

La révolution digitale en médecine À propos de *The creative destruction of medicine* de Eric Topol

Laurie Marraud
Postdoc, École polytechnique

Eric Topol est un cardiologue mondialement reconnu faisant partie des dix chercheurs les plus souvent cités dans le domaine médical. Il est également le directeur de l'Institut Scripps Science Translational et co-fondateur et vice-président de l'Institut West Wireless Health (Los Angeles). Il s'est bâti une renommée dans le monde entier comme spécialiste de la génomique et des soins de santé sans fil, ainsi que comme figure de proue de la révolution de la médecine.

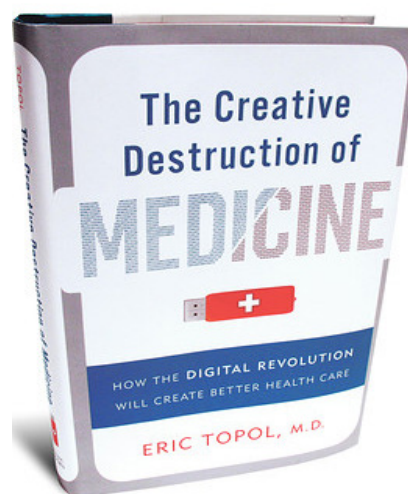
Dans son livre portant sur la destruction créatrice de la médecine (Topol, 2012), il présente la transformation de la pratique médicale partant de l'approche populationnelle pour le traitement des maladies à la médecine individualisée impliquant tout le génome et les technologies numériques, forces motrices d'une telle transformation. Le livre donne de nombreux exemples illustrant le fait que la technologie numérique et la connaissance génétique seraient en train de changer fondamentalement la façon avec laquelle la médecine moderne s'adapte aux patients et aux maladies. Dans ce plaidoyer pour la médecine digitale, l'auteur invite à participer activement à cette « révolution digitale » et à percer le « cocon médico-conservateur » de ses pairs.

Bâtir les fondations

L'auteur part de la prégnance des technologies de l'information et de la communication aujourd'hui, et de la manière dont celles-ci ont modifié nos comportements. La croissance exponentielle de l'utilisation d'outils équipés de caméras et d'autres « capteurs d'informations » change notre perception du monde et de la donnée :

Our cameras, our microphones, are becoming the eyes and ears of the Web, our motion sensors, proximity sensors its proprioception, GPS its sense of location. Indeed, the baby is growing up. We are meeting the Internet, and it is us. (O'Reilly & Battelle, 2009, p. 8)

De même, l'usage des réseaux sociaux s'est développé considérablement, notamment grâce à l'évolution des outils technologiques accompagnant la mobilité. Ainsi les « *mail and text phones* » sont devenus des *smartphones* ayant une



grande capacité de stockage et contenant des milliers d'applications. L'auteur parle d'une hybridation de l'Internet mature et des téléphones mobiles.

La connectivité permanente, la collaboration et le *crowdsourcing*, la consommation personnalisée et le *cloud computing* permis par les TIC ces dernières années ont considérablement transformé notre mode de pensée et de consommation.

Every Netizen can be viewed as an informant, an e-activist. (Topol, 2012, p. 9)

S'inspirant de Schumpeter (1942), Topol explique la façon dont les innovations radicales conduisent à des transformations. Il prend l'exemple de la télé connectée qui est en train de modifier complètement le comportement du téléspectateur. Activité auparavant passive, regarder la télévision devient une activité où l'individu rentre en interaction avec la technologie pour sélectionner des programmes, établir des préférences, etc.

Pour l'instant, le domaine de la médecine résiste encore au changement. Mais son futur est clair : il réside dans la digitalisation de la biologie, de la physiologie et de l'anatomie des individus. Topol cite Marshall McLuhan (1962) et son concept de « village global » pour qui « le *medium* est le message ». Il s'agit alors de reconnaître la primauté de l'individu équipé (de TIC) dans le nouveau paradigme de la médecine.

Prenons le cas d'un médicament prescrit pour réduire le cholestérol (les statines, du type Lipitor ou Crestor). Pour l'auteur, l'« efficacité » de ce médicament a surtout été un phénomène *marketing*, les études menées à ce jour (placebo vs molécule réelle) pour prouver cette efficacité allant dans le sens d'une médicalisation de masse beaucoup plus que d'un traitement individualisé.

Le même problème se retrouve avec la généralisation des tests de détection des cancers. De nombreuses personnes obtiennent des résultats faux-positifs aux tests de détection du cancer de la prostate et du sein notamment. S'ensuivent des procédures médicales coûteuses et parfois très lourdes pour le patient, physiquement et émotionnellement. L'auteur explique qu'une fois de plus la médecine ne prend pas en compte la variabilité de l'individu.

