



@AtulPathak31

Atul.pathak@chpg.mc

Antihypertenseurs et risque de cancer

Professeur Atul PATHAK MD, PhD.

Monaco

Princess Grace Hospital



GRACE-PENN
MEDICINE



Problème ancien depuis toujours

- Réserpine et cancer du sein
- Diurétiques et cancer du rein
- Bloqueur du SRAA et cancer du colo,
- MAIS signaux de protection également
- MCV et cancer coexistent, partagent FDR commun dont l'HTA indissociable du traitement antihypertenseur

Alertes ?

- Les retraits
- Diuretiques thiazidiques et cancer de la peau
- IEC et cancer pulmonaire



Contexte

Analogique $\neq$ Numérique

> Qualité du son

- Rond
- Détaillé
- Agréable

> Coût

- Important
- Durée définie

> Utilisation

- Limité
- Temps libre



> Qualité du son

- Plat
- Souvent saturé

> Coût

- Réduit
- Durée indéfinie

> Utilisation

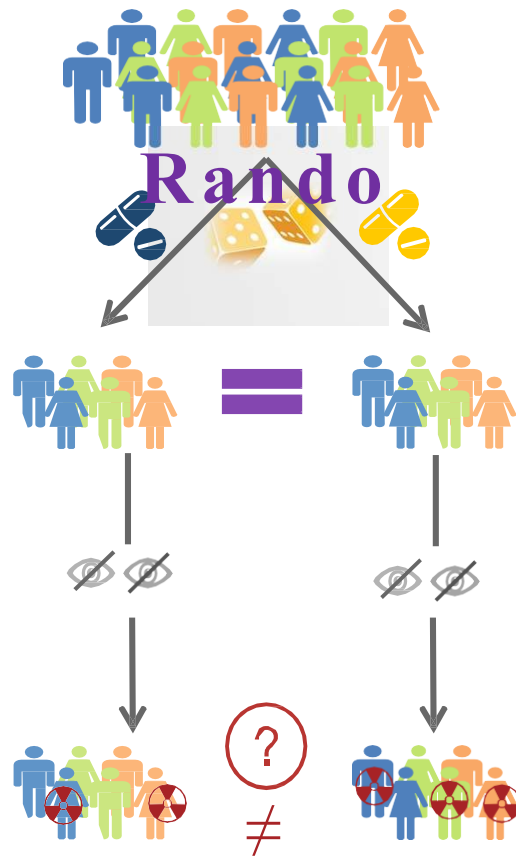
- Illimité
- Temps libre, travail, sport



Numérique en Santé

- › *Big data*, mégadonnées, données massives
- › *Fat Big Data*
 - _ Données de cohortes, variables très nombreuses pour chaque individu
 - _ Familiale, Génétique
- › *Slim Big Data*
 - _ Populationnelles, variables peu nombreuses
 - _ Bases de données médicales (ex. SNDS), Registres
- › Opportunité
 - _ Donner des réponses autres que les EC, générations d'hypothèse
 - _ Evaluations en Santé Publique
 - _ Effectivité et sécurité des thérapeutiques (ex. médicaments, DM)

