

### De nouvelles études confirment l'augmentation du risque de cancer de la vessie associée au traitement par pioglitazone

**A la suite des résultats de l'étude réalisée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS) <sup>(1)</sup> et s'appuyant sur un faisceau d'arguments concordants tels que rappelés dans un éditorial du British Medical Journal (BMJ) <sup>(2)</sup> l'Agence, considérant que le rapport bénéfice/risque de ces produits était défavorable, a suspendu l'utilisation en France des médicaments contenant de la pioglitazone au mois de juillet 2011. L'Allemagne a alors pris la même décision, l'EMA maintenant, pour sa part, un rapport bénéfice/risque positif pour certains patients qui ne pouvaient pas bénéficier d'autres traitements. Les nouvelles données disponibles vont dans le même sens que celles de l'étude de la CNAMTS.**

L'étude de la CNAMTS portait sur 155 535 personnes diabétiques traités par pioglitazone entre 2006 et 2009, montrait une augmentation faible du risque de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone, de l'ordre de 22 % (IC : 1,05 à 1,43) ainsi qu'un lien avec la durée du traitement. Depuis un an, de nouvelles études épidémiologiques visant à évaluer ce risque ont été menées au niveau mondial, soulignant l'intérêt de la communauté scientifique pour cette problématique. Certaines confirment l'augmentation du risque de cancer de vessie chez les diabétiques traités par pioglitazone avec des résultats statistiquement significatifs :

- Une analyse de type cas-témoins <sup>(3)</sup>, menée par une équipe canadienne à partir de la base de données des médecins généralistes britanniques (General Practice Research Database - GPRD) a été récemment publiée dans le BMJ. L'analyse a porté sur 115 727 patients diabétiques de type 2 ayant débuté un traitement par hypoglycémiant oral et montre, pour les patients traités par pioglitazone, une augmentation significative du risque de cancer de la vessie de 83 % (intervalle de confiance 1,10 à 3,05). Le risque augmente avec la durée du traitement : il double chez les patients exposés au moins 2 ans et est multiplié par 2,5 chez les patients ayant reçu une dose cumulée supérieure à 28 000 mg. Les auteurs notent que, même si l'augmentation du risque est statistiquement significative, le nombre absolu de cas de cancers supplémentaires est faible.
- Une deuxième étude <sup>(4)</sup> réalisée à partir d'une autre base de données du Royaume-Uni (The Health Improvement Network - THIN), ayant fait l'objet d'une présentation au congrès annuel de l'American Society of Oncology (ASCO 2012) et portant sur 60 000 patients ayant un diabète de type 2, a comparé l'incidence de cancer de la vessie entre les patients traités par glitazones (pioglitazone ou rosiglitazone) et ceux traités par un sulfamide hypoglycémiant. Le risque de cancer de la vessie augmente avec la durée du traitement dans la cohorte glitazones et apparaît multiplié par 2,53 (IC : 1,12 - 5,77) après 5 ans d'exposition. La comparaison directe entre pioglitazone et rosiglitazone dans cette étude n'a pas montré de différence significative et les auteurs suggèrent un possible effet de classe.

D'autres études ont également montré une tendance vers un risque accru de cancer de vessie chez des patients traités par pioglitazone, mais les résultats ne sont pas statistiquement significatifs :

- Une autre étude, conduite avec les données de la base GPRD <sup>(5)</sup> entre 2001 et 2010, a analysé une cohorte de 207 714 patients diabétiques de type 2 (23 548 exposés à la pioglitazone et 184 166 exposés à d'autres antidiabétiques) et a mis en évidence un risque relatif de 1,16 (IC 95% : 0,83 - 1,62). Une analyse ajustée sur le score de propension, limitée à 17 249 patients dans chaque groupe, montre un risque relatif légèrement supérieur (RR = 1,22 ; IC 95% : 0,80 - 1,84).
- Un travail réalisé sur des données de l'assurance maladie taiwanaise <sup>(6)</sup> a retrouvé une augmentation de 30% du risque de cancer de vessie chez les patients traités par pioglitazone. Cependant, les auteurs ont souligné le manque de puissance de leur étude, dû au faible nombre de cas de cancers identifiés (10 cas dans le groupe pioglitazone).

Enfin, une étude promue par le laboratoire Takeda <sup>(7)</sup> a été présentée sous forme de poster au congrès de l'ADA (American Diabetes Association). L'étude a porté sur 56 536 patients diabétiques type 2 âgées de plus de 45 ans (38 588 sous pioglitazone et 17 948 sous insuline) suivis environ 2 ans. L'incidence de cancer de la vessie n'apparaît pas significativement différente entre les deux groupes (RR = 0,92 ; IC : 0,63 - 1,33). Ces résultats, qui n'ont pas encore fait l'objet de publication, soulèvent toutefois des questions méthodologiques dont celle de la pertinence du groupe comparateur retenu pour l'étude.

Pour mémoire :

- L'analyse de risque menée au niveau de l'agence européenne du médicament (EMA) a confirmé le risque faible de cancer de la vessie sous pioglitazone.
- L'agence américaine du médicament (FDA) a modifié l'information relative à la pioglitazone dans le même sens.
- Le produit, déremboursé depuis le 1er décembre 2011, reste non commercialisé en France.

### Références :

<sup>(1)</sup> Neumann A. et al. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. Diabetologia 2012, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460763>

<sup>(2)</sup> Hillaire-Buys D., Faillie J-L. Pioglitazone and the risk of bladder cancer. Editorials. BMJ, 2012 ; 344 : e3500 doi. <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3500?view=long&pmid=22653979>

<sup>(3)</sup> Azoulay L. et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. BMJ, 2012 ; 344 : e3645 doi. <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e3645?view=long&pmid=22653981>

<sup>(4)</sup> Mamtani R et al. Long-term therapy with thiazolidinediones and the risk of bladder cancer: A cohort study. ASCO Annual Meeting 2012 (Abstract number 1503)

<sup>(5)</sup> Li W, Macdonald TM, Mackenzie IS. Pioglitazone and bladder cancer: A propensity score matched cohort study. Br J Clin Pharmacol, 2012 ; May 11. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04325.x

<sup>(6)</sup> Tseng CH. Pioglitazone and bladder cancer: a population-based study of Taiwanese. Diabetes Care, 2012 ; 35 : 278-80.

<sup>(7)</sup> Vallarino C et al. Event Rate Assessment of Bladder Cancer and Nine Other Cancers for Pioglitazone Relative to Insulin. American Diabetes Association 72<sup>nd</sup> scientific sessions, Poster Session (Abstract number 930-P)