

Les 100 défis de la médecine, Les Éditions du Chênes, 2017.

palpation-percussion-auscultation-vision. Vous pouvez rater un asthme parce que vous n'écoutez pas le patient. Ou laisser passer une tumeur parce que vous ne l'avez pas palpé.»

DEUX CENTES ANS DE PRATIQUE

Ne pas se priver d'une technique qui « s'est nourrie de deux cents ans de pratique médicale ». Et surtout, préserver « la richesse de l'examen ». Médecin généraliste et écrivain, Martin Winckler invite lui aussi à la prudence. « Un malade, ça se regarde, ça s'écoute, ça se touche. Comment il se tient. Comment il marche. C'est une perle, sonne dans son intégralité que vous examinez. Dans une relation directe. C'est parce qu'il est une projection de réalité du patient, parce qu'il est une projection de notre oreille, que le stéthoscope est si précieux. » Un peu fétichiste, Martin Winckler ? Comme tous les autres, il se souvient de son premier stéthoscope, celui que son père pneumologue lui avait donné ; puis du second, « avec un tube rouge, pour faire rigoler les enfants ». Il l'a conservé jusqu'à aujourd'hui. « Mais, honnêtement, je ne suis pas attaché aux symboles. Mon souci, c'est que la technologie ne nous éloigne pas du malade. »

Pionnier de l'imagerie nucléaire, médecin et philosophe, Henri Atlan ajoute : « On ne peut pas être technophobe. La technologie a fait faire des progrès considérables à la médecine. On soigne mieux, beaucoup mieux aujourd'hui qu'hier. Mais ces technologies, qui montrent tout, montrent parfois trop. On croit que quelque chose est pathologique alors que cela relève juste de la variation entre individus. » Ce qu'André Grimaldi, ancien chef de service de diabétologie à la Pitié-Salpêtrière, pourfendeur de l'hôpital-entreprise et de la « médecine industrielle », dit avec plus de virulence : « La puissance de la médecine n'est pas seulement coûteuse, elle est potentiellement dangereuse. La multiplication des examens peut facilement conduire à l'errance. Faites un scanner du pancréas à toute la population et vous trouverez de nombreux suspects. Mais est-ce un cancer ? J'ai écrit le scénario. Ne finit-on pas par égarer les malades ? La médecine, ce n'est

La recherche

une démarche, faite d'hypothèses et de déductions, et surtout un colloque singulier, un échange avec une personne en face de vous. »

Si ce n'est que l'histoire du progrès médical est aussi l'histoire de la mise à distance du patient, rappelle Céline Lefève. Et la maîtresse de conférences en philosophie de la médecine à l'université Paris-Diderot de citer Michel Foucault (*Message ou bruit ?*, 1966) : « Dans sa pratique, le médecin a affaire non pas à un malade, mais pas non plus à quelqu'un qui souffre, et surtout pas, Dieu merci, à un "être humain". Il n'a affaire ni au corps, ni à l'âme, ni aux deux à la fois, ni à leur mélange. Il a affaire à du bruit. A travers ce bruit, il doit entendre les éléments d'un message. » À ce titre, l'échographie s'inscrit pour Mme Lefève « dans la continuité du stéthoscope, pas en rupture ». Tout l'enjeu tendra dans son utilisation. Ce que Jacques Lucas, vice-président de l'ordre des médecins, cardiologue et chargé des nouvelles technologies, admet aussi : « L'image fait court-circuiter le risque d'une mise à distance du malade. Mais elle peut être au contraire l'occasion d'un rapprochement. On peut expliquer une image à un patient, on ne pouvait pas lui faire écouter le stéthoscope. Encore faut-il former le médecin dans ce sens. »

USAGE EN PREMIER RECOURS

Formation. Le grand mot, ou plutôt le grand manque. Pour Jacques Lucas, « il est certain que d'ici quelques années la formation initiale des généralistes inclura l'usage de l'échographie en premier recours ». En attendant, elle reste réservée à quelques enseignements de spécialités : radiologie, cardiologie, gynécologie... Et aux urgentistes des centres hospitalo-universitaires les plus en pointe, comme Amiens ou Nîmes. « Si l'on règle le problème de la formation, on aura effacé l'un des deux principaux arguments en faveur du remplacement du stéthoscope par l'échographie », assure le docteur Xavier Bobbia, chargé de la formation des généralistes à Nîmes. Le second ? Le prix. À 1000 euros, le stéthoscope est un objet de luxe. Aujourd'hui, il faut compter entre 1000 et 10000 euros pour acquérir un échographe portable. Ce qui explique le coût

