

LA CONVERGENCE TECHNOLOGIQUE PROVOQUERA RAPIDEMENT DES CHANGEMENTS DISRUPTIFS EN ONCOLOGIE

PH. A. COUCKE (1)

RÉSUMÉ : La convergence entre les TIC (Technologies de l'Information et de la Communication) et les développements technologiques en médecine vont totalement changer le paysage en matière de prise en charge de la maladie, mais aussi en matière de prévention. Il y a fort à parier que nos méthodes de diagnostic, de traitement et de suivi vont subir des changements «*disruptifs*» et ce, à court terme. Nous mettrons ce propos en évidence dans le domaine de l'oncologie. Pour illustrer les «forces transversales» (en particulier la connaissance distribuée) qui poussent ces processus de changements, et pour être disruptif jusqu'au bout, nous nous référerons uniquement à des liens Internet. Tout un chacun – en ce compris les patients et leurs familles – peut aisément accéder à cette information de façon immédiate et ubiquitaire.

MOTS-CLÉS : *Innovations disruptives - Convergence - Technologie - Oncologie*

TECHNOLOGICAL CONVERGENCE WILL QUICKLY GENERATE DISRUPTIVE INNOVATIONS IN ONCOLOGY

SUMMARY : Convergence between information and communication technology and recent developments in medical care will totally change the health care sector. The way we perform diagnosis, treatment and follow-up will undergo disruptive changes in a very near future. We intend to highlight this statement by a limited selection of examples of radical innovations, especially in the field of oncology. To be totally disruptive and to illustrate the concept of “lateral power” - especially cognitive distribution - the list of references is only made up of internet links. Anyone - patients included - can easily and instantly access to this information everywhere.

KEYWORDS : *Disruptive innovation - Convergence - Technology - Oncology*

INTRODUCTION

Le monde médical ne pourra pas se soustraire à la troisième révolution industrielle.

«*Prédire est particulièrement difficile, certainement quand il s'agit du futur*». Cette tautologie de Niels Bohr, un physicien qui a vécu de 1885 à 1962, est bien connue. Selon Jeremy Rifkin, économiste contemporain, nous sommes témoins de la «Troisième Révolution Industrielle» (TRI) (1). Un des piliers de cette TRI est le «*pouvoir latéral*» qui remplace le «*pouvoir pyramidal*» (vertical) et ce, dans quasiment tous les domaines d'activité humaine, mais plus particulièrement dans les domaines clés de l'énergie et de l'économie.

Le monde médical n'échappera pas à cette véritable vague déferlante que représentent les innovations technologiques. Eric Topol, rédacteur en chef de Medscape et ancien directeur du prestigieux Scripps Research Institute en Californie, illustre, dans son livre «*The creative destruction of medicine*», comment la convergence entre nouvelles technologies dans les domaines aussi différents que TIC's et recherche et développement médical, va aboutir à une convergence globale (2). Cette convergence globale initiera des changements radicaux que l'économiste autrichien Joseph Schumpeter (1883-1950) aurait volontiers taxés de «disruptifs».

Ces changements seront demandés et soutenus par l'émergence du «*pouvoir latéral*». Que nous les apprécions ou pas n'y changera strictement rien. Ce pouvoir latéral est construit sur la révolution numérique et est en quête de transparence. Il est demandé par et pour les citoyens et prend son envol par les réseaux sociaux. On ne peut que l'applaudir car, si nous sommes dotés d'un minimum de capacité d'introspection, il faut bien admettre humblement que, trop rarement, on s'enquiert des réels souhaits et attentes des patients, et c'est un euphémisme de l'écrire ainsi.

A l'aide de quelques exemples, nous souhaitons illustrer les changements qui pourraient se dessiner dans le domaine de l'oncologie. En guise d'avertissement, nous signalons que ces concepts n'ont pas forcément passé le cap des essais randomisés classiques (EBM = Evidence Based Medicine). Toutefois, il faut s'attendre rapidement à l'impossibilité matérielle et financière de tester tous ces nouveaux concepts par une succession effrénée d'essais randomisés. Il n'est, dès lors, pas exclu qu'il y ait un mouvement accéléré vers l'acceptation de «*Medicine Based Evidence*» (MBE : évidence basée sur l'analyse de l'application de concepts thérapeutiques nouveaux sur un collectif déterminé de patients sans randomisation préalable, mais en comparant avec des approches historiques).

