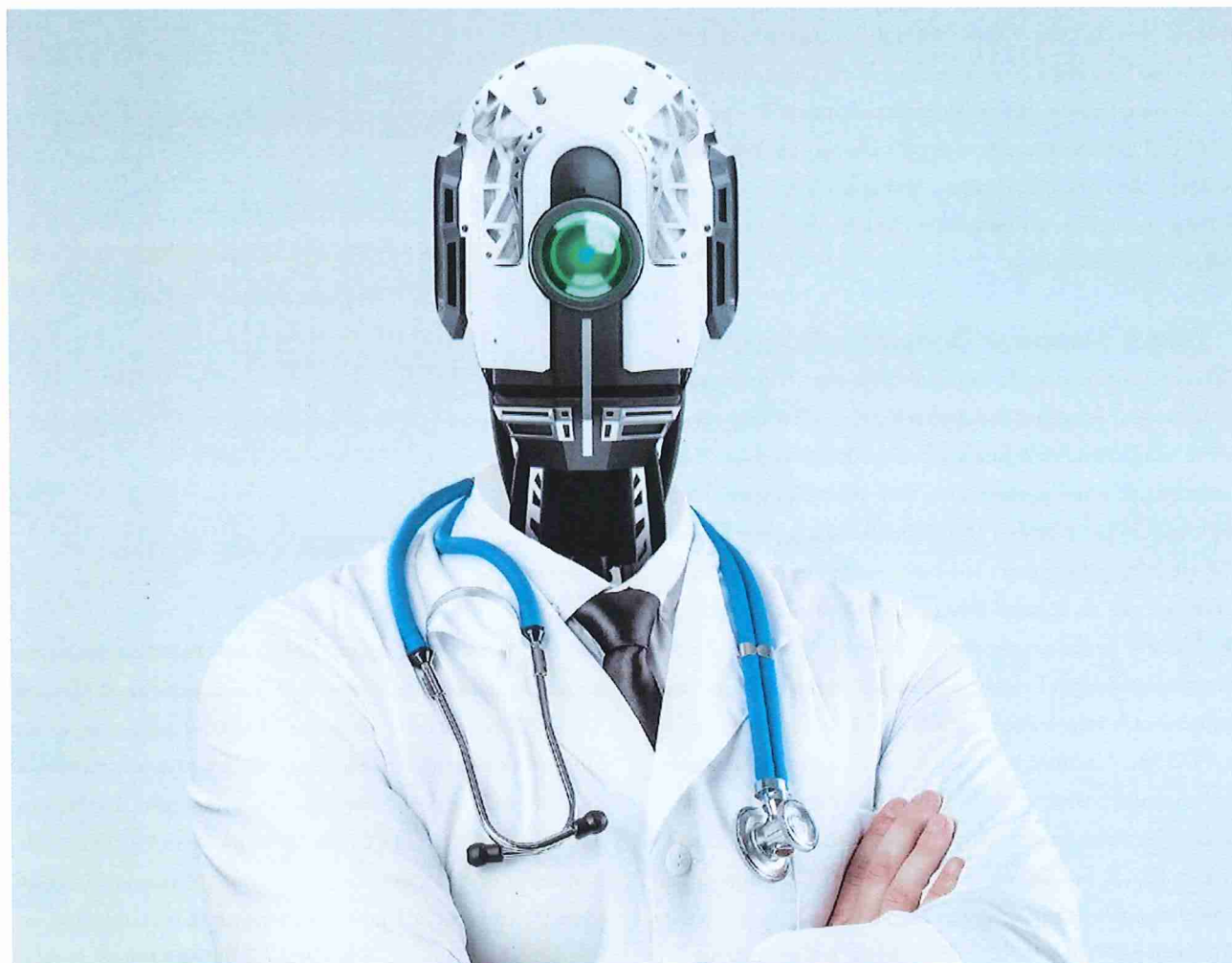


# L'avenir de l'oncologie sera digital

**Philippe A. Coucke**

Professeur et Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège



À l'ère du tout connecté (l'internet des objets), le patient lui-même devient un «objet connecté» dans un écosystème caractérisé par le cercle vertueux des «big data» et de l'intelligence artificielle. Les algorithmes s'améliorent effectivement continuellement par le flux de données ininterrompu, ce qui permet ainsi une analyse de plus en plus adéquate, et donc de meilleures décisions. Cet écosystème est uniquement possible dans le secteur des soins, si nous acceptons massivement la digitalisation des données. Compte tenu du déséquilibre entre l'offre et la demande de soins, les soignants se voient dans l'obligation de faire de plus en plus appel à la digitalisation et à l'automatisation des processus de soins et des décisions thérapeutiques. C'est bien entendu aussi le cas en oncologie. Nous allons illustrer ces concepts dans quelques domaines choisis.