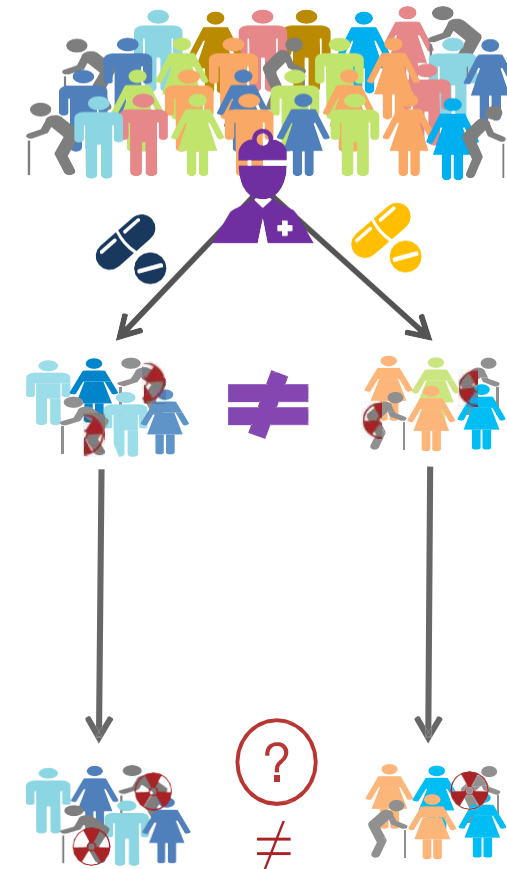
Etudes comparatives



Essai randomisé
contrôlé

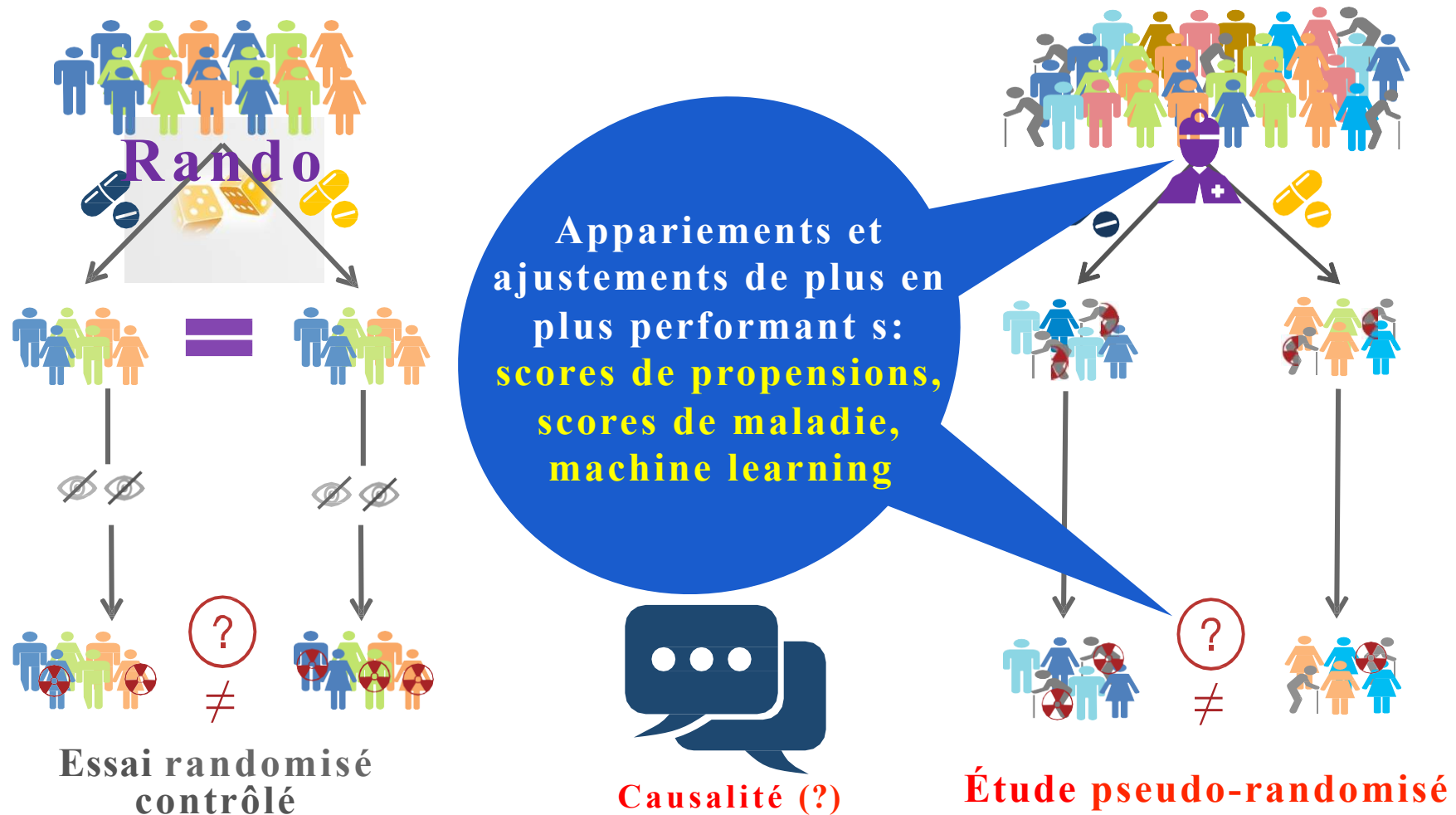


Causalité vs association

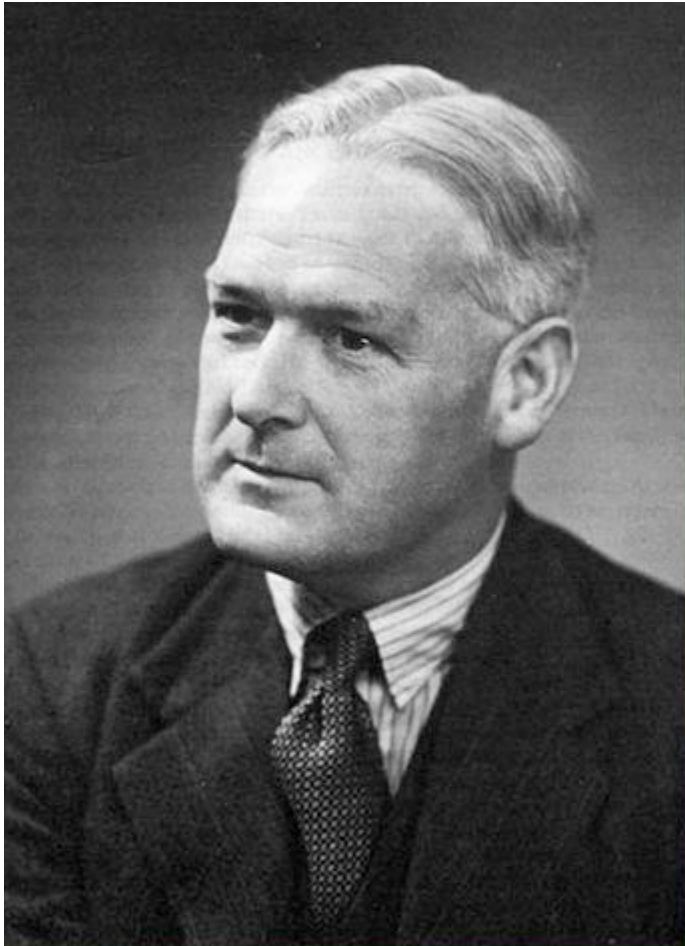


Étude observationnelle
(cohorte)

Etudes comparatives et Big Data



La causalité en épidémiologie



Austin Bradford Hill 1897-1991

Austin Bradford Hill,
“The Environment and Disease:
Association or Causation?,”
Proceedings of the Royal Society
of Medicine, 58 (1965), 295-300.

Critères de Bradford Hill

- › Spécificité
- › Force de l'association
- › Relation dose-effet
- › Relation temporelle
- › Cohérence
- › Preuve expérimentale
- › Plausibilité biologique
- › Biais



IEC et cancers du poumon

Angiotensin converting enzyme inhibitors and risk of lung cancer: population based cohort study

Blánaid M Hicks,^{1,2,3} Kristian B Filion,^{1,2,4} Hui Yin,¹ Lama Sakr,⁵ Jacob A Udell,^{6,7} Laurent Azoulay^{1,2,8}

BMJ 2018;363:k4209

- › Equipe : McGill, Montréal
- › Données anglais (CPRD)
 - Médecine générale
 - Pas d'histologie
- › 992k patients
 - Débutant un ttt par IEC
 - Suivi moyen de 6,4 ans
- › IEC vs Sartans