Nouvelles technologies

Ce qui fait sourire Martin Winckler : « Les fabricants peuvent bien dire que cet appareil sera parfait pour le médecin de campagne indien éloigné de tout centre d'échographie. Mais comment va-t-il le payer ? Une nouvelle technique s'impose quand l'ancienne est approximative, douloureuse ou dangereuse. Là, rien de tout cela. Et la force du stéthoscope,

c'est sa simplicité. » Il réfléchit : « Le livre va-t-il disparaître au profit de l'iPad ? Je n'y crois pas. Là, c'est pareil. N'enterrons pas trop vite le stéthoscope, il va s'accrocher un moment. » Foi d'écrivain et de médecin. ■

PAR NATHANIEL HERZBERG
LE MONDE DU 26 NOVEMBRE 2014

Simuler pour mieux soigner

Ponction lombaire, ablation de vésicule, accouchement... Pour les actes médicaux et chirurgicaux, le mot d'ordre est désormais clair : « Jamais à l'instar des simulateurs de vol pour les pilotes d'avion, l'enseignement virtuel devient de plus en plus nécessaire dans les métiers de la santé. »

En quelques années, les plates-formes spécialisées se sont multipliées en France. Il en existe désormais une trentaine, à peu près autant que de centres hospitalo-universitaires (CHU). Afin d'harmoniser le fonctionnement de ces structures, actuellement très disparates, la Haute Autorité de santé (HAS) — qui avait fait ses premières recommandations en 2012 sur le sujet de la simulation en santé — devrait prochainement rendre public un guide d'évaluation des centres. L'engouement est aussi palpable du côté des professionnels. Le nombre de colloques consacrés à ce thème est en plein boom, et chaque spécialité lui accorde désormais un espace de choix dans ses congrès. « La simulation médicale bouscule [des] archaïsmes de pensée et remet en

question l'immobilisme académique », déclare dans son éditorial Matthieu Durand, directeur de la revue *What's Up Doc?*, le magazine des jeunes médecins, qui consacre une enquête à ce sujet dans son dernier numéro.

PLONGÉE DANS UN UNIVERS PARALLÈLE

De quoi s'agit-il ? Pour la HAS, la simulation en santé correspond à l'utilisation d'un matériel (comme un mannequin, un jeu, un logiciel...), de la réalité virtuelle ou d'un « patient standardisé » (joué par un acteur) pour reproduire des situations ou des environnements de soin, dans le but d'enseigner et de répéter des actes.

En se promenant dans les locaux d'Ilumens, le centre de simulation de la faculté de médecine de Paris-Descartes, on plonge immédiatement dans cet univers parallèle. Dans une salle, la victime d'un accident grave de traumatologie est allongée, avec une suspicion de fracture de la colonne vertébrale. C'est, en fait, un « mannequin haute-fidélité », doté de toutes les fonctions vitales, qui reproduit le cas réel d'un patient. « Nous utilisons la simulation depuis 2012. L'équipe est identique à celle d'une salle de déchiquage d'un hôpital parisien : un médecin senior, deux internes en anesthésie-réanimation, une aide-soignante et une infirmière », explique le docteur Tobias

Petra Hüppi, exploratrice du cerveau des grands prématurés

PORTRAIT

Cette pédiatre suisse, pionnière de l'imagerie cérébrale dans l'unité de soins intensifs de l'Hôpital des enfants de Genève, améliore la prise en charge des tout-petits.

Il repose dans la couveuse. Minuscule. Bras et jambes agités de petits mouvements. Une belle énergie vitale, déjà. À sa naissance, il y a quelques jours, il ne pesait que 825 grammes. Il est né onze semaines avant le terme prévu ; c'est un très grand prématuré. Nous sommes dans l'unité de soins intensifs de l'Hôpital des enfants de Genève (Suisse), début août. Alimenté par une sonde gastrique, le nourrisson respire avec l'aide d'une ventilation non invasive. « Il s'est très bien adapté », se réjouit le professeur Petra Hüppi, chef du service développement et croissance de cet hôpital.