## Introduction

À maintes reprises, nous avons déjà pu évoquer l'importance de la digitalisation dans tous les domaines d'activité, y compris dans le secteur des soins (1, 2). L'oncologie au sens large, regroupant toutes les différentes sous-spécialités, n'échappera bien entendu pas à cette mouvance universelle. Aujourd'hui, Il est déjà impossible de faire la revue exhaustive des applications et impacts possibles, tellement l'évolution est rapide, à vrai dire quasi exponentielle. Pour sensibiliser les soignants actifs dans le secteur de la cancérologie à ce nouvel écosystème, nous nous contenterons volontairement de quelques exemples parlants dans les domaines du

diagnostic (imagerie médicale et anatomopathologie), du suivi digital à distance, de la médecine de précision en oncologie, des changements en matière d'essais cliniques et du concept de *real world evidence*.

## Le diagnostic à l'ère du digital

Kai-Fu Lee (fondateur de la société capital-risque Sinovation Ventures), affirme que l'intelligence artificielle (IA) aura un impact sociétal qui dépassera – et de loin – celui que l'on a pu observer au cours des 4 autres révolutions industrielles précédentes (la 1<sup>ère</sup> est liée à la mécanisation, la 2<sup>e</sup> à l'électrification, la 3<sup>e</sup> à l'automatisation, la 4<sup>e</sup> à la digitalisation et la 5<sup>e</sup> – en cours – à l'IA). D'autres vont même jusqu'à affirmer qu'il est évident que nous devrions dès à présent envisager d'arrêter de former certains spécialistes, en particulier dans les domaines qui ont trait à l'analyse de l'image.

### Dans le domaine de l'imagerie radiologique

L'IA se voit attribuer 3 rôles de plus en plus importants en imagerie médicale. Elle est censée accélérer le processus d'imagerie lui-même, et améliorer en même temps la qualité de l'image. À titre d'exemple, la start-up américaine Ezra vient d'obtenir le précieux label FDA (*Food and Drug Administration*) pour un outil d'IA qui permet d'acquérir une image corps entier en 30 minutes seulement, sur un appareil d'imagerie à résonance magnétique (3). Certains de ces nouveaux outils sont aussi capables d'accélérer et d'automatiser l'analyse de l'image, comme ce logiciel qui segmente sans intervention humaine un PET-CT corps entier au FDG (4). Un troisième rôle est de découvrir de nouveaux biomarqueurs (invisibles par l'œil humain), capables de prédire, par exemple, la réponse à certains traitements. C'est le cas dans cette étude, où l'utilisation du <sup>68</sup>Ga au PET-CT corps entier permet d'estimer la surexpression en HER2 des cancers du sein HER2-positifs et de prédire ainsi la réponse aux traitements qui les ciblent spécifiquement (5, 6).

Si nous faisons un arrêt sur image dans le domaine du cancer du sein, on a pu lire récemment que les algorithmes de détection semblent au minimum égaler les acteurs humains dans les programmes de dépistage par mammographie (7, 8). Ces deux études, publiées en septembre 2023, semblent bien clore un débat houleux entre ceux qui prônent l'utilisation d'algorithmes pour la lecture automatique des mammographies et ceux qui sont encore très dubitatifs par rapport à leur éventuel intérêt (9, 10). Pour autant, les problèmes liés à la responsabilité médicale et à l'acceptabilité du grand public ne sont pas réglés. En juin 2023, un groupe privé en Suède (Capio St Görän) a pris la décision de soumettre toutes les mammographies (78.000 par an) à

l'algorithme Lunit Insight MMG développé et commercialisé par une société sud-coréenne (11). Ce qui est interpellant, c'est que dès le moment où on utilise de l'IA en parallèle avec des lecteurs humains, très rapidement ces derniers sont biaisés par l'IA, quand il s'agit par exemple de déterminer le score BI-RADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*) (12). Ce score permet d'évaluer la malignité potentielle d'une lésion mise en évidence lors de la mammographie. Et ce biais est observé qu'il s'agisse de lecteurs inexpérimentés ou expérimentés, voire chevronnés.

*Le big data et  
l'intelligence artificielle  
se nourrissent mutuellement  
dans un cercle vertueux.  
Leur application en oncologie  
devient tout simplement  
incontournable.*

L'IA optimise de façon significative la détection des nodules sur les radiographies pulmonaires (13). Les experts de la *Harvard Medical School* et de la *Stanford University* se sont attaqués au problème du manque d'étiquetage de données, en mettant à disposition du «*machine learning*» dans un contexte d'apprentissage auto-supervisé (14). Ils ont mis au point un logiciel capable de détecter des maladies sur des radiographies pulmonaires non étiquetées, à partir de l'analyse du contenu (non standardisé, en langage naturel) du dossier médical. Ce qui est impressionnant, c'est qu'*in fine*, le modèle est capable de détecter des anomalies pulmonaires aussi bien que les radiologues.

Le screening à la recherche d'un cancer pulmonaire se fait de préférence avec un scanner. Même le géant Google s'intéresse depuis quelques années à ce domaine puisqu'il a développé une IA capable de détecter automatiquement des nodules suggestifs de cancer (15, 16). Ils ont signé une licence avec RadNet pour la commercialisation de leur solution.

