

Avril - Juin 2018

Dossier

Par Michael Balavoine, Stéphany Gardier, André Koller, Raphaëlle Maruchitch
Photos Bogsch & Bacco

Pulsations

La santé personnalisée, une révolution en marche

Le visage de la médecine se transforme et le rapport à la maladie change. Demain, nous n'irons plus voir un médecin seulement pour nous soigner, mais d'abord pour rester en bonne santé.

Une médecine plus précise, plus précoce et avec moins d'effets secondaires. Si aujourd'hui une pathologie est traitée lorsqu'elle est installée, avec une efficacité variable selon les patients, la médecine personnalisée promet des traitements mieux adaptés à chacun et prescrits si possible avant même que les signes de la maladie apparaissent. Autrement dit, elle sera individualisée et prédictive.

D'où vient ce vent d'optimisme soufflé dans les médias et activement promu par la Confédération ? De tout temps, de nouveaux outils ont engendré de nouveaux savoirs. Galilée bouleverse notre conception de l'Univers en braquant un télescope sur l'infiniment grand. Tandis qu'Antoni van Leeuwenhoek pose les bases de la médecine moderne en scrutant au microscope l'infiniment petit.

L'avènement de la médecine personnalisée suit cette même logique. Révolution annoncée et déjà perceptible dans des domaines de pointe comme l'oncologie, elle est issue du formidable essor des technologies de l'information et du développement sans précédent des instruments d'analyses biologiques et génétiques.

Séquençage haut débit

Internet a suscité un saut qualitatif et quantitatif des technologies de l'information. Les données concernant des millions de personnes se déversent quotidiennement dans cet océan planétaire. Rien ne lui échappe : comportements, consommation, opinions, vie sociale... mais aussi paramètres biologiques, diagnostics, traitements et effets secondaires. C'est le fameux big data (*lire en page 16*).

D'autre part, les instruments d'analyses biologiques et génétiques ont fait un bond spectaculaire. En particulier, les séquenceurs à haut débit qui décryptent toujours plus vite l'ADN de nos gènes. Mais aussi les spectromètres de masse utilisés pour identifier les protéines et métabolites indispensables aux organismes.

Santé
personnalisée

« On tente aujourd'hui de comprendre les interactions entre des gènes, qui sont importantes pour des affections comme le diabète, l'infarctus ou l'asthme. »

Pulsations

« Depuis quelques années, les performances de ces machines ont été améliorées d'un facteur de puissance 10 », note le Pr Denis Hochstrasser, vice-recteur de l'Université de Genève et acteur majeur de la santé personnalisée en Suisse romande.

Sans oublier les progrès de la numérisation. « Les logiciels d'analyse d'images intégrant des fonctions de comptage sur des tissus de patients améliorent la précision diagnostique », relève la Pr Laura Rubbia-Brandt, cheffe du Département de médecine génétique, de laboratoires et de pathologie et médecin-chef du service de pathologie clinique. « Ce département est appelé à jouer un rôle central dans l'avènement de cette médecine. Car les analyses d'échantillons biologiques et leur interprétation sont essentielles pour la personnalisation des traitements. »

Interactions entre gènes

Autrement dit, la quantité de données biologiques et biographiques accessibles et utilisables par les chercheurs croît de façon exponentielle. Tandis que les outils informatiques pour les analyser, les faire parler et leur donner du sens sont toujours plus efficaces. Deux facteurs qui vont impacter l'ensemble des connaissances médicales. En particulier la médecine génétique. « On tente aujourd'hui de comprendre les interactions entre des gènes, qui sont importantes pour des affections comme le diabète, l'infarctus ou l'asthme. Des maladies rangées sous une même étiquette seront reclassées en nombreuses sous-catégories », explique le Pr Marc Abramowicz, nouveau médecin-chef du service de médecine génétique.

L'approche génétique conduira ainsi à des diagnostics toujours plus précis, des prédictions plus fiables et à un horizon toujours plus lointain. « On pourra prédire la survenue de maladies, comme un coma diabétique, bien avant ses premiers signes cliniques. Ou un cancer du côlon avant même que la tumeur soit visible à l'endoscope. Et ceci, par l'analyse parallèle de très nombreuses substances dans le sang, l'urine, voire simplement l'air expiré », prédit le généticien.

Prévenir

Une évolution qui augure un changement assez radical. « Aujourd'hui, on traite une maladie quand elle se manifeste par des symptômes mesurables. C'est-à-dire, quand le fonctionnement d'un organe est souvent déjà diminué de plus de 40 %. Demain, l'atteinte pathologique pourra être détectée dans de nombreux cas avant l'apparition de signes, et la maladie prédite des années avant qu'elle ne se manifeste. Alors, nous consulterons pour ne pas tomber malade. Et comme en Chine ancienne – si c'est vrai – les médecins seront payés pour garder les patients en bonne santé », sourit le Pr Hochstrasser.