D'autres constats plaident pour un changement d'approche. La vitamine E, par exemple, est censée diminuer les problèmes de cœur. Les études menées montrent pourtant que ce n'est pas le cas et qu'au contraire, elle peut augmenter les risques. En effet, la plupart des recherches publiées dans ce domaine sont fausses : la petite taille de ces études, le petit nombre d'effets secondaires trouvés, l'importance du financement et l'actualité du sujet traité diminueraient considérablement la véracité des résultats scientifiques publiés (Ioannidis, 2005).

La conclusion est que si la médecine moderne veut devenir plus efficace, elle a besoin de preuves médicales fondées sur des individus et non plus sur des populations.

Une série d'exemples vient à l'appui de la thèse soutenue

Spécialiste des maladies cardiaques, Topol dénonce les conséquences de pratiques médicales automatiques, notamment de certaines chirurgies coronariennes. Le patient devrait être plus informé, plus autonome (*empowered*) face aux traitements proposés et détenir davantage d'information.

Vient ensuite la question des médicaments vendus directement au consommateur via Internet (*direct-to-consumer*) (Lovett & Liang, 2011). C'est le cas du Viagra, utilisé pour des troubles érectiles (qui parfois ne sert qu'un but d'amélioration des

performances), ou d'autres médicaments du type Lipitor (diminuant le taux de cholestérol). La mise en vente de ces médicaments repose sur des essais cliniques réalisés en amont ne représentant souvent qu'un petit nombre de personnes (200 par exemple). Or des effets secondaires graves peuvent survenir dans le cas d'une vente à très grande échelle.

En général, le public n'est pas assez informé des effets secondaires possibles liés à la prise de molécules ou de substances. La testostérone, par exemple, peut engendrer jusqu'à quatre fois plus d'attaques cardiaques. De même, les crèmes solaires ne protègent pas des UVA, seuls les UVB étant réglementés aux États Unis.

Progressivement, note l'auteur, les individus commencent à avoir accès à leur information médicale. Pour autant, ni la quantité ni la qualité des informations aujourd'hui accessibles ne sont garanties.

Capter les données

Les individus sont aujourd'hui de plus en plus équipés de *smartphones* (il y en a plus sur terre que de brosses à dents). La collecte de données médicales passe dorénavant par ces outils mobiles intelligents.

Le fonctionnement du corps humain est d'une extrême complexité. Les phénomènes comme l'homéostasie (auto-régulation de la température corporelle), la régulation du taux de sucre, du système nerveux et du système digestif témoignent de cette complexité et du nombre de données à collecter pour les comprendre. Désormais, des capteurs peuvent permettre de suivre ces données et de les transmettre. Les diabétiques ont par exemple des difficultés à prendre leurs mesures au quotidien. Topol a expérimenté un CGM (*continuous glucose monitoring*) qui fonctionne mais est encore trop cher pour être vendu au grand public. Walt Mossberg, journaliste spécialisé dans les nouvelles technologies, a fait quant à lui la démonstration en 2010 d'une application Iphone capable de mesurer le taux de sucre dans le sang. Parmi les nouvelles technologies à l'essai, on trouve aussi des lentilles de contact ou des tatouages fluorescents qui changent de couleur selon le taux de sucre dans le sang. Il en est de même en cardiologie. La première machine de *monitoring* inventée en 1949 ne permettait pas de faire de l'exercice ou de prendre un bain. Aujourd'hui, l'entreprise i-rhythm commercialise des patchs adhésifs qui envoient par *e-mail* les informations enregistrées. La technologie Airstrip permet de recevoir sur un *smartphone* des données liées aux contractions utérines et au rythme cardiaque du fœtus. D'autres types de capteurs électroniques permettent de détecter des troubles liés à l'asthme, à l'apnée du sommeil, aux troubles de l'humeur ou encore à l'âge. Pour s'assurer aussi que les patients prennent leurs médicaments, en plus des rappels de calendrier classiques, il existe à présent une nano-technologie qui, intégrée au médicament, fait que la pilule devient sensible au contact du suc gastrique et envoie un message de confirmation de la prise (proteus biomédical). L'auteur note qu'il existe un risque associé, celui de créer des cybercondriaques traquant la moindre anomalie dans leurs données et par là même, contactant leurs médecins en permanence.

Les pays en voie de développement, dans lesquels l'usage des téléphones mobiles est très développé, connaissent les mêmes évolutions. En plus des suivis de traitement de HIV ou de malaria, apparaissent de nouvelles applications, comme Skin scan qui permet de différencier un grain de beauté d'un mélanome.



La leçon d'anatomie
du docteur Tulp,
Rembrandt (1632)

Ces nouveaux développements posent de nouveaux problèmes : la gestion de la multitude des données, la sécurité et la confidentialité de ces données, la validation clinique, le coût et l'adoption réelle dans les pratiques médicales.