Un autre logiciel, Sybil, est pour sa part capable, et ce même si aucune lésion pulmonaire n'est encore détectable sur le scanner, de prédire dans quel région du poumon un éventuel cancer va se développer dans l'année qui suit. La valeur AUC (*Area Under*



*the Curve* = aire sous la courbe) est de 0,92 (17). Cette valeur se réduit à 0,75 pour la prédiction à 6 ans. Dans un contexte de ressources financières et humaines limitées, on comprend immédiatement l'intérêt d'une telle approche pour la personnalisation des programmes de screening.

De façon plus étonnante encore, l'évaluation de la composition corporelle sur des examens tomodensitométriques (examens effectués dans le contexte d'une campagne de dépistage) semble corrélée avec la probabilité de survie pour les patients atteints de cancer pulmonaire, mais aussi en matière de prédiction de mortalité dans un contexte de pathologie cardiovasculaire et toutes causes confondues (18).

Ce qui nous intéresse aussi, c'est de déterminer quel patient peut bénéficier d'un traitement par un modulateur de la réponse immunitaire, connaissant les coûts engendrés par de tels traitements et la pléthore d'effets secondaires possibles (19). Une étude rétrospective fait état d'apprentissage profond (*deep learning*) pour prédire, de façon indépendante, la réponse tumorale au traitement immunomodulateur à partir d'un CT. Elle compare cette capacité prédictive aux biomarqueurs clinico-pathologiques habituels pour des cancers pulmonaires non à petites cellules (20). Cette étude est particulièrement intéressante à plus d'un titre. D'abord parce que les auteurs montrent que l'approche basée sur l'apprentissage profond est supérieure à une approche «radiomique» plus classique (apprentissage machine supervisé, avec sélection préalable des caractéristiques par l'homme). Ensuite, parce qu'ils ont utilisé le concept de «carte d'attention» (*heat map*) pour comprendre finalement sur quelles régions l'IA s'est focalisée pour obtenir ce résultat. Ils ont voulu expliquer visuellement les décisions prises par le réseau neuronal. Le but d'une telle approche est d'augmenter la transparence du modèle, et ainsi de réduire cette sensation désagréable qu'ont les cliniciens de se trouver en face d'une véritable boîte noire, mais aussi de mieux détecter d'éventuels biais dans l'échantillon choisi pour l'établissement du modèle.

Ce mouvement vers l'utilisation à large spectre de l'IA en radiologie ne va faire que s'accélérer. Plus de la moitié des radiologues en activité ont plus de 55 ans, et le nombre d'examen à lire va croître (augmentation de 78% en 10 ans) (21). Le travail du radiologue consiste donc à chercher une aiguille dans une botte de foin, et qui mieux que l'IA peut déterminer efficacement et rapidement si réellement il y a une aiguille?

Nous pourrions continuer cette liste longtemps tellement la littérature médicale s'enrichit au jour le jour de publications

soulignant clairement l'intérêt de la lecture automatique de données digitales en imagerie, tant au niveau diagnostique que prédictif et pronostique.

### Dans le domaine de l'anatomopathologie

La différence croissante entre l'offre et la demande (manque de ressources humaines et de plus en plus d'examen à analyser compte tenu, entre autres, de l'impact du vieillissement de la population, de la crise climatique et de la détérioration des conditions socio-économiques sur la santé des populations et individuelle), se fait de plus en plus sentir en anatomopathologie. Une étude a fait le point sur la distribution mondiale des spécialistes en anatomopathologie. La situation est catastrophique pour la plupart des pays (22). Sur le continent africain, par exemple, il faut se contenter de moins d'un pathologue par million d'habitants. Certains pays, autrement mieux dotés habituellement en structures de soins, prennent déjà des dispositions pour contrer la pénurie croissante en spécialistes. En 2020 déjà, le *National Health Service* au Royaume-Uni a pris la décision de dérouler au niveau national les solutions Ibex Medical Analytics et LDPath (applications d'IA déjà utilisées en pratique clinique), et ce afin d'absorber les retards de diagnostics anatomopathologiques qui pouvaient atteindre, voire dépasser 6 semaines (23).

Très rapidement, certains ont clamé que la non-utilisation de la pathologie digitalisée et de la lecture automatisée pourrait être taxée d'irresponsable (24). Il y a plusieurs avantages à la digitalisation de l'anatomopathologie. L'analyse automatique enlève pas mal d'incertitudes par rapport à l'analyse par un humain. L'IA est capable d'accélérer l'analyse, de réduire les coûts et d'affiner la prédiction concernant le devenir même du patient concerné. L'image digitale peut être aisément échangée, facilitant par conséquent les avis extérieurs (avant, il fallait envoyer les lames par la poste) et les collaborations entre différents sites. Par ailleurs, on s'oriente de plus en plus vers le co-enregistrement de données multi-omiques en pathologie (génomique, transcriptome et protéome sur le même échantillon tissulaire, autant du tissu tumoral que du tissu avoisinant) (25, 26). Ceci débouche sur des mégadonnées complexes qui, de façon vertueuse, amélioreront encore plus les modèles d'IA.

