

alors accumulées et, à l'issue de leur analyse, de nouvelles améliorations seront proposées, etc.

Peu à peu, le cancer métastatique, une maladie grave résistant à tout traitement, se transformera en une maladie chronique. Ainsi, Moscato, une étude de phase II menée par l'institut Gustave Roussy a montré un bénéfice de la médecine de précision chez 33% des patients porteurs de cancers métastatiques. C'est une première.

Mais aucun médecin ne vous dira que l'on va guérir le cancer métastatique grâce à cette approche. Par contre elle est très intéressante dans une optique curative des cancers localisés qui présentent des risques de rechute. En effet, dans les cancers localisés, le niveau d'hétérogénéité tumorale est beaucoup moins important et les résistances ont moins de probabilité de survenir.

Lorsque vous avez identifié une mutation, vous recherchez, dans des banques de médicaments, ceux qui pourraient agir. Comment faites-vous, concrètement ? Tous les médicaments de ces banques ont-ils été testés pour agir sur l'expression des gènes ?

Fabrice André : La plupart, oui. On sait à peu près sur l'expression de quelles protéines les médicaments agissent *in vitro*. Mais effectivement, l'une des limites de l'approche réside dans le fait que l'activité du médicament n'est pas toujours la bonne, car on l'utilise dans un autre contexte médical que celui dans lequel son activité est connue.

Le fait de ne pas connaître *a priori* l'activité des médicaments utilisés en thérapie ciblée n'est-il pas problématique ?

Fabrice André : Non, car il s'agit d'essais thérapeutiques sur des personnes résistantes à tout traitement. Considérons une patiente ayant une anomalie sur un gène. En temps normal, cette patiente est dirigée, avec son consentement, vers des études cliniques de phase I ou II, des études qui testent des médicaments qui ne sont pas encore sur le marché. Il peut s'agir de molécules ciblées, mais le test est réalisé en aveugle : le choix de l'essai clinique ne dépend pas forcément de l'anomalie génétique de la patiente.

Dans l'approche personnalisée, la patiente est aussi orientée vers des études cliniques, sauf que le

médicament qu'elle recevra sera choisi pour cibler son anomalie génétique. L'efficacité du médicament dépendra certes de son activité dans ce contexte et de la pertinence de la cible, mais cette patiente aurait de toute façon été orientée vers des thérapies ciblées testées en essais thérapeutiques.

A-t-on déjà des résultats encourageants avec la médecine personnalisée appliquée au cancer ?

Fabrice André : Nous l'avons mentionné précédemment, certains médicaments utilisés en routine relèvent déjà de la médecine personnalisée. Par exemple, le trastuzumab se donne à des patientes ayant une anomalie génomique

l'approche à grande échelle, sur des patients atteints d'un cancer du poumon ou du sein.

Selon vous, cette approche est-elle prometteuse ?

Fabrice André : La médecine personnalisée ne guérira pas les patients qui ont des métastases, mais elle va très certainement améliorer leur vie. Elle aura probablement un impact majeur dans les cancers localisés à fort risque de rechute. Le fait qu'il soit possible d'analyser des milliers de gènes en quelques jours nous permet d'aborder le traitement anticancéreux d'une nouvelle façon. Au lieu de prédéfinir les gènes que l'on cherche, on fait l'inverse :

« La médecine personnalisée aura un impact majeur sur les cancers localisés à fort risque de rechute »

sur ERBB2, les anti-EGFR, dans le cancer du poumon, se donnent uniquement en présence de mutations.

La question ici est celle de l'efficacité de logiciels complexes et du séquençage à haut débit. Dans ce domaine, il y a des résultats positifs, dans le sens où des patients résistants à tout traitement classique ont pu bénéficier de cette approche. Il est en revanche encore trop tôt pour mesurer l'impact de ces technologies : le bénéfice sera-t-il minime ou important ? On sait malheureusement déjà qu'il risque d'être très modeste au départ, même s'il a de grandes chances de s'améliorer ensuite.