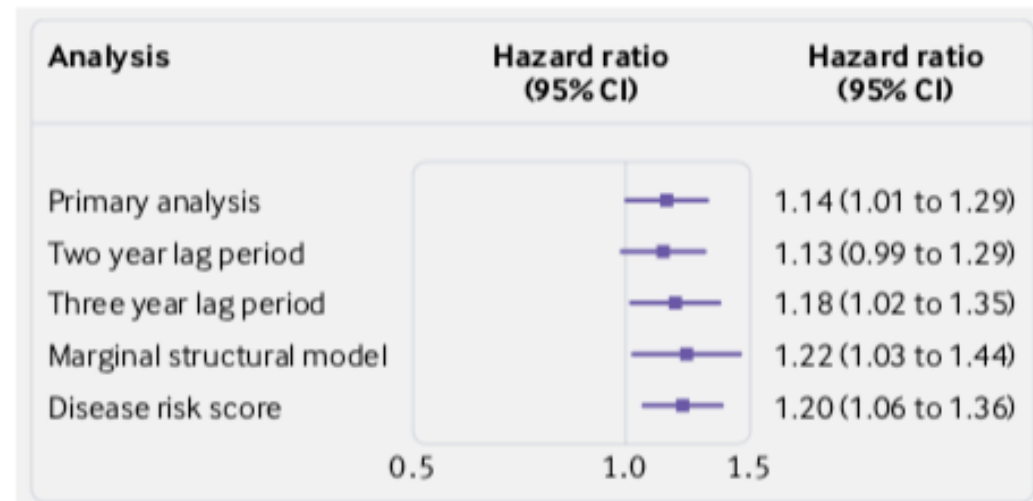


Fig 2 | Forest plot summarizing results of primary and sensitivity analyses assessing association between angiotensin converting enzyme inhibitor use and lung cancer incidence

Force de l'association

Table 2 Crude and adjusted hazard ratios for association between the use of ACEIs and risk of lung cancer						
Exposure*	Events	Person years	Incidence rate (95% CI)†	Hazard ratio (95% CI)		P for trend
				Crude	Adjusted‡	
ARBs	266	213 557	1.2 (1.1 to 1.4)	1.00	1.00 (reference)	
ACEIs	3186	1 977 139	1.6 (1.6 to 1.7)	1.32	1.14 (1.01 to 1.29)	
Cumulative duration of ACEI use (years)						
≤5	2084	1 440 232	1.4 (1.4 to 1.5)	1.24	1.10 (0.96 to 1.25)	<0.001
5.1-10	905	457 309	2.0 (1.9 to 2.1)	1.44	1.22 (1.06 to 1.40)	
>10	197	79 598	2.5 (2.1 to 2.8)	1.63	1.31 (1.08 to 1.59)	
Time since first ACEI use (years)						
≤5	1617	1 158 441	1.4 (1.3 to 1.5)	1.24	1.11 (0.97 to 1.27)	<0.001
5.1-10	1155	647 103	1.8 (1.7 to 1.9)	1.33	1.14 (0.99 to 1.30)	
>10	414	171 596	2.4 (2.2 to 2.7)	1.62	1.29 (1.10 to 1.51)	

- › Taux d'incidence : 1000 pt année
- › Augmentation du risque absolu, non calculé
 - _ Analyse principale : 0,17 (0,0012 – 0,29) cas en plus per 1000 pt année
 - _ >10 ans d'utilisation : non calculable

Cohérence

- › Meta-analyses : aucune évidence
 - _ Pas la puissance des EC
- › Nombreux études observationnelles
 - _ Toutes négatives
 - _ **Qualité douteuse**
 - _ Juste un étude de qualité
 - Gokhale M, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016;25:512-20.
 - _ Durée de suivi de 5 ans, avec un résultat négatif, mais comparable au risque à 5 ans dans cet étude

Preuve expérimentale

› Role **protecteur** in vivo

- Lindberg H, Nielsen D, Jensen BV, Eriksen J, Skovsgaard T. Angiotensin converting enzyme inhibitors for cancer treatment? Acta Oncol. 2004;43(2):142-52.
- Molteni A, Ward WF, Ts'ao CH, et al. Cytostatic properties of some angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin II type I receptor antagonists. Curr Pharm Des. 2003;9(9):751-61.

Plausibilité biologique

- **Accumulation de bradykinine**
- Accumulation de substance P
 - Croissance tumorale
 - Récepteurs bradykinine présents dans les tissus cancéreux
 - Production de VEGF
- Si hypothèse réelle alors asthme = risque de cancer
 - Accumulation de bradykinine
 - Accumulation de substance P

Biais

- Biais de dépistage

- Patients avec toux
- Consultations +++ fréquentes
- Dépistage plus fréquent chez les utilisateurs d'IEC

- Pour les auteurs, risque faible de biais de dépistage

- Gokhale M, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016;25:512-20.
 - Taux de visites pneumologiques comparables entre patients avec IEC et ARB à 5 ans
 - Etude américaine

- Risque compétitif

- IEC plus efficaces vs ARB sur la mortalité
- Augmentation « artificielle » du risque de cancer