Comme dans le domaine de la radiologie, il ne se passe pas une semaine sans nouvelle publication. Pour certains cancers, les algorithmes utilisés, éprouvés et validés sont déjà implémentés en routine clinique. C'est le cas pour la solution israélienne Ibex Medical Analytics, qui offre une sensibilité de 98% et une spécificité de 97% pour la détection des cancers de la prostate sur du matériel de biopsies à l'aiguille (27). Un autre logiciel, Paige,

développé par le *Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* aux États-Unis, a obtenu le label FDA en 2021 pour le triage automatique en matière de cancer de la prostate: l'algorithme génère un message d'alerte adressé aux pathologues afin qu'ils revoient le cas (28). En Corée, 5 hôpitaux ont intégré DeepDx Prostate Pro dans leurs processus de travail en octobre 2022 (29). En France, la société Owkin lance un consortium (PortrAlt) pour concevoir 15 outils de pathologie dans les 5 prochaines années, projet doté de 33 millions d'euros (30).

*Un virage vers une approche  
réellement individualisée  
nécessitera d'aller largement au-delà  
de la cascade «omics».  
Il faudra s'intéresser de près  
aux déterminants socio-économiques  
et environnementaux.*

Pour clôturer ce sous-chapitre et pour, une fois de plus, démontrer la puissance de la digitalisation et de l'IA en anatomopathologie, signalons la possibilité de prédire des aberrations multi-omiques et le pronostic dans des cancers colorectaux (31, 32), ainsi que leur potentiel pour détecter des mutations dans les gliomes diffus en moins de 90 secondes (33). Ces études illustrent clairement que les images pathologiques contiennent des informations cachées, du moins pas visibles de façon simple et rapide par l'œil humain, utilisables pour la personnalisation des traitements.

### **Le suivi à distance**

La crise sanitaire liée au Covid-19 a fondamentalement changé l'organisation des soins. En une nuit, les soignants ont dû adopter la télémédecine et le suivi à distance (*remote patient monitoring*, RPM). Une enquête a été menée par le *Moffitt Cancer Center* dans les centres anticancéreux aux États-Unis afin d'évaluer l'expérience patient pendant cette période particulière (39.268 patients atteints de cancer). Les conclusions sont claires: la télémédecine peut fournir autant de «connexion» qu'une visite en présentiel (34). Pour les patients, l'expérience des soins en télémédecine est systématiquement meilleure par rapport aux visites en présentiel. Les taux de satisfaction sont plus élevés pour l'accès (75,8 versus 62,5%) et l'implication des prestataires de soins (90,7% versus 84,2%).

Deux études présentées au congrès de l'ASCO (*American society of Clinical Oncology*) en 2017 méritent d'être signalées, car elles sont vraiment précurseurs et taxées «d'historiques» par le cardiologue mondialement connu Eric Topol (35). Des patients cancéreux ont été tirés au sort entre deux groupes: le premier bénéficiant d'un suivi classique, le deuxième ayant accès à un questionnaire sur une application smartphone. La première étude, française (faite à l'Institut Interrégional de Cancérologie Jean-Bernard au Mans), dont même le *Wall Street Journal* a fait état à l'époque, a conclu que le groupe expérimental bénéficie d'une amélioration de la survie médiane de 7 mois (36). La deuxième étude randomisée provient du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* et a comparé les PROM (*Patient-Reported Outcome Measurements*) récoltés sur des applications web par rapport à l'approche classique (interrogatoire «rétrospectif» en présentiel). À nouveau, on observe dans ce collectif de 766 patients une amélioration significative de la survie médiane, qui est passée de 26 mois à 31,2 mois. Une revue récente fait le point sur l'intégration des *patient-generated data* et du PROM en routine clinique, et souligne le rôle central des méthodes issues de la sphère de l'IA et de l'apprentissage machine pour en distiller l'information essentielle (37). Le manque de ce type d'information est d'ailleurs taxé aujourd'hui de chaînon manquant, car la santé existe aussi entre des visites médicales espacées dans le temps.

Pendant la crise du Covid-19, la start-up français Directosanté, en collaboration avec la société pharmaceutique Bayer, a lancé Directosuiivi (38). Cette solution est basée sur l'envoi de questionnaires par SMS. Elle est destinée à permettre l'échange d'informations entre patients cancéreux et personnel soignant. Il y a aujourd'hui une multitude de solutions à disposition mais, souvent, elles ne permettent pas un partage en temps réel. Par ailleurs, l'intégration dans le dossier médical informatique personnel (DMIP) n'est pas forcément réalisable ni aisée. Une revue exhaustive à ce sujet met clairement l'accent sur 3 aspects clés: fonctionnalité, qualité et capacité d'intégration dans le DMIP (39).

