Assurément, ces démarches chamboulent déjà les essais cliniques de médicaments inédits, et donnent à tout un chacun des outils novateurs pour mieux prévenir les maladies.

et coûteuse en temps et en argent?

COLLECTION SANTÉ PERSONNALISÉE

Santé personnalisée: tous des malades en puissance?
Enjeux éthiques et philosophiques de la santé personnalisée
Percées des recherches cliniques: entre promesses et réalités
Les biobanques, carrefours de la médecine du futur
Un nouveau système de santé pour encadrer une nouvelle médecine
La chirurgie du gène: vers une nouvelle humanité?







OLIVIER MÉDICAMENTS CIBLÉS ET TESTS ASSOCIÉS, CLÉS DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION

Entretien avec

PIERRE-YVES DIETRICH,
JACOUES FELLAY & PATRICE LALIVE

A N T

P R S O N A L I S

É

VOLUME 3



VOLUME 3

Percées des recherches cliniques : entre promesses et réalité

Préface 7 Introduction du livre 11 Biographies 31

Identifier les bonnes cibles thérapeutiques 35

Révolutionner les essais cliniques 83

Un nouveau cadre financier,
médical et technologique 105

Conclusion 117
Aller plus loin 123

A, C, G et T: la médecine du futur s'écrira avec ces quatre lettres, celles qui composent l'ADN, la molécule constituant notre patrimoine génétique à tous. C'est ce qu'assurent les tenants de ce domaine en pleine expansion qu'est la « médecine personnalisée » (ou « médecine génomique», ou encore «de précision»). Mais celle-ci ne l'a-t-elle pas toujours été? Les soins et traitements ne sont-ils pas déjà prodigués par un praticien à une seule personne, en fonction de ses propres maux et du diagnostic posé? Cette vision, encore correcte, entre désormais dans des dimensions inédites grâce aux apports de nouvelles technologies, biomédicales et informatiques.

D'abord, la capacité sans cesse améliorée de séquencer le génome (l'ADN) de chaque personne permet de plonger dans ses rouages biologiques les plus intimes pour y lire ses origines, ses traits, mais aussi ses risques de maladies ou sa propension à bénéficier au mieux d'un traitement

pharmacologique particulier. Ensuite, des avancées successives dans les techniques de mesure des molécules présentes dans l'organisme (telle la spectrométrie de masse) permettent de tirer un portrait beaucoup plus fin du métabolisme humain. Par ailleurs, l'avènement de capteurs biologiques et de dispositifs électroniques miniaturisés et ubiquitaires (montre, vêtements connectés, puces sous-cutanées, etc.) autorise l'enregistrement, sur la durée, de quantité de données relatives aux paramètres corporels vitaux (pouls, tension artérielle, etc.). Enfin, le traitement de ces «big datas» toutes combinées, par le biais d'algorithmes d'intelligence artificielle de plus en plus puissants, permet de déceler des corrélations entre données brutes et implications médicales, puis d'aboutir à des recommandations de santé personnalisées que les médecins seront bientôt incapables de poser seuls.

Ces révolutions, désormais accessibles au plus grand nombre, vont démocratiser

la médecine, celle-ci devenant plus proactive et préventive que réactive, autant qu'elles vont profondément modifier les pratiques médicales. Les patients seront invités à gérer leurs propres données biologiques et à se transformer en manager de leur santé. Le personnel médical devra redéfinir son rôle autant que ses formations. Les firmes pharmaceutiques verront leur modèle d'affaire bouleversé par la nécessité de produire des médicaments appelés à être de plus en plus ciblés, donc fabriqués en moindre quantité. Tandis que l'industrie du bien-être et du maintien de la santé va se développer. Les systèmes et les politiques de santé devront s'adapter. Devant cette médecine prédictive, maintes questions sociales et éthiques se poseront, tout citoyen n'étant plus bien portant a priori, mais plutôt un malade qui s'ignore – pour reprendre la formule de Jules Romains dans Knock. Ni malade ni en bonne santé, chacun(e) sera contraint(e) de s'appréhender dans une logique probabiliste. Et bientôt,

à l'aide des nouvelles techniques développées en 2012 en laboratoire (nommées «Crispr»), les «chirurgiens du gène» pourront simplement corriger ces défauts génétiques à la source de ces pathologies.

Ce sont toutes ces transformations et leurs implications, ces promesses et les attentes parfois irréalistes qu'elles portent, ces enjeux devant une composante humaine cruciale pour chacun, la santé, que cette collection de six livrets veut explorer, à travers des interviews des spécialistes internationalement reconnus.

Introduction du livre

ADN L'acide désoxyribonucléique, abrégé ADN, est une longue molécule présente dans les noyaux des cellules de tous les êtres vivants. Elle est composée, comme un collier, d'une séquence d'éléments appelés « bases », qui sont au nombre de quatre – adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et thymine (T) – et sont toujours appariées pour former la fameuse double hélice dont la structure a été découverte en 1953 par le biochimiste américain James Watson et le biologiste britannique Francis Crick. L'ADN contient l'information génétique d'un organisme, et permet le développement de ce dernier, son fonctionnement ainsi que sa reproduction.

Séquençage (de l'ADN) Le séquençage de l'ADN est une démarche visant, à l'aide de technologies biomoléculaires, à identifier et présenter, sous la forme d'une séquence de lettres, les millions de «bases», unités constitutives de l'ADN, qui sont au nombre de 4 : adénine (A), cytosine (C), quanine (G) et thymine (T).

Blockbuster (médicament) Médicament dont le pic de chiffre d'affaires annuel, à un moment au cours de sa durée de vie, dépasse le milliard de dollars américains. Généralement, ce produit correspond à un traitement très innovant.

«On assiste réellement à une révolution dans le traitement de cette maladie. Auparavant, un cancer métastasé menait le plus souvent à la mort. Auiourd'hui, dans de nombreux cas, grâce à la médecine personnalisée, on peut prolonger la vie durant des années, et peut-être quérir de ce type de cancer. » Ces mots, prononcés à l'automne 2015 dans une interview au quotidien suisse Le Temps¹, sont ceux de Séverin Schwan, directeur exécutif de Roche. Voilà une perspective aux fondements autant scientifiques et pharmacologiques qu'économiques, affirmée on ne peut plus clairement par l'une des entreprises pharmaceutiques qui, après reconversion partielle, est devenue l'une des plus en pointe dans le domaine de la médecine de précision, aussi dite médecine personnalisée. N'est-ce pas aussi une vision qui résonne un peu (trop?) comme une promesse, à l'heure où brille cette médecine parfois considérée comme inédite mais qui reste avant tout basée sur la confluence récente des recherches de pointe en biologie cellulaire, des développements fulgurants dans les technologies des sciences de la vie (le séquençage d'ADN notamment) et - c'est vrai - des efforts renouvelés que seule peut assurer l'industrie pharmaceutique, en mal de nouveaux blockbusters?

In Bienvenue dans l'ère de la médecine personnalisée, Willy Boder. Le Temps, 21 septembre 2015 La recherche clinique est évidemment au premier rang pour éprouver cette révolution annoncée. Que ce soit d'abord, principalement et très concrètement, dans le domaine de l'oncologie, où moult nouveaux médicaments permettant des traitements plus personnalisés apparaissent effectivement depuis une décennie. « Dans le domaine des neurosciences cliniques aussi, des connaissances beaucoup plus fines des processus biochimiques et physiologiques impliqués dans certaines pathologies neurologiques ont ouvert des voies thérapeutiques plus ciblées », avance Patrice Lalive, responsable de l'Unité de neuro-immunologie et des maladies neuromusculaires aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). De manière générale, ces premiers succès dans des champs bien définis doivent encourager « des recherches qui vont permettre, dans maints autres aspects de la santé au-delà de l'oncologie, une meilleure évaluation des risques de maladies, une compréhension accrue des mécanismes pathologiques et la prédiction d'une thérapie optimale, pour étendre encore les bienfaits de la médecine de précision», souhaite dans le New England Journal of Medicine² Francis Collins, directeur des Instituts nationaux américains de la santé (NIH), en présentant la

A New Initiative on Precision Medicine, Francis S. Collins, N Engl J Med 2015; 372:793-795, February 26, 2015. DOI: 10.1056/ NEJMp1500523

«Dans le domaine des neurosciences cliniques, des connaissances beaucoup plus fines des processus biochimiques et physiologiques impliqués dans certaines pathologies neurologiques ont ouvert des voies thérapeutiques plus ciblées.» Polymorphisme (ou variant, ou mutation) On appelle polymorphisme (des mots grecs poly (plusieurs) et morphê (forme)) les formes alternatives d'une même base génétique ou d'un même gène. Ce phénomène résulte de mutations génétiques. Les polymorphismes expliquent la diversité génique observée dans la population, et répondent parfois à un besoin d'adaptation de l'organisme à un environnement donné. Par exemple, la variété des groupes sanguins (A, B, AB, O) comme les motifs variables sur le pelage des félins sont dus à des polymorphismes.

Gène Le gène est une portion d'ADN qui contient l'information nécessaire à la production d'une protéine, et qui détermine ainsi un caractère ou une fonction particulière dans la cellule ou dans l'organisme. C'est une unité d'hérédité du caractère dont il assure la transmission. L'homme possède entre 20000 et 23000 gènes.

Génome Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme, codé dans son ADN, lui-même réparti dans un ou plusieurs chromosomes selon les espèces (par exemple 1 chromosome chez les bactéries, 23 paires de chromosomes chez l'homme). Il contient à la fois les gènes, donc les parties codantes pour des protéines, mais aussi les parties non codantes, autrefois connues sous l'ensemble «ADN poubelle», qui sont beaucoup moins bien caractérisées mais qui jouent notamment un rôle important dans la régulation des gènes. La génomique est la science qui étudie le génome.

Precision Medicine Initiative voulue par le président Barack Obama.

Pour bien ancrer ce changement de paradigme dans la réalité. l'autorité américaine de validation des médicaments (la Food and Drug Administration. FDA), dans son rapport intitulé *Paving the way for* personalized medicine³ (trad.: Ouvrir la voie à la médecine personnalisée), cite l'exemple de la mucoviscidose. Cette maladie héréditaire provoque l'accumulation de mucus dans les voies respiratoires et digestives et aboutit à une insuffisance respiratoire généralement létale. Elle est due à l'apparition d'une mutation sur un gène précis du génome, nommé CFTR; il existe plus de 1900 mutations possibles. Or, en 2012, la FDA a validé un nouveau traitement touchant précisément une de ces mutations (G551D), responsable de 4 % des cas de mucoviscidose. Selon la FDA, ce nouveau médicament, nommé Kalvdeco™, est sans précédent à plus d'un titre.

Tout d'abord, les scientifiques qui l'on mis au point ont bénéficié de découvertes au niveau moléculaire quant à la dysfonction de certaines protéines en jeu dans la maladie, et ont pu développer une intervention pharmacologique pour y pallier, après avoir également développé un test génétique permettant

3 https://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/ SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf d'identifier les patients les plus à mêmes de répondre à ce traitement. Autrement dit, grâce aux techniques génétiques, ils ont attaqué la cause de l'affection plutôt que visé ses symptômes, comme cela était le cas jusqu'alors. Ensuite, le développement du Kalydeco n'a été rendu possible que par une collaboration étroite entre une fondation dédiée à la lutte contre la mucoviscidose (la Cystic Fibrosis Foundation) et l'entreprise Vertex Pharmaceuticals. La première entité a permis de réunir les patients en assez grand nombre pour, grâce aux efforts de la seconde, tester une molécule prometteuse. Enfin, selon elle, la FDA a approuvé ce nouveau médicament en un temps record, tant les intérêts de toutes les parties avaient été volontairement alignés, quand bien même cette forme de mucoviscidose est très rare. Depuis lors, l'agence américaine dit avoir approuvé plusieurs dizaines de «thérapies ciblées» similaires, principalement des traitements contre le cancer, pour des patients dont les tumeurs ayant des caractéristiques génétiques spécifiques peuvent être identifiées par des tests idoines, inédits eux aussi. Et plusieurs centaines d'autres molécules expérimentales seraient désormais listées comme «candidates cliniques». «Il est tentant de dire que nous nous trouvons à un point d'inflexion dans l'accélération du traitement du cancer avec des thérapies ciblées, alors que jusqu'à récemment, les analyses génétiques n'étaient que rétrospectives, chronophages et très coûteuses », résumait déjà en 2013 John Mendelsohn, oncologue reconnu à l'Université du Texas, dans un numéro spécial du *Journal of Clinical Oncology*⁴ (JCO).