Bradford Hill, IEC, cancer du poumon

- | | |
|---------------------------|--------------------------------|
| ‣ Spécificité | ‣ (Oui) tous IEC |
| ‣ Cohérence | ‣ Non, études discordantes |
| ‣ Force de l'association | ‣ Non, IC95% inf à 0,01 |
| ‣ Relation dose-effet | ‣ Relation temps -effet |
| ‣ Relation temporelle | ‣ Possible |
| ‣ Preuve expérimentale | ‣ Non, non, non |
| ‣ Plausibilité biologique | ‣ Plutôt non |
| ‣ Biais | ‣ Oui, oui |

Conclusions des auteurs

› Réponses aux lecteurs

- It is our hope that additional observational studies, with long-term follow-up, will be conducted to assess this association.
- Collectively, these studies have the potential to provide critical safety information in a timely and cost-effective fashion.

Table 2: Main Results from Studies Reporting on the Angiotensin II Receptor Blocker-associated Risk of Lung Cancer

Study	Country	Type of Study and Source	Number of Cases	Drug	Relative Risk (95% CI)
Sipahi et al. 2010 ⁵¹	International	Meta-analysis of randomised controlled trials	249	ARB with background ACE inhibitor treatment versus control groups	1.32 (1.03–1.69)
			317	ARB without background ACE inhibitor treatment versus control groups	1.50 (0.93–2.41)
ARB Trialists Collaboration 2011 ⁵²	International	Meta-analysis of randomised controlled trials	1,132	ARB with/without background ACE inhibitor treatment versus controls treated with ARB or ACE inhibitor or neither	1.01 (0.90–1.14)
Rao et al. 2013 ⁵⁴	US	Retrospective case-cohort study in 1:15 ratio, electronic medical record registries	6,923	First-time ARB users versus nonusers	0.74 (0.67–0.83)
Hicks et al. 2018 ⁵⁶	UK	Population-based cohort study, general practitioners' records	7,952	ACE inhibitors users versus ARB users	1.14 (1.01–1.29)

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin II receptor blockers.



HCTZ et cancers de la peau NM (non-mélanome)

Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark

Sidsel Arnsfang Pedersen, MD,^{a,b,c} David Gaist, PhD,^{a,b} Sigrun Alba Johannesdottir Schmidt,
Lisbet Rosenkrantz Hölmich, DMSc,^e Søren Friis, MD,^{d,f,g} and Anton Pottegård, PhD^c
J Am Acad Dermatol 2018;78:673-81

- › Equipe : Aarhus, Copenhagen
- › Registre Danois de cancers de la peau
- › Etude cas-témoin
 - _ Basaliome (71k cas) et cancer épidermoïde (8,6k)
 - _ Appariement âge et sexe avec des témoins sans cancer
- › Cote d'exp à HTZD chez les cas et les témoins
 - _ Analyse par dose cumulée (50k mg = 6 ans)

Table II. Association between exposure to hydrochlorothiazide and risk of NMSC according to cumulative hydrochlorothiazide use

Subgroup	Case patients	Controls	Adjusted OR (95% CI)*	Adjusted OR (95% CI) [†]
Basal cell carcinoma				
Nonuse	63,653	1,281,894	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Ever use	7900	148,989	1.07 (1.04-1.10)	1.08 (1.05-1.10)
High use ($\geq 50,000$ mg)	1897	30,075	1.28 (1.22-1.34)	1.29 (1.23-1.35)
Cumulative amount				
1-9999 mg	2907	57,782	1.02 (0.98-1.06)	1.02 (0.98-1.06)
10,000-24,999 mg	1815	36,003	1.02 (0.97-1.07)	1.03 (0.98-1.08)
25,000-49,999 mg	1281	25,129	1.03 (0.97-1.09)	1.03 (0.97-1.09)
50,000-74,999 mg	511	9148	1.13 (1.03-1.24)	1.14 (1.04-1.25)
75,000-99,999 mg	271	4700	1.17 (1.03-1.32)	1.18 (1.04-1.33)
100,000-149,999 mg	395	6134	1.29 (1.17-1.43)	1.30 (1.17-1.44)
150,000-199,999 mg	329	4863	1.38 (1.23-1.54)	1.39 (1.24-1.56)
$\geq 200,000$ mg	391	5230	1.50 (1.35-1.67)	1.54 (1.38-1.71)
Squamous cell carcinoma				
Nonuse	6817	149,944	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Ever use	1812	22,518	1.80 (1.70-1.90)	1.75 (1.66-1.85)
High use	862	4802	4.05 (3.75-4.39)	3.98 (3.68-4.31)
Cumulative amount				
1-9999 mg	392	8369	1.04 (0.93-1.15)	1.01 (0.91-1.12)
10,000-24,999 mg	283	5476	1.14 (1.01-1.29)	1.12 (0.99-1.27)
25,000-49,999 mg	275	3871	1.57 (1.38-1.78)	1.54 (1.36-1.75)
50,000-74,999 mg	133	1432	2.08 (1.74-2.50)	2.05 (1.70-2.46)
75,000-99,999 mg	95	746	2.89 (2.32-3.60)	2.84 (2.28-3.54)
100,000-149,999 mg	180	1104	3.65 (3.10-4.30)	3.56 (3.02-4.20)
150,000-199,999 mg	206	768	5.87 (5.00-6.89)	5.82 (4.96-6.84)
$\geq 200,000$ mg	248	752	7.53 (6.46-8.77)	7.38 (6.32-8.60)

