

en marge

Cancers : la vérité scientifique est-elle compatible avec la santé publique ?

C'est une étude dérangeante que publie la première livraison 2015 du magazine américain *Science*.¹ Une étude importante aussi, qui remet en question le principe même de la vulgarisation médicale et scientifique. Elle est signée de deux chercheurs de Baltimore: Cristian Tomasetti (Department of biostatistics, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health) et Bert Vogelstein (Johns Hopkins Kimmel Cancer Center). Ce dernier est l'un des pionniers de l'approche génétique moléculaire des processus cancéreux. Il a été amplement récompensé pour ses travaux depuis près de trente ans et il est régulièrement cité dans le groupe des Américains nobélisables.

Ce travail éclaire d'un jour nouveau les rapports entre les deux grands courants qui dominent les mondes de la cancérologie et de la santé publique, celui qui explore le rôle causal de certains facteurs cancérogènes présents dans l'environnement et celui qui décrypte les mécanismes génétiques et moléculaires, impliqués dans l'apparition des lésions cancéreuses. On sait que ces deux courants ont évolué en parallèle, le premier identifiant

(par exemple) le rôle majeur de la consommation de tabac dans la genèse du cancer broncho-pulmonaire tandis que le second décryptait l'intimité de la cascade des mécanismes à l'origine de cancers dont la part héréditaire ne faisait aucun doute.

Les deux auteurs de la publication de *Science* en arrivent à la conclusion que les lésions cancéreuses sont assez souvent la conséquence d'un «manque de chance». Ils re-

... «Trop de professionnels de santé publique se complaisent à vouloir redresser les comportements de nos concitoyens» ...

joignent en cela, au terme de travaux et de réflexions sophistiquées, une forme de lieu commun largement partagé («le cancer est une question de malchance...»). Ils prennent aussi le risque (du fait de leur notoriété et de celle de la revue américaine) de faire de l'ombre aux messages de santé publique incitant à modifier certains aspects du mode de vie pour réduire le risque d'apparition de certains cancers.

Au terme de leurs hypothèses et de leurs

calculs, Cristian Tomasetti et Bert Vogelstein estiment ainsi que les deux tiers des tumeurs malignes apparaissant à l'âge adulte ne relèveraient que d'un «mauvais hasard», d'une «méchante loterie», le fruit vénéneux de mutations aléatoires survenant lors des phénomènes de division-multiplication des cellules souches; phénomènes qui font que la majorité des tissus de l'organisme sont continuellement reconstitués au cours de la vie. Les facteurs de risque cancérogènes bien connus (tabac, alcool, virus, pollution) et certaines susceptibilités génétiques ne seraient directement en cause que dans un tiers environ des cas. Aucune ambiguïté, ici, dans l'esprit des chercheurs. «Cette étude montre que vous pouvez accroître vos risques d'avoir

un cancer en fumant ou avec d'autres mauvaises habitudes de vie, explique le Pr Bert Vogelstein. Malgré tout, de nombreuses formes de

cancer sont largement dues à un manque de chance et à une mutation d'un gène qui provoquera un cancer, sans aucune relation avec le mode de vie ou des facteurs héréditaires.»

Ces deux chercheurs font aussi une croix sur les hypothèses habituelles de causalité qui tiennent le haut du pavé en matière de génétique moléculaire. Le Pr Vogelstein soutient ainsi que celles et ceux qui vivent longtemps tout en fumant, ou en s'exposant au

Iu pour vous

Coordination : Dr Jean Perdrix, PMU (Jean.Perdrix@hospvdd.ch)

Peut-on améliorer le contrôle de l'hypertension artérielle en impliquant les patients ?

L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente et associée à une morbi-mortalité significative qui peut être réduite par les traitements médicamenteux. Malgré ces traitements, les valeurs tensionnelles ciblées ne sont pas atteintes chez de nombreux patients. Plusieurs études conduites chez des patients à risque cardiovasculaire faible ou modéré suggèrent que la mesure régulière de la tension artérielle (TA) par le patient pourrait permettre une amélioration du contrôle, avec des bénéfices cliniques significatifs. Les auteurs de l'étude randomisée et contrôlée multicentrique TASMINE-SR ont inclus 552 patients hypertendus à haut risque cardiovasculaire, pour comparer une prise en charge basée sur l'automesure de la TA et sur une adaptation par le patient

du traitement médicamenteux sur la base d'un algorithme, à une prise en charge standard. Après un suivi de douze mois, on note une différence significative de 9,2 mmHg de pression systolique – qui était l'issue primaire d'intérêt – en faveur du groupe intervention, en lien avec une augmentation significative du traitement anti-hypertenseur (nombre de médicaments et dose totale). Les auteurs concluent que l'optimisation du contrôle de la TA est réalisable et efficace par des moyens simples, en impliquant le patient dans sa prise en charge, avec un potentiel de diminution des complications important.

Commentaire : Les directives les plus récentes de prise en charge de l'hypertension (NJC VIII – NICE – ESC) recommandent la mise à

disposition du patient d'un auto-contrôle. Même si quelques faiblesses méthodologiques peuvent être relevées, cette étude en démontre non seulement la pertinence, mais suggère que l'association de cette mesure à une participation active du patient dans la titration du traitement est efficace pour le contrôle de l'HTA. La baisse obtenue après douze mois (9 mmHg) correspond à une baisse potentielle de 25 à 50 événements cardiovasculaires majeurs par année pour 1000 habitants dans cette catégorie de risque. Il faut noter que les patients inclus présentaient certes un risque cardiovasculaire augmenté, mais une hypertension artérielle modérée, et que les cibles de contrôle étaient au moment de l'étude plus basses que celles recommandées cette année, limitant relativement la généralisation des résultats. Par ailleurs, si l'observance au cours de l'étude était bonne (90%), on peut bien penser que ce type d'intervention ne pourra s'appliquer

qu'à des patients concernés et collaborateurs, qui ne représentent pas forcément la majorité (seuls 5% des patients potentiels sélectionnés par les auteurs ont été inclus). Finalement, le prix des appareils de contrôle de pression est très attractif (15 £ en Grande-Bretagne!), et au vu de ces résultats, il paraît non seulement raisonnable mais probablement indispensable de proposer aux patients à haut risque cardiovasculaire, sélectionnés et volontaires, une automesure et une automédication de la tension artérielle.