Autant la téléconsultation que le RPM permettent des économies, c'est du moins la conclusion qu'ont faite les chercheurs du *Moffitt Cancer Center* (40). Les changements du lieu de soins grâce à ces deux concepts permettent de réduire les coûts de la prise en charge, ne fût-ce que par les économies faites en matière de déplacements et de perte potentielle de productivité due aux visites médicales en présentiel (particulièrement quand il s'agit de patients plus jeunes) (40). Accessoirement, la planète nous en sera reconnaissante: par le changement du lieu de soins, on réduit l'empreinte carbone.



Le RPM ne se contente pas de la récolte de réponses à des questionnaires. Les patients ont de plus en plus la possibilité technique de se doter de dispositifs qui permettent d'enregistrer de façon continue des paramètres physiologiques multiples. Le développement de tels systèmes s'est accéléré pendant la crise sanitaire. Certains d'entre eux sont capables de mesurer de façon synchrone plusieurs paramètres (par ex., les produits Vital Sign et Biofourmis). N'oublions pas que la simple mesure de l'activité journalière par un dispositif comme par exemple Fitbit est en soi déjà capable de prédire l'état général du patient cancéreux et son devenir (41).

Un développement fait par la *Mayo Clinic* est particulièrement élégant (42). Comme souvent en oncologie, nous sommes amenés à implanter un système «port-à-cath» (PAC) pour faciliter l'accès veineux. Ceci facilite grandement les multiples injections répétées de produits à activité systémique. Les cliniciens de la *Mayo Clinic* ont collaboré avec NXgenport pour mettre au point un PAC intelligent, doté de capteurs mesurant divers paramètres physiologiques. Ce PAC permet un suivi à distance et la détection précoce de signes cliniques avant-coureurs d'un risque de septicémie, par exemple.

Un troisième volet de RPM, c'est d'être capable de mesurer des paramètres biologiques en dehors des structures de santé classiques. Si l'on réfléchit vraiment à un shift vers le domicile pour la prise en charge des patients, il faudra adopter des solutions comme celle proposée par Siemens (Siemens ePoc NXS Host Mobile Computer), qui permet une analyse sanguine au domicile du patient (43). Withings pour sa part, bien connu pour sa balance connectée, a développé un système appelé U-scan qui, une fois monté sur les toilettes, permet de récolter de l'urine et d'identifier certains biomarqueurs spécifiques (44). Les sceptiques parmi vous rétorqueront qu'il n'est pas possible de déterminer si l'urine ainsi récoltée provient vraiment du patient. Détrompez-vous, rien de plus facile! Il suffit pour cela d'incorporer une petite caméra qui avec une certitude absolue va définir qu'il s'agit de la bonne personne uniquement en analysant les plis cutanés de la marge anale.

En France, la Haute Autorité de Santé a, depuis plus d'un an, résolument pris le virage RPM (45). Elle a établi des règles en matière de remboursement. Depuis 2022, est déjà couverte la télésurveillance des patients avec une insuffisance respiratoire chronique, une insuffisance cardiaque chronique, une insuffisance rénale chronique et avec un diabète. D'autres indications sont en train d'être mises en place. La Belgique est nettement moins proactive. Le centre fédéral d'expertise (KCE), a conclu,

suite aux expériences menées pendant la crise du Covid-19, que «la télésurveillance est viable et qu'elle mérite d'être réfléchie et approfondie» (46). Rappelons qu'une convention existe pour l'antibiothérapie et la chimiothérapie orale à domicile, convention qui assure le financement de la démarche «dans l'attente de preuves supplémentaires de son efficacité».

### Les traitements digitaux en oncologie

Ce domaine assez récent recouvre deux concepts: l'utilisation d'outils digitaux en matière de traitement et la «gamification». La thérapie numérique vise à gérer le stress et les effets secondaires liés aux traitements, à promouvoir les changements comportementaux, à responsabiliser les patients par l'éducation et l'amélioration de la littératie médicale, à fournir un soutien et à faciliter le RPM (47-49). Certains auteurs font même état d'amélioration de survie quand on utilise de tels traitements digitaux (48). Plusieurs études sont en cours au niveau international pour en déterminer l'efficacité.

La «gamification» consiste quant à elle à utiliser les jeux numériques pour promouvoir notamment l'adoption de la technologie mobile en santé et l'activité physique (50). À ce jour, les quelques études existantes pèchent par leur taille restreinte et une forte hétérogénéité méthodologique, soulignant la nécessité de conduire de plus larges essais randomisés

### La médecine oncologique de précision

Nous ne sommes pas encore parvenus à l'ère des traitements personnalisés. Rappelons qu'au départ, les traitements systémiques ont été sélectionnés simplement sur la base de l'organe atteint sans velléité aucune d'individualiser la prise en charge. Pendant la première décennie du 21<sup>e</sup> siècle, on a progressivement évolué vers des décisions thérapeutiques basées sur l'identification d'altérations dans le génome: on a donc sélectionné le traitement sur la base d'un ou de plusieurs biomarqueurs altérés. Depuis le début des années 2020, on évoque de plus en plus la possibilité de sélectionner le traitement adéquat pour chaque individu.