Aujourd'hui encore, cette avancée autour du Kalydeco illustre parfaitement les potentialités de la recherche clinique et pharmacologique en médecine personnalisée. La principale est qu'elle tire à merveille profit des immenses progrès effectués en génétique ces dernières années, qui permettent de relier mutations génétiques, expression des gènes défectueux dans le génome et correction thérapeutique possible. D'ailleurs, toujours d'après la FDA, environ un tiers des nouveaux médicaments validés sur l'ensemble depuis 2011 l'ont été sur la base de données génétiques ou moléculaires caractérisant l'efficacité de la substance active, sa sécurité ou sa pharmacocinétique, autrement dit ce qu'elle devient lors de son absorption par l'organisme. Un autre rapport, du Tufts Center for the Study of Drug Development⁵, notait en 2010 déjà que plus de 90 % des compagnies pharmaceutiques utilisaient une ou plusieurs cibles dérivées

Personalizing oncology: perspectives and prospects. John Mendelsohn, J Clin Oncol. 2013 May 20;31(15):1904-11. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3605.

⁵ Rapport sur http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/ pr_ir_nov-dec_2010

Biomarqueur Un biomarqueur est une molécule (enzyme, hormone, métabolite...), voire un type de cellule, dont la présence ou la concentration anormale dans le sang ou les urines signale un statut physiologique particulier ou la présence d'une maladie.

de la génétique dans leur programme de développement de médicaments. «C'est dire l'importance qu'a pris l'analyse du génome dans ce domaine, au carrefour de la science et de l'économie », ne cesse de souligner Jacques Fellay, chef de l'Unité de médecine de précision au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) à Lausanne, professeur de génomique à l'École polytechnique fédérale de Lausanne et codirecteur sur le Campus Biotech à Genève du *Health 2030 Genome Cancer center*, la première plate-forme de séquençage de l'ADN à haut débit de Suisse, appelée à devenir l'une des plus importantes en Europe en termes de capacités, selon l'Université de Genève⁶.

Cet enthousiasme largement partagé dans la communauté scientifique doit être tempéré par la nécessité, d'abord, de relever plusieurs défis. Le premier est de ne pas restreindre les recherches à ce que le philosophe des sciences Xavier Guchet appelle une «médecine des biomarqueurs», ces molécules trouvées dans le sang, les fluides ou les tissus qui signalent un processus normal ou pathologique et qui peuvent être autant de tests diagnostiques ou de cibles pour de nouveaux médicaments. Il s'agit en effet toujours d'abord d'établir un lien de

⁶ https://www.unige.ch/communication/communiques/2017/ cdp100517/

causalité aussi étroit que possible entre ces biomarqueurs et une (absence de) maladie, lien qui va au-delà de leur simple corrélation, puis de mettre au point des tests directement liés à ces biomarqueurs, tests devant être efficaces et fiables. Et. même dans l'hypothèse où ce champ se développerait à l'envi, «ce paradigme de la médecine personnalisée – prétendre soigner les patients uniquement selon leur profil génétique ou des indications moléculaires données – est challengé par le besoin d'effectuer des dépistages moléculaires très larges en utilisant des techniques validées dans des laboratoires certifiés, mais tout ceci avec des ressources en temps et en argent qui ne soient pas prohibitives», recadre Stefan Sleijfer, dans la même édition du ICO.

Ce d'autant plus que la production de quantités énormes de données – génétiques d'abord, mais aussi de toutes autres natures concernant le fonctionnement du corps humain – quasi routinière lors d'examens prospectifs va rendre les tâches d'analyses extrêmement complexes. «Historiquement, le développement de la médecine des biomarqueurs a toujours commencé par une découverte de base, suivie d'une confirmation biologique de la cible, et culminé dans le test d'un médicament, expliquent José Baselga et ses collègues du Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York, dans un

survol de références publié en février 2017 dans la revue Cell7. Malgré les succès de cette façon de faire jusque-là, elle n'est, pour des guestions de temps, pas pratique» devant le déluge d'informations fournies par les nouvelles technologies. Des données qui concernent qui plus est souvent des groupes de patients similaires restreints et très éclatés de par le monde. C'est là qu'interviennent alors des systèmes d'intelligence artificielle, permettant de se plonger rapidement dans une ou plusieurs bases de données pour relier des cas, et tirer des conclusions pertinentes selon une méthodologie qui prendrait aux humains une éternité. Un seul exemple récent? Un algorithme de « machine learning » développé en 2017 en Angleterre par des chercheurs de la Warwick's School of Engineering permettrait de prédire avec 99 % d'efficacité, sur la base d'une poignée de cas ou simulations de références seulement, si une molécule médicamenteuse candidate va bien se lier à la protéine-cible souhaitée⁸.

Cette effervescence scientifico-technologique implique parfois que «la validation clinique d'une cible thérapeutique survienne avant que tous les

Machine learning unifies the modeling of materials and molecules. Albert Bartok et al. Science Advances 13 Dec 2017: Vol. 3, no. 12, e1701816. DOI: 10.1126/sciadv.1701816

⁷ Implementing Genome-Driven Oncology. José Baselga et al. Cell. 2017 Feb 9;168(4):584-599. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.015. http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(16)31729-9

Histologie Domaine spécialisé de la médecine ou de la biologie qui a pour objet l'étude la structure des tissus des êtres vivants.

mécanismes biologiques fonctionnels ne soient décryptés », poursuit José Baselga. Avec pour conséguence collatérale de chambouler les essais cliniques traditionnels mis sur pied par l'industrie pharmaceutique. Si l'on se focalise sur l'oncologie, les avancées ont été telles que, selon le spécialiste, «les caractérisations génomiques détaillées des tumeurs sont en train d'induire la définition d'une nouvelle taxonomie des cancers chez l'homme, qui complémentera l'actuelle classification basée sur l'histologie », soit l'étude des seuls tissus. Autrement dit, explique Pierre-Yves Dietrich, chef du Département d'oncologie des HUG, «au lieu de regrouper les malades par type de cancer (sein, poumons, prostate, etc.), on va les considérer en fonction du profil génétique de leur tumeur, indépendamment de l'organe que celle-ci affecte». Une personne souffrant d'un cancer du sein et une autre atteinte d'une tumeur aux poumons pourraient ainsi recevoir un médicament identique, alors que leurs traitements oncologiques respectifs auraient jusque-là été très différents. « Des essais cliniques basés sur des considérations purement génétiques, dessinés pour évaluer des hypothèses issues des laboratoires, peuvent aussi permettre d'identifier des cibles nouvelles qui n'ont pas encore été examinées en détail biologiquement, reprend José Baselga. Ce qui peut accélérer la mise au point de médicaments inédits!»

Evidence based medicine La médecine fondée sur les (niveaux de) preuves (Evidence based medicine, EBM) est un concept apparu dans les années 1980. Il s'agit d'une démarche consistant à intégrer, lors de la prise de décision médicale, les données les plus actuelles de la science issues de la recherche, l'expérience du praticien mais aussi les besoins et la demande du patient. L'EBM est ainsi un moyen d'harmoniser les pratiques autour du meilleur niveau de preuve démontré dans un domaine précis.

Mutagène Se dit, en biologie, d'un agent susceptible de modifier le génome, donc l'ADN, d'un organisme vivant, créant ainsi des mutations génétiques parfois responsables d'anomalies. Ces agents sont le plus souvent des composés chimiques ou des radiations.

Épigénome et épigénétique L'épigénétique est la science qui étudie l'épigénome. L'épigénome caractérise toutes les modifications des caractères héréditaires qui ne sont pas dues directement à des altérations de la séquence d'ADN elle-même, mais peuvent tout de même être transmises lors des divisions cellulaires. L'épigénétique, au sujet de laquelle les recherches sont très récentes, correspond ainsi à l'ensemble des modulations de l'expression des gènes qui sont dues à notre comportement, à notre nourriture.

La méthodologie scientifico-médicale elle-même s'en trouve chamboulée. En effet, les très larges et robustes statistiques liés à de grands nombres de patients, qui constituaient l'un des socles de la «médecine basée sur les preuves» (ou evidence based medicine), ne sont souvent plus réalisables. Dès lors, chez les cliniciens aussi on assume le côté largement empirique de la démarche. «C'est pourquoi il s'agira de récupérer un maximum d'informations pertinentes à partir de chaque patient, et surtout ensuite de mettre celles-ci en réseau», conclut José Baselga. De quoi, là aussi, remodeler les travaux de l'industrie pharmaceutique autant que la recherche clinique dans son entier.

À ces défis s'en ajoutent d'autres: quelles stratégies thérapeutiques seront-elles les plus efficaces sur le long terme si l'on tient compte de l'hétérogénéité des tumeurs, de leur caractère mutagène ou du fait qu'elles acquièrent des résistances aux médicaments? Quel poids donner à la caractérisation des éléments purement génétiques déterminant un cancer, en regard de ceux qui dépassent l'ADN (comme les indications épigénétiques, partiellement dues aux effets de l'environnement sur l'expression du génome)? Et comment inscrire dans la clinique les technologies d'analyses qui y sont liées? Enfin, comment adapter l'évaluation de l'efficacité de médicaments proposés par l'industrie pharma-

ceutique, nouveaux ou anciens car ressortis des étagères après des premiers essais infructueux, ainsi que leur prise en charge économique?

Teintée d'une myriade de promesses thérapeutiques, dont pour certaines la concrétisation s'est déjà avérée, c'est à toutes ces questions encadrant les réalités quotidiennes de la quête d'une santé améliorée pour chacun que doit répondre la recherche clinique en médecine de précision, à travers tous ses acteurs, les scientifiques et les patients, l'industrie pharmaceutique, et les autorités de régulation.





OLIVIER DESSIBOURG (àgauche)

Olivier Dessibourg est journaliste scientifique. Responsable de la rubrique Sciences&Environnement au quotidien suisse Le Temps pendant 12 ans, il écrit aujourd'hui pour divers médias (Le Temps, Le Monde, New Scientist, La Recherche). Physicien et enseignant de formation, passionné de photographie, il donne des cours de journalisme scientifique dans diverses hautes écoles de Suisse. Lauréat de plusieurs prix de journalisme scientifique, il est président de l'Association suisse du journalisme scientifique (www.science-journalisme), et délégué suisse à la Fédération mondiale de journalisme scientifique.

Voir ses publications sur www.olivierdessibourg.ch

PIERRE-YVES DIETRICH (àdroite)

Pierre-Yves Dietrich est médecin-chef du Département d'oncologie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et professeur ordinaire à la Faculté de médecine de l'Université de Genève. Après une formation en médecine interne, en hématologie et en oncologie, ses recherches se sont orientées vers l'immunologie. En 1994, il a fondé le Laboratoire d'immunologie des tumeurs aux HUG en mettant l'accent sur l'immunologie des tumeurs cérébrales. Son groupe de recherche fournit des travaux novateurs dans ce domaine, ouvrant la voie au développement clinique des vaccins thérapeutiques et à la thérapie par cellules T pour les patients souffrant de ces affections tumorales. Depuis plus de 30 ans, il est actif à la fois en tant que clinicien et chercheur, promouvant les interactions entre biologistes et médecins pour bâtir une médecine translationnelle. Il joue maintenant un rôle clé dans la conception d'un concept lémanique de soins et de recherche sur le cancer.





Jacques Fellay est médecin-chercheur, expert en génomique et en infectiologie, avec un intérêt marqué pour la santé personnalisée. Il a obtenu son diplôme de médecin à Lausanne en 2000, puis un doctorat en médecine à l'Université de Lausanne et un doctorat en sciences à l'Université d'Utrecht. Après une formation clinique en maladies infectieuses, il a passé 4 ans à l'Université de Duke (États-Unis). À son retour en Suisse en 2011, il a rejoint la Faculté des sciences de la vie de l'EPFL, où il dirige un groupe de recherche. Il est par ailleurs depuis 2017 directeur de l'Unité de médecine de précision du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) à Lausanne et co-directeur du Centre de Génomique Health2030 à Genève. Sa recherche a pour objectif de comprendre comment les variations du génome influencent les infections et l'immunité. Couplant décryptage du génome et analyses bioinformatiques, il a notamment mis en lumière certains polymorphismes qui contribuent à la variabilité de nos réponses aux infections par le VIH et le virus de l'hépatite C. Il a reçu le prix Latsis national en 2012 pour son travail à la croisée des génomes humains et viraux.