A 55 ans, la pédiatre rayonne de douceur et d'empathie, face à ces bébés et à leurs familles. Une plénitude, aussi. « À l'âge de 8 ou 9 ans, j'ai dû subir une intervention pour un problème orthopédique : l'effet d'une manipulation un peu brusque lors de ma naissance. Hospitalisée à Zurich, j'ai pu aider d'autres enfants atteints d'infirmité matrice cérébrale. C'est là que j'ai décidé de devenir pédiatre. » Quarante-sept ans plus tard, la voici dans son bureau lumineux, avec vue panoramique sur la ligne bleue du Jura. [...]

« Jusqu'à la fin des années 1980, on considérait que le nouveau-né ne percevait pas grand-chose. On croyait, par exemple, qu'il ne ressentait pas la douleur. » Lourde erreur : le cerveau d'un nourrisson,

même prématuré, est bien plus fonctionnel et réactif qu'on ne le pensait. « Le cerveau est un organe extrêmement plastique. Tout ce que l'on fait en termes de stimulation est intégré, même très tôt. Et tout ce que l'on ne fait pas peut entraîner ou aggraver des déficits ! » Cette révélation viendra de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, dans les années 1990.

« ON ESSAYAIT DE LES ENDORMIR EN LEUR CHANTANT DE L'OPÉRA »

Petra Hüppi jouera ici un rôle pionnier. La première, au milieu des années 1990, elle osa placer des prématurés dans le tunnel d'un appareil d'IRM : « Il a fallu construire une mini-couvette spéciale, compatible avec l'appareil, pour protéger les tout-petits du bruit et les réchauffer. On essayait de les endormir en leur chantant de l'opéra. » Les données de cette imagerie feront souffler un vent nouveau sur la prise en charge de ces nourrissons infiniment fragiles – mais infiniment réceptifs. « C'est étonnant de voir comment un progrès technologique a opéré un tel tournant clinique, presque social, dans la façon de traiter ces enfants. »

« Un des grands apports de Petra Hüppi est d'avoir montré la plus-value de l'IRM chez les prématurés pour prédire le risque de handicaps ultérieurs, souligne le professeur Olivier Baud, néonatalogiste à l'hôpital Robert-Debré (Paris). L'IRM figure aujourd'hui dans la prise en charge standard des prématurés. » Au-delà des données de l'imagerie, « Petra Hüppi cherche à comprendre les mécanismes cérébraux sous-jacents », relève le professeur Pierre Gressens, du même hôpital. Par ailleurs, dans le suivi à long terme des prématurés, la pédiatre « a développé une approche qualitative, avec



La recherche

Comment l'INRA transmue les fèces en or

À l'Institut national de la recherche agronomique (INRA), nos bactéries intestinales sont passées au crible du séquençage de l'ADN. Les fonctions de leurs gènes sont décortiquées. L'enjeu ? Découvrir microbes ou molécules bénéfiques pour la santé.

Tout au long de la journée, le 3 février [2017], il a été question d'« échantillons biologiques ». Des échantillons pullulants, pléthoriques, ultraprécieux. Mais on n'en a pas vu la couleur. Ce jour-là, l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) organisait une visite de presse sur son site de Jouy-en-Josas (Yvelines). Son objet : « Microbiote, la révolution intestinale ».

Le microbiote intestinal, c'est une colossale armée de bactéries qui peuplent nos entrailles. Chacun de nous en abrite 200 à 250 espèces. « Vous en connaissez beaucoup, des nouveaux organes découverts dans le corps humain ? », interroge Dusko Ehrlich, directeur de recherche à l'INRA. Or ce microbiote en est un gros. Pesant 1,5 à 2 kg, cette armée bienveillante assure une profusion de tâches vitales.

Depuis la nuit des temps, nous vivons en symbiose avec nos bactéries intestinales. Nourries et logées, elles nous font bénéficier de leurs vertus nutritives : elles sont une source majeure de vitamines K et B12, par exemple. Le 10 février, la revue *Science* en offrait un autre exemple. Une équipe américaine a découvert deux enzymes fabriquées par notre microbiote