Quand aura-t-on une idée plus précise de ce que l'on peut attendre de cette approche ?

Fabrice André : Je pense que dans cinq ans, on y verra clair. Tout ne sera pas réglé, mais on connaîtra nos capacités de soigner par cette méthode-là, les bénéfices attendus et les perspectives d'amélioration de cette approche. Notamment, l'étude Safiro2, grâce à la fondation ARC, s'achèvera. Elle a pour objectif de tester l'efficacité de

on part sans *a priori*, on analyse tous les gènes et on cherche, dans le nuage d'anomalies génomiques, celles qu'il nous semble important de bloquer. Ce retournement de l'approche ne peut qu'être bénéfique.

Comment s'organisera l'accès à la génomique en France ?

Fabrice André : Actuellement, la génomique simple est assurée par les hôpitaux. La France va lancer un programme ambitieux piloté par l'Inserm (France Génomique 2025), financé à hauteur de 600 millions d'euros par l'État, qui aura pour but de permettre l'accès aux tests génomiques complexes à plusieurs dizaines de milliers de patients porteurs de cancers métastatiques en France (ainsi que d'autres pathologies). Ce programme est leader au niveau international sur la question de la génomique et permettra, en plus de mieux traiter les patients, de créer de grandes bases de données pour la recherche. ■

**PROPOS RECUEILLIS PAR
MARIE-NEIGE CORDONNIER**

L'ESSENTIEL

● Aujourd'hui, on détecte de mieux en mieux, et de façon toujours plus précoce, les cancers. Dans beaucoup de cas, c'est un progrès.

● Mais pas toujours: les diagnostics précoces révèlent parfois des cancers peu évolutifs, pour lesquels il est plus délétère d'intervenir que de ne pas traiter.

● C'est notamment le cas dans le cancer de prostate, que met en évidence le test PSA. Le risque de surtraitement est à prendre en compte.

● De même, avec le cancer du sein qui fait l'objet de campagnes de dépistage systématique, on doit veiller à éviter le surdiagnostic.

LES AUTEURS



CYRILLE DELPIERRE est directeur de recherche à l'Inserm, à l'université de Toulouse Paul-Sabatier.



PASCALE GROSCLAUDE est responsable du registre des cancers du Tarn, et médecin épidémiologiste de l'institut universitaire du cancer de Toulouse.

La face cachée du dépistage

Effet pervers du dépistage précoce: la tentation de traiter des cancers peu évolutifs, au risque de surtraitement.

O

n croise souvent dans la rue, accrochés au revers d'un vêtement, des rubans colorés appelant à la sensibilisation à telle ou telle maladie. Le plus connu est le ruban rouge, dédié au VIH, mais depuis quelques années, on voit aussi des rubans bleus ou roses: ils renvoient respectivement au cancer de la prostate et du côlon-rectum et à celui du sein. Le message véhiculé est le plus souvent une invitation à un dépistage, même en dehors de tout symptôme. Pourquoi dépister le cancer?

La réponse tombe sous le sens et l'on s'étonne de poser la question: plus un cancer est

détecté tardivement, plus son traitement est difficile et la guérison improbable. Conclusion, il vaut mieux détecter le cancer le plus tôt possible. Les campagnes de sensibilisation au dépistage des cancers du sein, du côlon-rectum... vont en ce sens. Jusqu'où ces appels sont-ils fondés?

Le dépistage de certains cancers conduit inévitablement à une augmentation de l'incidence de ces maladies. De fait, plus on pratique de dépistages, plus on détecte de cancers. Cette évolution est bien sûr un progrès en soi, car parmi les cancers diagnostiqués, beaucoup le sont à un stade précoce. Or les cancers au stade précoce sont moins graves, donc plus facilement curables.