Nous aborderons les trois étapes successives dans la prise en charge d'un patient oncologique : le diagnostic, le traitement et le suivi post-thérapeutique.

(1) Chef du Service de Radiothérapie, Département de Physique Médicale, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Belgique.

CHANGEMENTS POTENTIELLEMENT DISRUPTIFS EN MATIÈRE DE DIAGNOSTIC

L'ESSOR DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Poser un diagnostic correspond à résoudre un algorithme sur base d'un certain nombre de variables connues, mais dont le nombre que nous utilisons est limité. Sommes-nous efficaces en matière de résolution d'algorithmes? Selon Vinod Koshla, co-fondateur de Sun-Microsystems et conseiller du président Obama, il faudrait répondre par la négative (3). Dès que le nombre de variables augmente, l'esprit humain est confronté aux difficultés d'assignation d'un poids relatif à chacune des variables. Koshla affirme que l'intelligence artificielle (IA) est mieux à même de le faire. A cet effet, il faut savoir qu'IBM (International Business Machines Corporation), depuis la victoire en 2011 de l'ordinateur «Watson» sur l'homme dans un jeu télévisé très populaire outre-Atlantique, a signé des contrats de collaboration avec diverses universités aux États-Unis. Le premier groupe à rentrer dans cette démarche a été celui du MSKCC à New York (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (4), rapidement suivi par 14 autres des plus importants pôles hospitaliers en matière d'oncologie. Le but de cette collaboration est de nourrir «Watson» avec des centaines de milliers de dossiers en oncologie et de constituer une énorme base de données. Un oncologue lambda pourrait donc aisément se connecter avec Watson (à terme, même avec un smartphone) et rentrer le plus de données possibles et disponibles pour un patient particulier. L'ensemble de ces données détermine un profil. Watson rechercherait des profils similaires et permettrait donc de suggérer un diagnostic, mais également un traitement qui semblerait le plus efficace pour ce profil donné. Un groupe hospitalier Indien vient de signer, en décembre 2015, un contrat de collaboration avec IBM qui va permettre d'utiliser Watson comme aide pour les choix thérapeutiques en oncologie (5).

Cette démarche d'alimenter Watson avec des publications scientifiques médicales a démarré au Cleveland Clinic Lerner College of Medicine en 2013. L'avantage de «l'étudiant Watson», c'est qu'il a une capacité et une rapidité d'absorption de nouvelles informations qui dépasse de loin celle des étudiants et des médecins. Par ailleurs, sans aucun effort, il gardera cette information en mémoire. Comme la quantité de données médicales double aujourd'hui tous les 73 jours et que les connaissances en médecine et en oncologie doublent tous les 3 ans - et cela va encore s'accélérer - il n'y a pas d'autre solution que de faire appel à de l'IA. Le but final d'IBM est donc d'offrir un support au diagnostic et

au choix thérapeutique à n'importe quel oncologue, à n'importe quel instant et où qu'il soit afin que celui-ci puisse assurer «un traitement individualisé basé sur de l'évidence» (EBM et, si disponible, MBE).

En 2013, le groupe d'assurances Wellpoint (récemment rebaptisé Anthem), membre du Blue Cross et Blue Shield aux USA, a décidé de s'offrir l'aide de «Watson». Des infirmières payées par Anthem ont nourri Watson avec 25.000 dossiers de leurs assurés afin d'aider la compagnie à «interpréter les raisons de demandes d'examen et afin de les analyser». Dans un monde où on recherche désespérément de l'efficacité (coût/efficacité), cette approche est disruptive et chamboule le microcosme médical.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

En matière de technologies diagnostiques, certaines innovations méritent particulièrement notre attention. Le Professeur Hossam Haick, de la Technion's Wolfson Faculty of Chemical Engineering en Israël, est à l'origine d'un développement qui pourrait totalement changer la manière de faire du dépistage de cancer. En effet, on a observé que certains chiens étaient tout à fait capables de détecter des cancers pulmonaires en reniflant l'air exhalé et en reconnaissant un certain profil moléculaire, caractéristique des patients atteints par ce type de maladie (6). Non seulement ces chiens peuvent déterminer quelles personnes ont un cancer du poumon, mais ils peuvent aussi déterminer quels patients porteurs de cancers épidermoïdes ont une mutation EGFR! A partir de ces observations qui interpellent, l'équipe de Hosman Haick a développé un nez artificiel capable de reconnaître différents profils moléculaires : le TMNa-Nose était né, capable de détecter des composants volatiles et organiques (VOC = volatile organic compounds) dans un gaz exhalé. Les senseurs ne sont pas sélectifs pour des composants organiques particuliers, mais ils reconnaissent un profil dans un medium complexe et constitué de plusieurs composants (7). Ce projet est maintenant soutenu financièrement par la communauté européenne dans son programme FP7 (7th Framework Program). Le système semble très sensible (peu de faux positifs) et spécifique (peu de faux négatifs). On peut espérer un taux d'observance élevé pour ce type de dépistage car il est totalement non invasif, ne comporte aucun risque pour le patient, est confortable et reproductible. L'équipe des chercheurs veut en développer un qui puisse fonctionner avec un «smartphone». Dans le projet financé par le FP7, on souligne qu'il ne faut aucune expertise, ni pour effectuer le test, ni pour l'interpréter.