PATRICE LALIVE (à droite)

Patrice Lalive est professeur associé au Département des neurosciences cliniques à l'Université de Genève et au Service de neurologie des hôpitaux universitaires de Genève (HUG). Il obtient son doctorat en médecine en 1999 à Genève, puis une spécialisation FMH en neurologie en 2003. Entre 2002 et 2005, il effectue deux séjours post-doctoraux, à l'Université de Zurich, où il travaille sur l'encéphalite auto-immune expérimentale, modèle animal de la sclérose en plaques (SEP), puis à l'Université de San Francisco (Californie), où il se concentre sur les biomarqueurs cliniques de la maladie. De retour à Genève, il rejoint le service de neurologie des HUG. Il est nommé professeur assistant au Département des neurosciences cliniques en 2014, puis professeur associé en octobre 2017. Il a une affiliation secondaire au Département de pathologie et immunologie. Sur le plan clinique, il est responsable aux HUG, depuis 2013, de l'Unité de neuroimmunologie et des maladies neuromusculaires. Membre de l'European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis et vice-président du Conseil scientifique de la Société suisse de la SEP, ses recherches portent sur de nouvelles molécules aux capacités immunomodulatrices et neuroprotectrices, ainsi que les biomarqueurs.

Identifier les bonnes cibles thérapeutiques

Pharmacologie La pharmacologie étudie les mécanismes d'interaction entre un principe actif et l'organisme qui l'a absorbé, de façon à pouvoir ensuite utiliser ces résultats à des fins thérapeutiques, comme viser l'élaboration ou l'amélioration d'un médicament.

La médecine personnalisée, ou de précision, est en pleine expansion, quand bien même des voix affirment qu'elle ne constitue rien de vraiment nouveau, tant les soins à une personne ont toujours été très spécifiques. Du point de vue des recherches fondamentales autant que pharmacologiques, quels sont les jalons importants qui ont permis son avènement, surtout dans le domaine de l'oncologie?

Deux avancées technologiques Jacques Fellav récentes jouent un rôle crucial dans l'essor actuel de la médecine de précision: d'une part la démocratisation du séquençage du code génétique humain, le génome, de l'autre l'arrivée du Big Data dans le monde biomédical. c'est-à-dire l'accès à des données massives qui peuvent aider à mieux comprendre l'individu et sa maladie. Prenons l'exemple des caractéristiques génétiques d'une tumeur cancéreuse. En utilisant une métaphore marine, on n'ira plus, comme auparavant, «à la pêche à la ligne», avec des coups de sonde extrêmement précis, à la recherche d'une mutation connue pour être importante dans l'apparition d'un cancer; on utilisera au contraire un très large filet, couvrant tout le fond de l'océan. Toutes les mutations génétiques présentes dans la tumeur du patient sont ainsi détectées et comparées au génome dont Récepteurs cellulaires Les récepteurs cellulaires sont des protéines, présentes sur les différentes membranes constituant la cellule ou ses éléments internes (comme le noyau). Elles ont pour tâche de détecter des molécules spécifiques (hormones, facteurs de croissances, neurotransmetteurs) et de se lier à elles, ce qui déclenche alors une cascade de réactions biochimiques qui modulent les fonctions de la cellule.

cette même personne hérite à la naissance. Les différences détectées peuvent, dans certains cas, donner des pistes pour orienter le traitement et le suivi de la maladie. Scientifiquement, c'est un travail beaucoup plus satisfaisant que de se fier à une seule lueur pour suivre une piste médicale possible, mais sans pouvoir observer l'entier de la scène.

Pour le dire avec les mots de Pierre-Yves Dietrich l'oncologue, vouloir procéder à des traitements aussi ciblés que possible ne semble a priori pas nouveau. En 1973, des chercheurs du Roswell Park Memorial Institute ont publié la première étude suggérant que des changements génétiques spécifiques dans les tumeurs pouvaient avoir un impact sur l'approche clinique de patients ayant le cancer⁹; c'est donc une démarche vieille de 50 ans que d'orienter un traitement en fonction des caractéristiques d'une tumeur. Cela se pratique par exemple depuis des décennies en analysant les récepteurs cellulaires hormonaux dans les cas de cancer du sein ou de la prostate. Cela a naturellement glissé vers la médecine dite « de précision » que l'on

⁹ Prognosis of Acute Myeloblastic Leukemia: Chromosomal Correlation. Masaharu Sakurai and Avery A. Sandberg, Blood 41: 93-104 (1973); http://www.bloodjournal.org/content/41/1/93

connaît aujourd'hui. Or, le principal moteur de cette évolution est l'apparition des techniques de séquençage, qui ont rendu disponible l'acquisition de l'exhaustivité des données mentionnées plus haut. Si jadis il fallait 5 à 10 ans et trois milliards de dollars pour achever le séquençage d'un génome humain, il suffit aujourd'hui d'une semaine et quelques milliers de dollars pour y parvenir. Cela ouvre d'immenses perspectives! En parallèle, les études en biologie cellulaire nous ont expliqué que les anomalies génétiques sont responsables du développement de la maladie.

C'est un aspect important: d'aucuns peuvent penser à tort que le génome d'une personne, que lui lèguent ses parents, est immuable durant toute sa vie, qui plus si l'on compare entre elles les cellules de son propre corps, au nombre de plusieurs milliards. Or, en oncologie, c'est précisément là que tout se joue...

Jacques Fellay Un cancer résulte, par définition, de l'altération d'un génome. Le point de naissance d'une tumeur, c'est l'apparition d'une ou plusieurs mutations dans le génome dit « constitutionnel », soit le code génétique que contient chacune des cellules de notre corps dès notre conception. Ces mutations

«Un cancer résulte, par définition, de l'altération d'un génome. Le point de naissance d'une tumeur, c'est l'apparition d'une ou plusieurs mutations dans le génome dit «constitutionnel», soit le code génétique que contient chacune des cellules de notre corps dès notre conception.»

Driver mutation Mutation génétique ayant pour conséquence de promouvoir sélectivement une aberration de fonctionnement du gène muté, avec des effets potentiellement cancéreux.

Gène actionnable Est dit «actionnable» un gène dont on sait qu'il répond potentiellement à une action thérapeutique contre son activité (possiblement défaillante).

peuvent rendre immortelles les cellules qui les abritent; celles-ci vont ensuite se multiplier, en colportant ces mutations, jusqu'à former une masse tumorale. Au final, le génome des cellules cancéreuses est donc légèrement différent du génome constitutionnel.

Pierre-Yves Dietrich Tout l'enjeu a ensuite consisté à déterminer à quel point cet élément déclencheur (ou driver mutation) est en ieu dans le processus de cancérisation. Or, les cliniciens se sont dit que si, simultanément à ce questionnement, ils étaient capables d'agir sur ce déclencheur, il serait peut-être possible d'observer un effet antitumoral. Enfin, presqu'au même moment, justement, la recherche pharmacologique a fait des premières découvertes en ce sens, en montrant que certains gènes portant une mutation sont «actionnables», autrement dit qu'une molécule médicamenteuse peut influencer leurs conséquences. Au final, ce sont ces trois champs de progrès: les développements des technologies de séquencage, les avancées en biologie moléculaire et les percées permises par les investissements d'entreprises pharmaceutiques, qui ont fait s'ouvrir presque d'un seul coup les portes de ce nouveau domaine appelé médecine génomique, personnalisée, ou de précision.

Qu'est-ce qui explique l'apparition de ces mutations génétiques?

Jacques Fellay Une bonne partie est due au hasard. Un débat fait actuellement rage pour savoir si cette partie est majoritaire, ou si les mécanismes de mutations sont à chercher ailleurs. Dans certains cas, la cause des mutations est claire, lorsqu'elles sont induites par des toxiques extérieurs: les rayons ultraviolets pour les mélanomes, le tabac pour les cancers des poumons, etc. Il faut bien se rappeler que, malgré tout, l'ADN lové dans nos cellules et qui constitue le génome reste du matériel biologique, qui doit être copié et reproduit à maintes reprises durant la vie; des possibilités d'erreurs existent dans ces reproductions.

Pierre-Yves Dietrich Les mutations dont parle Jacques Fellay se déroulent dans la cellule tumorale. Il est important de préciser que certaines mutations peuvent être présentes dans l'ensemble des cellules normales, transmises entre générations et présentes à la naissance; on parle alors de mutations constitutionnelles. Ces mutations peuvent prédisposer un individu à l'émergence d'un certain nombre de cancers, sans que cela soit une évidence absolue et inéluctable. Même si la personne est

«L'ADN lové dans nos cellules et qui constitue le génome reste du matériel biologique, qui doit être copié et reproduit à maintes reprises durant la vie; des possibilités d'erreurs existent dans ces reproductions.» Anticorps Les anticorps sont des protéines indispensables au système immunitaire, capables de reconnaître des substances étrangères dans l'organisme (détectées sous forme d'antigènes), et de déclencher la réponse immunitaire. Il en existe plusieurs milliards dans le corps humain. Ainsi, virus, bactéries, venins ou cellules cancéreuses peuvent être neutralisés par des anticorps lorsqu'ils circulent dans le sang..

en santé, le risque de survenue d'une maladie est plus ou moins augmenté: le processus cancéreux, avec notamment la multiplication incontrôlée des cellules tumorales, peut démarrer avec plus ou moins de probabilité. Cette notion de « prédisposition » est ainsi centrale: c'est elle qui explique qu'il y a davantage de cas de cancers dans certaines familles que dans d'autres. Une série d'analyses, réalisées la plupart du temps à partir de prises de sang, peut alors être menée en fonction de l'historique familial, pour orienter la recherche vers ces gènes de prédisposition à des pathologies, qui peuvent être des cancers mais aussi d'autres affections.

Ces gènes de prédisposition constituent ce que l'on appelle des «biomarqueurs », un terme ubiquitaire lorsque l'on parle de pharmacologie en médecine personnalisée. Que recouvre ce terme?

Jacques Fellay C'est un terme peu spécifique qui permet de décrire tout élément mesurable par un test biologique. Les biomarqueurs peuvent être des variations génétiques, des protéines, des anticorps, etc. présents dans n'importe quel fluide ou tissu. Autrement dit, ce sont autant des composants de la cellule biologique que des éléments produits par elle.

Puce à ADN Les « puces à ADN » standard permettent d'identifier des polymorphismes ou de visualiser les niveaux d'expression des gènes dans une cellule. Elles se composent la plupart du temps d'un substrat (de verre, silicium, plastique, etc.), comportant des milliers de cases. Dans chaque case est « collé » un brin d'ADN simple contenant un gène précis et connu. On dépose alors sur le substrat entier des bribes d'ADN simple issus d'une cellule dont on veut lire le contenu génétique exprimé, après les avoir marqués avec une molécule fluorescente. Ces bribes s'apparient alors aux brins du substrat. Ce qui permet au final d'identifier, en les visualisant grâce à la fluorescence, quels gènes ont été exprimés dans la cellule à étudier (saine, tumorale, etc...).

Antigènes Les antigènes sont des macromolécules naturelles ou synthétiques qui, une fois reconnues par les anticorps d'un organisme, permettent de déclencher chez lui une réponse immunitaire.

Ils permettent notamment de repérer les maladies, de poser des diagnostics, de pronostiquer le résultat d'un traitement voire de prédire l'apparition d'affections. Et ils jouent en effet un rôle central dans le développement de la médecine personnalisée, en permettant de quantifier les processus biologiques individuels.

Dans le domaine des sciences neu-Patrice Lalive rologiques qui est le mien, les biomarqueurs jouent également un rôle prépondérant. Au contraire de l'oncologie, nous n'utilisons encore que peu l'approche génétique, sauf pour le diagnostic. Certaines affections peuvent effectivement être reliées à la présence de gènes mutés mais, peu d'entre eux étant actionnables, nous ne nous reposons encore que très partiellement sur cette démarche pour proposer des décisions thérapeutiques. Nous nous intéressons davantage aux protéines produites par les gènes, pour axer le diagnostic et la prise en charge, puis déterminer les traitements appropriés. À nouveau, des avancées technologiques ont permis de faire entrer ce domaine dans l'ère de la médecine de précision: la miniaturisation et le perfectionnement constant des puces à ADN et à protéines ont par exemple rendu possible la découverte d'antigènes inédits. Les antigènes sont des macromolécules naturelles ou synthétiques qui, une fois reconnues par les anticorps d'un organisme, permettent de déclencher chez lui une réponse immunitaire. D'autres techniques plus ou moins récentes, comme l'immunofluorescence (qui permet de révéler des molécules à l'aide d'un marquage fluorescent repérable au microscope) ou la cytométrie en flux (qui permet de faire défiler des molécules ou cellules à grande vitesse dans le faisceau d'un laser pour les dénombrer et les caractériser), ont favorisé la recherche et la découverte d'anticorps précis, améliorant significativement notre capacité diagnostique et thérapeutique ciblée.