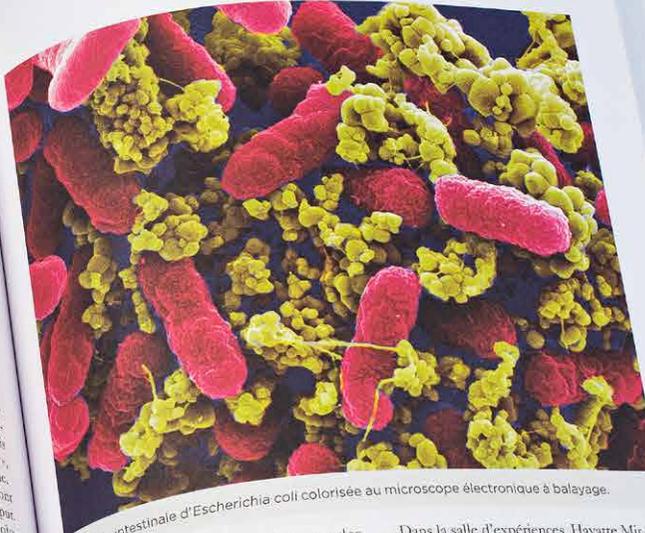
intestinal : l'une favorise la production d'un acide aminé, l'autre d'un acide gras « à chaîne courte ». Ce microbiote a aussi des vertus immunitaires et métaboliques. Il interviendrait enfin dans nos fonctions cognitives.

« UN TRAVAIL DE DÉTECTIVE »

Mais qu'il se dérègle, et ce bon docteur Jekyll se transforme en Mister Hyde. D'où, pense-t-on, l'essor des maladies modernes liées à une inflammation chronique : obésité, allergies, cancers... Revenons à Jouy-en-Josas, devant MétaGénoPolis, la « cité au-delà des génomes ». Un bâtiment bien terne. Cet antre abrite pourtant, depuis 2012, un « haut lieu de la recherche sur le microbiote », assure Dusko Ehrlich, pionnier de ce domaine.

À MétaGénoPolis, les chercheurs se font alchimistes. Ils transmuent l'ordure en or pur. Chaque année, 7 000 « échantillons biologiques » arrivent ici. La périphrase désigne... des fèces humaines. Celles-ci sont fractionnées en lots, puis congelées. Une partie est dirigée vers une plate-forme, où l'ADN bactérien est extrait. Puis les gènes microbiens sont minutieusement séquencés. Prouesse inouïe : sur des puces de 2 cm de côté se logent 160 millions de nanopuits, où sont lus autant de petits fragments d'ADN. « En trois heures, 80 millions de séquences sont obtenues », précise un ingénieur. Vient ensuite l'analyse bio-informatique : l'un des nerfs de cette recherche est elle-même qui repère les gènes du microbiote dotés de fonctions a priori intéressantes.

Ensuite, des robots entrent en jeu. Ils clonent les gènes du microbiote dans la bactérie *E. coli*, puis repiquent ces bactéries dans des puits pour explorer en détail leurs fonctions. Surtout, ils



Bactérie intestinale d'*Escherichia coli* colorisée au microscope électronique à balayage.

contribuent à la réalisation des tests sur des cellules humaines en culture. « Un travail de détective », résume Hervé Blotière, directeur de recherche à l'INRA. À la sortie, l'ordure est devenue or pur. L'analyse d'un échantillon est aujourd'hui facturée un peu moins de 1 000 euros. Les « clients » ? Des partenaires académiques, médicaux ou industriels. Encore faut-il, ensuite, confirmer chez l'animal les fonctions des gènes détectés à MétaGénoPolis. C'est là qu'entre en scène un acteur historique de l'INRA : l'animalerie de rongeurs « axéniques », élevés dans des bulles stériles. Dépourvus de tout germe, ces animaux n'ont pas de microbiote.

Dans la salle d'expériences, Hayate Mir, thésarde, manipule les souris à l'aide de gants et de bras en plastique insérés dans les incubateurs. Elle compare quatre groupes de souris. Dans l'un, le tube digestif des rongeurs a été colonisé par une bactérie modifiée qui produit un composé d'intérêt. Un autre groupe a connu le même sort, mais avec la bactérie naturelle qui ne produit pas ce composé. Chaque groupe est divisé en deux sous-groupes : l'un subit un stress chronique, l'autre pas. Quels seront les effets du composé sur la réponse ultérieure des souris, face à une situation stressante ? « L'enjeu est la prise en compte du microbiote dans le traitement des troubles anxio-dépressifs », explique Sylvie Rabot, responsable de cette animalerie.

temps réel et la compréhension des causes de ces maladies. Rien que sur le cerveau, une grande variété d'études sont en cours : sclérose en plaques, autisme, Alzheimer ou Parkinson. Des mini-cerveaux sont également utilisés pour des recherches sur les infections virales, les traumatismes, ou encore les accidents vasculaires cérébraux.