Une équipe italienne du Humanitas Clinical and Research Center a fait le même genre d'observation avec de l'urine de patients. En reniflant cette urine, les chiens étaient capables de déterminer qui était porteur d'un cancer de la prostate (8). Une observation similaire avait été rapportée par CBS en 2016 avec des chiens capables de détecter des cancers de la vessie. Une équipe Suisse à l'EPFL (Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne) travaille en collaboration avec Swisscom (en alliance avec les télécommunications!) sur la possibilité de détecter des cancers ORL avec ce même principe d'analyse de VOC. La technique est aussi applicable pour détecter des maladies non oncologiques (par exemple, stéatose hépatique).

Considérons que le profil de VOC nous indique que le patient est susceptible d'être atteint par un cancer pulmonaire. Il nous reste, dès lors, à objectiver cette lésion. Classiquement, on fera appel à l'imagerie médicale et, en particulier, le scanner thoracique. Lire une multitude d'images radiologiques qui se succèdent est un exercice laborieux et fatigant pour l'œil humain. On sait, par exemple, que quand on compare l'IA à l'être humain pour détecter des images néoplasiques sur des scanners dans des programmes de screening, le taux de faux négatifs pour l'homme est de 7 %. Nous connaissons tous ces publications où on montre qu'un gorille dessiné en nuances de gris et noir et rajouté sur des séquences de scanner thoracique passe inaperçu pour plus de 80 % des radiologues (9). Une autre publication récente est encore plus disruptive : on a utilisé des pigeons pour lire des examens de mammographie et, en particulier, différencier des calcifications bénignes de calcifications malignes (10). Après une période d'apprentissage de 15 jours à raison d'une heure par jour en utilisant un set d'images de référence, ces volatiles étaient capables, par la suite, de faire la différence entre des calcifications bénignes et malignes sur des nouvelles images et ce, avec un taux de succès de 85 % (taux obtenu avec un seul volatile). Quand on utilise 4 pigeons, le taux de succès atteint 99 %. La vraie morale de l'histoire est que la capacité visuelle des pigeons est largement supérieure à la nôtre. Ils sont capables de différencier des profils dans ces images de calcifications qui leur permettent aisément de différencier malin de bénin. Si un pigeon peut le faire, il est fort à parier que l'IA le peut également, IA qui, par ailleurs, est insensible à la fatigue et à la distraction.

A cet effet, une information particulièrement intéressante a été rendue publique par IBM récemment. Ils viennent d'acheter Merge Healthcare pour la modique somme de 1 mil-

liard de dollars. Merge Healthcare a installé plus de 7.000 PACS aux USA (PACS = «Picture Archiving and Communication System»). Cette acquisition permet donc à IBM de lâcher son IA sur ces données radiologiques afin de développer des algorithmes destinés à l'analyse automatique de l'image (concept de «deep learning» ou «machine learning») (11).

Puisque nous citons l'exemple des pigeons en sénologie, la même équipe a également testé la qualité du volatile pour différencier, sur des coupes anatomiques, le bénin du malin avec des résultats comparables à ceux obtenus en mammographie. L'explication est, bien entendu, la même. On peut donc s'attendre, en anatomo-pathologie, à une numérisation systématique de l'image, porte ouverte à l'analyse automatisée. Toutes ces données numérisées, qu'elles proviennent, actuellement, de l'imagerie médicale sous format DICOM et, à l'avenir, des laboratoires d'anatomo-pathologie, peuvent et pourront être transmises à Watson. DICOM («Digital Imaging and COmmunications in Medicine») est une norme standard pour la gestion informatique des données issues de l'imagerie essentiellement radiologique, mais qui pourrait aussi s'appliquer en anatomo-pathologie.

