

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

notablement dans le temps, rendant difficiles les comparaisons. De même, les indicateurs de survie sont délicats à manier, car ils dépendent de la précocité des diagnostics, des thérapies données... De plus, des patients peuvent mourir d'un cancer différent de celui pour lequel ils ont été traités: ils sont donc considérés comme guéris!

Les taux de mortalité sont plus fiables. Ils sont bien renseignés par les certificats de décès que la loi, le plus souvent, oblige à remplir. On peut donc les utiliser pour en tirer des enseignements grâce aux mathématiques.

De quelle façon?

Mireille Gettler-Summa: D'abord, rappelez que des études comparatives nécessitent des calculs standardisés. Aussi sommes-nous obligés de «redresser» les populations des différents pays par rapport à une pyramide des âges de référence, régulièrement mise à jour par des organisations internationales. C'est une sorte de population idéale virtuelle qui permet de normer les calculs. Une fois ce redressement fait, on peut commencer à travailler.

Le mathématicien ne construit pas ses données, il les reçoit sans avoir à se préoccuper de leur fiabilité. Il n'est pas expert dans le domaine dont relèvent ces données. En revanche, il vérifie qu'elles respectent certaines contraintes d'ordre statistique, notamment les recommandations d'échantillonnage régies par des théorèmes.

Ensuite, le «vrai travail» commence. À partir des données, les mathématiciens construisent des modèles explicatifs. L'idée est de retrouver un taux de mortalité à partir d'autres paramètres quantitatifs.

« La baisse récente du taux de mortalité pour l'ensemble des cancers s'explique par celle du cancer du poumon »

Pour ce faire, on élabore des formules de reconstitution. Par exemple, on peut exprimer le taux de mortalité des hommes par cancer du poumon en 2000 ainsi: $-0,96 \times \text{PIB par salarié} + 0,33 \times \text{pourcentage du chômage} - 0,55 \times \text{pourcentage de la part de l'agriculture dans l'emploi total} [\dots] + 0,27 \times \text{consommation de cigarettes en milliers par personne} + 0,21$. On note que le premier facteur intervenant dans le taux de mortalité est le PIB. Rien d'étonnant: plus un pays est riche mieux cela devrait aller!

Ces formules sont des modèles, c'est-à-dire que l'on peut les appliquer à de nouvelles données pour faire des projections, prédire un taux de mortalité. Avec de tels outils, on peut notamment estimer à l'avance les possibles effets, par exemple d'une campagne invitant à consommer moins de gras. En d'autres termes, on manipule des scénarios.

En fonction des demandes, un mathématicien peut approfondir une variable, tel le tabagisme, en la décomposant: cigarettes avec ou sans filtres; durée de consommation... De même, avec le PIB, on peut décliner la formule pour repérer le poids de l'accès aux soins, du dépistage, du système de santé... On obtiendra alors de

nouvelles formules de reconstitution, avec d'autres coefficients de pondération.

Comment prendre en compte les interactions entre variables?

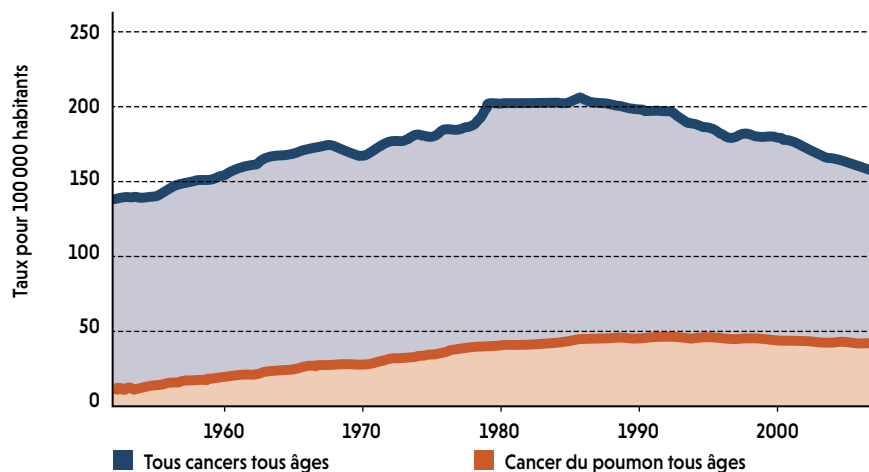
Mireille Gettler-Summa: En prenant un point de vue dit systémique. Dans les modèles de type causal, on met en évidence des phénomènes en boucle où un ensemble de variables influe sur une autre, latente, qui elle-même agit sur un autre ensemble de variables. À la façon de ceux que l'on trouve en économie, les modèles ressemblent à des graphes plus ou moins complexes. Tout interagit avec tout. Par exemple, le style de vie avec l'environnement, les médicaments et les maladies...

