

A propos d'un ouvrage américain de vulgarisation

La fin de la maladie (?) par la médecine personnalisée

Jean Martin

The End of Illness est un «New York Times Bestseller» par le Dr David B. Agus, brillant sujet encore jeune (né en 1965), oncologue, professeur de médecine et d'ingénierie à l'Université de Californie du Sud – avec une connexion suisse puisqu'il préside le Global Agenda Council on Genetics du Forum économique mondial de Davos. Livre grand public, qui bénéficie des compliments d'Al Gore, du Prix Nobel Murray Gell-Mann et de Steve Jobs, entre autres. Style américain, familier, dans ce sens que l'auteur écrit comme s'il dialoguait avec son lecteur (avec des phrases comme «Je pars de l'idée que vous avez une vague notion de ce sujet par des articles de journaux et je postule aussi que vous souhaitez en savoir plus»). Avec un côté volontariste, simpliste par moments, pour convaincre le lecteur de suivre les conseils donnés. Intéressant, y compris pour des professionnels, par la présentation des perspectives qu'ouvrent les développements actuels en biomédecine (selon Amazon, ce livre est traduit en français, allemand, espagnol et portugais – au moins. Les citations ci-dessous sont ma traduction de l'original anglais).

Des questions de base

Un message majeur de l'auteur est qu'il n'y pas une seule bonne réponse dans les décisions concernant la santé mais plusieurs. «Il y a rarement une seule décision «juste» pour une maladie donnée. La bonne décision pour vous sera celle à laquelle vous-même et votre médecin arriverez ensemble.» L'idée est de trouver un médecin qui vous aide à prendre des décisions basées sur votre système de valeurs. Avec cette remarque: «Le but n'est pas de devenir l'ami de votre

médecin. Votre relation est un partenariat, pas une amitié.»

L'objectif est de donner à chacun les moyens (*empower*) de gérer sa santé, en collaboration avec les professionnels, dans le sens de la médecine personnalisée dont beaucoup parlent aujourd'hui, notamment en termes de développements médicamenteux (pharmacogénomique). Il s'agit selon Agus «d'ajuster, sur mesure, les soins que reçoit chacun à ses besoins spécifiques, sur la base de sa physiologie, son bagage génétique, son système de valeurs et ses caractères uniques. Alors qu'aujourd'hui la plupart de la médecine consiste en guidelines dans le sens de règles valables pour tous (*one size fits all*). Mais rien ne convient à tous.» Il souhaite que chacun réalise ses propres ajustements.

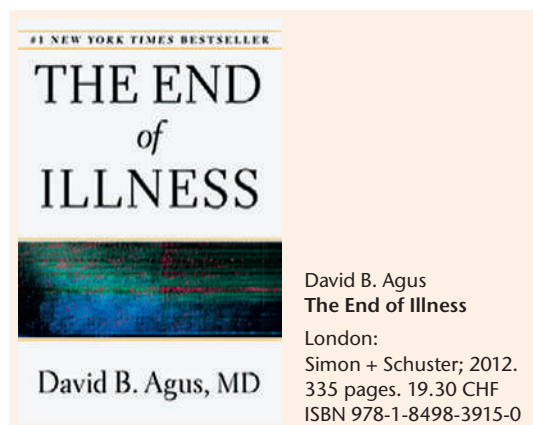
Agus insiste sur une approche systémique. Remarque à propos de l'oncologie, son domaine: «Il est essentiel d'étudier le cancer comme un système. Le cancer est un échec de notre fonctionnement biologique. Pour paraphraser Tolstoï disant que les familles heureuses se ressemblent toutes et que les familles malheureuses sont malheureuse chacune à sa façon, je dirais que nos corps sont tous semblables quand ils sont heureux, mais que, quand leur santé se dégrade, ils le font chacun à sa manière spécifique.»

La nature de la démarche médicale

«La prémisse centrale de ce livre est que nous avons souvent pensé à notre santé et nos corps de manière incorrecte. Nous avons réduit notre compréhension à des aspects ponctuels distincts (un germe, une mutation, une déficience...). Au lieu de considérer le corps comme le système excessivement complexe qu'il est, nous continuons à chercher le gène qui est le problème ou le «secret» qui va améliorer notre santé.»

«C'est la nature de l'homme de vouloir chercher des «cartouches magiques» en médecine (*magic bullets* – où un moyen unique permet d'atteindre le but), mais on n'y arrive qu'exceptionnellement. Il n'y a eu ces dernières années que fort peu de découvertes de nouvelles substances ayant un effet curatif. Raison pour laquelle l'industrie pharmaceutique n'est pas en forme actuellement; elle a récolté l'essentiel des fruits faciles à cueillir.»

Particulièrement perspicace/prémonitoire, ce propos de 1923 (!) du généticien J.B.S. Haldane: «Des maladies comme le cancer ne sont probablement pas



jean.martin[at]saez.ch

dues à des organismes spécifiques. Nous n'allons pas pouvoir les traiter selon les principes de Pasteur, nous devons réorienter notre attention du microorganisme vers le patient.»