Il restait encore à Watson la possibilité de rajouter les données génomiques : c'est chose faite depuis que des collaborations dans ce domaine ont été lancées, entre autres, avec le New York Genome Center et avec l'industrie (Johnson & Johnson et Sanofi) (12). Ceci tombe à point nommé puisque l'on vient d'annoncer que, pour le décryptage du génome, on est descendu sous la barre symbolique de 1.000 dollars par génome (26). Plus récemment encore, on annonce qu'on peut le faire pour la modique somme de 280 dollars et, selon certaines compagnies, on va bien vite descendre à 100 dollars (13). La technique n'a de cesse que d'évoluer et de se miniaturiser. Le bien nommé «Minion» est déjà capable de reconnaître certains génomes bactériens et de différencier, au chevet du patient, l'éventuelle signature de résistance aux antibiotiques (14). Il y a fort à parier que, dans peu de temps, on pourra rapidement obtenir un génome complet pour un prix dérisoire et ce, quasiment immédiatement au chevet du patient.

Il n'est donc pas étonnant de constater l'essor pris par le «Precision Medicine Initiative» de Barack Obama le 15 janvier 2015 et immédiatement rapporté dans le *New England Journal of Medicine* (15, 16). Un million de volontaires américains se verront décrypter leur génome. Ils seront aussi dotés de capteurs qui vont envoyer un flux ininterrompu de données, non seulement

concernant certains paramètres physiologiques, mais également concernant l'environnement dans lequel vivent ces volontaires. Cette démarche est considérée comme une occasion unique de comprendre la genèse de certaines maladies, en particulier le cancer. Elle devrait aboutir ultérieurement à des innovations en matière de prévention.

CHANGEMENTS POTENTIELLEMENT DISRUPTIFS EN MATIÈRE DE TRAITEMENT

Il est impossible de faire ici une revue exhaustive des différents nouveaux concepts thérapeutiques et ce, pour deux raisons : d'une part, la liste serait trop longue et, d'autre part, cette liste évolue beaucoup trop rapidement, rendant parfois obsolètes des concepts qui, de prime abord, semblaient innovateurs. Nous devons faire une sélection, tout en mettant en garde que ces concepts ne sont pas encore nécessairement validés.

LE CHOIX DU TRAITEMENT

Penchons-nous d'abord sur le choix thérapeutique. Nous l'évoquons déjà dans la première partie de l'article. Sans aucun doute, nous rentrons de plein pied dans l'ère des «big data» et, dès lors, le choix thérapeutique ne peut plus raisonnablement être fait par l'homme. Il suffit d'observer la multitude d'informations provenant de techniques «omics» (en anglais : genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, spliceomics, pharmacogenomics, epigenomics). Toutes ces données vont également être stockées et associées aux multiples autres sources de données individuelles. Ceci nécessitera un changement de mentalité et une prise de conscience de l'intérêt de mettre à disposition, pour le bien sociétal, ses propres données individuelles, un changement de dogme majeur.

La démocratisation du décryptage génomique est un pas essentiel vers une médecine individualisée. Topol clame que «Medicine for the common good, is not good enough»! Diverses sociétés se disent capables aujourd'hui, sur base de cellules provenant, par exemple, de la muqueuse buccale, de fournir rapidement le génome et son interprétation. Les services fournis comportent les risques en matière de santé, la probabilité de réponse ou de toxicité pour certains médicaments (pharmaco-génomique), le dépistage de certaines maladies héréditaires et de certaines mutations, et une assurance de mise à jour de l'information en fonction des progrès effectués dans le domaine. La pharmaco-génomique changera fondamentalement la manière de prescrire des traitements. Nous comprenons

tous intuitivement que prescrire une médication à formulation unique (ce qui est une solution de facilité, et pour le producteur, et pour le prescripteur), devient tout doucement anachronique.

LES TRAITEMENTS «MÉDICAMENTEUX»

Pour rester dans le monde de l'industrie pharmaceutique, on s'intéresse particulièrement à la mise en place de moyens ciblés permettant de délivrer des agents actifs. Trois concepts intéressants méritent d'être mentionnés car ils vont au-delà du simple concept de drogues ciblant un récepteur ou une cascade enzymatique.

