

MÉDECINE DE PRÉCISION EN ONCOLOGIE : OÙ EN SOMMES-NOUS ?

COUCKE PA (1)

Résumé : Le concept du traitement «taille unique» est sérieusement remis en question par la progression accélérée des connaissances du rôle prédictif du génome individuel, tant en matière de la réponse tumorale à un traitement, qu'en ce qui concerne l'apparition d'effets secondaires au niveau des tissus sains. Cette réponse au traitement ne dépend pas simplement de l'expression de quelques gènes, ni d'ailleurs du génome individuel entier. Elle est également influencée par une multitude d'autres facteurs, ce qui requiert une approche holistique prenant en compte, par exemple, l'environnement et les facteurs socio-économiques. Il y a indubitablement des problèmes techniques, administratifs, financiers, culturels et éthiques (protection de la vie privée) à surmonter avant que cette médecine de précision ne soit largement disponible en pratique oncologique journalière. Il faut surtout une collaboration allant largement au-delà des frontières géographiques d'un pays, afin d'assurer une manne suffisante et très variable de données, pour éliminer autant que possible les différents biais. Cette approche holistique, tant au niveau sociétal qu'individuel, ouvre la porte à la personnalisation des soins oncologiques dans le domaine curatif, prédictif et préventif.

MOTS-CLÉS : *Médecine de précision - Collaboration internationale - Approche holistique - Oncologie - Cancer*

PRECISION MEDICINE IN ONCOLOGY : WHERE DO WE STAND ?

SUMMARY : The «one size fits all» approach is seriously challenged by rapid progression of medical knowledge, especially in the field of individual genome expression. It is currently known that the anti-tumour effect of a given treatment and possible side effects at the level of healthy tissues, can at least partly be predicted and explained by individual variations of gene expression. However, most of us realize that these differences in response are also linked to a variety of other individual characteristics, such as for example the environment and socio-economic factors. Without any possible doubt, there are multiple problems (technical, administrative, financial, cultural and ethical) to be solved, before we witness the real irruption of precision medicine and its holistic individualized approach in our daily oncological practice. It has to start with an international effort, disregarding borders of individual countries, in order to obtain very large amounts of data (with a high degree of variability to avoid bias). This holistic approach, at both societal and individual levels, is the entrance door for a personalized approach in care, whether this is curative, predictive or preventive.

KEYWORDS : *Precision medicine - International collaboration - Holistic approach - Oncology - Cancer*

INTRODUCTION

À maintes reprises dans cette revue, dans la rubrique «La médecine du futur», nous avons souligné la nécessité d'évoluer vers un nouvel écosystème de soins (1). C'est particulièrement le cas dans le secteur de l'oncologie où, trop souvent, les mesures prises (diagnostiques et thérapeutiques) le sont encore sur base d'une stratification dépassée, essentiellement phénotypique, c'est-à-dire basée sur des signes cliniques des symptômes et des caractéristiques anatomo-pathologiques (2). Cette manière de faire se caractérise par un manque de sélection évident en matière de traitement(s) pour un patient donné.

Ce n'est pas un phénomène propre à l'oncologie. Il est observé, de façon générale, dans tous les secteurs de soins, et provoque une surconsommation de moyens diagnostiques et thérapeutiques (ces derniers sont particulièrement onéreux en oncologie). Ceci résulte en un

manque d'efficacité (efficacité/coûts), et peut être également à l'origine d'une toxicité inacceptable (apparition de séquelles fonctionnelles faisant suite aux traitements, risque de carcinogénèse et, dans des cas extrêmes, risque de décès par toxicité).

Les avancées techniques et scientifiques du 21^{ème} siècle ont - sans conteste - mis en pleine lumière l'importance des variations interindividuelles aux traitements proposés (3-5). Elles ont permis de mettre en place les bases, d'abord de la pharmacogénétique (l'étude de la variabilité de l'expression de certains gènes «candidats», dont on suspecte qu'ils altèrent la réponse au traitement) et, par la suite, la pharmacogénomique (l'étude du génome entier, partant du principe que de multiples gènes peuvent être impliqués dans la réponse au traitement, ou peuvent expliquer les différences en matière de toxicité).