En fin de compte, à quoi ressemblent les données?

Mireille Gettler-Summa: Elles sont présentées dans des tableaux construits par l'analyste. Initialement les données sont désagrégées, tout le métier consiste à construire les bons tableaux. Par exemple, nous avons construit pour divers types de cancer des tableaux dits de données complexes car chaque cellule est une série chronologique. Les lignes correspondent aux pays et les colonnes à des classes d'âge. On a ainsi accès facilement à l'évolution du taux de mortalité, pour un cancer et un sexe donnés, entre 1960 et 2010 (on attend pour bientôt les données qui nous permettront de prolonger jusqu'en 2015).

Que disent-elles pour, par exemple, le cancer du poumon?

Mireille Gettler-Summa: On repère d'abord des cas extrêmes. Ainsi, en Hongrie, le taux de mortalité standardisé ne fait qu'augmenter. À l'inverse, au Royaume-Uni, il ne fait que diminuer, de façon spectaculaire. On peut expliquer cette évolution par les mesures drastiques prises contre le tabac et la pollution. On peut trouver l'origine de cette prise de conscience d'une part,



L'évolution des taux de mortalité par cancer, en France, pour les hommes, tous âges confondus, montre que le cancer du poumon (en orange), le plus fréquent, est le moteur de la dynamique globale de l'ensemble des cancers (en bleu).

> dans un fort épisode de smog et, d'autre part, dans le décès du roi George VI d'un cancer du poumon en 1956.

En France (voir la figure page précédente), la courbe monte jusqu'à la fin des années 1980 puis redescend doucement. Lorsqu'on regarde dans le détail les données globales du pays, on observe également que les femmes meurent de plus en plus du cancer du poumon. Elles fument davantage depuis les années 1980 et, en tenant compte du temps d'incubation, ont de plus forts taux de mortalité aujourd'hui (pour les femmes de plus de 40 ans). L'évolution est inversée par rapport à celle des hommes.

On remarque aussi que l'évolution du taux de mortalité pour l'ensemble des cancers suit celle du seul cancer du poumon. On en déduit donc que cette maladie est le moteur de la baisse récente.

Ensuite, la courbe présentée au grand public commence souvent à la fin des années 1980, là où justement elle commence à baisser, et est accompagnée de messages encourageants et plutôt flatteurs. Pourtant, elle ne reflète pas la réalité parce qu'on était au pic des conséquences des cancers du tabac.

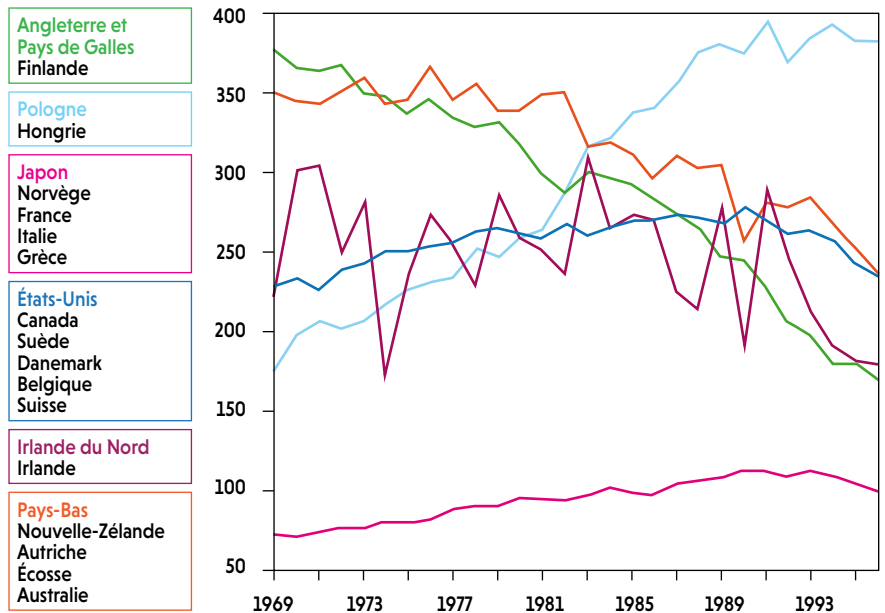
Vous avez également piloté une grande étude sur un grand nombre de pays. Que dit-elle ?