Reste que les incidences économiques sont encore difficiles à évaluer. « D'un côté, une meilleure prévention aura tendance à faire baisser les coûts. De l'autre, la production de médicaments sur mesure pourrait les faire exploser », note le vice-recteur.



« Psycho-oncologie: accompagner les patients face aux résultats génétiques »

Trois questions à la Dre Marta Vitale, psychologue référente du service d'onco-génétique.

Pulsations **Quels patients rencontrez-vous dans le service d'onco-génétique ?**

Dre Marta Vitale Les personnes à qui nous offrons un suivi psychologique peuvent consulter pour diverses raisons : certaines ne sont pas malades mais souhaitent clarifier un risque, d'autres se savent déjà porteuses d'une mutation liée au cancer et peuvent par exemple envisager une chirurgie préventive, comme l'ablation des seins ou des ovaires. Nous accompagnons aussi des parents qui ont un projet d'enfant.

Découvrir que l'on porte une mutation qui prédispose à un cancer est-il vécu comme une sorte de condamnation ?

Chacun réagit différemment, mais certains patients peuvent rester en état de sidération. C'est une annonce qui peut être très traumatisante, et la présence d'un psychologue dès ce moment-là est importante. Pour certains, porter cette mutation c'est comme avoir déjà la maladie en soi. Nous les aidons donc à dissocier les choses, tout en essayant de montrer les aspects positifs de ce diagnostic.

Comment les proches vivent-ils ce moment ?

Faire un test génétique est un choix personnel mais qui en réalité a des implications pour toute la famille, et c'est souvent compliqué. En Suisse, il n'y a pas d'obligation, mais juste une recommandation d'informer les proches concernés. Cela fait reposer une lourde responsabilité sur les patients. Certaines familles en sortent renforcées. Dans certains cas, les situations déjà conflictuelles rendent cette démarche difficile. Notre rôle est d'aider le patient à construire un chemin personnel qui lui permette de faire cette annonce dans les meilleures conditions. SG

Questions éthiques

Si la santé personnalisée suscite beaucoup d'espoirs, « elle est susceptible aussi de mettre à mal certaines valeurs éthiques constitutives du système de santé, comme la solidarité et la confidentialité », prévient la Pre Samia Hurst, directrice de l'Institut Ethique, Histoire, Humanités. « Les assurances fonctionnent selon un principe de solidarité fondé sur l'ignorance du futur. Si demain il est possible d'identifier des groupes présentant un risque élevé de développer un cancer coûteux à traiter, ce principe pourrait être remis en cause. »

La confidentialité, elle, est indispensable à la pratique médicale. Les patients doivent en effet pouvoir échanger avec leur médecin en toute confiance. « Or le croisement des données selon des procédés sophistiqués permet d'identifier assez facilement à peu près n'importe qui. Il est donc important de poser dès aujourd'hui des règles qui fixent les droits d'utilisation de ces données », conclut la bioéthicienne. ● AK

Big data : pour le meilleur et pour le pire

Les données, désormais produites en masse, sont à l'origine de l'essor de la médecine personnalisée.

Les algorithmes qui offriront à chaque patient un diagnostic plus précis, plus ciblé, plus individualisé, ont besoin des informations de dizaines de milliers de patients pour « apprendre ». Si les centres hospitaliers sont des fournisseurs majeurs de données biomédicales, pas besoin cependant de passer une IRM ou de faire un test génétique pour participer au big data. A longueur de journée, nous contribuons au phénomène, parfois même sans le savoir.

Tout ou presque aujourd'hui peut produire des données, du pèse-personne connecté aux smartphones, sans parler de tous les objets dont on n'imagine même pas qu'ils puissent collecter des informations. Comme ces robots-aspirateurs capables de fournir des cartes précises des appartements. « Les scientifiques travaillaient sur des données figées, acquises dans un espace-temps défini : un "lac" de données. Dorénavant, nous sommes face à des données en mouvement, des flux continus, incessants, "des fleuves" ! », illustre le Pr Christian Lovis, médecin chef du service des sciences de l'information médicale.

