



HAL
open science

Percée scientifique ou coup publicitaire ? (Editorial)

Denis Bard, Marie-Abèle Bind

► **To cite this version:**

Denis Bard, Marie-Abèle Bind. Percée scientifique ou coup publicitaire ? (Editorial). 2015, pp.188-191. 10.1684/ers.2015.0779 . hal-03127915

HAL Id: hal-03127915

<https://ehesp.hal.science/hal-03127915>

Submitted on 28 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Percée scientifique ou coup publicitaire ?

DENIS BARD¹
MARIE-ABÈLE BIND²

¹ Département
d'épidémiologie et de
biostatistiques
École des hautes études
en santé publique - EHESP
Avenue du Professeur
Léon-Bernard
35043 Rennes
France
<denis.bard@ehesp.fr>

² Department of Statistics
Harvard University
Science Center
7th Floor
One Oxford Street
Cambridge
MA 02138US
<ma.bind@mail.harvard.
edu>

Tirés à part :
D. Bard

À propos de l'article *Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions* de Cristian Tomasetti et Bert Vogelstein, paru dans *Science* (2 janvier 2015).

Dans ce travail, Cristian Tomasetti et Bert Vogelstein cherchent en premier lieu à tester l'existence d'une corrélation entre le nombre cumulé sur une vie entière de divisions cellulaires des cellules souches dans un tissu donné et le risque moyen vie entière de cancer pour ce tissu [1].

Il est postulé depuis fort longtemps (Cohnheim, 1889 [2], cité par Tomatis, 1993 [3]) que les cellules souches (indifférenciées) d'un tissu se multiplient (mitose) et se différencient pour donner les cellules du tissu fonctionnel, au cours de l'embryogénèse et dans les tissus en renouvellement permanent et parfois rapide. C'est le cas des épithéliums, par exemple les cellules de la lumière intestinale. Le postulat a donné lieu à de très nombreuses publications depuis lors. Il a aussi fourni la base d'un modèle de cancérogenèse, dont le premier en date, celui d'Armitage-Doll [4, 5], conceptualise le processus séquentiel initiation-promotion-progression [6], partant d'une lésion initiale de l'ADN pour aboutir au cancer clinique, après action nécessaire d'agents promoteurs puis de progression.

La multiplication cellulaire est l'occasion d'exprimer des mutations (initiation) non ou mal réparées suite à des lésions d'origine endogène, produites par le fonctionnement normal du métabolisme, par exemple les espèces réactives de l'oxygène, ou provoquées par l'action d'agents physiques ou chimiques [3]. Il a aussi été montré expérimentalement que l'incidence d'un cancer tend à croître en proportion de l'exposition à une cancérogène [7]. Les lésions de l'ADN semblent très fréquentes, plusieurs centaines par jour et par cellule souche ou différenciée [8, 9]. Tomasetti et Vogelstein proposent une hypothèse alternative, qui serait la survenue « au hasard » de défauts de l'ADN lors de la division des cellules souches, en posant que les cellules différenciées ont une vie courte et ne sont « vraisemblablement » pas en capacité d'exprimer une mutation pour initier le processus de cancérogenèse. Tomasetti et Vogelstein soutiennent leur hypothèse par l'observation que la fréquence de survenue des cancers est très variable selon les tissus, plus fréquente dans les tissus à renouvellement rapide. À l'appui, ces auteurs relèvent que la fréquence des cancers diffère d'un facteur 24 entre tissus du tractus digestif exposés aux mêmes mutagènes alimentaires. Ce dernier argument est, pour rester mesuré, particulièrement simpliste : il veut ignorer que les différences anatomiques, histologiques, physiologiques entre tissus et organes correspondent à une différenciation fonctionnelle issue de l'évolution, avec des conséquences métaboliques, toxicodynamiques, toxicocinétiques, épigénétiques dont la résultante est que la réaction de deux tissus différenciés à une même agression est par hypothèse variée. Enfin, ils retiennent que seuls 5-10 % des cancers ont une composante génétique, chiffre discutable [10] qui reflète au mieux notre manque de connaissances, en particulier sur les déterminismes génétiques forts ou faibles.