Personnalisation de la médecine

A chacun sa «*personal metrics*», insiste Agus: «Je parle de «*personal metrics*» comme de données, traits, standards ou détails qui disent quelque chose sur votre santé. Dans une perspective plus large, on peut la voir comme un ensemble d'habitudes qui sont les vôtres et qui ont à voir avec votre santé – qui favorisent ou au contraire freinent/inhibent l'état de santé auquel vous aspirez. A noter que les notions de sain et malsain ne sont pas à voir en noir et blanc, ce qui est «sain» pour une personne peut ne pas l'être pour une autre.» Agus souhaite inciter chacun à créer sa propre «*metrics*» et lui apprendre à devenir l'avocat de son propre bien-être.

«The End of Illness» apporte indéniablement sous une forme accessible une vision intéressante de la médecine et de son avenir.»

A l'avenir, on connaîtra de mieux en mieux, par des screenings ADN, les facteurs génétiques qui représentent des risques de maladie. Mais, souligne-t-il, il faut «avoir à l'esprit que l'ADN gouverne des probabilités, pas des destins. Tout est probabiliste. Vous pouvez faire beaucoup de choses pour orienter votre destinée.»

Tôt ou tard, les séquences de notre génome feront partie du dossier médical, des examens de sang routiniers testeront des milliers de paramètres différents. L'auteur en est convaincu, l'accent majeur de la médecine, plutôt que d'être sur les traitements, passera à la prévention, sur la base de données scientifiques.

Génome, protéome, microbiome

S'agissant de personnaliser la médecine, il évoque bien sûr ce qu'on peut attendre de la génétique et de la protéomique. Discutant aussi l'importance du microbiome, des microorganismes qui colonisent notre corps (dont le nombre est estimé à dix fois celui de nos cellules...). «Aujourd'hui, nous catégorisons les gens par leur groupe sanguin, dans quelques cas par des caractéristiques raciales. Dans le futur, nous aurons aussi une typologie des personnes par leurs 'microbes', par les colonies de bactéries qui prévalent dans leur appareil digestif.» Agus évoque une étude dans la revue *Nature*, en 2011, qui distingue plusieurs grands groupes de personnes selon leur entérotypage (en fonction des populations de bactéries dont elles sont porteuses et de l'équilibre entre elles).

Le fait de comprendre l'écosystème bactérien de notre corps nous aidera à écouter la «dynamique conversation» qui prend place entre nos cellules. Pour l'auteur, dans les dix ans qui viennent, ce qu'on apprendra sur le microbiome ouvrira des pistes en vue de le modifier/manipuler pour soutenir et améliorer la santé.

Autre chose: les progrès de neurosciences (ainsi les travaux de E. Mayer à UCLA) ont démontré la connexion intime, dans les deux sens, entre cerveau et appareil digestif. «Des relations si complexes que l'intestin peut être considéré comme le plus grand organe sensoriel de notre corps. Il envoie des informations au cerveau, par le nerf vague et les nerfs spinaux, et le système nerveux central renvoie lui des informations assurant un fonctionnement optimal.» Est cité le livre de Michael Gershon *The Second Brain*.

Statines, vitamines et suppléments nutritionnels

Agus est un avocat de l'usage *largamano* des statines, y compris pour des effets favorables qui ne sont pas directement liés à leurs propriétés hypolipémiantes. Il a fait sur ce point l'objet de critiques mais s'en défend, soulignant qu'il ne reçoit pas un dollar de firmes productrices de statines.

Par contre il n'est pas du tout l'ami de la prise de vitamines et suppléments en vogue, très vendus dans les *drug stores* américaines, et il en parle longuement. Il s'élève contre les recommandations générales formulées à cet égard. «Ne croyez pas aux raccourcis, par des vitamines ou autres suppléments, pour arriver à une nutrition de qualité et à la santé. A moins que vous ne deviez corriger une déficience démontrée ou que vous soyez dans une circonstance particulière comme la grossesse, vous n'avez pas besoin d'en prendre».

«La manie des vitamines me trouble particulièrement vu qu'il est aisé de manger correctement aux Etats-Unis. A cet égard, il y a beaucoup à dire en faveur de la modération. Mangez de la vraie nourriture (*real food*), aussi proche de la nature que possible. Surtout des légumes. Evitez les imposteurs dans des emballages de toutes sortes.» Et de s'élever, à propos des fruits notamment, contre les excès dans la transformation des aliments: «Ne faites pas confiance à ce qui vient d'un mixer ou d'une bouteille!»

Vive les routines, le sommeil, l'exercice physique!

Parmi les *guidelines* de base d'Agus pour ses patients-lecteurs, un dénominateur commun est d'observer un programme de vie (*schedule*) régulier. Ce qui veut dire donner attention à quand ils dorment, mangent, prennent de l'exercice, et à la gestion du stress. «Il est important de maintenir le programme strict que notre corps préfère. Il y a une raison pour laquelle vous vous réveillez chaque matin à la même heure (...) Pour être bien vous devez respecter et maintenir

ce rythme – bien que ce ne soit pas facile dans notre monde hypercinétique.»