Dès les années '80, les bases de cette conquête du génome ont été établies. Il faudra attendre 2000, pour entendre dire par le président américain de l'époque (Bill Clinton), qu'une partie du génome humain a été déchiffrée. Par la suite, les nouvelles technologies de séquençage, historiquement limitées au décryp-

(1) Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

tage de quelques gènes isolés, ont vu des progrès fulgurants, tant au niveau de la rapidité de lecture (essentiel si on veut en voir l'utilité clinique quasiment immédiate), que du volume du génome analysé (on n'en est plus à l'expression d'un nombre très limité de gènes).

L'engouement de la communauté internationale oncologique pour des projets tels que l'ICGC (International Cancer Genome Consortium) ou le TCGA (The Cancer Genome Atlas) est donc plus que compréhensible. On part du constat que la maladie cancéreuse trouve son origine (du moins en partie) dans des mutations génétiques, qui lui confèrent une capacité de prolifération non contrôlée, une capacité d'invasion et de dissémination, des possibilités de remodeler la vascularisation pour son propre bénéfice et d'échapper à l'apoptose (mort programmée cellulaire).

En 2011, le «National Research Council» (NRC) dans son rapport «Toward Precision Medicine» évoque l'idée de rédiger une nouvelle taxonomie des maladies basée sur des données moléculaires, et donc, sur les différents mécanismes impliqués (6). Toutefois, les rédacteurs de ce rapport soulignent d'emblée l'impérieuse nécessité d'accéder à une multitude d'autres données provenant des patients, pour autant que cet effort soit coordonné et structuré.

On comprend effectivement que la variabilité de la réponse tumorale et la toxicité d'un traitement dépendent, en partie, du code génétique individuel. On réalise d'emblée l'importance et la complexité de toute la cascade «omics» (le génome, le transcriptome, le protéome et le métabolome). Mais on est aussi rapidement conscients que des facteurs confondants multiples tels que l'âge, l'état général et nutritionnel, le microbiome intestinal, l'environnement (l'épigénome et l'exposome), les éléments ethniques, culturels et géographiques, ainsi que les changements dynamiques de ces différents facteurs au décours du temps sont tout aussi, voire même plus importants.

Cette vue élargie rejoint, par ailleurs, la définition de la médecine de précision du NIH (National Institute of Health) : la médecine de précision est une approche qui prend en compte les variations individuelles en matière de gènes, d'environnement et d'habitudes de vie. Une approche dite de cohorte selon le principe du «one size fits all» n'est plus économiquement durable, ni éthiquement et scientifiquement défendable. L'avènement d'une médecine dite de précision a donc un potentiel disruptif énorme, tant en matière d'efficacité que de coûts.

LA CLÉ DE VOÛTE : LA GESTION DES DONNÉES

Les soins de santé se situent, en 2021, à la convergence de trois domaines distincts : les sciences des données (en particulier le «big data» et «l'intelligence artificielle»), la santé digitale (y compris la médecine connectée), et la médecine de précision (l'adaptation de la prise en charge - diagnostique, thérapeutique et préventive - aux caractéristiques multiples et variées du patient et ne se limitant pas à la médecine génomique, même si l'amalgame est souvent fait), le tout formant un système vertueux d'apprentissage continu et accéléré (7).