On évoque, de plus en plus souvent, le potentiel de nanoparticules multifonctionnelles, vectrices de substances utiles à l'imagerie, la mesure de la réponse et l'effet anti-tumoral. L'avantage des nanoparticules (dont la taille est inférieure à 300 nm) est le phénomène «EHR» (Enhanced Permeability and Retention). De par leur taille, ces particules sont capables de pénétrer entre les cellules endothéliales qui forment la paroi des vaisseaux dans la tumeur et d'y délivrer la substance active.

Un deuxième concept vise à mettre à profit des champs électromagnétiques afin d'orienter les substances actives (par exemple, des nanoparticules) vers la cible tumorale.

Un troisième concept novateur, qui a fait la une de revues prestigieuses comme «Science» et «Nature», nous vient d'une université israélienne. Ils ont eu l'idée au départ de plier de l'ADN comme on plierait du papier afin d'obtenir des origamis. On peut donner n'importe quelle forme à ces origamis d'ADN, y compris des formes qui permettent de stocker, à l'intérieur, un produit actif. Apparemment, on peut programmer ces origamis d'ADN à nager en banc de poissons, voire même à se compter mutuellement et, ainsi, préprogrammer l'ouverture de la «boite» en fonction d'un nombre critique, afin d'assurer une efficacité maximale au relargage de la substance active. Le «couvercle» de cette boîte d'ADN peut être doté d'une «antenne» qui pourrait capter un signal extérieur. On serait donc à même d'en contrôler l'ouverture dans un champ électromagnétique. Si ceci semble du domaine de la science-fiction, mentionnons qu'un contrat de collaboration a été signé entre l'université de Bar-Ilan et la société Pfizer afin de rendre ce projet commercialement faisable d'ici 2025.

LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

En matière de chirurgie, on observe, depuis quelques années, l'arrivée des robots. Qui ne connaît pas le système Da Vinci qui permet à

l'opérateur, à partir d'une console, de contrôler le(s) bras robotisé(s) par des manettes, tout en se tenant à distance du patient. On va aujourd'hui encore plus loin en essayant d'éliminer l'aspect inesthétique des cicatrices externes. A ce sujet, le projet ARAKNES et le concept NOTES qui en découlent méritent d'être mentionnés. Le projet ARAKNES (Array of Robots Augmenting the KiNematics of Endoluminal Surgery) est financé par l'Europe (FP7). Au départ, le projet visait à développer le concept Sprint (Single Port laparoscopic bimanual Robot), un genre de Da Vinci amélioré. Grâce aux développements fulgurants en micro-robotique, on peut se limiter à une incision ombilicale (par la suite invisible) pour un accès abdominal en lieu et place de 4 incisions. On espère ainsi réduire le risque infectieux, le nombre de cicatrices et raccourcir la durée d'hospitalisation. D'ARAKNES, on évolue vers NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). La voie d'abord, dans ce type de chirurgie, est endo-luminale. On passe donc par l'estomac, le vagin, la vessie ou le côlon pour introduire les instruments chirurgicaux et, ainsi, atteindre la cible opératoire dans la cavité abdominale. Rapidement est créé un consortium international, le NOSCAR (Natural Orifice Surgery Consortium for Assessment and Research), qui vise à promouvoir cette approche chirurgicale et à en analyser les avantages et inconvénients. La communauté européenne, et plus particulièrement le NESA (New European Surgical Academy), a créé NOS (Natural Orifice Surgery) qui inclut les concepts de NOTES, mais y a rajouté l'approche à travers le Douglas. L'étape ultime est de combiner NOS avec le contrôle par le biais d'une console et des aimants qui, placés sur la peau du patient, permettent de manipuler les différents appareils chirurgicaux intra-abdominaux préalablement introduits et assemblés.

Afin de ne pas quitter le domaine chirurgical, citons le développement de l'iKnife. Même la BBC en a fait état ! (17). Ce scalpel «intelligent» a été développé par une équipe de l'Imperial College of London en 2013. En partant d'une technique mise au point en 1920 (l'électrochirurgie), l'équipe de Zoltan Takats a développé REIMS (Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry). On retrouve une philosophie d'approche assez comparable au SniffPhone, même si les techniques diffèrent. Les gaz formés par l'électrocoagulation sont analysés et le profil spectrométrique est différent si le scalpel passe en tissu sain ou tissu tumoral. Ceci permet donc au chirurgien d'obtenir une information en temps réel sur la sécurité des marges opératoires

et élimine grandement le risque d'une éventuelle réintervention.