Toutefois, en augmentant le nombre de cancers détectés, on accroît aussi le risque de traiter inutilement certaines personnes. Il devient alors important de faire accepter l'idée que, paradoxalement, dans l'intérêt de certains patients, on puisse décider de ne pas traiter immédiatement. Une étude que nous avons menée sur l'utilisation d'un test dans

Plusieurs rubans symbolisent la sensibilisation aux cancers et à leur dépistage précoce. Par exemple, le bleu est associé au cancer de la prostate et du côlon-rectum, le rose au cancer du sein...



- le diagnostic précoce du cancer de la prostate illustre la situation.

Le test dont il s'agit est le test PSA. Il consiste en un dosage, dans le sang, d'un marqueur spécifique d'un dysfonctionnement de la prostate, l'antigène prostatique spécifique ou PSA. Lorsque la concentration de PSA est supérieure à la normale, on pratique une biopsie de la prostate qui, seule, confirmera, ou non, le cancer et indiquera son stade d'évolution.

LE PSA EN QUESTION

Tous les cancers de la prostate n'ont pas la même agressivité, et le dosage du PSA, comme beaucoup de tests de dépistage, détecte mieux les tumeurs qui évoluent lentement. Par conséquent, une part non négligeable des tumeurs diagnostiquées après un test PSA sont peu évolutives, et l'on risque de diagnostiquer et de traiter un cancer qui ne se

serait jamais manifesté ou, du moins, n'aurait pas causé le décès de la personne atteinte.

C'est en fait le cas dès que le temps entre le diagnostic et l'apparition des symptômes cliniques ou du décès dus au cancer est supérieur à l'espérance de vie. La personne est alors en risque de surtraitement, et ce risque de surtraitement devient une réalité si la personne est effectivement traitée pour un cancer qui n'aurait pas eu de conséquences graves. Alors que le traitement du cancer de la prostate, qu'il s'agisse de chirurgie ou de radiothérapie, est invasif et s'accompagne parfois d'effets secondaires tels que l'impuissance et l'incontinence. Il n'est donc pas toujours dans l'intérêt du patient de traiter une tumeur à faible risque de progression.

En l'absence de marqueurs permettant de repérer les tumeurs agressives, la principale difficulté du dépistage du cancer de la prostate

LE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN EN QUESTION

Tous les cancers pour lesquels existent un test de dépistage ou de diagnostic précoce sont potentiellement exposés aux risques de surtraitement et de surdiagnostic. C'est le cas pour le cancer de la prostate, nous le décrivons dans l'article principal, mais aussi pour le cancer du sein. Deux études récentes ont mis en évidence les risques de surdiagnostic et de surtraitement liés au dépistage du cancer du sein par mammographie. À partir de données venues de 10 pays et couvrant 60 ans, l'équipe d'Elizabeth Thomas, de l'université Bond, en Australie, s'est intéressée aux données concernant les autopsies de femmes décédées de causes distinctes du cancer. Sur plus de 2300 cas, près de 20 % des femmes montraient des lésions cancéreuses qui n'avaient pas été détectées de leur vivant. Lorsque l'on compare ces chiffres avec les statistiques concernant la survenue de cancers du sein, les épidémiologistes concluent que le surtraitement concerne 50 % des cas. Les travaux de Philippe Autier, de l'International Prevention Research Institute, à Lyon, et ses collègues, vont dans le même sens. Ils ont voulu vérifier si le dépistage systématique des cancers du sein entraîne la réduction des formes les plus avancées. Pour ce faire, ils ont analysé des données venues des Pays-Bas où, depuis 1989, les femmes sont invitées à passer une mammographie tous les deux ans. Les résultats indiquent qu'environ la moitié des cancers dépistés relèvent du surdiagnostic. Le dépistage systématique n'a pas eu d'effet sur l'incidence des formes avancées de cancer. Ces résultats sont un appel à la prudence quant aux conclusions à tirer des programmes de dépistage systématiques.