Nous sommes aujourd'hui rentrés de plain-pied dans l'ère du séquençage bon marché. La société Illumina vous propose de décoder votre génome pour à peine 200 dollars. Ils ont d'ailleurs conclu des accords avec *Genomics England* pour séquençer 300.000 personnes en 5 ans. Ils sont apparemment plus rapides et moins chers qu'un concurrent, *Nebula Genomics*. Ce dernier vous demandera 299 dollars pour un séquençage complet. Si vous êtes intéressés, sachez qu'aux États-Unis, vous pouvez même acheter un kit de prélèvement buccal dans les grandes surfaces ou en ligne. Vous envoyez le matériel récolté chez

23ANDMe, qui vous renseignera sur votre pharmaco-génomique et qui s'engage à faire des mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances.

On ne se contente plus de l'analyse du «simple» génome, fortement facilitée, accélérée et démocratisée grâce à des techniques de *Next Generation Sequencing*. Ce qui nous intéresse, c'est toute la cascade «omics» (génomique: ce qui peut arriver; transcriptome: ce qui semble effectivement arriver; protéome: ce qui fait en sorte que cela se passe; métabolome: ce qui est arrivé). Sans aucun doute «l'omics» représente le futur de la cancérologie. Encore faut-il rendre la technologie accessible et équitable pour tous.

Dès le moment où l'on approche le multi-omics, on voit mal comment on pourra se passer de la digitalisation et de l'IA, compte tenu de la quantité de données à analyser. Les applications sont multiples et particulièrement intéressantes quand il s'agit de prédire la réponse au traitement. Pour le cancer du sein, à titre d'exemple, l'apprentissage machine permet de prédire la réponse au traitement sur la base de l'analyse «omics» de l'écosystème tumoral (51-53).

En parallèle avec la cascade «omics» classique, on ferait bien de s'intéresser de plus près au microbiome intestinal, tant en ce qui concerne le risque de développer un cancer que la réponse aux traitements (54). Ce microbiome pourrait bien devenir un véritable couteau suisse (multifonction) en cancérologie: on y voit un intérêt en matière de biomarqueur et de médecine de précision, ainsi que pour la découverte de nouvelles approches thérapeutiques. On évoque à ce propos la possibilité d'utiliser des substances ou des modifications du régime alimentaire qui ciblent le microbiome et, par ce biais, influencent la réponse immunitaire. On réfléchit aussi à la possibilité d'administrer des composants dérivés du microbiome, voire la possibilité de transplantation microbienne fécale (55-57).

Si ce microbiome est effectivement tellement important en oncologie, il faut bien entendu avoir la possibilité technique de l'analyser. C'est chose faite aujourd'hui. Il existe déjà plusieurs produits commerciaux disponibles, y compris pour le grand public, qui permettent à chacun de mieux connaître son microbiote intestinal (par ex., Nahibu, société rennaise spécialisée dans l'analyse du microbiote intestinal).

Des études à large échelle ont été lancées sur l'importance du microbiome. En France, il y a le projet *French Gut*, lancé par la *Microbiome Foundation*. Il s'agit d'un projet national réalisé par l'INRAE (Institut National de Recherche pour

l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement) en collaboration avec l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris). Ce projet s'inscrit dans une plus vaste initiative internationale – *Million Microbiome from Humans Project* – dont les buts sont les suivants:

- collecter 1 million d'échantillons microbiens des intestins, de la bouche, de la peau et de l'appareil reproducteur;
- dessiner une carte des microbiotes du corps humain;
- construire la plus grande banque de données au monde qui soit suffisamment solide pour la recherche;
- explorer le potentiel «thérapeutique» du microbiote.

L'intérêt d'aller au-delà du microbiote intestinal a été souligné par les résultats récemment publiés sur l'impact du microbiome oral et le risque de cancer pulmonaire (58, 59). À nouveau, pas d'autres solutions possibles que l'utilisation de *machine learning* et d'IA, compte tenu de la quantité des données.

*La digitalisation à marche forcée  
et ubiquitaire permet  
un changement du lieu des soins  
– le domicile – plébiscité par  
les patients eux-mêmes.*

Il faut toutefois être bien conscient que l'omics et le microbiome ne forment qu'une partie de la solution pour approcher la médecine de précision. On oublie trop souvent que la santé de la population et de l'individu dépend seulement pour 20% des interactions avec les systèmes de santé. Le reste, c'est-à-dire 80%, dépend des facteurs socio-économiques (*Social Determinants Of Health*, SDOH) (60). Les anglais résumant ce constat par une phrase lapidaire: «*genetic loads the gun, environment pulls the trigger*». Faire abstraction des déterminants sociaux de la santé (facteurs socio-économiques, environnement physique, attitudes et comportements individuels) serait se priver de moyens d'interventions qui ciblent 80% des déterminants de la santé (61). Le Covid-19, une fois de plus, a mis en lumière l'impact des disparités socio-économiques sur le devenir des patients atteints par le virus (62, 63). On retrouve bien entendu ces disparités dans le domaine de la cancérologie. On a pu observer, par exemple,