HCTZ et cancers de la peau NM

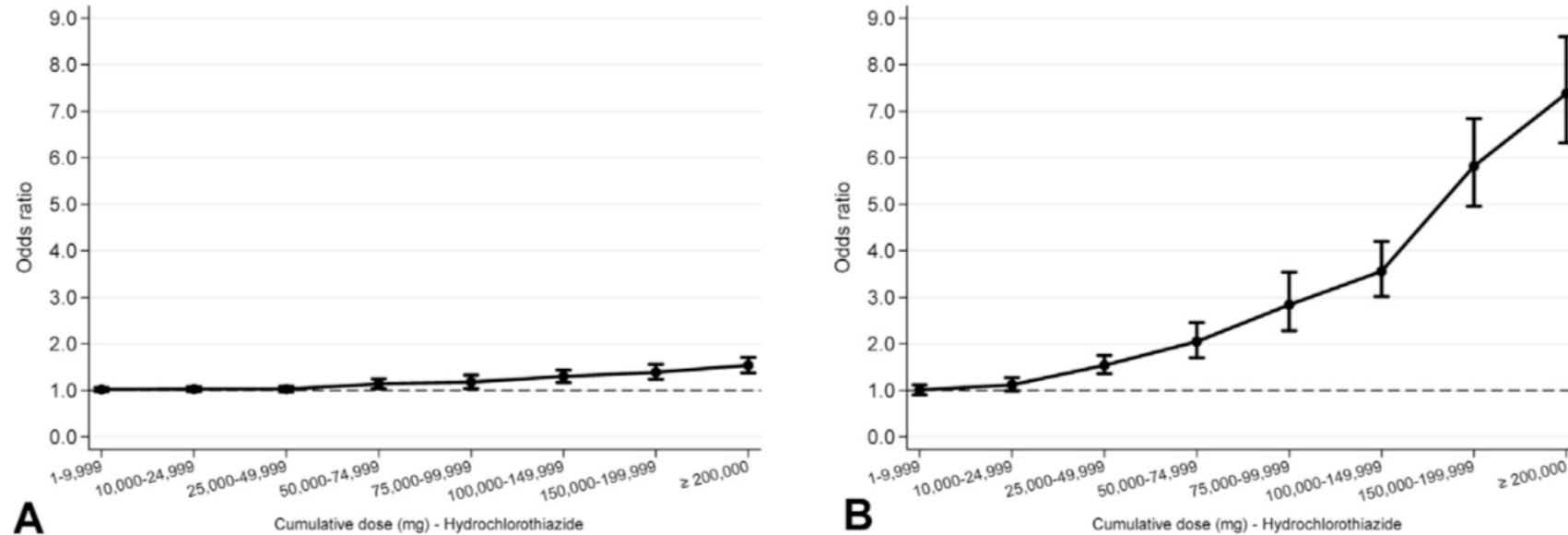


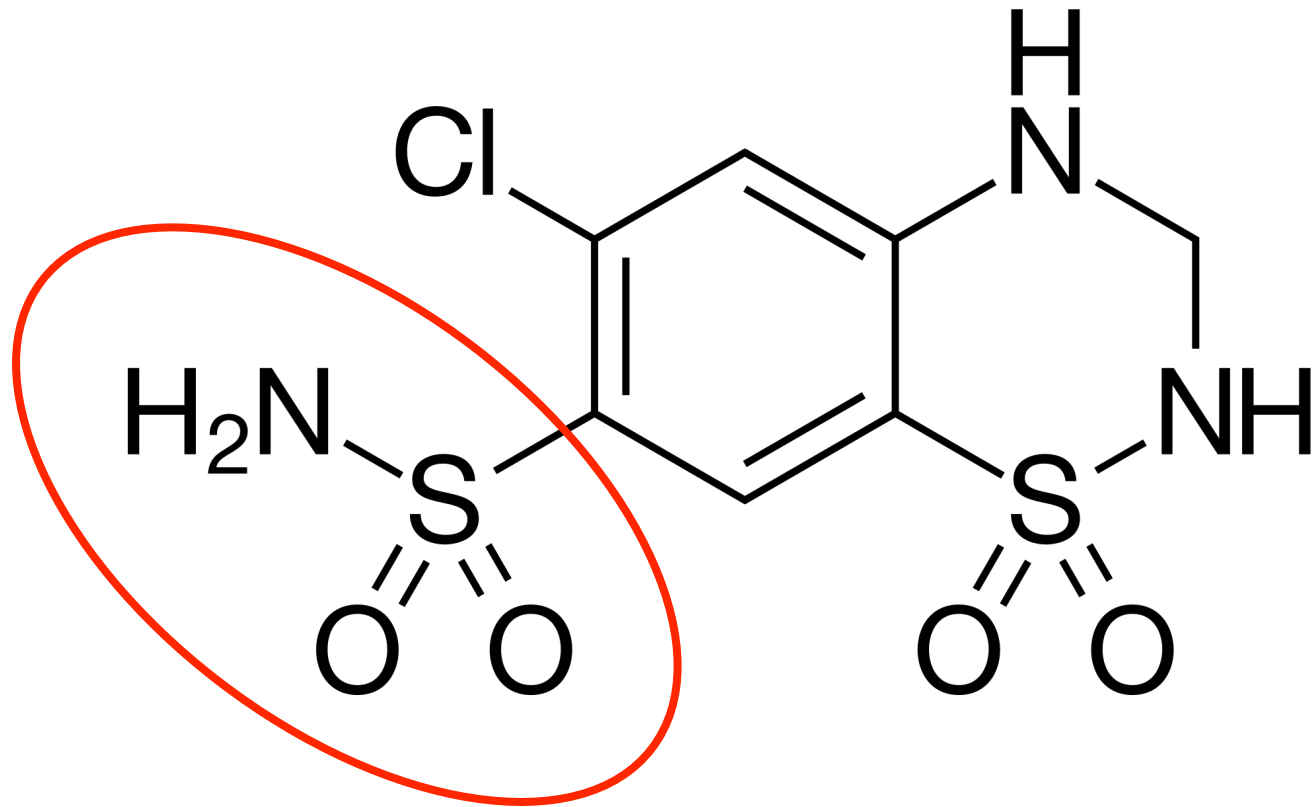
Fig 2. Dose-response pattern between cumulative hydrochlorothiazide dose and risk of basal cell carcinoma (**A**) and squamous cell carcinoma (**B**). Error bars represent 95% confidence intervals.

- Assuming causality, 1 of 11 SCC cases diagnosed during the study period can be attributed to HCTZ use.

Cohérence

- › Autres études observationnelles
 - _ 4 positifs (2 Danois, 2 US)
 - _ 1 sans effet (Pays Bas)
- › Différent type d'exposition solaire (Pays Bas < Danemark < US)

Preuve expérimentale & Plausibilité



Sulfamide(s) = photosensibilité

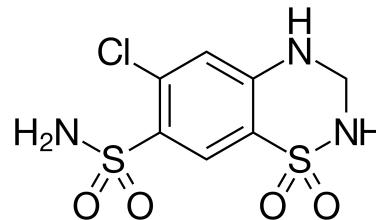
Preuve expérimentale & Plausibilité

› Phototoxique in vivo

- _ Kunisada M, et al. Photochem Photobiol. 2013;89(3):649-54.
- _ Selvaag E, Thune P. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1997;13(1-2):4-8.
- _ Selvaag E, et al. In Vivo. 1997;11(1):103-7.