C'est d'autant plus vrai que la capacité de diagnostiquer précocement un cancer va s'accroître grâce aux progrès des techniques, notamment celles qui promettent de détecter des cellules cancéreuses circulantes à partir d'une simple prise de sang. La question essentielle dans le débat autour de l'utilité des tests de dépistage dans le champ des cancers est donc celle d'une prise en charge appropriée en cas de cancer détecté à un stade précoce. Le dépistage est un processus qui débute avec la proposition d'un test suivi en cas de positivité, d'examens diagnostiques puis d'une prise en charge adaptée en cas de maladie avérée. Elle peut se limiter à une surveillance permettant de proposer le traitement quand il sera opportun. Or les progrès que nous

connaissions dans la capacité à détecter précocement des cancers ne s'accompagnent pas toujours et forcément de progrès dans notre capacité à développer des traitements ou prise en charge spécifiquement adaptés à des formes de cancers précoces. Les débats autour de la question du surtraitement et le développement d'une approche dite de surveillance active, sont le signe d'une prise en compte de cette problématique par les professionnels de santé. Cette prise en compte reste cependant à améliorer, notamment dans la façon de la présenter et de la discuter avec les patients. Elle doit aussi s'accompagner d'un effort de recherche et d'innovation thérapeutique et sociale pour disposer de prises en charge adaptées à ces nouvelles formes de cancer.

Lorsque la mammographie révèle un cancer du sein, doit-on systématiquement orienter la patiente vers un traitement ?



réside dans l'évaluation du bénéfice pour le sujet en tenant compte des risques de surtraitement. Il est donc nécessaire de comparer l'espérance de vie avec cancer à l'espérance de vie théorique (sans cancer). Néanmoins, s'il est facile de connaître l'espérance de vie en fonction de l'âge, l'impact des comorbidités – les autres maladies du patient (diabète, hypertension, etc.) – est difficile à quantifier, alors même que ces maladies risquent de réduire considérablement l'espérance de vie.

L'AMPLEUR DU SURTRAITEMENT

Le but de notre étude était d'estimer l'ampleur du surtraitement pour le cancer de la prostate en France, en tenant compte des comorbidités. Sur un échantillon de 1840 patients diagnostiqués en 2001, les proportions d'individus surtraités ont été estimées en comparant l'espérance de vie théorique, prenant en compte les comorbidités, à l'espérance de vie avec le cancer, à partir de plusieurs hypothèses issues de l'analyse de la littérature scientifique.

Parmi les 583 patients atteints de tumeurs au stade T1 (tumeurs précoces), 29,5 à 53,5% d'individus étaient en situation de surtraitement potentiel et, parmi eux, selon les hypothèses choisies, 9,3 à 22,2% étaient surtraités. De plus, entre 7,7 et 24,4% des patients ayant subi une ablation de la prostate et entre 30,8 et 62,5% de ceux ayant reçu une radiothérapie pouvaient être considérés comme surtraités.

Parmi les 1257 patients atteints de tumeurs au stade T2 (tumeurs plus avancées), 13% étaient en situation de surtraitement potentiel, et 2% avaient été surtraités. La présence d'une autre maladie augmentait considérablement ces proportions, les patients avec plus de deux comorbidités étant en situation de surtraitement potentiel dans presque la totalité des cas et réellement surtraités dans un tiers des cas.

Ainsi, notre travail a mis en évidence une proportion importante de surtraitements, surtout en cas de comorbidités. Et comme la proportion de cancers diagnostiqués à un stade précoce a encore augmenté, il est probable que le nombre de cancers à risque élevé de surtraitement ait lui aussi augmenté.

Ainsi, le point essentiel dans le débat autour de l'utilité du test PSA – et des dépistages en général, notamment celui du sein (voir l'encadré page ci-contre) – n'est pas tant le test lui-même que le choix d'une prise en charge appropriée. Si le dépistage conduit souvent à une amélioration de la prise en charge en permettant un diagnostic précoce, il augmente aussi la proportion de cancers peu évolutifs diagnostiqués. Savoir les prendre en charge avec des procédures

adaptées, moins agressives, en diminuant les effets secondaires délétères liés au traitement, sans pour autant réduire l'espérance de vie des patients, est le défi auquel est confronté le système de soins. Cette prise en charge adaptée n'est pas nécessairement un traitement immédiat, mais elle peut se limiter à une surveillance permettant de proposer le traitement quand il sera opportun.