La présence d'un biomarqueur donné est-elle inévitablement signe d'une maladie? Au-delà de la seule corrélation, ne s'agit-il pas d'abord, comme souvent en sciences, de démontrer plutôt un lien de causalité entre ce biomarqueur et la pathologie?

Patrice Lalive Oui, et c'est là un point extrêmement important, qui rend tout ce domaine hautement complexe. Un biomarqueur peut autant être l'un des éléments causals menant à une maladie et permettant son diagnostic, que simplement un signe qui accompagne la présence d'une affection pathologique, mais

"Diverses techniques ont favorisé la recherche et la découverte d'anticorps précis, améliorant significativement notre capacité diagnostique et thérapeutique ciblée." Pathogénique Se dit d'un processus provoquant une maladie.

sans autre effet particulier. Un exemple est le cas de la neuromyélite optique, une maladie rare mais grave du système nerveux central qui touche préférentiellement la moelle épinière et les nerfs optiques. Jusqu'à récemment, cette maladie était considérée comme une forme atypique de sclérose en plaques difficilement traitable et associée à un handicap progressif irréversible. Or, en 2005, un anticorps se fixant par erreur sur des protéines cérébrales particulières, les aquaporines-4, a été découvert chez 75 % des malades concernés 10. Les aquaporines-4 sont des protéines intégrées dans les membranes de cellules cérébrales appelées astrocytes, et qui correspondent à des «pores» perméables aux molécules d'eau. On est donc en présence d'une maladie auto-immune qui, grâce à la découverte de cet anticorps, se différencie clairement de la sclérose en plaques. Dans ce cas, l'anticorps qui sert pour le diagnostic est aussi pathogénique. Si l'on parvient à l'attaquer pharmacologiquement, on inhibe la progression de la maladie, sans toutefois s'en débarrasser. Cette découverte, citée comme

IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. J Exp Med. 2005 Aug 15;202(4):473-7. Epub 2005 Aug 8

un exemple parmi de nombreux autres, a permis de définir de nouvelles approches thérapeutiques qui permettent actuellement d'obtenir un bien meilleur pronostic, voire dans certains cas une stabilisation de la maladie. Tout cela pour dire que le rôle d'un biomarqueur protéique peut avoir une utilité multiple dans le contexte de médecine de précision. Son rôle doit tout d'abord être précisément décrit scientifiquement, puis validé lors d'essais précliniques et cliniques. Il pourra servir à l'établissement d'un diagnostic précis, à prédire par exemple une réponse favorable à un médicament, voire - c'est aussi utile - anticiper que le patient ne va pas répondre à un traitement. Il pourra aussi être utilisé dans l'évaluation du risque d'effets secondaires et permettre de sélectionner certaines thérapies en conséquence. Dans ce sens. la découverte de nouveaux biomarqueurs protéiques (et pas uniquement génomiques) a aussi un rôle indéniable à jouer dans la personnalisation de la médecine.

Jacques Fellay La situation est légèrement différente en médecine génétique. Puisque les gènes sont à la base des mécanismes se déroulant dans notre organisme et que les variations génétiques constitutionnelles sont présentes dans chaque cellule, il est plus facile «Le biomarqueur pourra servir à l'établissement d'un diagnostic précis, à prédire par exemple une réponse favorable à un médicament, voire – c'est aussi utile – anticiper que le patient ne va pas répondre à un traitement.» **Transcriptome** Le transcriptome est l'ensemble de toutes les molécules d'ARN qui sont générées au sein de la cellule à partir de la molécule d'ADN. Son analyse permet d'identifier les gènes qui sont réellement actifs, et permet le repérage de certaines affections génétiques.

Protéome Le protéome est le nom attribué à l'ensemble des protéines qui sont synthétisées au sein d'une cellule par les gènes codants. C'est par le biais de ces protéines que la cellule contrôle son fonctionnement. Le protéome est d'une grande complexité, plus vaste que celle du génome, car certains gènes peuvent coder pour plusieurs protéines.

d'indiquer une réelle direction de causalité de la maladie: à partir d'un gène muté, il est théoriquement possible de reconstruire les cascades biochimiques qui mènent in fine vers la pathologie. Cela dit, cette discussion sur les biomarqueurs est très intéressante parce qu'elle permet de revenir à l'image qu'on se faisait il y a encore quelques années de la médecine de précision, une image selon laquelle l'ADN allait tout expliquer. Or, même ceux qui - comme moi - croient fermement à un futur de la médecine dans leguel la génomique va jouer un rôle très important, se rendent compte d'une chose : sans l'analyse de biomarqueurs qui décrivent d'autres « mécanismes biologiques » intermédiaires – ceux qui dépassent le seul génome mais concernent la manière dont celui-ci est transcrit (le transcriptome) ou traduit en protéines (le protéome), ou encore les influences de l'environnement sur cette transcription (l'épigénome) - nous resterons limités en terme de diagnostics précis et d'actions thérapeutiques très ciblées.

Patrice Lalive C'est une remarque très pertinente. L'image transmise au sujet de la médecine personnalisée est souvent rapportée aux récentes avancées en génomiques, importantes. Mais lorsqu'on prend l'exemple de la sclérose Genome-wide association studies (GWAS) Les études d'association génétique pangénomiques (plus connues sous l'acronyme GWAS) ont pour but d'identifier des facteurs de susceptibilité génétiques pour des maladies multifactorielles. Ces études consistent à comparer la fréquence de centaines de milliers de polymorphismes génétiques (variants) distribués sur l'ensemble des chromosomes entre un groupe de personnes atteints de la maladie à étudier et un groupe de patients témoins. Contrairement aux études d'association

en plaques, de vastes études d'association génétique (genome wide association studies) ont mis en évidence plusieurs gènes de susceptibilité à cette maladie. Mais aucun gène découvert à ce jour n'a permis d'en faciliter, de manière objective, la prise en charge thérapeutique. Nous sommes encore obligés d'aller «regarder» au niveau des protéines exprimées pour personnaliser le traitement.

Comment se déroule la recherche pour aboutir à un médicament?

C'est habituellement un proces-Jacques Fellav sus très long et minutieux, et les avancées récentes dans la compréhension du génome pourraient l'accélérer. Il est à nouveau important ici de faire une claire distinction entre deux objectifs de la recherche en génomique. Le premier, c'est de pouvoir mieux quantifier chez un patient, selon son patrimoine génétique, son risque d'être touché par certaines maladies. Pour ce faire, il n'est pas indispensable de comprendre les mécanismes fonctionnels en détail; des corrélations suffisent, pour autant qu'elles soient suffisamment fortes. Cette capacité de prédire les maladies au niveau individuel, promise depuis le début de l'ère génomique il y a plus de 20 ans, est encore passablement limitée, ce qui a entraîné bien des déceptions. Par contre, concernant le deuxième objectif de la recherche en génomique, qui est de mieux comprendre les mécanismes moléculaires pour découvrir de nouveaux médicaments ou développer des attitudes thérapeutiques différentes, les résultats sont d'ores et déjà plus convaincants. Et les progrès ont été remarquables, même s'ils sont moins visibles ou directement compréhensibles par le grand public.

Très concrètement et pour ré-Pierre-Yves Dietrich sumer tout ce qui a été abordé, avant même de développer un nouveau médicament, l'objectif est de définir des cibles dans la séquence d'événements avant lieu dans et autour de la cellule lorsque celle-ci est affectée par une pathologie. En oncologie, certaines de ces cibles peuvent être extracellulaires: on les attaque le plus souvent par des anticorps. qui viennent se fixer à la surface des cellules tumorales. On vise aussi des cibles dans la cascade biochimique interne qui se déroule de la membrane vers le noyau cellulaire, et amène donc des informations à la «centrale nucléaire » de la cellule. Les découvertes fondamentales sont la plupart du temps réalisées par les chercheurs en milieu académique.

«Avant même de développer un nouveau médicament, l'objectif est de définir des cibles dans la séquence d'événements ayant lieu dans et autour de la cellule lorsque celle-ci est affectée par une pathologie.» Immunosuppresseurs On appelle immunosuppresseurs des médicaments utilisés pour inhiber ou prévenir l'activité du système immunitaire. Ce genre de produit est utilisé pour prévenir le rejet de greffes d'organes chez les patients transplantés, ou pour traiter les maladies dites auto-immunes, à savoir des affections dans lesquelles le système immunitaire du patient se retourne contre son propre organisme.

Mais l'industrie pharmaceutique joue un rôle essentiel, puisque c'est souvent elle seule qui dispose des coûteuses et complexes technologies de screening très large ainsi que des équipes de scientifiques importantes qui permettent de déterminer si et comment un biomarqueur de cette cascade biochimique peut être ciblé par un médicament.

De la même façon, afin de dé-Patrice Lalive tailler l'exemple de la neuromyélite optique citée précédemment, il y a quelques années, le choix du traitement se faisait un peu au hasard devant l'incertitude diagnostique: on tentait d'appliquer les uns après les autres des immunosuppresseurs, autrement dit des médicaments inhibant l'activité du système immunitaire. Mais dès 2005 et la découverte de l'anticorps anti-aquaporine-4, le traitement a pu être affiné avec succès. À mon retour de mon séjour académique aux États-Unis, j'ai eu à traiter une patiente d'une vingtaine d'années qui était suivie depuis son enfance pour avoir fait pendant cette période une trentaine de poussées inflammatoires touchant le système nerveux central. Le diagnostic n'a jamais pu être posé avec certitude. Suite à la démonstration qu'elle avait bien cet anticorps spécifique de la neuromyélite optique, nous avons pu adapter son traitement et elle n'a plus fait aucune poussée durant une décennie. Elle a même pu donner naissance à un enfant. Et la recherche continue d'avancer: pour les 25 % de patients restants pour lesquels on suspecte cette maladie mais chez qui cet anticorps particulier est absent, l'identification d'un deuxième anticorps induisant la maladie est en phase de validation. De manière générale, dans la sclérose en plaques, les progrès thérapeutiques ont été très importants depuis une quinzaine d'années, également en ce qui concerne la personnalisation des traitements – et cela, peu de gens le savent. On est parti d'une absence de traitements reconnus comme efficaces contre la maladie il y a environ 20 ans, pour arriver à ce jour à une dizaine de molécules thérapeutiques différentes que I'on peut aujourd'hui proposer aux patients. Dans certains cas de maladies considérées comme sévères et évolutives, on a pu obtenir une stabilisation complète de la maladie. Dans cette maladie comme dans d'autres, la personnalisation de l'approche thérapeutique prend une dimension cruciale.

Jacques Fellay J'aimerais ajouter un élément essentiel dans cette quête. Malgré les immenses progrès dans les technologies, ces

recherches nous invitent aussi à une forme d'humilité, à un retour à l'observation de la Nature, au sens large: par exemple, tout un pan de la génomique humaine vise aujourd'hui à identifier des «super-héros» génétiques, à savoir des personnes porteuses de mutations censées conduire à des problèmes de santé importants mais qui sont résilientes et n'ont aucun symptôme, ou encore des «human knock-outs» (knock-out employé ici dans le sens «assommer» ou «éteindre» les gènes), des individus qui sont incapables d'exprimer certains gènes, sans pour autant que des conséquences cliniques ne soient décelables. Ces gens, dont le génome ne semble pas fonctionner comme celui de Monsieur ou Madame tout le monde, ont maintes choses à nous apprendre sur les liens subtils entre les gènes et la santé. On sait ainsi qu'environ 1 % des Européens ont deux copies de la délétion génétique CCR5A32 et sont alors résistants à l'infection par le virus du sida. Un autre exemple est celui de personnes avec un taux extrêmement bas de mauvais cholestérol, et par conséquent protégées contre les maladies cardiovasculaires dues à l'athérosclérose. Il s'est avéré que certaines étaient porteuses, sur leur chromosome 1, d'une mutation qui

inactive un gène nommé PCSK9¹¹. L'industrie pharmaceutique s'est emparée de cette découverte. Et en 2015, l'autorité américaine des médicaments FDA a approuvé un médicament ayant les mêmes effets positifs, mais qui est applicable à l'entier de la population et plus seulement aux patients ayant la défectuosité génétique concernée. Cet exemple montre aussi à quel point la médecine de précision peut se transformer en médecine communautaire.