Un tel écosystème repose sur trois piliers essentiels : d'abord, et avant tout, les données (de qualité, variées, validées, fiables, temporelles et contrôlables), ensuite l'accessibilité (aux multiples sources potentielles), et bien entendu aussi, l'interchangeabilité (ce qui nécessite infrastructure adéquate et standardisation). Le prérequis pour un écosystème basé sur les données est une certaine «philanthropie des données» (la volonté de toutes les parties prenantes - en ce compris les patients - de partager leurs données, de façon bien entendu sécurisée). Il s'agit là d'un changement culturel majeur, qui va mettre à mal le gardiennage jaloux des silos de données institutionnelles, régionales, voire même nationales. Ce partage, qui - sans conteste - est d'un intérêt sociétal et global majeur, doit se faire dans des conditions qui permettent de sauvegarder la vie privée des gens. Il méritera donc une réglementation adaptée et évolutive, avec une participation citoyenne basée sur la confiance. Sensibiliser les patients, leurs proches et les soignants à cette problématique, nécessite éducation, formation continue et information transparente.

Il est évident que cette médecine de précision ne peut éclore sans qu'il n'y ait des efforts internationaux pour promouvoir une démarche de type «open data». Il faudra, bien entendu, les coordonner et les financer, tout en évitant si possible les doublons. Les décideurs politiques, nationaux et internationaux doivent, dès à présent, se pencher sur la délicate question des coûts/bénéfices de telles initiatives, particulièrement dans un contexte économique mondial tendu, exacerbé par les séquelles financières de la crise sanitaire COVID-19.

Mais les premiers jalons sont posés pour ce partage de données, y compris par les concepteurs de nos dossiers médicaux informatisés (DMI). Ceux-ci incorporent, dès à présent, des interfaces de programmation applicative qui per-

mettent la connexion entre différents logiciels. Certains de ces DMI's génèrent déjà des recommandations et alertes en matière de possibles tests génétiques utiles pour un patient donné.

Cette médecine de précision, comme toute autre démarche de recherche et de développement en soins de santé, requiert une approche scientifique basée sur la génération d'une évidence (EBM = Evidence Based Medicine). Ceci ne sera pas simple, compte tenu de la croissance continue et accélérée des connaissances scientifiques, et des progrès rapides au niveau technique. Si l'on s'en tient, par exemple, uniquement au nombre de tests génétiques qui arrivent sur le devant de la scène en oncologie et ce, de façon quasiment journalière, on comprend vite que ce raz de marée met d'emblée à mal l'approche «standard» basée sur le principe des essais randomisés.

LA PROBLÉMATIQUE DE L'INTERPRÉTATION D'UN «MARQUEUR»

Quel que soit le type de «marqueur» utilisé (qu'il soit pronostique ou prédictif en matière de réponse à un traitement lambda), seul ou associé, on n'échappera pas à l'éternel problème de l'hétérogénéité tumorale. Ceci rappelle des travaux «historiques» menés dans le domaine de la cinétique cellulaire tumorale, en particulier sur le temps de doublement potentiel de certaines tumeurs (Tpot) (8). Rapidement, cette équipe internationale s'est heurtée à deux problèmes classiques et récurrents : la représentativité spatiale (hétérogénéité intra-tumorale) et temporelle (changement d'un profil au fil du temps, et des traitements) d'un prélèvement tumoral, et la reproductibilité de la mesure du biomarqueur entre différents laboratoires. Une seule biopsie *ab initio* n'est pas représentative, compte tenu de la poly-clonalité tumorale et l'aspect dynamique de l'expression des gènes.

Quand il s'agit d'un marqueur quantitatif, se pose aussi la délicate question s'il faut le considérer comme une variable continue ou, au contraire, une variable dichotomique, qui permette une décision thérapeutique et ouvre la porte à un éventuel remboursement potentiel. Ce type de débat a déjà lieu dans nos concertations multidisciplinaires, où sur base, par exemple, de la simple taille tumorale (au millimètre près) d'un cancer du sein opéré, le couperet tombe concernant le remboursement (ou pas) d'un traitement ciblé comme l'herceptine. Et pour terminer, quand on est à même

de déterminer différents marqueurs, quel est le poids relatif de chacun d'entre eux ?