Pour citer cet article : Bard D, Bind MA. Percée scientifique ou coup publicitaire ? *Environ Risque Sante* 2015 ; 14 : 188-191. doi : 10.1684/ers.2015.0779

Pour tester leur hypothèse, Tomasetti et Vogelstein ont compilé les données de la littérature leur permettant d'estimer le nombre de divisions cellulaires de cellules souches pour une vie entière pour 31 sites de cancer¹. Ils ont par ailleurs utilisé les données d'incidence vie entière aux États-Unis pour ces mêmes sites de cancer [11]. La corrélation entre ces paramètres, après transformation logarithmique de toutes les données, est très élevée : le coefficient de corrélation r de Pearson est de 0,80 [intervalle de confiance à 95 % 0,63-0,90]. Il en découle que la part de la variance expliquée R^2 est de 0,65 [0,39-0,81]. Ainsi, pour Tomasetti et Vogelstein, le nombre cumulé de divisions cellulaires vie entière explique 65 % des différences de risque vie entière entre tissus.

Cette première partie de l'article de *Science* a donné lieu à de très nombreux commentaires, très largement redondants. La méthode consistant à calculer le coefficient de corrélation sur des données log-log a ainsi été critiquée car elle maximise ce dernier de manière considérable. Le même calcul sur les données non transformées a pour résultat $r = 0,53$ avec un $R^2 = 0,28$ [12]. La part expliquée décroît donc considérablement. On pourrait admettre la présentation maximisante de Tomasetti et Vogelstein à la condition que les résultats portant sur les données non transformées soient également présentés et discutés, ce qui n'est pas le cas.

Les 31 sites de cancers examinés (dont cinq sont des sous-types d'un même cancer osseux, l'ostéosarcome) ne représentent que 34 % des cancers aux États-Unis. Des cancers très fréquents (estomac, sein, prostate, col utérin, rein, endomètre, vessie, cancers des systèmes sanguin et lymphatique) ne sont pas pris en compte dans l'analyse. Il aurait par ailleurs été intéressant de tester la différence de résultats en considérant séparément hommes et femmes, ce que les données épidémiologiques utilisées permettaient aisément. Les cancers de l'enfant ne sont pas non plus pris en compte dans l'analyse, ni discutés. Enfin les données utilisées sont celles des cancers cliniquement diagnostiqués, et l'on sait que nombre de cancers demeurent quiescents, avec une fréquence variable selon les tissus.

Les taux d'incidence utilisés par les auteurs sont ceux des États-Unis. Or, l'incidence de certains cancers varie très largement d'une région du monde à l'autre, y compris pour ceux considérés dans l'article. Par exemple, l'incidence annuelle standardisée sur l'âge du cancer du foie varie de 1,6 pour 100 000 au Pays-Bas à 94 pour 100 000 en Mongolie². L'incidence tous cancers confondus varie pour sa part de 80 pour 100 000 en Grèce à 314 pour 100 000 en Australie. À une échelle plus fine, on observe en France une différence régionale frappante des taux d'incidence standardisés, avec chez l'homme un taux d'incidence de 489,6 pour 100 000 dans le Nord-Pas-de-Calais contre 308,4 pour 100 000 en Midi-Pyrénées ; chez les femmes, ces chiffres sont respectivement de 304,3 pour 100 000 et 228,7 pour 100 000 [13]. Sur une base temporelle, il est bien établi que les immigrants de 1^{ère} génération ont une incidence de cancer de leur pays d'origine, la 3^e génération celle du pays d'accueil, quoique le rythme dépende des sites de cancer [14]. Enfin, on observe que l'incidence du cancer du côlon a quadruplé de 1960 à 1990 au Japon (d'un facteur 4 chez les femmes, d'un facteur 7 chez les hommes) [15]. Ces observations plaident pour une influence très importante de l'environnement, du cadre et du mode de vie. Les différences de risque selon le statut social sont ainsi documentées [16].