› Plausibilité biologique

- _ Photosensibilité de HCTZ (et des sulfamides) connue depuis 1959



Biais

- › Soleil
- › Soleil
- › Soleil
- › Soleil
- › Autres thérapies associées (CCB et BB !)
 - Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. Crit Rev Oncol/Hematol. 2018;122:1–9.
 - CCBs were associated with an increased skin cancer risk (OR 1.14, 95% CI 1.07–1.21), and β -blockers were associated with cutaneous melanoma (OR 1.21, 95% CI 1.05–1.40).

Bradford Hill, HCTZ, cancers de la peau

- | | |
|---------------------------|-------------------------------------|
| › Spécificité | › Oui, HCTZ |
| › Cohérence | › Plutôt oui |
| › Force de l'association | › Oui, IC95% inf à 0,23 |
| › Relation dose-effet | › Relation dose cumulé-effet |
| › Relation temporelle | › Possible |
| › Preuve expérimentale | › Oui |
| › Plausibilité biologique | › Oui oui oui |
| › Biais | › Oui |

Table 1: Main Studies Reporting on the Diuretic-associated Risk of Skin Cancer

Study	Country	Type of Study and Source	Cancer	Number of Cases	Drug and Definition of Exposure	Relative Risk (95% CI)
Kaae et al. 2010 ³²	Denmark	Cohort study, nationwide registry data	Melanoma	90	Bendroflumethiazide: ever use versus no use	1.3 (1.0–1.6)
			Basal cell cancer	35,328		1.0 (1.0–1.1)
			Squamous cell cancer	5,912		1.0 (0.8–1.2)
Ruiter et al. 2010 ³⁴	The Netherlands	Prospective population-based cohort, general practitioners' medical records or registry, prescriptions of drugs from pharmacies	Basal cell cancer	522	Thiazides: ever use versus no use	1.00 (0.95–1.05)
					High ceiling diuretics: ever use versus no use	1.07 (1.02–1.13)
de Vries et al. 2012 ³³	Europe	Multicentre case-control study, partly self-reported	Squamous cell cancer	409	Thiazide diuretics: ever use versus no use	1.66 (1.16–2.37)
			Basal cell cancer	602		1.27 (0.92–1.75)
			Melanoma	360		1.22 (0.77–1.93)
Mc Donald et al. 2014 ³⁰	US	Nationwide prospective cohort study, self-reported data	Basal cell cancer	2,291	Diuretic: ever use versus no use	1.22 (1.07–1.38)
Schmidt et al. 2014 ³⁶	Denmark	Population-based case-control study, registry data	Squamous cell cancer	2,282	Potassium-sparing agents: ever use versus no use	1.40 (1.09–1.80)
					Potassium-sparing agents with low-ceiling diuretics: ever use versus no use	2.68 (2.24–3.21)
Pottegård et al. 2018 ⁶	Denmark	Case-control study matched by age and gender (1:10 ratio), nationwide registry data	Melanoma	19,723	Hydrochlorothiazide: ever use versus no use	1.17 (1.11–1.23)
Pedersen et al. 2018 ⁵	Denmark	Case-control study, matched by age and gender (1:20 ratio), five nationwide data registers	Squamous cell cancer	8,629	Hydrochlorothiazide: cumulative dose (≥50 g versus no use)	3.98 (3.68–4.31)
			Basal cell cancer	71,553	Hydrochlorothiazide: cumulative dose (≥50 g versus no use)	1.29 (1.23–1.35)

Impact en santé publique

- › Cas en plus (CE : 1 chaque 11)
- › Cancers peu agressifs
- › Conseiller aux patients de bien se protéger du soleil
- › Inspection des zones exposées au soleil +++



Conclusions

Conclusions :

Le benefice du traitement anti HTA >> risque de cancer.

- IEC et cancer du poumon
 - _ Pas d'inquiétude à avoir
 - _ Littérature rassurante
 - _ Nombreuses autres études nécessaires
- HCTZ et cancers de la peau NM
 - _ Risque avéré
 - _ Impact en Santé très faible
 - _ Etre juste un bon médecin
- Ere du numérique
 - _ Plus en plus de données (*datascience*)
 - _ Dessins d'étude plus fiables
 - _ Pseudo essais cliniques = pseudo haut niveau de preuve

Merci pour votre attention



Twitter : @AtulPathak31
Email : apathak@clinique-pasteur.com