Ce qui est évident en oncologie, c'est que l'utilisation d'un seul «biomarqueur» est une approche beaucoup trop simpliste, qui ne permet évidemment pas de saisir toutes les dimensions de la complexité tumorale. Ceci implique forcément la nécessité d'en obtenir une multitude et ce, dans un laps de temps qui reste acceptable et utile pour les cliniciens. Les grands groupes internationaux de recherche en oncologie sont conscients de cette problématique et redoublent d'efforts pour obtenir et valider une multitude de données variées, et en définir le poids relatif.

EFFORTS NATIONAUX ET INTERNATIONAUX

De tels efforts de validation méritent une collaboration qui s'étend largement au-delà de nos réduits nationaux. Il est fort probable qu'un continent seul ne suffira pas. Il n'est pas étonnant de voir naître des initiatives comme Per-Med (Personalized Medicine, projet prioritaire de la Communauté Européenne) qui s'élargissent, par exemple, à l'Amérique Latine (LAC : Latin American and Caribbean countries) sous la bannière commune EULAC PerMed, et financé par le Programme horizon 2020 de l'Europe.

Il existe d'autres initiatives comme «All of us» aux USA (<https://allofus.nih.gov>), initiative élaborée en 2015 sous l'ère du président Obama, et financée par le gouvernement américain, sous l'égide du NIH (National Institutes of Health). En 2016, le vice-président Joe Biden faisait déjà un appel solennel en faveur d'un partage des données et ce, à l'occasion de la réunion annuelle de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), en particulier lors de l'annonce du programme CancerLinQ. Il s'agit d'un effort considérable en «big data», lancé par ladite société professionnelle, qui vise à collecter des données cliniques et thérapeutiques de millions d'américains atteints de cancers, seul moyen pour faire avancer significativement et rapidement les progrès en oncologie (9).

Les premières étapes, purement techniques du projet «All of Us», datent de 2016 (mise en place de la plateforme qui permet la récolte de données provenant d'objets connectés). Le recrutement de citoyens volontaires a effectivement été lancé au printemps 2018. Un an après le début de ce recrutement, il y avait déjà 230.000 personnes incorporées dans le programme. Il s'agit, bien entendu, de personnes «tout venant» qui ne sont - et de loin pas - tous

porteurs d'un cancer (mais ils sont tous, bien entendu, à risque d'en développer un). On y retrouve également des institutions prestigieuses comme le «Scripps Research Institute», des plateformes de patients en ligne comme «PatientsLikeMe», et de grands groupes cliniques comme Geisinger et «Intermountain Health». Le but du projet «All of Us» est de séquencer le génome de chaque participant volontaire, et de récolter prospectivement (sur plus de dix ans), de multiples données provenant d'un million d'américains. On veut accéder à une palette, la plus large possible, de sources de données allant du dossier médical informatisé aux spécimens biologiques récoltés, en passant par les réponses à des questionnaires multiples et répétés, et au flux de données provenant de capteurs. Afin de conseiller les personnes «séquencées», le NIH a établi une collaboration avec la société «Color Genomics» (Burlingame, Californie), un acteur bien connu dans le monde de la génomique (10). D'emblée, on a insisté sur la nécessité d'y inclure toutes les ethnies, et de porter une attention plus que particulière à celles qui sont classiquement sous-représentées dans les diverses études phares en cancérologie (très peu de personnes hispaniques ou noires) (11). Ceci est d'autant plus important que l'on a découvert, dans l'étude PAGE (Population Architecture Genomic and Epidemiology), sur une cohorte de 50.000 personnes non européennes, 65 nouvelles associations entre gènes et maladies, à côté de 1.400 associations déjà connues (12). Contrer la sous-représentation de certaines races dans des efforts nationaux comme «All of Us», semble un objectif atteint puisqu'en juillet 2019, 80 % des personnes recrutées sont issues de ces groupes ethniques minoritaires (sur un collectif de 175.000) (13). Cette préoccupation est aussi celle du «Clinical Sequencing Evidence-generating Research» (CSER2), projet sous l'égide du NCI (National Cancer Institute), dont les fonds sont principalement destinés à des projets capables de mettre en exergue l'intérêt clinique du séquençage.

