

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, rappelons 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?

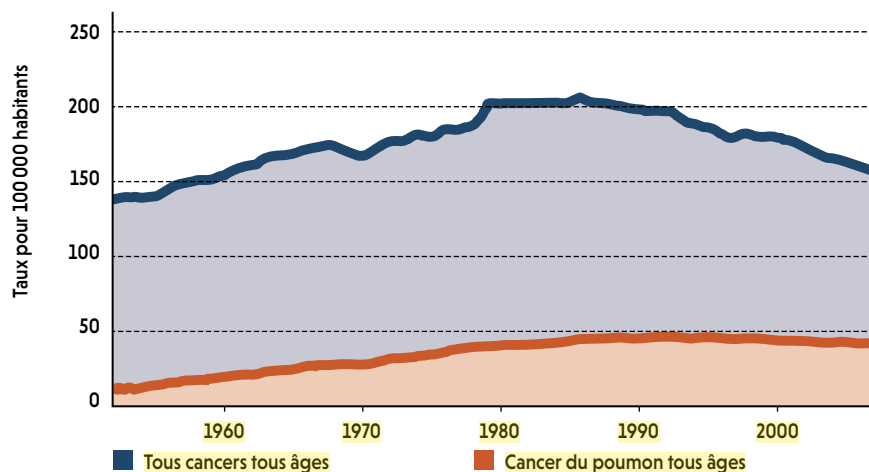
Mireille Gettler-Summa: En prenant un point de vue dit systémique. Dans les modèles de type causal, on met en évidence des phénomènes en boucle où un ensemble de variables influe sur une autre, latente, qui elle-même agit sur un autre ensemble de variables. À la façon de ceux que l'on trouve en économie, 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.

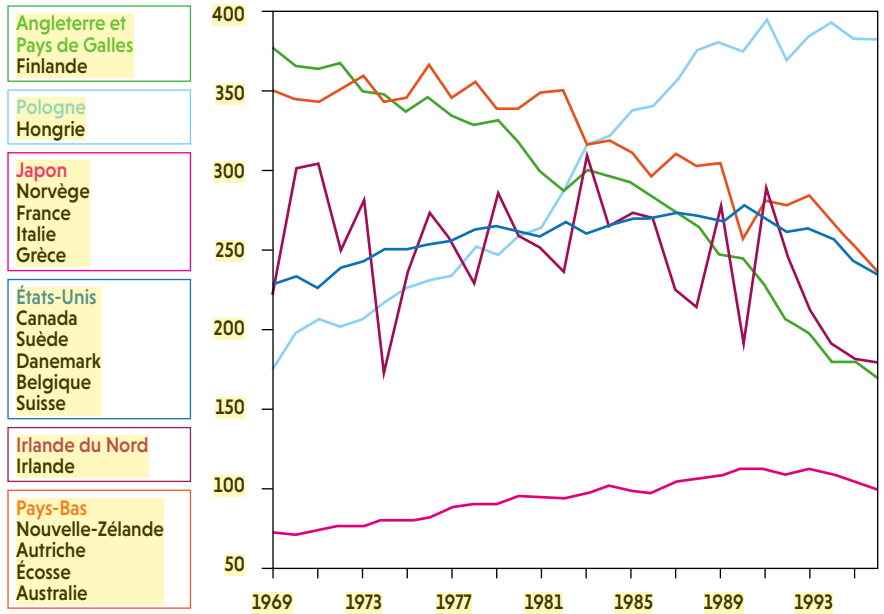
Vous avez également piloté une grande étude sur un grand nombre de pays. Que dit-elle ?

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.

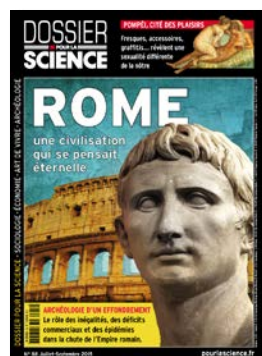
Comment réagir face à ce constat décevant ?