De son côté, le séquençage de l'ADN soulève plusieurs enjeux comme celui de prévenir un certain nombre de maladies mais aussi de comprendre l'inefficacité de certains traitements sur certaines populations et également les graves effets secondaires.

Nicholas Volker était un enfant atteint d'une pathologie d'origine inconnue (dite idiopathique ou cryptogénétique). Il fut le premier à être sauvé par la génomique. Après

une centaine d'interventions, les médecins ont eu l'idée de réaliser le séquençage ADN de cet enfant de 5 ans. Ils ont découvert la mutation d'un gène (XIAP) responsable de l'anomalie de son système immunitaire. Ce cas a permis d'ouvrir la voie à la résolution d'un certain nombre de cas auparavant non-traitables (vieillesse accélérée, dystonie).

Le cancer est une maladie génomique. Le séquençage du génome porte donc de grands espoirs dans la prévention et la détection à temps de certains cancers. L'idée est, soit de prévenir la maladie en adaptant son style de vie à ses fragilités, soit de détecter la maladie plus tôt en sensibilisant les individus aux examens de contrôle (tels que les coloscopies à partir de 50 ans pour détecter les cancers du côlon). L'auteur explique qu'il a réalisé son propre séquençage lors de tests expérimentaux. Pour l'anecdote, il a notamment obtenu un risque de 101% d'avoir une crise cardiaque. Il s'agissait là d'un *bug* informatique. Mais il a également pu comparer les risques de contracter d'autres maladies par rapport à la moyenne générale. Il a également fait le lien avec des maladies existantes dans sa famille.

L'imagerie fait également partie des techniques de capture des données. On range dans cette catégorie les rayons X, les mammographies, les fluoroscopies, les *CT scans* (*computed tomography*), et les *scans* nucléaires. Ces technologies ne sont pas sans danger car elles peuvent endommager l'ADN et provoquer elles-mêmes des cancers. On estime que 2% des cancers aux États-Unis sont dus à ces procédures, parfois redondantes et non nécessaires d'après l'auteur. À elle seule, l'imagerie du cœur est responsable de 30% de toutes les expositions aux radiations aux États-Unis. Il est donc impératif de trouver une technologie plus sûre pour la remplacer.

Les nouvelles technologies d'imagerie cérébrale permettent notamment de détecter l'avancement de la maladie d'Alzheimer en détectant les taux de protéines amyloïdes. Cette technique permet également de surveiller l'évolution de la maladie jusqu'au niveau de sénilité. Grâce aux IRM cérébraux, on peut aussi agir sur le cerveau de l'individu comme le montre l'exemple d'un patient en dépression. Celui-ci n'avait plus ni émotions ni la moindre envie d'avoir des activités physiques. Il ne réagissait pas aux traitements habituels (médicaments et thérapie par électrochocs). Son médecin décida alors de réaliser une chirurgie. Il stimula le cerveau du patient pendant l'opération et lui implanta un *pacemaker* cérébral à l'endroit où le patient avait réagi

au *stimulus* (par un sourire). Dès la sortie de l'opération, le patient se trouva plus affable et joyeux. Quelques jours plus tard, son épouse appela le médecin pour lui demander de retirer le *pacemaker* de son mari : ce dernier ne cessait de vouloir faire l'amour depuis son opération !

L'imagerie est aussi de plus en plus utilisée pour suivre l'évolution des maladies et notamment pour comprendre, dans le cas de cancers, la réaction à différents traitements en fonction de l'ADN des patients. Les personnes ayant certains gènes particuliers tolèrent mieux certains traitements et certaines doses de traitement que les autres.

De grands espoirs sont aujourd'hui placés dans une nouvelle technologie, l'impression 3D, notamment pour répondre à une urgence médicale de premier ordre : la demande d'organes. En 2011, le Dr. Atala a fait la démonstration impressionnante, lors d'une conférence TED (une organisation spécialisée dans la diffusion d'idées généralement sous la forme de conférences de 18 minutes ou moins), de l'impression 3D d'un rein. Pour l'instant, ce prototype ne représente que la « structure » du rein et n'est en rien viable sur un corps humain. Mais si des efforts restent à faire, de nouvelles perspectives se dessinent.

Les nouvelles technologies devraient également permettre de réduire les erreurs humaines au niveau des diagnostics et des prescriptions. En 1999, la National Academy of Sciences (USA) a publié un rapport intitulé *To Err Is Human* dans lequel elle explique qu'entre 44 000 et 98 000 personnes meurent chaque année à l'hôpital suite à une erreur médicale. Ces erreurs ont un coût qui pourrait s'élever à presque 30 milliards de dollars (Kohn *et al.*, 2000). En cause, la démarche en silos des organisations de santé, hôpitaux et groupes de médecins qui ne permettent pas une connaissance complète du patient.