En Angleterre, c'est «Genomics England» qui a fait la une des journaux en 2012, sous l'ère du premier ministre David Cameron. Ce projet est sous la responsabilité du NHS (National Health Service). En décembre 2018, on a atteint le but initial, c'est-à-dire récolter des données génomiques, phénotypiques et cliniques de 100.000 personnes dont 70.000 qui souffrent de maladies rares ou de cancers. Les données cliniques doivent être encodées de façon standardisée. Il en va de même pour tout ce qui est imagerie et tests de laboratoire. Vu le succès, l'initiative

est prolongée pour cinq ans, afin d'y inclure un million de personnes.

En France, on en est à l'élaboration de trajets de soins nationaux qui incluent l'accessibilité à la médecine génomique pour tous les patients atteints de cancers. Le plan comporte la création d'un réseau de structures capables de fournir du séquençage, une analyse centralisée des données, y compris les données cliniques.

La Belgique a été un des premiers pays à se joindre au BBMRI (Biobanking and BioMolecular Resources Research Infrastructure), initiative du ESFRI (European Strategy Forum on Research Infrastructures). Cette initiative européenne a pour but de limiter les effets du fractionnement des politiques individuelles des états membres. Très symboliquement, le siège Belge se trouve au Registre national des Cancers (Belgian Cancer Registry). Par ailleurs, sous l'égide de la BSMO (Belgian Society of Medical Oncology), l'initiative «Precision Belgium» a été lancée («*The Belgian Molecular Profiling Program of Metastatic Cancer for Clinical Decision and Treatment Assignment*»). Cette initiative comporte deux volets : le premier consiste en une collaboration entre les plateformes capables de fournir du NGS (Next Generation Sequencing) et d'échanger des données cliniques, afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de cette technologie. Le second volet a pour but de mettre en place des essais cliniques de phase II, en dehors des domaines de prédilection (non couverts par des traitements validés ou par des essais cliniques en cours).

Même le Forum économique de Davos (WEF) s'en mêle avec la création, en mars 2017, de son centre dédié à l'émergence de nouvelles technologies (Center for the Fourth Industrial Revolution) et qui compte, parmi les points d'intérêts, «la médecine de précision». Les buts, dans un premier temps, sont de mettre en place un observatoire qui permette de lister les parties prenantes, d'évaluer les progrès dans le domaine, et d'identifier les barrières et contraintes qui empêchent le progrès. Par la suite, le WEF veut définir des domaines prioritaires et évaluer comment ceux-ci peuvent être abordés et traduits en projets pilotes avec les gouvernements partenaires. Et, *in fine*, ils veulent directement s'impliquer avec ces gouvernements et/ou autres parties prenantes dans le lancement de tels projets sur le terrain.

Des grands groupes industriels issus des mondes de la pharmacie (par exemple, Roche) et de la technologie (par exemple, GE Healthcare) développent également des plateformes digitales. Ils mettent en place des outils ana-

lytiques pour accélérer ce mouvement vers la médecine de précision, en particulier dans le domaine de l'oncologie (14). Plus récemment, un autre géant - Pfizer - a emboîté le pas à Amgen et Roche. Ces derniers ont déjà signé un contrat de collaboration avec Syapse (San Francisco, Californie). Cette compagnie clame que son «business model» est basé sur le «real world evidence» en oncologie, et qu'il veut implémenter la médecine de précision dans le système de santé communautaire. Des sociétés plus petites, comme par exemple Seven Bridges Genomics (US), se spécialisent, parmi d'autres tâches, dans la mise à disposition d'écosystème bio-informatique complet constitué d'un formidable arsenal capable de gérer le stockage, en toute sécurité, de quantités énormes de données, d'en contrôler la qualité afin d'en faire une analyse compréhensive et ce, dans un esprit collaboratif et démocratique (15).