En matière de contrôle des marges opératoires en temps réel, observons de près le développement de techniques basées sur l'analyse de la vibration moléculaire, en utilisant la spectroscopie Raman. Cette technique est évaluée, par exemple, dans le contexte de chirurgie pour cancer du sein, sarcomes des tissus mous, ainsi qu'en neurochirurgie. Un groupe de chercheurs de la Florida Atlantic University rapporte, en 2015, une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 % en matière de reconnaissance spectrale du tissu cancéreux (cancers épidermoïdes cutanés).

LES TRAITEMENTS EN RADIOTHÉRAPIE

En radiothérapie, des changements majeurs sont continuellement en cours. L'exploitation de l'information contenue dans le génome pourrait, à terme, permettre de définir quelle fraction de la population est susceptible de bénéficier d'un traitement de radiothérapie, par exemple après prostatectomie radicale.

Une équipe du Moffitt Cancer Center a développé un indice de radiorésistance tumoral (Radiation Sensitivity Index = RSI), sur base d'un profil génique, et l'a validé cliniquement, essentiellement pour des tumeurs colorectales et œsophagiennes. Cette même équipe démontre par la suite que le RSI est légèrement différent entre la tumeur primaire et ses métastases, mais que les variations en RSI sont nettement plus marquées en fonction de l'environnement tissulaire dans lequel se trouve la métastase. On notera avec intérêt - mais sans réel étonnement - que les lésions métastatiques sont un peu plus résistantes que les lésions primaires et que les métastases les plus sensibles sont celles localisées dans le parenchyme pulmonaire expliquant, de ce fait, le succès obtenu par des techniques de radiothérapie stéréo-tactiques.

Ce même génome tumoral pourrait fournir de l'information sur les risques liés au traitement par radiations ionisantes et, en particulier, identifier la sous-population de patients qui mériteraient que l'on adapte le traitement de radiothérapie. Le concept a été repris par la société Cvergenx qui considère que, dans une proportion de 15 % des patients, les paramètres de traitement devraient être modifiés en fonction du RSI obtenu.

Nous évoquons la robotisation en chirurgie, il en est bien entendu de même en radiothérapie. Depuis quelques années, la radiothérapie stéréotaxique robotisée permet de s'adapter en temps réel au mouvement respiratoire et de suivre de façon dynamique la cible pendant

le cycle respiratoire (par exemple, une oligo-métastase pulmonaire). Avec l'avènement de nouvelles modalités techniques en radiothérapie et, en particulier, le couplage d'un accélérateur linéaire et d'une résonance magnétique, les équipes travaillent d'arrache-pied pour développer des techniques qui vont permettre de tracer, en temps réel, la cible et d'adapter le traitement en fonction de l'image obtenue pendant le traitement. Ce traçage du mouvement de la cible est d'autant plus important si le dépôt d'énergie est précis, ce qui est le cas de la radiothérapie particulière (protons ou ions de carbone) (18).

CHANGEMENTS POTENTIELLEMENT DISRUPTIFS EN MATIÈRE DE SUIVI POST-TRAITEMENT

Les acteurs en oncologie ont pris l'habitude d'effectuer une panoplie d'exams dans le suivi post-thérapeutique dont l'efficacité est loin d'être prouvée. Il serait souhaitable d'avoir un test, simple, reproductible, moins onéreux et fiable qui, de façon «moins nocive et invasive», pourrait nous mettre sur la piste d'une éventuelle rechute.

Si l'on part du principe que la ponction veineuse est minimalement invasive, quelques nouvelles opportunités s'offrent à nous. On essaie aujourd'hui de déterminer l'efficacité de la «biopsie liquide» (19). Eric Topol parle du «stéthoscope du futur».

Depuis 1959, avec la découverte initiale de cellules tumorales circulantes (CTC) par analyse cytologique du sang périphérique, on s'intéresse, de plus en plus, au développement d'un test pronostique en matière de survie (20). On y dédie même des congrès entiers. La valeur de CTC, comme variable décisionnelle pour le traitement, n'a pas encore été validée. Il semblerait, toutefois, qu'avec l'ADN tumoral circulant (ctDNA), on ait plus de chances de s'en approcher, comme en attestent les travaux du Dr Diaz de John Hopkins à Baltimore. Ces fragments d'ADN mutés sont nettement plus fréquents dans les tumeurs avancées comparativement aux tumeurs de stades précoces, mais ils resteraient détectables. Une équipe de l'Université de Turin a démontré, pour des cancers colorectaux traités par des inhibiteurs EGFR, que la détection de ctDNA signant la mutation est corrélée avec une résistance potentielle au traitement et permet donc de l'adapter. Les nouvelles générations de séquenceurs facilitent largement l'approche ctDNA.