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





Immunothérapie des cancers au troisième millénaire
LAURENCE ZITVOGEL, DALIL HANNANI
ET FRANÇOIS MARTIN

EDP SCIENCES, 2015
(420 PAGES, 100 EUROS)

Aujourd'hui, l'immunothérapie bouleverse le traitement du cancer. Pour en comprendre les enjeux et la portée des avancées majeures, cet ouvrage rappelle les bases de l'immunogénicité des cancers et détaille les progrès médicaux déjà enregistrés dans ce domaine ainsi que ceux à espérer dans un futur proche. Les auteurs, trois experts, montrent qu'une véritable révolution est en cours dans la thérapie du cancer. Elle aura des répercussions dans d'autres pathologies.



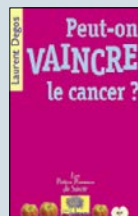
Nouveau regard sur le cancer
JEAN-PASCAL CAPP
BELIN, 2012
(256 PAGES, 21,40 EUROS)

Ce plaidoyer pour une nouvelle approche thérapeutique du cancer interroge. Comment sortir de la spirale de l'échec dans la lutte contre le cancer? Pourquoi en est-on là après tant d'années de recherche et tant d'argent investi? L'auteur répond en proposant de remettre en cause la vision purement génétique de l'origine du cancer en vigueur depuis des décennies. Selon lui, le dérèglement des relations entre cellules serait un facteur clé. Cette théorie, qui suppose un changement de paradigme en cancérologie, débouche sur des propositions concrètes de nouveaux traitements.



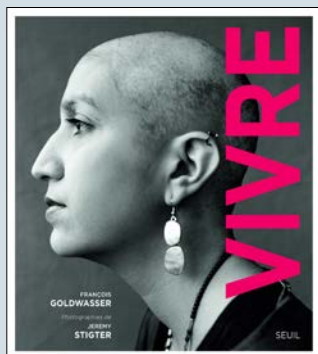
Prédire et prévenir le cancer
SUZETTE DELALOGUE ET LIONEL POURTAU
CNRS ÉDITIONS, 2017
(176 PAGES, 20 EUROS)

Depuis le décryptage du génome humain, les possibilités de l'oncogénétique se sont développées. Nous sommes désormais en mesure de prédire avec une précision toujours croissante les cancers à venir pour certaines personnes. De même, nous saurons de plus en plus souvent à l'avance les médicaments qui seront efficaces et ceux qui ne le seront pas. Avec ces progrès, apparaissent des questions éthiques qu'il faut penser en parallèle: décrypter une partie du futur médical des populations n'est pas sans conséquences sociétales et doit être accompagné et sécurisé.



Peut-on vaincre le cancer ?
LAURENT DEGOS
LE POMMIER, 2004
(64 PAGES, 4,99 EUROS)

Qu'est-ce que le cancer? Comment se développe-t-il? Y a-t-il un ou des cancers? Comment s'effectue le diagnostic? Comment décide-t-on des traitements à mettre en place? Où en est-on de la recherche? Et de la thérapeutique? Après nous avoir expliqué les mécanismes du développement cancéreux, Laurent Degos, médecin immunohématologue, cancérologue et généticien, fait le point sur les différents traitements à l'œuvre dans les hôpitaux, y compris préventifs, ainsi que sur ceux encore expérimentaux en lesquels les cancérologues placent de grands espoirs.



PHOTOGRAPHIE

Vivre
FRANÇOIS GOLDWASSER ET JEREMY STIGTER
SEUIL, 2012
(216 PAGES, 35 EUROS)

Né de la rencontre d'un photographe et d'un cancérologue, cet ouvrage rassemble portraits et témoignages de malades, de leurs proches et de leurs soignants. Il révèle la réalité des bouleversements liés à la maladie et contribue à forger un nouveau regard sur le cancer. L'objectif est de remettre la personne malade au centre de toutes les préoccupations.