La science s'est toujours nourrie de données

Utiliser des données pour faire avancer la science n'est pas nouveau. « C'est ainsi qu'est née la démarche scientifique : les chercheurs observent, échafaudent des hypothèses, puis recueillent des données pour les vérifier », rappelle Christian Lovis. Mais certaines estimations prévoient qu'à l'horizon 2020, plus de 2000 exaoctets (soit 2000 millions de téraoctets) de données

biomédicales seront produits. Cette quantité de data sans précédent est-elle en train de révolutionner la recherche ? « La météorologie ou l'astrophysique travaillent avec des données massives depuis très longtemps, mais elles sont obtenues dans des buts précis. Or, la science actuelle utilise d'une part des sources nombreuses et hétérogènes, et d'autre part, réutilise des données dans d'autres buts que ceux ayant motivé leur création », explique le spécialiste.

Analyse des tweets

Pour certains de ses travaux, le chercheur analyse d'ailleurs des messages postés sur Twitter : « Le texte est un objet d'étude très riche. Celui des dossiers médicaux, comme celui des réseaux sociaux », souligne-t-il. L'analyse des tweets a ainsi permis de mieux repérer les effets secondaires de certains médicaments ou de voir comment les patients expriment leur douleur.

Echanger les données

Faut-il avoir peur de ces traces numériques que nous produisons en si grande quantité ? « Aucune invention, du couteau suisse aux montres connectées, n'est faite que pour le meilleur, constate Christian Lovis. Tout objet peut conduire à des dérives. » Pour le chercheur, il est l'heure de sortir d'une vision idéaliste et naïve d'un usage totalement ouvert des données, qui ont désormais une réelle valeur monétaire. « Elles se négocient, se vendent, s'achètent. Il faut donc inventer de nouveaux modèles pour échanger contractuellement les données, assurer la traçabilité, un usage équitable, mais aussi la confidentialité. Or, cela n'est pas compatible avec l'open data actuel. Je soutiens donc l'idée de développer un centre de data privé pour les recherches d'intérêt public... en attendant mieux ! » ● SG

La pharmacogénomique au secours des douleurs chroniques

En partie à cause de différences génétiques qui influencent la réponse individuelle à une substance, chaque patient répond différemment à l'administration d'un médicament. Certaines personnes vont être qualifiées de « sensibles », d'autres de « résistantes », alors qu'elles sont touchées par une même maladie et exposées à une même molécule. C'est là qu'entre en jeu la pharmacogénomique (association de pharmacologie et génétique).

« Nous commençons à mieux identifier et caractériser les variations génétiques, qu'on appelle polymorphismes, et qui ont un impact à différentes étapes de la vie du médicament : son absorption, sa transformation, son élimination, et son action au niveau de la cible », détaille le Pr Jules Desmeules, chef du service de pharmacotoxicologie. En fonction de ces variations individuelles, qui peuvent toucher entre 10 et 15% de la population, le médicament sera plus efficace chez certains ou plus toxique chez d'autres.

La pharmacogénomique trouve notamment d'intéressantes applications dans le champ des douleurs chroniques, parfois très résistantes à l'usage des analgésiques. « En cas de séquelles d'un zona par exemple – une maladie virale qui peut conduire à des douleurs neuropathiques –, les individus peuvent répondre un peu moins bien au traitement, détaille le spécialiste. Lorsque les dérivés de la morphine sont moins efficaces, on doit alors avoir recours à des antiepileptiques ou des antidépresseurs. »

La pharmacogénomique devrait permettre, à terme, d'intégrer les particularités individuelles afin d'optimiser les doses de médicament à administrer à chaque patient. RM

Traitement du cancer: les pathologistes au chevet des oncologues

Plus un jour ou presque ne se passe sans qu'on annonce une «révolution» dans le traitement du cancer. «Il y a encore à peine quinze ans, explique la Pr. Rubbia-Brandt, cheffe du département de médecine génétique, de laboratoires et de pathologie des HUG, les oncologues prescrivait essentiellement des chimiothérapies à tous les malades du cancer. Aujourd'hui, un large nombre d'entre eux bénéficie d'une approche personnalisée qui correspond au profil moléculaire de la tumeur qui prolifère dans leurs tissus.» Diverses stratégies peuvent ainsi être utilisées: celles qui visent les vaisseaux sanguins dont se sert la tumeur pour proliférer (traitement anti-angiogénèse), celles qui ouvrent les portes des cellules malades à notre système immunitaire pour qu'il puisse les détruire (immunothérapie) ou celles qui bloquent des voies spécifiques de la tumeur (thérapies ciblées).