En conclusion, sachant que le génome de chacun des bientôt huit milliards d'habitants sur notre planète diffère des autres d'environ quatre millions de variants, il y a encore à découvrir une quantité innombrable de potentiels leviers génétiques exploitables pour de nouvelles thérapies. Ainsi, les patients qui sont invités à partager leurs données, les scientifiques actifs dans la recherche fondamentale et l'industrie pharmaceutique qui développe ensuite les médicaments ont tous un rôle à jouer pour donner à cette entreprise une dimension vraiment solidaire et communautaire.

Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. Cohen JC et al., N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12):1264-72. DOI: 10.1056/NEJMoa054013

« Sachant que le génome de chacun des bientôt huit milliards d'habitants sur notre planète diffère des autres d'environ quatre millions de variants, il y a encore à découvrir une quantité innombrable de potentiels leviers génétiques exploitables pour de nouvelles thérapies. »

Biopsie Prélèvement d'un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen microscopique.

Revenons un peu en arrière. On connaît d'une part le caractère extrêmement variable et mutagène des tumeurs, dont les cellules sont capables de s'adapter et à résister aux traitements. D'autre part, les tumeurs sont peu homogènes, si bien que les résultats génétiques d'une biopsie peuvent dépendre directement de l'endroit où elle est pratiquée sur la tumeur... Dans Alice au Pays des Merveilles de Lewis Carroll, il v a ce moment où la ieune héroïne court après la Reine rouge, sans que le paysage autour d'elle ne change, incitant la monarque à dire à la petite fille: «Ici, il faut courir pour rester en place. Pour aller quelque part, il faudrait courir deux fois plus vite. » Il s'agit d'une métaphore pour décrire la lutte adaptative constante entre espèces qu'induit l'évolution. Mais ne pourrait-elle pas s'appliquer aussi à la lutte contre le cancer, qui plus est en médecine personnalisée?

Pierre-Yves Dietrich Vous avez mis le doigt sur les deux obstacles majeurs du développement de la médecine personnalisée, en oncologie surtout: l'hétérogénéité et l'instabilité génétiques. Dans une tumeur, qui comporte des milliards de cellules, toutes ne sont pas identiques selon les zones de la tumeur. Cela est principalement dû justement au caractère instable des cellules tumorales. Comme un caméléon, elles changent vraiment, mutent tout le temps.

Exome L'exome est le nom donné au regroupement de toutes les parties codantes (pour des protéines) dans le génome. Il s'agit de la partie du génome qui est la plus directement liée au phénotype de l'individu, c'est-à-dire ses traits observables, mais aussi à ses qualités structurelles et fonctionnelles. L'exome représente 1,2 à 1,5 % du génome humain. L'analyse de l'exome peut être déterminante lorsqu'il s'agit d'identifier les raisons d'une pathologie.

En somme, les attaquer d'un côté leur laisse le loisir de se développer de l'autre. L'exemple du cancer du poumon est très illustratif: chez les patients qui ont une mutation génétique du récepteur EGFR (ou Récepteur du facteur de croissance épidermique), nous disposons de trois à quatre médicaments. Si l'un fonctionne, le patient bénéficie de ce traitement pendant 12 à 18 mois. Mais à un moment donné, on voit que la maladie échappe à notre contrôle. que la tumeur progresse à nouveau, résiste aux médicaments. Il est parfois possible de refaire une biopsie, de réanalyser la situation, et peut-être de constater qu'un autre des médicaments est utilisable. Mais, pour reprendre votre métaphore, oui, nous courons toujours après la Reine rouge. Au final, la maladie reste instable, les cellules continuant à muter.

Dès lors, toute la démarche – et c'est la grande difficulté des traitements de précision –, consiste à être capable d'identifier, dans la lecture des exomes des patients que l'on reçoit, la ou les mutations importantes qui constituent les éléments déclencheurs principaux du processus tumoral et sur lesquels on pourrait agir, et non pas les dizaines de milliers de mutations qui sont biologiquement marginales dans le génome – comme une seule faute de frappe n'empêche pas de lire un texte.

Monogénique Une maladie est dite monogénique quand sa genèse est provoquée par une ou plusieurs mutations d'un seul gène. Selon les estimations, on en connaît aujourd'hui plus de 7000. Près d'un enfant sur 100 naît avec une telle maladie génétique inscrite dans son génome.

Les recherches récentes en biologie fondamentale ont permis des avancées cruciales dans ce sens récemment: aujourd'hui, on dispose tout de même d'un catalogue d'à peu près 400 gènes dont on sait que, s'ils portent une mutation, les impacts cellulaires vont être massifs. Il est donc désormais relativement facile de poser un diagnostic et d'agir quand une maladie est dite monogénique, soit liée à la mutation d'un seul gène, comme dans le cas du cancer du sein évoqué auparavant. Le réel défi, pour les oncologues notamment et pour tous les généticiens en général, est de déterminer quoi faire quand une action multigénique est la cause d'une pathologie, autrement dit quand c'est la combinaison de plusieurs mutations qui induit le processus cancéreux. Des mutations qui, prises séparément, seraient sans effet. Aujourd'hui, nos démarches en laboratoire sur les modèles expérimentaux ne sont pas capables de bien aborder ce problème. C'est là que la bioinformatique et le Big Data devraient être très utiles, à travers l'analyse massive de données accumulées dans le monde entier dans des situations cliniques très particulières, qui nous permettront d'identifier ces actions multigéniques et de les lier aux cancers.

C'est effectivement là un domaine Jacques Fellav où les attentes sont énormes par rapport aux applications incluant de l'intelligence artificielle (IA), car il est certain que procéder de manière hypothético-déductive, comme on l'a fait le plus souvent au cours des dernières décennies, ne nous mènera cette fois nulle part. Il nous faut changer de paradigme, sans toutefois tomber dans la «pensée magique» - qui caractérise un peu l'IA aujourd'hui. Probablement que pour exploiter les millions de dossiers médicaux extrêmement complets dont on espère disposer d'ici quelques années, il faudra des approches qui feront abstraction – dans tous les sens du terme – de l'esprit humain mais qui seront capable de déceler des relations imperceptibles autrement, comme ces interactions multiples et croisées entre mutations et évolution tumorale. Or justement, on y arrive gentiment: une étude menée par l'Institut suisse de bioinformatique (SIB), publiée à l'automne 2017¹², a montré comment des altérations dans une tumeur dépendent les unes des autres et comment ces interdépendances déter-

Conditional selection of genomic alterations dictates cancer evolution and oncogenic dependencies. Mina M. et al. Cancer Cell, online on 27 July 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.010

12

«L'analyse massive de données accumulées dans le monde entier est un domaine où les attentes sont énormes par rapport aux applications incluant de l'intelligence artificielle (IA), car il est certain que procéder de manière hypothético-déductive, comme on l'a fait le plus souvent au cours des dernières décennies, ne nous mènera cette fois nulle part. »

Tumorigénèse La tumorigenèse est le processus décrivant la séquence d'étapes débouchant sur la formation de tumeurs.

Métabolome, métabolomique Le métabolome est le nom donné à l'ensemble des métabolites qui se trouvent dans un échantillon biologique donné. Est appelé métabolite tout composé organique intermédiaire transformé par le métabolisme de l'organisme. La métabolomique est la discipline qui étudie le métabolome.

minent l'évolution du cancer simulée par ordinateur. Les chercheurs ont passé au crible les dépendances de quelque 500 de ces mutations, et fournissent un cadre théorique assez solide pour prédire leur co-occurrence et leur taux de réponse à plus de 200 molécules anticancéreuses.

On l'a vu, la génétique est l'un des moteurs de la tumorigénèse. Mais ensuite, la transcriptomique – soit l'expression de ces gènes – elle-même variable, ainsi surtout que l'épigénétique – les effets de tout l'environnement sur ces mécanismes – ne complexifient-elles pas encore la démarche thérapeutique de la médecine personnalisée?

Jacques Fellay Bien sûr qu'il existe de nombreuses autres données «-omiques» (par exemple transcriptomique, protéomique, métabolomique): on peut les mesurer, ce qui nous permettrait de devenir encore plus précis dans la caractérisation des maladies. Puisque celles-ci évoluent au cours du temps, on pourrait même répéter toutes ces analyses au quotidien, à maints endroits du corps, dans l'espoir de détecter des variations infimes qui annonceraient des changements plus notables en devenir. Tout cela pourrait être important, en fonction des pathologies et des circonstances. Cela dit, on

se trouve déià sous un déluge de données avec l'analyse des génomes. Il s'agit donc d'évaluer dans quelle mesure l'inclusion de tests supplémentaires – encore mal caractérisés pour la plupart - peut avoir un impact concret, tant il est vrai qu'on ne peut pas commencer en faisant tout, tout de suite. C'est là que les recherches fondamentale et translationnelle doivent montrer leur utilité: il faut l'avouer, on en sait encore si peu sur la réelle utilité des approches «-omigues» pour la santé; il faut aujourd'hui lancer des projets pilotes dans des populations bien caractérisées. puis identifier les situations où un passage en clinique doit être recommandé au vu du bénéfice observé. Cela prendra des années; le chemin pour y parvenir ainsi que la patience requise sont conséquents. En 2011 déià, le directeur de l'Institut américain de recherche sur le génome humain (National Human Genome Research Institute) suggérait qu'il faudrait attendre au moins 2020 pour que les avancées de la génomique commencent à être intégrées dans le système de santé 13. Le champ d'action est immense, mais le potentiel transformateur bien réel.

13 Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside, Eric Green et al., Nature. 2011 Feb 10;470(7333):204-13. DOI: 10.1038/nature09764 «Il faut l'avouer, on en sait encore si peu sur la réelle utilité des approches <-omiques > pour la santé; il faut aujourd'hui lancer des projets pilotes dans des populations bien caractérisées, puis identifier les situations où un passage en clinique doit être recommandé au vu du bénéfice observé. » **Méthylation** La méthylation de l'ADN est mécanisme épigénétique utilisé par les cellules vivantes pour réguler l'expression des gènes qu'elles contiennent. Biochimiquement parlant, la méthylation est une modification chimique de briques constitutives de l'ADN ou du support de cette double hélice (les histones), qui consiste en l'ajout d'un groupe méthyle (CH.).

Quant à l'épigénétique, c'est un terme qui a plusieurs définitions, la plus stricte englobant les modifications de l'ADN en fonction des expositions à l'environnement (nourriture, polluants ingérés, médicaments consommés, etc.), expositions qui bien sûr varient en lieu et en temps. Alors oui, bien sûr que cela ajoute de la complexité. Mais même nos plus belles représentations de ce qui se passe dans nos organismes resteront encore des simplifications massives par rapport à la réalité de la biologie. Tout l'enjeu consiste à être suffisamment intelligent, seuls ou avec l'aide de machines, pour filtrer cette complexité et en tirer du sens dans un objectif thérapeutique. On n'en est qu'aux balbutiements de ce type d'approche.

Pierre-Yves Dietrich C'est vrai. Cela dit, il existe déjà quelques exemples probants. Certains traitements oncologiques sont déjà plus ou moins prescrits en fonction du niveau de méthylation d'un gène, qui caractérise son degré d'expression. En effet, on sait que telle ou telle méthylation peut induire une résistance au médicament. Faire cette analyse est une démarche qui, dans certains cas, est déjà entrée dans notre pratique quotidienne.

CHAPITRE 2 Révolutionner les essais cliniques

Essai clinique randomisé et en double aveugle Cette méthode a pour but l'évaluation d'un traitement ou d'une substance inédite selon un protocole assurant que, d'une part, les cobayes répartis en deux groupes ne savent pas s'ils reçoivent le produit à tester ou un placebo, et que, d'autre part, les scientifiques investigateurs ignorent également lequel des deux groupes a reçu le traitement expérimental. L'objectif principal est de supprimer tout biais ou jugement sur l'issue de l'essai.