OU EN SOMMES-NOUS AUJOURD'HUI ?

La technologie fait définitivement irruption dans la pratique clinique, en particulier lors des concertations multidisciplinaires. L'utilisation d'une grande quantité d'information génétique obtenue par NGS, combinée à l'informatique cognitive (comme le logiciel Watson for Genomics de la firme IBM), permet de faire face à un vrai déluge de littérature médicale et de connaissances scientifiques, et de sélectionner, au mieux, un éventuel essai clinique pour lequel le patient pourrait être éligible (16). Dans le projet «Intermountain Precision Genomics» (du groupe hospitalier homonyme, en collaboration avec deCODE, une spin-off d'Amgen), on identifie, à large échelle, les variants génétiques dans les domaines du cancer du sein et de l'ovaire (17). Ce projet a été lancé après avoir pris connaissance de la publication des estimations nationales sur le nombre très limité de patientes (moins de 5 %) qui bénéficient, aujourd'hui, d'une telle démarche de séquençage (18).

Cet exemple encourageant occulte une situation globalement problématique. On peut identifier plusieurs barrières au développement clinique de la médecine de précision.

La première, et non des moindres, est une certaine méfiance de la part des soignants. Même si la majorité d'entre eux, en oncologie, est persuadée de l'intérêt théorique, elle affirme - à juste titre - que trop rarement, l'information obtenue est vraiment exploitable en clinique. Elle souligne les problèmes techniques : pas

assez de matériel tumoral obtenu pour faire suffisamment d'analyses et un délai trop long pour obtenir un résultat rapidement exploitable. Tous admettent un manque de formation évident en matière de médecine de précision. Les soignants sont aussi confrontés aux coûts parfois prohibitifs de telles analyses, et aux tracasseries administratives, particulièrement si on vise le remboursement de l'acte pour le patient. À ce propos, quasiment trois quarts des patients ne sont pas disposés à payer de leur poche, même si 6 patients sur 10 affirment vouloir accéder à cette opportunité, pour autant qu'elle leur soit proposée. Les soignants ne sont pas encore convaincus de l'intérêt actuel du NGS, mais quasiment tous s'accordent pour affirmer qu'à l'avenir, ce type d'approche deviendra incontournable. Une étude menée par GenomeWeb auprès de 316 scientifiques montre que 62 % d'entre eux participent déjà, en 2018, à des initiatives de médecine de précision. Par ailleurs, 80 % des répondants espèrent que, rapidement, la technique va générer des données élargies et complexes, qui vont permettre de mieux comprendre la maladie et ainsi ouvrir les portes à des traitements innovateurs (19).

On insiste classiquement sur l'analyse génomique pour évaluer la possible réponse tumorale à un traitement, mais cette technique pourrait également permettre d'identifier des patients susceptibles de développer des effets secondaires majeurs. Un article récent signale que 43,6 % des patients cancéreux aux USA sont éligibles dans des essais cliniques qui évaluent l'effet des «checkpoint inhibitors» en immunothérapie. Seuls 12,5 % (en moyenne) répondent à ce type de traitement (20). Il devient de plus en plus évident que la réponse de l'hôte joue un rôle primordial, et on admet volontiers aujourd'hui que l'interaction entre le patient et le traitement affecte l'efficacité d'un traitement anti-cancéreux en général. De là, l'intérêt porté à l'analyse du profil protéomique, avant et pendant traitement. Sur un modèle de rongeur, on a récemment mis en évidence que la réponse d'une tumeur dépend de l'interaction entre le microbiome et l'inhibiteur qui cible la protéine CD47 (protéine transmembranaire qui interagit avec la cascade intra-cellulaire PI3K/AKT, et ainsi stimule la prolifération cellulaire) (21).