que les patients touchés par le cancer et vivant seuls ont une survie moindre par rapport à ceux qui vivent en couple (64). Il y a bien entendu différentes explications possibles. L'une d'entre elles tient à la différence de compliance en matière de traitement. D'autres ont pu mettre en exergue des taux plus élevés de facteurs pro-inflammatoires (CRP, IL-6, TNF $\alpha$ ) quand on vit seul (65). Si l'on veut y voir plus clair dans le chapitre des SDOH, il va falloir enrichir nos dossiers médicaux d'une multitude de facteurs socio-économiques (de préférence récoltés de façon standardisée), afin de permettre à l'IA d'établir d'éventuelles corrélations, même si ceci n'est pas la preuve absolue d'une relation causale. Par contre, le constat d'une corrélation ouvre au moins la voie vers une hypothèse à tester et offre une possibilité d'intervention.

### **Le concept *Real World Evidence* et les nouveaux essais cliniques**

Soyons conscients que beaucoup de traitements en oncologie médicale n'apportent pas vraiment grand-chose en matière de survie, certainement quand ces composants sont appliqués en dehors du contexte très sélectionné d'essais randomisés. On a effectivement la fâcheuse tendance à confondre validité interne et externe: on ne peut raisonnablement extrapoler l'efficacité d'un traitement éprouvé sur une sélection de patients (répondant à des critères très précis) à une population générale. Il serait donc plus qu'utile d'avoir une vue objective sur l'effet de ces traitements sur la population générale, puisqu'ils sont administrés *de facto* sans preuve réelle d'efficacité en routine clinique.

En avril 2023 a été lancée la *Pragmatica-lung Study* (66). Il s'agit d'une étude de phase III qui recrute des patients porteurs de cancer pulmonaire non à petites cellules. Ce qui rend l'étude particulière, c'est qu'elle recrute largement dans la population générale. Les règles d'inclusion sont nettement moins strictes que d'habitude. On collectera un maximum de données sur les effets secondaires des traitements, et on se focalisera uniquement sur la survie.

En août 2023, des acteurs industriels comme par exemple AstraZeneca ont conclu des accords avec *PicnicHealth* (qui par ailleurs a aussi signé des accords avec Roche et Genentech dans d'autres domaines comme la neurologie) pour enrichir les données en oncologie, en collectant un maximum de données structurées issues du monde réel (67). Devant une telle quantité de données, les seuls mots clés sont une fois de plus le big data et l'IA.

La médecine de précision requiert une approche scientifique différente qui se focalise sur les réponses individuelles, et pas

sur une réponse globale d'une population. Il faut donc inventer de nouveaux modèles d'essais cliniques. On voit de plus en plus 3 nouveaux types d'essais cliniques faire surface:

- les *umbrella trials*: on y recrute des patients avec un type de cancer (par exemple un cancer pulmonaire), mais différentes formes de mutation génétique (on les met toutes sous le même «parapluie»). Pour chacune de ces mutations, il y a par contre un traitement spécifique;
- les *basket trials*: on y teste l'efficacité d'une substance quels que soient le type de cancer et la localisation (on met tous les patients dans le même «panier»);
- les essais cliniques adaptatifs, qui évoluent en fonction de la réponse des patients au décours de l'essai lui-même.

Certains toutefois avancent que ces solutions ne sont pas encore assez personnalisées, car on n'y évoque pas la multitude de facteurs qui – en dehors d'une mutation génétique spécifique – peuvent influencer la réponse au traitement.

C'est l'une des raisons pour lesquelles finalement certains auteurs commencent à plaider pour le concept d'essais cliniques N-sur-1 (68). Il y a une limite à cette approche: elle est concevable uniquement s'il s'agit de maladies pas trop rapidement évolutives, car il faut être en mesure d'effectuer des croisements thérapeutiques multiples. On y applique le principe de cycles thérapeutiques différents (utilisant successivement plusieurs composants A-B-A-B, où A est le composant testé et B la référence). En clair, il s'agit d'un essai croisé multicycles sur un seul patient. On compare l'effet de A par rapport à B, le patient fonctionnant comme son propre contrôle dans ce type d'essai (69).

Il y a aussi la possibilité de tester certains concepts thérapeutiques *in silico*. C'est le principe des essais sur des jumeaux digitaux (70, 71). Pour cela, il faut une entité physique existante dans le monde réel, c'est-à-dire un patient et ses données, une représentation de ce patient dans un monde virtuel et un échange d'informations entre les deux. Le principe appliqué est le suivant: «que se passe-t-il si...?» On utilise des modèles mathématiques pour simuler par exemple l'évolution d'un biomarqueur sous un traitement lambda. Il faut donc suffisamment de données pour pouvoir faire tourner les différentes simulations sur différentes versions du jumeau digital (70). L'avènement du métavers ouvre des nouvelles perspectives, pour autant que l'on s'occupe d'abord des challenges techniques, réglementaires et éthiques (71). Pour la conduite des essais cliniques, quelle qu'en soit la modalité, l'IA jouera un rôle essentiel ne fût-ce qu'en matière de recrutement des patients potentiels

## Conclusions

Le big data et l'IA se nourrissent mutuellement dans un cercle vertueux. Leur application en oncologie devient tout simplement incontournable. L'irruption est massive dans tous les domaines, en particulier en imagerie pour le diagnostic, la classification, la détection, la segmentation, la caractérisation et le monitoring automatisé.