Ces variations spatiales et temporelles ne sont pas compatibles avec l'hypothèse de Tomasetti et Vogelstein sur l'importance du hasard dans le risque de survenue du cancer, à l'occasion des divisions des cellules souches : il est peu vraisemblable que le taux de division des cellules souches varie à ce point dans le temps et dans l'espace. D'ailleurs, le raisonnement des auteurs devrait conduire à ce que les sujets les plus grands, ayant en conséquence plus de cellules souches, soient plus à risque de cancer, ce qui ne semble pas établi.

¹ www.sciencemag.org/content/347/6217/78/suppl/DC1

² <http://globalcancermap.com/> d'après les données GLOBOCAN 2008 v2 du Centre international de recherches sur le cancer (CIRC).

Dans la deuxième partie de l'article, Tomasetti et Vogelstein rendent compte d'une classification hiérarchique des 31 sites de cancer, forcée à deux modalités, sur la base d'un score qui multiplie les taux d'incidence par le nombre estimé de divisions de cellules souches pour chacun des tissus étudiés sur une vie entière, qu'ils nomment « *extra risk score – ERS* », afin de distinguer les effets de la part due au hasard (« stochastique ») de celle dite « déterministe », due à l'environnement et aux « mutations héritées ». Or, comme le relèvent de nombreux commentateurs (voir en particulier Attenberg [17] qui a publié une critique fouillée, quoique parfois confuse, de l'article de Tomasetti et Vogelstein sur le plan statistique), ce *produit* ne fait guère sens, le calcul d'un *ratio* s'impose dans ce cas. Non sans candeur, ou avec aplomb, ils indiquent que le calcul d'un ratio serait « suboptimal » pour estimer l'ERS.

Le classement opéré par Tomasetti et Vogelstein les conduit à des erreurs manifestes. Ainsi, les cancers des voies aéro-digestives supérieures, le mélanome cutané, le cancer du foie (hors infection par le virus de l'hépatite), etc., sont-ils classés en « stochastiques » alors que leurs facteurs de risque sont bien établis. Tomasetti et Vogelstein donnent des nombres de cancers, pas des proportions. La proportion de cancers « stochastiques » est en fait de 20 %. Globalement, ils ne donnent pas de justification précise au choix des éléments de causalité qu'ils retiennent pour les cancers liés à « l'environnement ».

Tomasetti et Vogelstein concluent que les effets aléatoires sont en fait les contributeurs majeurs au cancer (on suppose qu'ils veulent parler d'incidence *pour les tissus*). En réalité, la seule conclusion que l'on peut tirer de leur travail est que les différences de risque vie entière pour les cancers étudiés sont partiellement expliquées par les différences de fréquence des divisions des cellules souches entre ces cancers. On peut sur cette base leur créditer d'avoir apporté des éléments factuels plus fondés aux modèles de cancérogenèse discutés depuis plusieurs décennies. Cependant, leur conclusion telle qu'elle apparaît dans le résumé de l'article est « *la majeure partie du risque de cancer dans ces tissus est liée à la malchance [...] ce qui est important pour l'élaboration de stratégies pour limiter la mortalité* ». En d'autres termes, Tomasetti et Vogelstein tirent la conclusion que l'étude des facteurs de risque de cancers et les stratégies de prévention devraient être relativisées au profit des approches thérapeutiques. Les très nombreux commentaires, notamment celui du Centre de recherches sur le cancer (CIRC) [18], qui contestent énergiquement ce point de vue, nous paraissent parfaitement justifiés.

Il faut rappeler ici qu'une corrélation ne signifie pas une relation causale. Surtout, le hasard évoqué par les auteurs est massivement le reflet de notre absence de connaissance sur les facteurs de risque de cancer, leur puissance relative et leurs interactions. Il reste que le déclenchement d'un cancer gardera très vraisemblablement une composante probabiliste (fumer augmente le risque de cancer du poumon d'un facteur 10 à 20, mais la majorité des fumeurs ne font pas de cancer du poumon), même à supposer une connaissance parfaite des innombrables mécanismes à l'œuvre et de leur séquence temporelle.