Par ailleurs, le microbiome est fortement lié à l'environnement (22, 23), et on peut donc comprendre aisément qu'il va falloir s'intéresser à beaucoup plus que simplement le génome, si on veut réellement bifurquer sur cette voie de la médecine de précision.

CONCLUSIONS

François-Marie Arouet Voltaire (1694-1778) déclarait déjà que les médecins prescrivent des médicaments dont ils connaissent peu de choses, pour traiter des maladies qu'ils connaissent encore moins bien, et ce pour des patients dont ils ne savent rien. Sir William Osler (1849-1919) surenchérisait en affirmant qu'il est beaucoup plus important de savoir quel genre de patient souffre d'une maladie, plutôt que de savoir quel genre de maladie la personne a contractée. Osler disait aussi que plus grande est l'ignorance, plus grand est le dogmatisme.

Eric Topol, cardiologue mondialement reconnu et responsable du Scripps Research Institute en Californie, estime que la médecine pour le bien commun n'est justement «plus assez bien». Greg Simon, conférencier et ancien directeur du White House Cancer Moonshot Task Force (initiative de l'ancien vice-président Joe Biden), par ailleurs lui-même un patient qui a survécu à une leucémie, insiste sur l'approche holistique, soulignant d'emblée que l'analyse génomique pour aborder la médecine de précision ne suffira pas. Il faut aussi s'intéresser à l'environnement, aux facteurs sociaux et aux habitudes de vie de chaque individu. Le développement de la technologie digitale et la facilité avec laquelle les jeunes générations étalent leurs vies sur des réseaux sociaux vont, sans conteste, changer la culture du partage des données et faire progresser une médecine de précision qui englobe tous les aspects de l'individu, et pas simplement le génome.

L'Académie de Médecine aux USA, consciente du formidable intérêt de la médecine de précision, voit cinq obstacles majeurs : la génération d'une évidence scientifique en faveur de la médecine de précision, le partage des données sous un format structuré et standardisé dans une infrastructure informatique adaptée et sécurisée, l'utilisation en routine clinique et pour la recherche du génomique et autres «omics», l'évaluation des impacts économiques (l'analyse de l'efficacité), et la participation des patients. Fort heureusement, les enquêtes menées auprès du grand public au moment du lancement d'une initiative comme «All of Us» indiquent qu'un peu plus de 50 % des personnes interrogées veulent déjà prendre part à l'aventure.

Gageons que l'avenir de l'oncologie sera fortement coloré par l'apport de la cascade des «omics», et par une meilleure compréhension de l'influence de l'exposome, tant au niveau de la réponse tumorale que pour l'avènement des

effets secondaires liés aux traitements, ouvrant ainsi, dans un avenir «proche», la porte à une véritable médecine de précision. Le paradoxe aujourd'hui, c'est que les possibilités techniques offertes sont, dès à présent, disponibles. Cependant, une réelle volonté politique sera nécessaire pour changer profondément le système, y compris son financement, afin de permettre ce virage du purement «curatif» à une approche qui englobe de plus en plus les aspects «préventifs et prédictifs», notoirement plus efficaces.