La pharmacologie se base sur la mise au point de médicaments eux-mêmes testés lors d'essais cliniques, sur des milliers de personnes parfois. Comment ce domaine précis va-t-il évoluer alors que, loin des médicaments à large spectre pouvant être prescrits à une vaste frange de la population, on évoque désormais des traitements entièrement personnalisés, ou du moins aptes à répondre à tel ou tel défaut, génétique notamment, très bien ciblé? Comment va-t-on tester et valider ces nouveaux médicaments?

Pierre-Yves Dietrich La recherche pharmaceutique vient d'entrer dans une très importante phase de transition. L'approche classique pour les essais cliniques est encore largement en viqueur, avec une phase 1, sur quelques patients seulement, visant à observer la tolérance du possible futur médicament et sa sécurité du point de vue de la santé publique. La phase 2, elle, sur quelques dizaines de malades, a pour objectif de déterminer l'efficacité thérapeutique. Quant à la phase 3, lorsqu'elle est atteinte, elle a pour but d'étudier, souvent en double aveugle et de manière randomisée, l'application du nouveau médicament à large échelle sur des milliers de patients et la stratégie pour l'intégrer dans le schéma thérapeutique en place. Et je n'évoque pas ici la phase 4, qui consiste, une fois que le produit est vraiment sur le marché, à suivre ses effets (bénéfiques ou collatéraux méconnus) sur une longue période. Cette méthodologie, qui consiste à analyser un médicament pour un cancer se développant dans un organe donné, va encore persister longtemps.

Cela dit, au fur et à mesure que l'on découvre des rouages extrêmement précis dans le fonctionnement de l'organisme, on se rend compte que certains de ces mécanismes, notamment les mutations activatrices de cancer, peuvent être impliqués dans des cancers différents.

Prenons l'exemple du récepteur HER2, qui joue un rôle dans l'une des formes les plus létales du cancer du sein. Bien des années après l'avoir découvert, on s'est aperçu qu'il était aussi impliqué dans environ 10% des cancers de l'estomac. De même, la mutation nommée BRAF constitue une mutation au rôle important dans le mélanome. Or, on dénote de plus en plus sa présence dans les leucémies également, ainsi que dans des cancers du poumon et de la thyroïde ou dans un certain nombre d'astrocytomes de l'enfant (un ensemble complexe de tumeurs cérébrales).

Dès lors, on conclut que certains médicaments développés pour le cancer du sein ou le mélanome vont montrer une utilité pour soianer d'autres pathologies, d'autres cancers. Quelles implications pour les essais cliniques? Au lieu, pour tester un seul médicament, de recruter des malades souffrant d'un type identique de cancer (sein, poumons, prostate, etc.), on va tenter de regrouper les patients de l'essai en fonction du profil génétique de leur tumeur. C'est ce qu'on appelle des «essais en corbeille» (basket studies): un patient atteint d'un cancer de l'estomac peut se voir prescrire une thérapie normalement prévue pour traiter un cancer du sein 14. Au final, on teste donc le médicament contre l'anomalie qu'on pense être impliquée dans le cancer, ceci quelles que soient la situation clinique et l'origine de la tumeur. C'est une approche bien établie depuis cing à six ans maintenant, qui commence à se mener de facon assez routinière, et dont la proportion ne cesse d'augmenter sur la palette des essais cliniques. Et c'est là qu'on revient au Big Data, et à la nécessité d'être capable

Designing Transformative Clinical Trials in the Cancer Genome Era, Stefan Sleijfer et al., J Clin Oncol 31: 1834-1841 (2013). http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.45.3639

d'unifier et de traiter des données cliniques et biologiques du monde entier. En effet, il sera impératif de cumuler l'information obtenue à partir de cas individuels traités à Genève, New York ou encore Tokyo, qui auraient répondu de la même manière au traitement défini. D'où l'importance de créer des bases de données interconnectées et interopérables.

Et en neurologie, la démarche est-elle similaire?

Patrice Lalive Non, nous sommes encore très loin de ce genre de démarche, en tous les cas en neuro-immunologie. Dans notre domaine, nous tentons encore de valider des biomarqueurs et de développer ensuite des médicaments que l'on teste jusqu'en phase 3. Certes, on pourra aussi utiliser le Big Data pour tenter de comprendre pourquoi seul un pourcentage de patients répond de manière satisfaisante à un traitement. Mais nous sommes encore loin des résultats obtenus en oncologie.

Pour revenir à l'oncologie, comment procède-t-on? Certains patients peuvent être porteurs de la même mutation, contre laquelle est testé le médicament. Mais à part cela, chez chacun d'eux, tous les paramètres corporels, environnementaux, etc. sont différents et susceptibles d'influencer l'efficacité dudit médicament. N'est-ce pas un écueil lorsque, dans la démarche pharmacologique, on veut s'éviter toute autre perturbation extérieure pour bien caractériser l'efficacité du traitement?

Les défis sont indéniablement Pierre-Yves Dietrich multiples. Disposer de données de qualité et aussi exhaustives que possible au sujet des patients impliqués en est le premier, le plus important. Et ce défi en implique d'autres: pour comparer les données de différents patients, il faut par exemple que les systèmes informatiques soient compatibles: c'est ce qu'on appelle l'interopérabilité des données. En Suisse, ne serait-ce qu'entre Genève et Lausanne, ces dispositifs informatiques n'ont pas été développés de la même manière et, en quelque sorte, c'est normal, mais il faut maintenant les harmoniser. Ensuite, dans chaque site, des capacités de stockage absolument gigantesques sont nécessaires pour conserver toutes ces données, qui doivent être de plus protégées et anonymisées. Enfin. il y a toutes les questions de propriété intellectuelle sur les recherches qui en découlent, notamment en tenant compte du rôle important de l'industrie pharmaceutique dans ces processus. Et je dois en oublier...

Vous décrivez ce qui ressemble à un immense chamboulement de toute la recherche clinique en médecine personnalisée. Le concrétiser à la hauteur des attentes n'est-il pas illusoire?

> Je crois qu'une partie de l'illusion, Jacques Fellay c'est de croire que les approches utilisées jusqu'ici étaient optimales. On partait du principe que l'on avait à faire à une seule et grande population dont les individus étaient tous atteints d'une seule et même maladie - si l'on prend le cancer. À tort évidemment. C'est justement ce qui rendait nos essais cliniques souvent inadéquats. J'ai été personnellement confronté à un cas permettant d'illustrer cela: en 2008, lorsque je travaillais au États-Unis, nous avons découvert un marqueur de réponse positive à un traitement contre l'hépatite C. Simultanément, une start-up développait une nouvelle molécule contre cette affection, mais avait dû constater les échecs de ses essais de phase 2. Lorsqu'ils ont lu nos résultats publiés dans une revue spécialisée 15, ils nous ont contactés. Nous avons testé notre marqueur parmi la population de leur essai clinique, et constaté

Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Ge D1, Fellay J, et al., Nature. 2009 Sep 17; 461(7262):399-401. DOI: 10.1038/nature08309

qu'il y avait justement deux groupes assez distincts: d'un côté, des sujets qui possédaient le biomarqueur associé à une réponse thérapeutique positive, de l'autre des individus qui ne l'avaient pas. Or, par manque de chance, c'est justement à ce second groupe que les scientifiques avaient majoritairement administré leur traitement expérimental, tandis que la plupart des individus du premier groupe recevaient le médicament classique et servaient de « groupe contrôle ». Pas étonnant, dès lors, que l'étude se soit soldée par un échec. Grâce à notre aide toutefois, ils ont pu organiser un nouvel essai clinique et montrer l'efficacité de leur molécule. Qui est aujourd'hui devenu un médicament.

En résumé, oui, nous disposons de beaucoup plus de connaissances pour développer des médicaments. Avec ces connaissances vient aujourd'hui la responsabilité de bien les utiliser. Mais il est vrai que l'on va devoir faire preuve d'une flexibilité qui n'a pas été la caractéristique première des essais cliniques jusqu'ici, puisqu'ils sont par définition extrêmement bien régulés et contrôlés. À l'avenir, il est impératif que la gouvernance des essais cliniques devienne adaptative, nous devons être capables d'agir et réagir vite. Quel rôle doivent tenir les autorités de santé dans cette évolution? Ces mêmes agences dont le travail vient d'ailleurs d'être mis question dans une étude publiée en 2017 dans le *British Medical Journal* ¹⁶, qui montre que seul un tiers des médicaments sur le marché ont été réellement validés sur la base de preuves robustes... La personnalisation de la médecine ne va-t-elle pas d'autant plus compliquer l'établissement de ces preuves robustes, et donc la tâche du régulateur?

Pierre-Yves Dietrich Même si un certain nombre d'essais cliniques permettront toujours une approche plus classique, le régulateur doit effectivement s'adapter, tant la balance se déséquilibre avec la médecine personnalisée, entre, d'un côté, la protection de l'individu contre les effets (possiblement néfastes) des substances médicamenteuses qu'il se voit administrer et, de l'autre, l'accès aux innovations thérapeutiques dont ce même individu devrait pouvoir bénéficier. Cette balance est incroyablement délicate, et se trouve tout le temps en mouvement.

Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. Davis, C. et al. (2017). BMJ 359: j4530. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.j4530(link is external)

«Le régulateur doit effectivement s'adapter, tant la balance se déséquilibre avec la médecine personnalisée, entre, d'un côté, la protection de l'individu contre les effets (possiblement néfastes) des substances médicamenteuses qu'il se voit administrer et, de l'autre, l'accès aux innovations thérapeutiques dont ce même individu devrait pouvoir bénéficier. »

Les autorités de santé doivent Jacques Fellav adapter leur mode de fonctionnement, devenir plus réactives, et anticiper les bouleversements à venir. Il s'agit pour nous, scientifiques. de mieux faire comprendre les nouvelles stratégies, comme par exemple les essais en corbeille. Cela dit, sans être un expert, je sens déjà une évolution positive dans ce sens. Les autorités de santé européennes (EMA) ou américaines (FDA), affichent clairement leur volonté de rendre possible la mise à disposition des médicaments qui ne sont plus forcément one-size-fits-all, selon l'expression anglaise, soit prescriptibles à une très large population. Si quelqu'un, sur la Terre, possède un biomarqueur inédit et que la science découvre, à l'aide des technologies de screening les plus actuelles permettant de cibler des molécules potentiellement thérapeutiques, qu'un médicament existant ou en développement peut faire effet sur lui, il doit être possible de le tester sans passer par de longs et coûteux essais cliniques, qui sont irréalisables dans certaines circonstances. Certes. tout cela doit se dérouler dans un contexte extrêmement contrôlé et tracable.

Cette démarche ne contient-elle pas un côté profondément empirique?

Jacques Fellay Oui. Sans pour autant affirmer que ce qui a été fait en pharmacologie n'était pas empirique auparavant, il faut que l'on assume le fait que parfois, on doit faire du «bricolage thérapeutique»; un bricolage qui n'est pas improvisé, mais fondé sur des quantités d'information collectées en amont ainsi que sur les indications proposées par les analyses massives de Big Data.

Ces situations nouvelles, permises par la médecine personnalisée, donnent aussi l'occasion à l'industrie pharmaceutique de ressortir de ses placards et retester des molécules abandonnées et oubliées – environ un quart de toutes celles issues un jour des pipelines des laboratoires, selon un dirigeant de Novartis¹⁷. Est-ce un bien?

Jacques Fellay Nombre de molécules ont en effet été abandonnées tôt durant les essais cliniques, notamment parce qu'elles induisaient une toxicité chez un petit nombre de participants aux tests initiaux. Or, à nouveau, si désormais on peut identifier des biomarqueurs individuels qui permettent d'expliquer l'apparition de cette toxicité, il est possible de

in Bienvenue dans l'ère de la médecine personnalisée, Willy Boder. Le Temps, 21 septembre 2015

ramener le médicament en question dans le circuit pour évaluer son utilité potentielle dans des populations d'individus dépourvus du biomarqueur en question. Par ailleurs, il est possible de recycler des médicaments précédemment développés dans d'autres buts, ceci parce qu'on comprend désormais mieux leur mécanisme d'action biologique. De manière générale, l'idée de ressortir des molécules oubliées se justifie aussi par le fait que, grâce à l'établissement de différents profils (génétique, transcriptomique, épigénétique, etc.) des patients, on parvient à beaucoup mieux catégoriser les personnes et discriminer les maladies.