Le débat sur le test PSA n'est pas tant sur le test lui-même que sur la prise en charge appropriée

Dans notre étude, le fait que tous les patients à risque d'être surtraités ne le soient finalement pas est le signe de la prise en compte du risque de surtraitement par les médecins. Cette prise en compte reste toutefois à améliorer, car il demeure difficile de proposer aux patients une attitude non interventionniste et de la justifier: ils considèrent le plus souvent qu'un cancer est une maladie grave nécessitant un traitement urgent.

Ces dernières années, on note une évolution de la situation. Aujourd'hui, conformément aux dernières recommandations publiées en 2016 par le Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU), et rejoignant ainsi celles de la Haute autorité de la santé, les urologues proposent un peu moins souvent le test PSA et un traitement immédiat (une prostatectomie ou une radiothérapie). Ils privilégient désormais une surveillance active. Ces spécialistes cherchent aussi à développer des indicateurs de l'agressivité du cancer. C'est la preuve d'une prise de conscience du risque de surtraitement.

L'adaptation des réponses thérapeutiques aux nouvelles formes de cancer serait facilitée si l'on changeait l'image de cette maladie dans la société, notamment en modifiant les messages véhiculés par les campagnes de promotion du dépistage, qui associent trop souvent un diagnostic précoce à un traitement immédiat. ■

BIBLIOGRAPHIE

P. AUTIER ET AL., Effectiveness of and overdiagnosis from mammography screening in the Netherlands: population based study, *BMJ*, vol. 359, j5224, 2017.

E. THOMAS ET AL., Prevalence of incidental breast cancer and precursor lesions in autopsy studies: a systematic review and meta-analysis, *BMC Cancer*, vol. 17, 808, 2017.

MIREILLE GETTLER- SUMMA



« Le taux de mortalité par cancer a peu évolué : on ne peut pas prétendre que l'on sait guérir cette maladie »

En tant que mathématicienne, comment en êtes-vous venue à travailler sur le cancer ?

Mireille Gettler-Summa : J'ai fait des études de mathématiques pures, et j'ai ensuite rejoint le Centre de recherche en mathématiques de la décision (Cermade) à l'université Paris-Dauphine. C'est un laboratoire de mathématiques appliquées surtout en physique, mais aussi dans d'autres domaines, et notamment en science des données, ma spécialité. Avec mon équipe, nous sommes sollicités depuis les années 1990 pour analyser des données médicales, dont celles concernant le cancer.

De quel type de données s'agit-il ?

Mireille Gettler-Summa : Elles dépendent des problématiques étudiées. On peut schématiquement les distinguer selon l'échelle de ce qu'elles concernent : la « petite » échelle est celle de la géno-

BIO EXPRESS

31 AOÛT 1950
Naissance.

1988
Maîtresse
de conférences
à Paris-Dauphine
en informatique
et chercheur
en mathématiques
au Cermade.

2009
Création
des conférences
Statistical Learning
and Data Science.

mique, la « moyenne » correspond aux essais cliniques et enfin, la « grande » renvoie à l'épidémiologie, qui nous intéresse tout particulièrement.

On peut se procurer des bases de données mondiales (alimentation, macroéconomie, tabac...) et l'Organisation mondiale de la santé rend publiques de nombreuses bases de données internationales sur le cancer. Ces dernières contiennent trois types principaux d'informations quantitatives.

Les premières sont les incidences, c'est-à-dire les nouveaux cas recensés (pour 100000). Les deuxièmes concernent la survie : à partir d'un diagnostic, quelle est l'espérance de vie des patients, par exemple après un traitement lors d'un essai thérapeutique. Enfin, dernières informations, les taux de mortalité.

Lesquelles se prêtent le mieux à l'analyse ?

Mireille Gettler-Summa : La mortalité, indéniablement. Les registres où sont comptabilisées les incidences varient