En conclusion, certains commentateurs ont parlé d'un choix malencontreux, du mot « malchance ». Nous pensons au contraire que le choix des mots est délibéré pour assurer un maximum d'écho médiatique à ce travail³, qui n'a pas manqué. Cette conclusion est, au-delà de ce qui figure dans l'article initial, soutenu par la réponse de Tomasetti et Vogelstein à plusieurs commentaires [19], et par le résumé grand public de l'université Johns Hopkins⁴ elle-même, qui les emploie. Au-delà, et le phénomène semble devenir de plus en plus répandu, on s'étonne de la légèreté des lecteurs de l'article et de l'éditeur, compte tenu des critiques fondées détaillées ci-dessus. Cette négligence pourrait aussi être délibérée en vue d'une couverture médiatique maximale, un aspect de la guerre commerciale dans l'industrie de l'édition scientifique. ■

³ Le Collegium Ramazzini relève par ailleurs un possible lien d'intérêt :

http://www.collegiumramazzini.org/download/17_SeventeenthCRStatement%282015%29.pdf

⁴ http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/bad_luck_of_random_mutations_plays_predominant_role_in_cancer_study_shows

Remerciements et autres mentions

Financement : aucun ; liens d'intérêts : aucun.

Références

1. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015 ; 347 (6217) : 78-81.
2. Cohnheim J. *Lectures on general pathology: a handbook for students and general practitioners*. London : The New Sydenham Society, 1889.
3. Tomatis L. Cell proliferation and carcinogenesis: a brief history and current view based on an IARC workshop report. International Agency for Research on Cancer. *Environ Health Perspect* 1993 ; 101 (Suppl 5) : 149-51.
4. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954 ; 8 (1) : 1-12.
5. Armitage P, Doll R. A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. *Br J Cancer* 1957 ; 11 (2) : 161-9.
6. Berenblum I, Shubik P. An experimental study of the initiating state of carcinogenesis, and a re-examination of the somatic cell mutation theory of cancer. *Br J Cancer* 1949 ; 3 (1) : 109-18.
7. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 2004 ; 91 (12) : 1983-9.
8. Burkart W, Jung T, Frasc G. Damage pattern as a function of radiation quality and other factors. *C R Acad Sci III* 1999 ; 322 (2-3) : 89-101.
9. Feinendegen LE, Pollycove M. Biologic responses to low doses of ionizing radiation: detriment versus hormesis. Part 1. Dose responses of cells and tissues. *J Nucl Med* 2001 ; 42 (7) : 17N-27N.
10. Corcos D, 2015. Comment from PubMed Commons. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554788#comments>.
11. National Cancer Institute. *Surveillance, epidemiology, and end results program*. DCCPS, Cancer Statistics Branch. <http://seer.cancer.gov/>.
12. Delpierre C, Fantin R, Lamy S, Grosclaude P, Lang T, Kelly-Irving M, 2015. *No proof that cancer is mainly a random process*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554788#comments>.
13. Institut national du cancer (INCa). *La situation du cancer en France en 2010*. Boulogne-Billancourt : INCa, 2010.
14. Mousavi SM, Fallah M, Sundquist K, Hemminki K. Age- and time-dependent changes in cancer incidence among immigrants to Sweden: colorectal, lung, breast and prostate cancers. *Int J Cancer* 2012 ; 131 (2) : E122-8.
15. Yiu HY, Whittemore AS, Shibata A. Increasing colorectal cancer incidence rates in Japan. *Int J Cancer* 2004 ; 109 (5) : 777-81.
16. Blanpain N. L'espérance de vie s'accroît, les inégalités sociales face à la mort demeurent. *INSEE Première* 2011 ; (1372):4.
17. Altenberg L. Statistical Problems in a paper on variation in cancer risk among tissues, and new discoveries. *arXiv* 2015; 1501.04605 [q-bio.QM].
18. Wild C, Brennan P, Plummer M, Bray F, Straif K, Zavadil J. Cancer risk: role of chance overstated. *Science* 2015 ; 347 (6223) : 728.
19. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer risk: role of environment-response. *Science* 2015 ; 347 (6223) : 729-31.