Patrice Lalive Pour les pharmas, ces situations posent des questions cruciales autour des brevets: on sait que souvent, cette industrie rechigne à utiliser d'anciens médicaments, pour cause notamment d'expiration des brevets liés. Pour cette raison, certaines molécules développées il y a des années fonctionnent très bien, mais décision est toute de même prise de les «réinventer», dans certaines situations, pour y assortir un nouveau brevet. Il y a là des enjeux mondiaux. Et changer les règles du jeu dans ce domaine, ne serait-ce qu'un petit peu, va s'avérer extrêmement compliqué.

« Certaines molécules développées il y a des années fonctionnent très bien, mais décision est toute de même prise de les «réinventer», dans certaines situations, pour y assortir un nouveau brevet. Il y a là des enjeux mondiaux. Et changer les règles du jeu dans ce domaine, ne serait-ce qu'un petit peu, va s'avérer extrêmement compliqué.»

L'intérêt des pharmas pour la médecine personnalisée serait donc double: récupérer d'anciennes molécules et en développer de nouvelles. Toutefois, si leur nombre augmente, le pourcentage de patients auquel s'adresse chacune d'elles est aussi plus petit, avec pour conséquence que les produits devront être fabriqués en plus petites quantités. Ce qui n'est pas sans impacter le modèle d'affaire de ces industries; d'aucunes n'ont d'ailleurs pas hésité à commencer à redimensionner leurs usines de production. La conséquence de tout cela est une augmentation du prix de ces médicaments. L'ère des blockbusters (des médicaments qui dépassent le milliard de dollars de chiffre d'affaires) est-elle révolue?

Pierre-Yves Dietrich En préambule, il faut dire que l'industrie pharmaceutique a contribué et contribue encore de façon majeure aux progrès thérapeutiques, notamment dans le domaine du cancer, qui n'existeraient pas sans elle. De plus, il est clair que les objectifs des compagnies pharmaceutiques ne sont pas philanthropiques. Il est cependant évident que les modèles économiques des pharmas doivent évoluer et que certains mécanismes de régulation des prix devraient leur être imposé par le système politique.

Je dirais que la situation est à Patrice Lalive double tranchant, voire ambivalente. Dans le domaine de la sclérose en plagues, nous savons qu'au maximum un patient sur trois ou quatre va répondre à un traitement donné. La médecine personnalisée doit nous aider à savoir lequel va répondre, et servir donc à exclure les autres. L'intérêt, pour nous thérapeutes, est évident puisqu'on s'adresse aux patients individuellement. Il pourrait l'être moins pour l'industrie pharmaceutique, qui pourrait voir limiter le nombre de patients potentiellement ciblé par leurs médicaments. C'est pour cette raison que la médecine personnalisée faisait naguère froncer les sourcils des responsables de ces entreprises. Mais depuis quelques années, le vent a tourné, souvent sous l'influence de médecins spécialistes impliqués dans les études cliniques. Certaines études cliniques incluent maintenant dans leurs protocoles d'études une meilleure stratification des sous-types de patients affectés par une même maladie, cherchant ainsi à mieux faire le tri entre les bons et les mauvais répondeurs. Elles portent aussi leur attention désormais sur un autre marché, celui des tests biomarqueurs «compagnons»; ces tests indiquent par exemple la prédisposition d'un individu à bien assimiler la molécule, et à mesurer son efficacité individuelle.

Auparavant, les études cliniques voulaient minimiser leur utilisation et leur essor.

Il y a effectivement quelques Pierre-Yves Dietrich exemples notoires en oncologie datant d'une décennie : les tentatives de chercheurs académigues pour circonscrire la population de patients susceptibles de répondre le mieux à un médicament se voyaient enrayées par l'industrie pharmaceutique, qui préférait que ses produits soient prescrits à un spectre de patients aussi large que possible. Cette attitude a aujourd'hui radicalement changé, car elle n'est plus défendable. Mais effectivement, le rattrapage se fait sur la vente des tests diagnostiques qui accompagnent leurs molécules. Et cela souvent dès les phases précoces de leur développement clinique.

Ces tests diagnostiques, dont l'application émarge désormais largement à l'oncologie pour s'étendre aussi à la neurologie, constitueraient donc, avec l'avènement de la médecine personnalisée, la bouée de sauvetage de la pharma-industrie?

Jacques Fellay Clairement, c'est un marché porteur. Mais est-ce sur les tests qui accompagnent les médicaments que cette industrie compte faire l'essentiel de ses bénéfices? J'en doute.

En oncologie, tout de même, Pierre-Yves Dietrich c'est une sacrée bagarre qui a lieu dans ce domaine. Concernant un célèbre médicament prescrit dans le cancer du sein métastasé – l'Herceptin, pour le nommer, approuvé en 1998 déjà, qui fut l'un des premiers médicaments basé sur des éléments génétiques -. c'est même d'une guerre commerciale de 15 ans dont on parle, pour disposer d'un test permettant de déterminer si l'expression du récepteur cellulaire HER2, caractéristique de la maladie, est présente ou non. Une dispute qui a porté dans ce cas sur la méthode la plus adaptée pour déterminer ce processus cellulaire. Durant autant d'années, une abondante littérature a nourri le débat, les articles scientifiques contenant toutefois souvent des biais commerciaux, des conflits d'intérêt, etc. Aujourd'hui, on sait toutefois qu'environ une femme sur cing peut bénéficier pleinement de l'Herceptin parce que s'exprime chez elle HER2. Dans ce cas, elle peut bénéficier d'une durée de survie médiane de cinq ans environ, contre une vingtaine de mois seulement avant l'arrivée de cette thérapie 18.

Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. Swain, S.M. et al, CLEOPATRA Study Group (2015). N. Engl. J. Med. 372, 724–734. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513

L'industrie pharmaceutique saura Jacques Fellav très certainement défendre ses intérêts. le continue cependant à penser que ces tests ne sont pas, pour elle, l'absolue panacée. Les responsables de cette industrie sont suffisamment intelligents pour lui permettre de trouver de nouvelles voies pour se développer. Cependant, il est important de souligner que ces développements ne se font pas de manière totalement hétéroclite dans un environnement isolé: ce dernier est bien régulé par les milieux politico-économiques. La détermination du prix des médicaments se discute entre leurs fabricants et les gouvernements qui nous représentent; nous ne sommes pas à la merci d'un capitalisme sauvage non contrôlable... du moins en théorie. Enfin, si les prix demandés par l'industrie pharmaceutique prennent l'ascenseur, d'un autre côté la facture finale n'augmentera pas de manière aussi prononcée, car ces avancées biomédicales induiront aussi une diminution du nombre de patients concernés.

Patrice Lalive Au final, l'enjeu est bien d'éviter l'escalade thérapeutique inutile, soit la prescription de médicaments indus. Je défends également cette vision, et dans ma pratique, je préfère souvent recourir rapidement aux

«La détermination du prix des médicaments se discute entre leurs fabricants et les gouvernements qui nous représentent; nous ne sommes pas à la merci d'un capitalisme sauvage non contrôlable... du moins en théorie.» molécules ayant le plus large spectre et la meilleure efficacité.

CHAPITRE 3 Un nouveau cadre financier, médical et technologique

Médicament «off labe» (ou «hors étiquette») Se dit d'un médicament ou d'un traitement prescrit en dehors de l'utilisation prévue et autorisée par l'autorité de santé compétente après les vérifications de sécurité d'usage. Selon Interpharma, environ un quart des adultes sont soignés à l'aide de médicaments utilisés off label, c'est-à-dire en dehors de l'information professionnelle. Chez les enfants, cette proportion monterait même à un sur deux.

Ce changement de paradigme imposé par des essais cliniques à mener différemment, avec des paramètres plus empiriques, n'est-il pas à même de bouleverser aussi le mode de financement de ces médicaments? Apparaît ainsi ici ou là cette idée de patients «satisfaits ou remboursés», soit un système basé sur le taux d'efficacité thérapeutique réel. Une idée qu'évalue d'ailleurs déjà l'industrie pharmaceutique. Que vaut-elle?

Jacques Fellay Je la trouve très intéressante.

Ce cas de figure se rapproche des Patrice Lalive médicaments utilisés en mode dit « off label ». autrement dit hors de leur champ de prescription habituel. Dans mon domaine d'activité, ces discussions sont très fréquentes lorsqu'on souhaite utiliser chez certains patients une molécule qui n'est pas passée par les étapes de validation traditionnelles d'essais cliniques de phases 2 et 3. On fait donc reposer notre démarche sur l'expérience clinique et les cas d'études publiés. La plupart du temps, on est largement convaincu du bien-fondé de notre action, mais la difficulté concerne le remboursement de ces médicaments off label par les assurances. La situation que vous décrivez est similaire, quoiqu'un peu différente,

puisqu'on n'est pas formellement dans le *off label*, ni bien sûr dans le «*in label*». L'idée est que l'industrie pharmaceutique soit autorisée à tester ses molécules au compte-gouttes mais ne se fasse rembourser que si une efficacité est effectivement démontrée.

Bien. Mais comment déterminer les critères d'efficacité? Et après, de quelle durée faut-il tenir compter pour procéder à l'évaluation? Comment répondre à ces deux questions lorsque le panel de patients concernés est très petit, voire les cas individuels?

Pierre-Yves Dietrich Si l'on exclut les cas évidents où la guérison constitue le seuil de décision d'efficacité, l'évaluation de la réponse et du bénéfice thérapeutiques n'est effectivement pas facile.

Patrice Lalive Cette réflexion, nous y sommes pourtant confrontés tous les jours dans notre pratique. Le plus important à mon sens est de fixer les critères de succès thérapeutiques, c'est-à-dire de réponse favorable, de manière spécifique à chaque maladie, toujours en accord avec le patient, ceci avant l'introduction du médicament. Puis de s'y tenir...

Oui. C'est ce qui rend cette Pierre-Yves Dietrich question du «satisfait ou remboursé» d'autant plus intéressante. En oncologie, nous n'avons effectivement souvent pas le choix. Entre dix et quinze nouveaux médicaments sortent chaque année, et on estime qu'on aura à peu près 500 molécules thérapeutiques d'ici à 2030. Cela souligne la complexité de notre démarche. C'est pourquoi aujourd'hui, nous sommes confrontés à de nombreuses situations dans lesquelles on estime qu'un médicament peut apporter un mieux, tout en sachant que, parce qu'il ne vise pas la cible pour lequel il a été spécifiquement conçu, il ne sera pas remboursé automatiquement par les assurances. On prend alors directement contact avec la firme pharmaceutique qui le produit. Un arrangement nous permet souvent de bénéficier de ce médicament contre un retour d'informations sur les effets dans ces cas rares... Dans les cas où le patient va mieux après quelques mois, il se peut alors que l'assurance prenne le relais pour payer l'approvisionnement en ce médicament. Or, c'est là que nombre de nos confrères se sentent heurtés dans leur vision des choses selon laquelle le principe d'une assurance est d'offrir les mêmes prestations à l'ensemble des patients. Certes, ce modèle, dans lequel

l'assurance soutient au cas par cas, selon nos recommandations et ses propres évaluations, peut choquer. Il n'est pas optimal, et peut certainement être amélioré, revu sur certains aspects éthiques, mais il montre aussi que notre conception du système d'assurance doit aussi évoluer au fur et à mesure que s'étend l'arsenal thérapeutique.

Est-ce à dire que les relatives contraintes de l'industrie pharmaceutique à bien gérer l'avènement de la médecine personnalisée peuvent augurer d'une collaboration beaucoup plus étroite et ouverte entre les pharmas et les institutions académiques de recherche?

Pierre-Yves Dietrich La complexité de la problématique implique que nous devons travailler en réseau, pour exploiter les compétences et les ressources de chaque partenaire, y compris commercial. Il sera cependant impératif de réguler ces interactions afin d'éviter que les décisions puissent être influencées par des intérêts économiques. Dans ce sens, ceux qu'on nomme en anglais les « tumor boards » 19 ont un rôle crucial à jouer. Ce sont des groupes de médecins et autres acteurs de

https://www.cancer.net/blog/2017-07/what-tumor-board-expert-qa

19

«La complexité de la problématique implique que nous devons travailler en réseau, pour exploiter les compétences et les ressources de chaque partenaire, y compris commercial.» diverses spécialités de la santé et de l'analyse moléculaire, qui se réunissent régulièrement pour discuter de cas spécifiques de cancer et partager leurs savoirs, dans le but de déterminer ensemble un traitement aussi bon et personnalisé que possible pour les patients concernés. Ils constituent probablement les outils à promouvoir pour maintenir une indépendance décisionnelle face à d'éventuelles pressions extérieures (assurances, pharmas, et toute forme d'influence).