Plus récemment, on a pu mettre en évidence l'importance de certains microARN individuellement ou du profil d'un ensemble de microARN's. On sait, aujourd'hui, qu'ils signent la présence tumorale et le pronostic. Pour rappel,

ces microARN's sont des séquences de 20 à 25 nucléotides (non codants), qui peuvent réduire efficacement la translation de l'ARN messager (ARNm), en le bloquant (si l'homologie est incomplète) ou en le détruisant (si l'homologie est complète). En 2014, dans une conférence TedMed, Jorgo Soto au nom d'une équipe internationale, montre une innovation technologique disruptive qui permet de déterminer les profils des microARN's circulants de façon simple et rapide sur la base d'une goutte de sang. Le profil obtenu est envoyé au «cloud» par smartphone et comparé à la banque des profils existants. Le tout prend à peine 60 minutes (21).

Même des tests sanguins extrêmement simples employés dans la routine journalière en oncologie sont revisités. Une collaboration entre le MIT à Boston et Team Leuko a permis de développer un prototype capable de déterminer le nombre de globules blancs, sans pour autant effectuer une ponction veineuse (22). Les chercheurs espèrent aboutir à la version bêta en 2017 et avoir un produit commercialisable, donc approuvé par les instances de régulation, en 2019 au plus tard.

Inutile d'illustrer le raz de marée en matière d'objets connectés et, en particulier, la déferlante d'applications (approximativement 170.000 déjà disponibles en 2015), qui permettent, de façon continue, d'envoyer des paramètres physiologiques à nos dossiers médicaux informatisés. Ils ont l'avantage d'un monitoring en continu des patients, ce qui est totalement disruptif avec la manière plus conventionnelle de mesures ponctuelles. Il va falloir les tester et les valider mais, sans aucun doute, les meilleurs émergeront et modifieront totalement la manière dont on envisage le suivi en oncologie.

CONCLUSION

Même si certains de ces concepts semblent sortis tout droit de scénarios de science-fiction, nous voulons rappeler une citation de William Gibson, écrivain américain de science-fiction du vingtième siècle et un des leaders du mouvement «cyberpunk» : «Le futur est déjà là, il n'est tout simplement pas distribué de façon équitable».

L'internet des objets est en pleine croissance exponentielle. Le flux de données atteint des niveaux inconcevables pour notre capacité cognitive limitée et nous laisse totalement désarmés face à cette avalanche.

Ces développements technologiques contiennent intrinsèquement la possibilité de rationaliser notre approche et d'individualiser les traitements ouvrant la porte à une augmen-

tation significative de l'efficacité. Les détracteurs pensent que ces technologies innovantes sont onéreuses et vont mettre du temps à percer. C'est le contraire qui est vrai. Elles sont développées pour être simples, fiables et utilisables même sans expertise particulière. Des laboratoires, comme celui du MIT à Boston, en font d'ailleurs un point d'honneur, estimant que ces technologies pourraient résoudre d'énormes problèmes de santé publique dans les pays défavorisés. Dans ces pays sans structures ni historique d'une médecine plus «conventionnelle», elles démontreront rapidement leur efficacité à moindre coût.

La «force transversale avec ses connaissances distribuées», la demande de plus en plus poussée des citoyens pour une transparence et un équilibre de pouvoir en matière décisionnelle (empowerment), chamboulent l'écosystème paternaliste médical. Le mouvement est inéluctable car il est porteur de valeur ajoutée pour le patient et d'opportunités uniques d'amélioration de l'efficacité (23).