Il y a indéniablement un potentiel énorme en matière de prédiction (de la tolérance au traitement, de la réponse, de la survie et de la rechute). Si, en plus, nous faisons l'effort de structurer et de standardiser les données médicales dans nos dossiers, et les rendons interopérables, nous contribuerons de façon efficace à l'élaboration d'algorithmes qui nous aideront dans la prise de décision thérapeutique personnalisée. Il ne s'agit pas là d'un défi technologique, mais d'un défi culturel. La digitalisation à marche forcée et ubiquitaire permet un changement du lieu des soins – le domicile – plébiscité par les patients eux-mêmes. De nouveaux concepts apparaissent, comme les traitements digitaux et la gamification, dont l'utilité est analysée en particulier dans le domaine de l'accompagnement et du changement des habitudes de vie.

La recherche se doit d'être optimisée parce qu'elle coûte très cher. Il est inconcevable aujourd'hui de l'aborder sans l'aide de l'IA, que ce soit pour le développement de substances thérapeutiques ou la réassignation de substances déjà largement utilisées au niveau clinique à d'autres fins, pour l'optimisation de la sélection et du

recrutement des patients pour des essais cliniques (dont le dessin même va devoir être adapté rapidement), pour l'individualisation des différentes stratégies thérapeutiques et pour l'utilisation d'avatars afin de conduire de multiples essais *in silico*.

Un virage vers une approche réellement individualisée nécessitera d'aller largement au-delà de la cascade «omics». Il faudra s'intéresser de près aux déterminants socio-économiques et environnementaux. Combiner plusieurs sources de données aussi multiples, variées et dynamiques dans le temps, qui ne se côtoient du moins pas aujourd'hui et ne sont souvent pas interopérables, ne pourra se faire que grâce à la digitalisation et à la puissance analytique de l'IA. Nous avons tous été déçus par la tentative avortée d'IBM (*Watson for oncology*), qui nous promettait monts et merveilles en matière de décisions thérapeutiques en oncologie. Ce modèle n'a pas percé pour différentes raisons, en particulier à cause du modèle économique (beaucoup trop onéreux). Heureusement, d'autres solutions se dessinent, (xDECIDE, par exemple), qui font appel aux données élargies issues du concept de *real world evidence*, de la connaissance d'experts, des publications scientifiques et cliniques, et des données individuelles (72).

Références sur [www.oncohemato.be](http://www.oncohemato.be)

## EN DIRECT DE L'INDUSTRIE

### KITE'S CAR-T CELL THERAPIES DEMONSTRATE HIGH RESPONSE RATES IN DESCAR-T REAL-WORLD REGISTRY

Kite, a Gilead Company, announced real-world evidence from the DESCAR-T registry, led and sponsored by the multi-national collaborative groups LYSA/LYSARC and GRAALL, which explore the use of its chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies for patients living with advanced blood cancers. These findings (abstracts #5138 and #3498)

were presented during the 2023 American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting in San Diego, USA.

Analysis from the French nationwide DESCAR-T registry, which collects data of all patients treated with approved CAR T-cell therapies across 22 centres, demonstrated 52 patients with early relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (< 1 year) treated with axicabtagene ciloleucel after at least one month of follow-up, had an overall response rate of 76.9% and complete response rate (CR) of 57.7%. Axicabtagene ciloleucel was associated with less than 5% grade  $\geq 3$  cytokine release syndrome (CRS) and 9% grade  $\geq 3$  neurotoxicity, respectively. Inclusion in the DESCAR-T registry is ongoing and further follow-up data will be presented (1).

The Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia (GRAALL) analysed findings from 64 patients with BCP-ALL treated with brexucabtagene autoleucel from the DESCAR-T registry. Findings from the study showed that brexucabtagene autoleucel demonstrated a CR of 77% at a median follow-up of 13 months and a median relapse-free survival and overall survival of 12.9 months and 15.6 months, respectively. Brexucabtagene autoleucel was associated with 6% grade  $\geq 3$  CRS and 8% grade  $\geq 3$  immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, respectively, and were reversible. Inclusion in the DESCAR-T registry is ongoing and further follow-up data will be presented (2).

1. Brisou G, et al. Real-World Data of Axicabtagene Ciloleucel as Second Line Therapy for Patients with Large B-Cell Lymphoma (LBCL). Presented at the 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9-12 December 2023, San Diego, US

2. Rabian F, et al. Efficacy and Tolerance of Brexucabtagene Autoleucel in Adults with Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic (BCP-ALL) Leukaemia. Presented at the 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9-12 December 2023, San Diego, US