On l'a compris, les responsabilités et le rôle du médecin devant cette nouvelle panoplie de thérapies souvent encore empirique augmentent. Ce chamboulement est-il facile à gérer?

Jacques Fellay La génomique est probablement en train d'apporter à la médecine une révolution du même ordre que celle que celle induite par la physiologie au début du XXe siècle. Il y avait alors un physiologue dans chaque hôpital, appelé à décrire le fonctionnement des mécanismes du corps, souvent ignorés des autres médecins. Puis, petit à petit, la formation de tous les médecins s'est mise à inclure cette dimension. J'ai ainsi peu de doute que dans 20, 30 ou 50 ans tous les médecins seront peu ou prou génomiciens,

et tiendront compte de données massives obtenues pour chaque patient. Dans l'intervalle, il v a un travail à mener par des spécialistes, en charge de convertir le reste de la corporation, ou en tous les cas de lui apporter une aide dans la mise en œuvre de ces avancées. technologiques. Ce chamboulement de la médecine ne prendra toutefois pas la forme d'une révolution. L'infiltration sera progressive, et plus ou moins perceptible dans l'activité quotidienne en fonction des secteurs. Un oncologue se doit aujourd'hui déjà d'être familier avec ce domaine. Un chirurgien orthopédique pourrait bientôt avoir besoin d'un profil génomique pour déterminer l'implant idéal en fonction de la solidité osseuse de son patient; cependant, son travail ne s'en trouvera pas pour autant immédiatement et profondément bouleversé.

Pierre-Yves Dietrich Personnellement, en oncologie, je pense qu'un des enjeux principaux sera que les algorithmes (utilisés dans les analyses génomiques) ne remplacent pas la sémiologie et la médecine. L'informatisation des processus nous grignote déjà énormément de temps au détriment de celui que l'on passe avec nos patients. Il est crucial que cette technologie en devenir reste un outil au service de ce que

la médecine a su développer au cours des siècles, à savoir dédier du temps à l'examen clinique, écouter, rassurer psychologiquement. Sans cela, on va tout perdre.

Patrice Lalive Surtout, il faudra que ces nouvelles technologies, génomique en tête, restent simples d'utilisation pour le praticien. Autrement dit, un résultat donné devra entraîner une action ou décision précise. Car il s'agit de ne pas oublier que, malgré tous les progrès accomplis, malgré tous les biomarqueurs que l'on pourra traquer, tous les tests complémentaires que l'on pourra effectuer, les patients que nous avons en face de nous resteront souvent « en dehors du livre », autrement dit des cas particuliers.

Jacques Fellay Je suis sur la même longueur d'ondes. Je pense que la médecine va devenir plus intéressante pour ses praticiens: tout ce qui pourra être fait à l'aide d'algorithmes, d'analyses assistées par intelligence artificielle, nous aidera à retourner à l'essentiel que vous décrivez. Un réflexe corporatiste actuel du monde médical tend à dire que nous pouvons continuer à tout faire nous-mêmes. C'est absurde. Les systèmes automatisés sont bien meilleurs que nous pour réaliser des

tâches répétitives, ou découvrir des informations pertinentes dans des bases de données gigantesques.

Le caractère empirique lié à l'administration d'une molécule qui n'a pas été testée sur des masses implique aussi que le médecin doive expliquer cette démarche, et parfois annoncer une action de la «dernière chance», aussi improbable soit-elle...

Pierre-Yves Dietrich Présenter au patient à la fois l'incertitude et l'espoir de guérison, c'est le cœur de notre métier. Je ne pense pas que cela constitue vraiment un problème. Il y aura toujours des situations devant impliquer plus d'audace, et d'autres qui apporteront des confirmations. Pour n'importe quel médicament, un premier patient l'a testé.

Mais désormais, cet acte deviendra très fréquent, au point d'en être routinier...

Pierre-Yves Dietrich Oui, mais justement, le Big Data et l'automatisation du traitement des informations doivent nous permettre d'y voir rapidement plus clair. La démarche de donner un nouveau médicament à un premier patient se fera sur des bases plus intellectuelles et logiques. Puis la succession d'expériences

à travers le monde nourrira les modes d'utilisation de ce médicament. Mais il y a un travail gigantesque pour en arriver là.

Jacques Fellay L'essor de la médecine personnalisée, aussi dans l'acte thérapeutique, est accompagné de la nécessité pour le grand public de mieux appréhender les concepts de risques et de probabilités. Une des mesures à prendre serait d'inclure l'étude des probabilités dans la formation de base de notre société, dès l'école primaire. Le message important désormais est: «On a la possibilité d'en savoir beaucoup plus sur notre santé, mais l'augmentation des connaissances s'accompagne d'une plus grande incertitude.»

Conclusion

Les essais cliniques, bien qu'étant en train de subir une profonde refonte, le montrent, au même titre que l'approche empirique que vous avez décrite en oncologie: nous ne sommes pas encore à l'ère de la médecine vraiment personnalisée, ni des traitements purement ad personam. Le sera-t-on réellement un jour?

Pierre-Yves Dietrich Je ne sais pas si l'on parviendra un jour à une médecine totalement personnalisée, spécifique à chaque patient; c'est pour cette raison que, dans les milieux scientifiques, on préfère parler de « médecine de précision ».

Jacques Fellay Les stratégies actuelles consistent en effet davantage à stratifier la médecine plutôt qu'à l'individualiser. Un même traitement sera par exemple proposé aux patients qui sont porteurs de la même variation génétique. Ce qui peut dès aujourd'hui être personnalisé, par contre, c'est notre rapport à la santé – c'est une grosse distinction à faire. Chaque personne doit pouvoir s'impliquer dans la prise en charge sa propre santé, et la connaissance du génome pourra donner à ceux qui le souhaitent des outils novateurs pour mieux prévenir les maladies, en fonction non seulement

« Je ne sais pas si l'on parviendra un jour à une médecine totalement personnalisée, spécifique à chaque patient; c'est pour cette raison que, dans les milieux scientifiques, on préfère parler de « médecine de précision » des gènes mais aussi du mode de vie, de l'alimentation ou d'autres expositions environnementales. Plus que la médecine et les thérapies spécifiques, c'est le domaine de la santé personnalisée qui va exploser. Avec de profondes implications sociétales.

Dans mon entourage, on me demande si, en parlant désormais de « médecine de précision». l'art médical était auparavant imprécis. Ce n'est évidemment pas le cas. La médecine a toujours été une discipline dont une des caractéristiques originales est de passer de la science du groupe à celle de l'individu unique. Je vois cette nouvelle approche de la médecine comme une tentative d'améliorer la recherche et l'attention dirigée vers la sur-précision individuelle. Ceci afin de mieux reconnaître que dans un groupe de patients atteints par la même maladie, chacun à sa «propre maladie» et sa propre capacité à répondre à un médicament, voire ne pas le supporter. L'attention portée par la « médecine de précision » doit viser à personnaliser l'approche thérapeutique individuelle afin d'améliorer le pronostic de chacun et d'éviter des traitements inutiles et des ennuis pour les patients. L'exemple du nombre de patients nécessitant d'être traité par un

médicament donné pour obtenir un résultat bénéfique («number needed to treat») est un exemple parlant. Certaines molécules nécessitent d'être prescrites chez plus de 20 patients pour avoir un seul patient répondeur qui bénéficiera du traitement (par exemple avec certains médicaments contre le cholestérol²⁰). Un espoir de la médecine de précision est de comprendre lequel de ces 20 patients aura un réel bénéfice à utiliser un tel médicament, ceci avant de le prescrire. On évitera ainsi des effets secondaires chez les autres. sans parler de l'économie sur le plan des coûts de la santé. Finalement, le but de cette approche est relativement simple: chercher l'amélioration du bien-être du patient de manière individuelle.

Pierre-Yves Dietrich C'est juste. Il est aussi essentiel, tout en soulignant les immenses progrès accomplis, de dire qu'il reste encore des obstacles importants.

Trop de promesses ont-elles été faites?

Personalized medicine: Time for one-person trials. Schork NJ1. Nature. 2015 Apr 30;520(7549):609-11. DOI: 10.1038/520609a. https://www.nature.com/news/personalized-medicine-time-for-one-person-trials-1.17411

Ce qu'on a réussi à faire ces der-Jacques Fellav nières décennies, grâce aux avancées médicales et pharmacologiques, c'est d'augmenter le nombre d'années de vie en bonne santé à l'échelle de la population, ou de « rectangulariser» les graphiques: les courbes de décès en fonction du temps qui passe deviennent de plus en plus abruptes sur la fin. De plus en plus. l'homme sera appelé à... mourir en pleine forme. Mais les promesses de longévité extrême ou d'immortalité resteront toujours un leurre. La médecine a toujours constitué ce dernier lieu, dans notre société, où se rencontrent l'humain. la souffrance et la mort. Même génomique ou personnalisée, et peu importent les nouveaux médicaments qui seront mis au point, la médecine gardera cette mission essentielle

Pierre-Yves Dietrich De nombreuses personnes proches des malades que je croise dans ma pratique tendent à croire que les progrès de la médecine, personnalisée ou non, devraient rendre les patients immortels. Aussi médiatisée que soit notre démarche aujourd'hui, notre rôle se doit aussi de rappeler que nous resterons mortels. Cela paraît toujours tellement complètement banal de le dire. Mais ça ne l'est pas.

Aller plus loin

SUR INTERNET

Plateforme SantéPerso: www.santeperso.ch

Dossier complet et en accès libre sur le site du quotidien *Le Temps* www.letemps.ch/dossiers/santepersonnalisee

Dossier «Génomique» sur le site de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM (France) www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/les-tests-genetiques

Dossier de référence sur la médecine génomique sur le site des National Institutes of Health américains https://ghr.nlm.nih.gov/

Informations sur le Swiss Personalized Health Network:

Site internet officiel: www.sphn.ch/en.html

Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales www.sphn.ch/dam/jcr:79a93940-cee6-4c27-ba24-dcc22e0e3b87/ bulletin_assm_2016_1.pdf

Étude du TA-Swiss, centre d'évaluation des choix technologiques www.ta-swiss.ch/fr/medecine-personnalisee/

LIVRES & REVUES

CAMPUS: Lire entre les gènes. Magazine scientifique de l'Université de Genève, no128, Mars 2017 www.unige.ch/campus/files/3714/9009/4917/ Campus128_bis_BD_WEB.pdf

Genomics & personalized medicine: what everyone needs to know, Michael Snyder, 2016, Ed. OUP USA http://snyderlab.stanford.edu/

The personalized medicine revolution: how diagnosing and treating disease are about to change forever, Pieter Cullis, 2015, Ed. Greystone Books www.amazon.fr/Personalized-Medicine-Revolution-Diagnosing-Treating/dp/1771640383

The creative destruction of medicine, Eric Topol, 2013, Ed. Basic Books http://creativedestructionofmedicine.com/

AVEC LE SOUTIEN DE L'INITIATIVE LEENAARDS SANTÉ PERSONNALISÉE & SOCIÉTÉ

La possibilité de plus en plus grande de capter des données qui concernent la santé des individus, qu'il s'agisse de génétique ou du mode de vie, de les stocker et de les analyser, offre à la médecine des perspectives de diagnostic et de traitement inédites. Cette évolution, appelée santé ou médecine personnalisée, fait bien sûr progresser la pratique médicale en permettant la mise en place de traitements sur mesure. Mais en même temps, elle modifie en profondeur ce que l'on entend par médecine, santé et solidarité en mettant la prédiction au cœur de la démarche médicale.



CRÉDITS

Mise en page & Couverture Adrien Moreillon, a--m.ch

© 2018 Planète santé / Médecine et Hygiène Chemin de la mousse, 46 1225 Chêne-Bourg, Suisse

livres@planetesante.ch www.planetesante.ch — www.medhyg.ch

ISBN 978-2-88941-047-7

ISBN epub 978-2-88941-053-8

Droits de traduction, de reproduction et d'adaptation réservés pour tous les pays