Mireille Gettler-Summa : Les données de départ concernaient 125 pays, mais il nous a fallu en exclure beaucoup. Ainsi, en Égypte, où beaucoup de certificats de décès étaient complétés dans les années 1960 de façon étonnante (« cause du décès : mort »), le cancer n'apparaît qu'en cause secondaire : dans ce pays, le taux de mortalité par cancer était exagérément bas.

Ensuite, nous avons éliminé un certain nombre de pays qui ont disparu, notamment la Yougoslavie et la Tchécoslovaquie. Au contraire, d'autres sont apparus, par exemple l'Allemagne après la réunification. Nous avons dû réconcilier deux univers statistiques différents, celui de la RDA et celui de la RFA.

Le souci majeur fut de s'accorder sur la définition des cancers, des organes touchés... En effet, ce qu'on appelait cancer du poumon dans les années 1960 n'est pas identique à un cancer du poumon actuel. La description médicale a changé.

Une fois ce ménage fait, 32 pays restaient exploitables sur la durée de 30 ans, et nous avons dégagé 7 profils différents (voir la figure ci-dessus). On repère par exemple les pays à taux de mortalité moyens plutôt stables (Norvège, France...).



La comparaison des taux de mortalité globale par cancer selon les pays permet de distinguer sept profils types. Par exemple, celui de la France (en rouge), avec la Norvège, le Japon, l'Italie et la Grèce, est caractérisé par un taux plutôt bas et assez stable. En revanche, ce taux augmente spectaculairement en Hongrie et en Pologne.

Dans d'autres, le taux de mortalité augmente fortement (Hongrie et Pologne) ou diminue notablement (Finlande et Royaume-Uni). Le taux de mortalité reste quasi stable, mais élevé au Canada, en Suède... Et puis, des pays, en général petits (Irlande, Irlande du Nord), intriguent, car le profil est chahuté, erratique. La raison est vraisemblablement le degré d'imprécision de l'instrument de mesure par rapport à ce qui est mesuré.

Quelles conclusions générales tirez-vous de toutes ces données ?

Mireille Gettler-Summa : Une chose est sûre, on ne guérit pas le cancer ! On est loin du cas de la diphtérie qui ne tue plus personne en France grâce essentiellement aux vaccins.

D'une façon globale, on voit que le taux de mortalité par le cancer n'a que peu, voire pas évolué. En tout cas, il n'a pas suffisamment diminué pour que l'on puisse prétendre que nous savons guérir le cancer.

Néanmoins, on ne peut pas non plus dire que rien n'a été fait. On a appris beaucoup de choses sur le cancer et, pour certains, la baisse du taux de mortalité est spectaculaire. Il en va ainsi du cancer de l'estomac, car on a identifié la bactérie responsable et le rôle important des processus inflammatoires. En les neutralisant aux premiers symptômes, on empêche le cancer de s'installer. Autre exemple, les

cancers de l'enfant, dont environ 90% sont aujourd'hui guéris.

La diversification des tendances, selon que l'on regarde par organe touché ou par tranche d'âge montre que les choses bougent. On doit y voir les effets de l'intervention des médecins et de la science. Tout ne nous échappe pas complètement, mais nous n'avons pas encore atteint le cœur du sujet, puisqu'on ne sait pas guérir le cancer. On peut dire que le terrain a été débroussaillé, rien de plus.

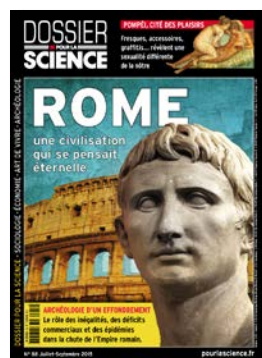
Comment réagir face à ce constat décevant ?

Mireille Gettler-Summa : Nous devons mobiliser des intelligences nouvelles. Depuis trente ans, l'arsenal thérapeutique s'est résumé, outre la chirurgie et les radiothérapies, à des chimiothérapies, des boîtes noires empiriques qui ont fait la fortune de l'industrie pharmaceutique. On ne peut nier que quelques résultats intéressants ont été obtenus, mais c'est insuffisant.

Les spécialistes doivent changer d'approche et diversifier les principes thérapeutiques. Celui consistant à tuer à tout prix les cellules tumorales (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie...) a fait son temps. On pourrait essayer une autre voie, où l'on tenterait cette fois de guérir les cellules anormales, plutôt que de les éliminer. ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LOÏC MANGIN

DÉCOUVREZ LES ARCHIVES DE **POUR LA SCIENCE**



COMPLÉTEZ VOTRE COLLECTION
SUR boutique.pourlascience.fr