BIBLIOGRAPHIE

1. Coucke PA, Coucke-Gilson L. Nécessité d'un nouvel écosystème en santé... Tous les éléments sont déjà disponibles. *Rev Med Liege* 2018;**73**:454-61.
2. Ciardello F, Arnold D, Casali PG, et al. Delivering precision medicine in oncology today and in the future - the promise and challenges of personalized cancer medicine: a position paper by the European Society of Medical Oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2014;**25**:1673-8.
3. Vogenberg FR, Barrash CI, Pursel M. Personalized medicine. Part I: Evolution and development into theranostics. *P&T* 2010;**35**:560-2.
4. Vogenberg FR, Barrash CI, Pursel M. Personalized medicine. Part II: Ethical, legal and regulatory issues. *P&T* 2010;**35**:624-6.
5. Vogenberg FR, Barrash CI, Pursel M. Personalized medicine. Part III: challenges facing health care plans in implementing coverage policies for pharmacogenomics and genetic testing. *P&T* 2010;**35**:670-5.
6. National Research Council (US) Committee on a framework for developing a new taxonomy of disease. Toward precision Medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. National Academies Press (US), 2011. The National Academies Collection. Reports funded by National Institutes of Health. DOI: 10.17226/13284.
7. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: from science to value. *Health Aff* 2018;**37**:694-701.
8. Wilson GD, Paschoud N, Pavy JJ, et al. Reproducibility of measurements of potential doubling time of tumour cells in the multicenter National Cancer Institute protocol T92-0045. *Brit J Canc* 1999;**79**:323-32.
9. Castelluci M (2016). ASCO unveils major expansion of big-data initiative. *Modernhealthcare* 2016. <https://www.modernhealthcare.com/article/20160606/NEWS/160609947/asco-unveils-major-expansion-of-big-data-initiative> Dernière consultation en ligne le 2 février 2021.
10. Lovett L (2019). Genetic counselling available to All of Us participants in the future. *Mobihealthnews* 2019. <https://www.mobihealthnews.com/news/north-america/genetic-counselling-available-all-us-participants-future> Dernière consultation en ligne le 2 février 2021.
11. Loree JM, Anand S, Dasari A, et al. Disparity of race reporting and representation in clinical trials leading to cancer drug approvals from 2008 to 2018. *JAMA* 2019;**5**:e191870.
12. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature* 2019;**570**:514-8.
13. All of Us research program investigators. The "All of Us" research program. *N Engl J Med* 2019;**381**:668-76.
14. Monegain B (2018). GE Healthcare partners with Roche to build precision medicine oncology platform. *Healthcare IT News* 2018. <https://www.healthcareitnews.com/news/ge-healthcare-partners-roche-build-precision-medicine-oncology-platform> Dernière consultation en ligne le 2 février 2021.

15. Lau J, Lehnert E, Sethi A, et al. The cancer genomics cloud: collaborative reproducible and democratized - a new paradigm in large-scale computational research. *Cancer Res* 2017;**77**:e3-e6.
16. Patel NM, Michelini VV, Snell JM, et al. Enhancing next-generation sequencing-guided cancer care through cognitive computing. *Oncologist* 2018;**2**:179-85.
17. Monegain B (2018) Intermountain precision genomics to develop hereditary cancer gene panels. *HealthCareITnews* 2018. Intermountain Precision Genomics to develop hereditary cancer gene panels | Healthcare IT News Dernière consultation en ligne le 12 février 2021.
18. Childers CP, Childers KK, Maggard-Gibbons M, Macinko J. National estimates of genetic testing in women with a history of breast or ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2017;**35**:3800-6.
19. Siwicki B (2018). Google, Oracle others make precision medicine moves at HIMSS18. *Healthcare IT News* 2018. <https://www.healthcareitnews.com/news/google-oracle-and-others-make-precision-medicine-moves-himss18#> Dernière consultation en ligne le 12 février 2021.
20. Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open* 2019;**2**:e192535.
21. Shi Y, Zheng W, Yang K, et al. Intratumoral accumulation of gut microbiota facilitates CD-47 based immunotherapy via STING signaling. *J Exp Med* 2020;**217**:e20192282.
22. Rotschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment, dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018;**555**:210-5.
23. Lai P, Allen JG, Hutchinson DS, et al. Impact of environmental microbiota on human microbiota of workers in academic mouse research facilities: an observational study. *PLOS One* 2017;**12**:e0180969.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. P.A. Coucke, Service de Radiothérapie, CHU Liège, Belgique.

Email : pcoucke@chuliege.be