RÉFÉRENCES

- Rifkin J.— *The third industrial revolution. How lateral power is transforming energy, the economy and the world.* Eds. Palgrave MacMillan, St Martin's Press LLC, USA – 2011.
- Topol J.— *The creative destruction of medicine.* Eds. Basic Books, Perseus books Group, NY-USA, 2013.
- Clark L.— Vinod Koshla : Machines will replace 80 percent of doctors. *Wired.co.UK*, science, September 4th 2012. <http://www.wired.co.uk/news/archive/2012-09/04/doctors-replaced-with-machines> - Consulté le 26 avril 2016.
- IBM.— News Room/News releases : Memorial Sloan Kettering Cancer Center, IBM to collaborate in applying Watson technology to help oncologists. <http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/37235.wss> - Consulté le 26 avril 2016.
- Healthcare Innovation Editors.— India hospitals adopt Watson for oncology. December 17th 2015. <http://www.enterpriseinnovation.net/article/india-hospital-adopts-watson-oncology-968702562> - Consulté le 26 avril 2016.
- Goodman B, Martin L.— Dogs sniff out lung cancer in humans. *WebMD / Lung Cancer Health Center*. Aug 17th 2011. <http://www.webmd.com/lung-cancer/news/20110817/dogs-use-their-noses-to-detect-lung-cancer> - Consulté le 26 avril 2016.
- Technion Israel Institute of Technology.— Laboratory for nanomaterial based devices / volatolomics. <http://lnbd.technion.ac.il/research/electronic-skin/> - Consulté le 26 avril 2016.
- Taverna G, Tidu L, Grizzi F, et al.— Olfactory system of highly trained dogs detects prostate cancer in urine samples. *J Urol*, 2015, **193**, 1382-1387.
- Stewart L.— BBC News. Health. Why do radiologist miss dancing gorillas ? February 2nd 2013. <http://www.bbc.com/news/health-21466529> - Consulté le 26 avril 2016.
- Stetka B.— Using pigeons to diagnose cancer. *Scientific American*. December 1st 2015. <http://www.scientificamerican.com/article/using-pigeons-to-diagnose-cancer/> - Consulté le 26 avril 2016.
- IBM.— News Room/News Releases : IBM closes deal to acquire Merge Healthcare. October 13th 2015. <http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/47839.wss> - Consulté le 26 avril 2016.
- IBM.— News Room / News Releases : The New York Genome Center and IBM Watson Group announce collaboration to advance genomic medicine. March 19th, 2014. <http://www-03.ibm.com/press/us/en/pressrelease/43444.wss> - Consulté le 26 avril 2016.
- Futurism.— Genetic sequencing is now available for just \$280. January 5th 2016. <http://futurism.com/links/genetic-sequencing-now-available-just-280/> - Consulté le 26 avril 2016.
- The Genome Analysis Centre TM.— Building excellence in genomics and computational bioscience: Mini DNA sequencer tests true. October 15th, 2015. <http://www.tgac.ac.uk/news/235/15/Mini-DNA-sequencer-tests-true/> - Consulté le 26 avril 2016.
- NIH.— Precision Medicine Initiative Cohort Program. <https://www.nih.gov/precision-medicine-initiative-cohort-program> - Consulté le 26 avril 2016.
- Collins F, Varmus H.— A new initiative on precision medicine. *New Engl J Med*, 2015, **372**, 793-795.
- Gallagher J.— BBC News : Cancer Surgery; tumour sniffing surgical knife designed. July 17th, 2013. <http://www.bbc.co.uk/news/health-23348661> - Consulté le 26 avril 2016.
- Coucke Ph.— Focus sur la radiothérapie. *Rev Med Liege*, 2014, **69** (S1), 1-110.
- Standaert L.— Liquid biopsy. Fast DNA sequencing machines are leading to simple blood tests for cancer. *MIT Technology Review*. <http://www.technologyreview.com/featuredstory/534991/liquid-biopsy/> - Consulté le 26 avril 2016.
- Krebs M, Metcalf R, Carter L, et al.— Molecular analysis of circulating tumour cells – biology and biomarkers. *Nature Rev Clin Oncol*, 2014, **11**, 129-144.
- Soto J.— The future of early cancer detection. TED, October 2014. http://www.ted.com/talks/jorge_soto_the_future_of_early_cancer_detection/transcript?language=en - Consulté le 26 avril 2016.
- Kaufman Z.— Prototype device allows for real-time white cell count through the skin - personalized chemotherapy. *MedGadget*, October 2nd 2015. <http://www.medgadget.com/2015/10/prototype-device-allows-real-time-white-blood-cell-counts-skin-personalized-chemotherapy.html> - Consulté le 26 avril 2016.
- Coucke Ph.A.— L'explosion des coûts, la recherche de l'efficacité et la transparence : les trois moteurs du changement en santé publique. *Rev med Liege*, 2016, **71**, 287-290.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. Ph. A. Coucke, Service de Radiothérapie, Département de Physique Médicale, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : pcoucke@chu.ulg.ac.be