Une étude sur des mini-cerveaux parue le 22 avril dans la revue *Gill* a ainsi pu confirmer le fait que le virus Zika cause la microcéphalie – une taille anormalement petite du crâne – chez les fœtus de femmes enceintes infectées. En infectant des mini-cerveaux à différents stades de développement, les chercheurs ont pu identifier les cellules souches défaillantes.

Chez QGel, un spin-off de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), les organoïdes sont d'un tout autre genre. Ce sont des cellules cancéreuses, des organoïdes tumoraux appelés tumoroides. Qu'elle soit issue des pommons, du côlon ou des ovaires, chaque tumeur peut être cultivée à l'échelle industrielle dans un milieu spécifique développé par l'entreprise. « En partant d'une seule biopsie, notre technologie permet de cultiver plus de 2 000 tumeurs identiques en 3D, dans de petits tubes à essai. Cela permet de comparer ensuite très rapidement l'efficacité de médicaments sur ces milliers de tumeurs, qui représentent autant de mini-patients. »

Chaque tumeur est confrontée à différentes versions ou combinaisons de médicaments en développement. Un système de fluorescence permet ensuite de déterminer quel est le médicament le plus efficace. Des marqueurs spécifiques de l'ADN permettent une émission de fluorescence que l'on détecte grâce à de la microscopie. Plus le tumoroïde est fluorescent, moins le médicament aura été efficace.

Ainsi, les organoïdes constituent d'ores et déjà un outil à la fois rapide et rentable pour les

tests pharmacologiques. Ils pourraient également accélérer le développement de la médecine personnalisée ces prochaines années. « Tester des médicaments potentiels sur les cellules d'un patient permettrait d'épargner sa santé en lui prescrivant directement le traitement le plus efficace », s'enthousiasme Colin Sanctuary.

Actuellement, les médicaments sont souvent expérimentés sur des animaux modèles avant d'être testés sur des cellules humaines. Les organoïdes pourraient, à long terme, se substituer à l'expérimentation animale. John Frampton, chercheur à l'université canadienne Dalhousie, pense cependant qu'« ils sont encore loin de pouvoir complètement remplacer les animaux. Les organes ne sont généralement pas entiers. Les mini-cerveaux, par exemple, ne sont en fait que des boules de cellules corticales, ils ne reflètent pas la complexité du cerveau entier. »

De plus, il faudrait pouvoir recréer les voies par lesquelles les médicaments accèdent au cerveau en conditions réelles. Les recherches sont toujours en cours. Thomas Hartung cherche par exemple à améliorer ses cerveaux miniatures en y incluant des cellules immunitaires et une barrière hémato-encéphalique qui filtre les apports du sang au cerveau – donc les médicaments.

Afin de rendre sa technologie accessible à d'autres laboratoires, la start-up QGel vend ses kits de croissance pour tumoroides aux laboratoires de recherche. La compagnie américaine Organome, elle, commercialisera les mini-cerveaux développés par Thomas Hartung courant 2016 depuis des laboratoires à Baltimore. Les projets de recherche sur les organoïdes pullulent mais le chercheur ne le voit pas comme une compétition : « Nous bénéficions tous de l'expérience des autres. Toutes nos "recettes" sont partagées. Notre intérêt est de faire avancer la science », s'exalte-t-il. ■

PAR NATHALIE JOLLIEN (LE TEMPS)
LE MONDE DU 23 MAI 2015

8

Les atouts des médecines alternatives

Opérer sous hypnose ? L'idée semblait saugrenue il y a peu encore. Elle ne l'est plus. Des milliers de publications scientifiques soulignent l'intérêt de cette pratique, dont les ressorts cérébraux ne sont pas entièrement élucidés. L'hôpital s'est ouvert timidement à d'autres approches non conventionnelles, dont l'évaluation scientifique est encore lacunaire. La médecine s'interroge aussi sur le rôle des émotions, sur la nature des liens entre corps et esprit, longtemps considérés comme séparés.

Les médecines non conventionnelles s'invitent à l'hôpital 222

Hypnose : l'hôpital sous le charme 224

Mariages de raison entre le corps et l'esprit 228