Parmi toutes les choses que notre corps aime, il y a la prédictibilité. L'une des plus importantes composantes du stress que nous subissons est l'irrégularité de notre programme de vie. «Beaucoup de personnes n'aiment pas se voir dire que le sommeil peut être la manière la plus simple de réguler leur santé et améliorer rapidement leur bien-être. Mais c'est vrai: le sommeil a une telle influence sur les rythmes et cycles hormonaux que les mêmes effets favorables ne sauraient être obtenus par des artifices tels que l'ingestion de médicaments.» Nécessaire d'observer une véritable hygiène du sommeil.

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré le lien entre obésité et sommeil; les personnes qui dorment peu sont plus souvent obèses. Résultat contre-intuitif, beaucoup imaginant que dormir beaucoup fait prendre des kilos. Mais le contraire est vrai: «Les personnes qui dorment moins consomment souvent beaucoup plus de calories que celles qu'elles brûlent durant leurs heures supplémentaires de veille.»

Panegyrique de l'exercice physique et du jogging, suite aux études épidémiologiques à large échelle, dans les deux premiers tiers du XXe siècle, du Britannique J.N. Morris et de l'Américain R. S. Paffenbarger. Concluant pratiquement «Souvenez-vous que l'exercice physique est la seule fontaine de jouvence démontrée, qui ne demande ni pilule, ni potion, et qu'être en forme physique fait du bien au système complexe qu'est notre corps.»

A contrario: les conséquences d'être, comme beaucoup d'entre nous, un «multitasking digital demon» sont de plus en plus étudiées. Quelques résultats: les utilisateurs massifs de moyens multimédia ont de la peine à filtrer l'information non pertinente, ainsi qu'à se concentrer, leur productivité baisse. En s'attachant simultanément à de multiples tâches, notre cerveau doit constamment changer de vitesse et devient de moins en moins efficace.

Visions prospectives

Le fait de passer de l'approche actuelle diagnostic – catégorisation – traitement à un modèle plus dynamique, basé sur des facteurs qui nous sont personnels, aura selon l'auteur un effet profond. «Par la mesure des variables définissant l'état réel de votre corps au moyen de technologies telles que la protéomique, pourront être réalisées les promesses de la médecine personnalisée (...) L'objectif, par exemple, ne sera pas de baisser votre cholestérol mais de promouvoir chez vous un état «sans problème cardiaque.»

«A l'avenir, les approches des médecins ressembleront plus à celles des prévisionnistes météorologiques qu'à celles jusqu'ici des biologistes. Alors qu'il n'y a pas si longtemps les gens de la terre s'en remettaient à des almanachs annuels, les prévisionnistes ont développé des modèles très performants.» Une évolution similaire va prendre place en médecine quant à ce qu'on pourra prédire en matière de santé et maladie. Des moteurs de recherche puissants prévoiront avant les épidémiologistes du fameux CDC d'Atlanta la survenue d'épidémies telle que la grippe, comme cela a déjà été le cas.

Intéressante remarque: «Les sciences de l'ingénieur ont montré qu'on peut contrôler des systèmes complexes sans forcément les comprendre. En médecine aussi, je considère que nous nous sommes longtemps trop concentrés sur la compréhension des processus et pas assez sur leur contrôle [surprenant, à discuter plus avant – note de J. M.]. Je souhaite voir le jour où, plutôt que de traiter les maladies comme des pannes, nous serons en mesure d'efficacement éviter les pannes.»

On peut penser, dit Agus, être en mesure de rassembler toutes les données personnelles nous concernant (comme inputs) et réaliser par des programmes informatiques des versions virtuelles de ce qui pourrait nous arriver en termes de santé. Faut-il voir là (note de J. M.) des lendemains qui chantent ou des perspectives qui pourraient être de la nature du cauchemar?

En résumé, un ouvrage qui retient l'attention, qui surprend par moments parce qu'allant contre des idées reçues. Discutant génomique, protéomique et leurs applications, préfigurant les «merveilles» que les développements technologiques en cours font imaginer. Trouvant des mérites majeurs à promouvoir l'emploi des statines – et de la mini-aspirine, et aucun à la prise de vitamines...

Mais mettant aussi l'accent vigoureusement sur des recommandations simples comme l'hygiène de vie, l'exercice physique, l'importance du sommeil. Une réserve qu'on peut avoir concerne un certain mélange entre des parties parlant de questions biologiques et les plaidoyers d'éducation pour la santé. Malgré un côté «enthousiaste» à l'américaine, *The End of Illness* apporte indéniablement sous une forme accessible une vision intéressante de la médecine et de son avenir. Sans toutefois que cela justifie son titre! La fin de la maladie est un bon argument de vente mais est aussi du registre du fantasme, comme certains espoirs d'immortalité qu'on voit fleurir. Il aurait été raisonnable d'ajouter un point d'interrogation.