Drs Aline Schläpfer et Thierry Fumeaux
Service de médecine
Hôpital de Nyon

McManus RJ, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease. The TASMINE-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;312:799-808.

soleil sans protections, ne jouissent pas obligatoirement d'un patrimoine héréditaire constitué de «bons gènes». «La vérité est que la plupart d'entre eux ont simplement beaucoup de chance» affirme encore Bert Vogelstein. «Changer nos habitudes de vie sera très utile pour éviter certaines formes de cancer, mais ne sera guère efficace pour d'autres», ajoute en écho le biomathématicien Cristian Tomasetti. Nous devrions mobiliser davantage de ressources pour trouver des moyens de détecter ces types de cancers aléatoires à un stade précoce, soignable.»

Cette publication commence à être commentée dans les milieux de la cancérologie. Les critiques font notamment valoir ses limites méthodologiques: les cancers du sein et de la prostate (deux des cancers les plus fréquents) ont été exclus de l'étude par les chercheurs. Ces derniers ont retenu une trentaine de localisations cancéreuses et ont effectué leurs calculs sur la base de l'incidence de ces lésions dans la population américaine ainsi que sur les dynamiques de renouvellement des cellules souches dans les tissus des différents organes concernés. Au final, ils établissent un classement des organes en fonction du hasard de survenue du cancer. Une sorte de hit-parade de la fatalité.

«Le cancer: une fâcheuse loterie» ont titré de nombreux médias d'information générale. De fait, les extrapolations auxquelles conduit la vulgarisation réductrice de cette recherche devraient être prises en compte au plus vite par les autorités sanitaires. C'est tout particulièrement vrai pour ce qui est de la lutte contre la consommation de tabac, Big Tobacco usant de toutes les brèches pour contester les liens associant les cigarettes aux cancers. Il en ira de même pour la contestation des recommandations vaccinales concernant la protection contre les agents cancérogènes que sont le virus de l'hépatite B ou les papillomavirus impliqués dans le cancer du col de l'utérus.

«Nous n'allons pas nous plaindre que des scientifiques de très haut niveau se penchent sur la question de la causalité en épidémiologie... et qu'ils s'y penchent avec sérieux, commente le Pr Antoine Flahault, spécialiste de santé publique, directeur de l'Institut de santé globale (Faculté de médecine, Université de Genève). La règle veut, dans le monde scientifique, que l'on ne retienne que les critiques publiées dans des revues à comité de lecture, ces revues qui appliquent les mêmes critères de sélection et de qualité qu'aux auteurs des articles eux-mêmes. A ma connaissance, il n'y a encore eu aucune critique publiée à ce jour, elles ne devraient pas tarder.»

Le Pr Flahault observe que les auteurs ne remettent pas en question la «doctrine» de la prévention des cancers. «En disant que les deux tiers des tumeurs ne relèvent que d'un "mauvais hasard", ils ne remettent pas en question le fait que le risque relatif estimé pour le lien entre le cancer du poumon

fume pas, on peut faire un cancer du poumon (1,3% de probabilité de survenue durant la vie), mais c'est beaucoup plus rare que si l'on fume (17,2%). Il reste donc utile de conseiller aux fumeurs de s'arrêter de fumer, et à ceux qui ne fument pas de ne pas commencer.»



et le tabac fumé est de l'ordre de 20, souligne-t-il. Ils ne remettent pas en question non plus le fait que le risque de cancer du poumon attribuable au tabac fumé est de 90%. Les épidémiologistes, lorsqu'ils disent que les fumeurs ont vingt fois plus de risque d'avoir un cancer du poumon que les non-fumeurs, ne disent rien sur la proportion de fumeurs qui développeront un cancer du poumon. Ils ne contredisent pas non plus le fait que deux tiers des cancers du poumon qui surviennent chez des fumeurs surviennent, peut-être, par un effet du hasard – puisque l'on sait que tous les fumeurs ne développent pas de cancers du poumon.»

Pour le spécialiste de santé publique de l'Université de Genève, ce que l'on appelle «la malchance» n'est «qu'une autre façon de nommer ce que l'on ne connaît pas bien aujourd'hui». «Avant la connaissance du lien entre la cigarette et le cancer du poumon, on aurait dit que tous les cancers du poumon survenaient par malchance, souligne-t-il. Aujourd'hui, on sait que 90% d'entre eux surviennent chez des fumeurs. Si l'on ne

On ne sait malheureusement pas grand-chose des histoires naturelles de ces cancers: ni à quoi ils sont dus, ni comment ils vont évoluer. Aussi le Pr Flahault estime-t-il licite, dans ces cas, d'expliquer que la malchance y prend une part, et peut-être une part prépondérante. Il est selon lui plus honnête, intellectuellement, de parler de malchance, c'est-à-dire de notre propre ignorance. «Trop de professionnels de santé publique, conclut-il, se complaisent à vouloir redresser les comportements de nos concitoyens, avec très peu de preuves scientifiques convaincantes à l'appui.» On peut voir là une conclusion aussi dérangeante que peut l'être la publication de *Science*.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

1 Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015;347:78-81. www.sciencemag.org/content/347/6217/78.abstract