Mais comment en est-on arrivé là? «En fait, poursuit la pathologiste, notre travail n'a pas changé. Nous observons du matériel biologique pour classer les maladies, leur donner un diagnostic et un pronostic. Sauf que nous ne nous arrêtons plus seulement au niveau des organes ou des tissus comme avant. Les progrès technologiques nous permettent maintenant de comprendre plus en profondeur les mécanismes moléculaires à la base du fonctionnement des tumeurs et d'analyser leur génétique, leur morphologie et surtout le milieu dans lequel elles évoluent et prolifèrent, contribuant à prédire la probabilité d'une réponse au traitement.»

Cette gigantesque collecte de données, obtenues en observant les tumeurs dans leur ensemble, a permis de définir des milliers de sous-types de cancer et d'apporter à chacun de ceux-ci le traitement le plus approprié et le plus efficace. «Mais trier ce gigantesque amas de données est aussi le grand défi du futur, conclut la spécialiste. Pour vaincre le cancer, il nous faut déterminer quelles données sont pertinentes pour traiter et soigner. Autrement dit, il faut que nos big datas deviennent des smart datas.» MB

Oncologie personnalisée

Le projet SPOD (*Swiss Personalized Oncology Driver*), lancé par le CHUV, les HUG et l'Hôpital de l'île, a reçu un financement de 2,3 millions de francs, octroyé par l'initiative *Swiss Personalized Health Network (SPHN)*, soutenue par la Confédération.

Objectif: mettre en réseau les données moléculaires et cliniques d'une large majorité des patients atteints de cancer en Suisse.





« Il restera toujours une part d'incertitude dans une décision médicale »

La médecine personnalisée est pleine de promesses. Elle annonce notamment qu'elle pourra, grâce à l'analyse des données des individus, prédire leur réaction aux traitements avec une précision inégalée. Mais la réalité résiste à cette simplicité. Derrière une majorité de décisions médicales subsiste une grande part d'incertitude. Comment aborder ce défi posé à la toute-puissance des données ? En apprenant à mieux partager la décision entre médecins et patients, répond le docteur Thomas Agoritsas, médecin adjoint agrégé au Service de médecine interne générale des HUG. Interview.

Pulsations

En promettant des traitements de plus en plus précis, la médecine personnalisée exagère-t-elle ?

Dr Thomas Agoritsas Je ne dirais pas cela. Une décision entre différentes options thérapeutiques devrait toujours être le résultat d'une pesée entre les bénéfices espérés et les risques encourus. Les enjeux pratiques jouent aussi un rôle important : opérer ou irradier une tumeur, par exemple, peut avoir des effets différents sur le vécu du patient et sa qualité de vie, même lorsque la survie à long terme est similaire. La plupart des décisions de soins sont une affaire de choix qu'il s'agit d'individualiser. Les études cliniques guident patients et soignants sur ce chemin délicat. Elles déterminent en partie quels patients peuvent profiter d'un traitement, mais à l'échelle d'un groupe ou d'une population. Les technologies de médecine personnalisée tentent de mieux prédire le devenir d'un individu donné et sa réponse à un traitement. Toutefois, ces progrès ne s'appliquent encore qu'à un nombre limité de situations, et une pesée individuelle sera toujours nécessaire. Toute décision implique une part d'incertitude.

Le médecin n'a donc pas tous les éléments pour décider à la place du patient quelle importance donner aux risques et aux bénéfices d'un traitement.

C'est vrai. Il y a encore une vingtaine d'années, face à plusieurs options thérapeutiques disponibles, le médecin choisissait souvent seul ce qui lui semblait le mieux pour son patient. Aujourd'hui,

la démarche est diamétralement opposée. Il s'agit d'impliquer la personne dans les décisions qui la concernent, et de présenter les options avec les risques et les bénéfices qui leur sont liés. Puis de prendre avec le patient une décision qui s'aligne au mieux avec ses valeurs, ses préférences et son contexte de vie.

Impliquer les patients dans de telles décisions est une intention louable. Mais au vu de la complexité des situations, est-ce vraiment toujours possible ?

Une chose est sûre : invoquer la complexité est une fausse excuse. La comparaison est osée, mais entrer dans une démarche de décision partagée en médecine n'est pas si différent que d'acheter une voiture. Lorsque vous allez chez votre garagiste, vous ne lisez pas en détail le catalogue des milliers d'attributs de chaque voiture. Vous vous focalisez sur quelques éléments clés qui comptent pour vous pour faire votre choix. En matière de santé, la finalité et les enjeux sont évidemment tout autres, mais il s'agit de guider le patient dans une démarche similaire. Il n'est pas nécessaire de tout comprendre pour opérer un choix éclairé. L'essentiel consiste à bien évaluer les options possibles à la lumière des enjeux qui comptent pour soi et sa qualité de vie. Puis de déterminer quelle orientation convient le mieux à chacun. ● MB