de type AT1. Qu'attendre comme effet? D'après les connaissances actuelles, un effet antiprolifératif!

L'orage a passé, mais le temps est encore orageux. Il demeure nécessaire de suivre l'épidémiologie du cancer dans la population, en la confrontant non seulement avec les facteurs de risque connus, mais également avec la prise éventuelle de médicaments, les bloqueurs du système rénine-angiotensine y compris. Pour ce qui est des études de morbidité-mortalité, une attention toute particulière devrait être portée au moment du diagnostic du cancer pendant le suivi, et ces données mises à disposition de la communauté scientifique pour que puissent se faire des méta-analyses dans des conditions optimales. A bientôt, nous l'espérons, un ciel clair!

Bibliographie

- 1 * Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J* 2001;22:1343-52.
- 2 Messerli FH, Grossman E. The calcium antagonist controversy: A posthumous commentary. *Am J Cardiol* 1998;82:35R-9.
- 3 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.
- 4 ** Rosenthal T, Gavras I. Angiotensin inhibition and malignancies: A review. *J Hum Hypertens* 2009;23:623-35.
- 5 Chow L, Rezmann L, Catt KJ, et al. Role of the renin-angiotensin system in prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302:219-29.
- 6 Wilop S, von Hobe S, Crysandt M, et al. Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I 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.
- 7 Yang X, Zhao H, Sui Y, et al. Additive interaction between the renin-angiotensin system and lipid metabolism for cancer in type 2 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1518-25.
- 8 Moscarelli L, Zanazzi M, Mancini G, et al. Keratinocyte cancer prevention with ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers or their combination in renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2010;73:439-45.
- 9 * Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2010;11:627-36.
- 10 Swales JD. Meta-analysis as a guide to clinical practice. *J Hypertens* 1993;11:S59-63.