Le terme « technologies de l'information de santé » (*health information technology*, HIT) est un concept large englobant un éventail de technologies telles que les EHR, EMR et PHR servant à stocker, partager et analyser des informations de santé.

Le dossier médical électronique (*electronic medical record*, EMR) est un dossier tenu par un praticien de santé unique (comme un médecin généraliste). Il remplace la carte papier du médecin.

Le dossier de santé électronique (*electronic health record*, EHR) contient quant à lui les enregistrements de nombreux praticiens de santé partagés tout au long du parcours de santé du patient ; par exemple, les données démographiques, les allergies, les antécédents médicaux, les rapports de laboratoire, dossiers de vaccination ou de radiologie, les ordonnances de médicaments, etc. Cet outil est le plus compliqué à mettre en place principalement à cause des problèmes d'interopérabilité.

Le dossier de santé personnel (*personal health record*, PHR) est à l'initiative du patient. C'est un document créé et mis à jour par le patient contenant par exemple des informations sur le régime alimentaire ou les programmes d'exercice.

D'après une étude réalisée en 2009 sur plus de 3 000 hôpitaux américains, seulement 1,5% d'entre eux étaient équipés d'EHR et de HIT en général, cette petite minorité se trouvant principalement dans les grandes villes. Et seuls 4% des cliniques et des bureaux de médecins utilisaient des EMR. D'autres pays sont nettement plus en avance que les États-Unis dans le secteur. Le Danemark, par exemple, a complètement intégré les HIT dans les hôpitaux et cliniques. En Inde même, l'hôpital Apollo est pionnier dans l'adoption et la démocratisation des EHR. Les pays *leaders* en matière

d'information médicale digitalisée sont la Nouvelle Zélande, l'Australie, le Royaume-Uni, l'Italie, les Pays-Bas, la Suède, l'Allemagne et enfin les États-Unis.

Un des réseaux HIT mis en place aux États-Unis est Kaiser, comprenant 9 millions d'individus, 14 000 médecins, 431 bureaux médicaux, et 36 hôpitaux dans 9 États différents. Kaiser a investi 4 milliards en 2003 pour le développement de la plus grande installation d'EHR. Ce logiciel a notamment permis de mettre en évidence les risques d'infarctus liés à la prescription de Vioxx. Sur Kaiser, 3 millions de personnes ont accès à leurs données et peuvent communiquer avec les médecins via un e-mail sécurisé. Ce système aurait conduit à une diminution des visites chez le médecin de ville de 26%. Mais de nombreux challenges se présentent pour l'adoption de ces technologies, en particulier dans le milieu médical, traditionnellement réticent au changement organisationnel et technologique¹.

1. En 2011 un article de *The Economist* « Heads in the Cloud » évoque le « conservatisme réflexif et la technophobie du folklore médical ».

Se pose aussi pour le patient la question de la confidentialité des données. Beaucoup ont peur d'une utilisation commerciale ou mal intentionnée de celles-ci. Prenons le cas d'un patient admis aux urgences. L'hôpital devrait-il avoir dans ce cas l'accès à l'ensemble des données de santé du patient ? Que faire des données pouvant concerner un passé de mauvaise condition mentale ? Peut-on considérer que des informations relatives par exemple à un diabète doivent être données automatiquement et d'autres, relatives par exemple à un cancer, doivent être tues ? Si le patient demande un second avis médical, souhaite-t-il que le premier avis soit connu (via l'EHR) ? Les dossiers personnalisés (*Personal Health Records*) posent par ailleurs des problèmes en termes d'interopérabilité et de récupération des données.

Pour Topol, on voit donc se dessiner 4 piliers de l'enregistrement des données individuelles des patients à l'avenir : la génomique, les biocapteurs sans fil, l'imagerie et l'HIT. Et le stockage de toutes ces données devra passer inévitablement, selon lui, par le *Cloud*.

D'autres technologies apparaissent prometteuses

Il existe aujourd'hui des nanocapteurs capables en théorie de prévenir les attaques cardiaques, de détecter les cellules cancéreuses, les rejets de greffe, les diabètes et les crises d'asthme. Ces technologies ne sont pas encore répandues mais offrent de nombreux espoirs dans la prévention des maladies.

Par ailleurs, un prototype d'un dispositif de génotypage et de séquençage de poche permet aujourd'hui de générer rapidement le séquençage ADN et de l'envoyer sur un outil électronique de type *smartphone* ou tablette en un clic. Apple a déjà lancé l'application « Genome Browser » sur iPad qui permet d'afficher et d'interpréter les résultats.

Des techniques de prélèvement de cellules permettent aujourd'hui d'analyser la réaction du système nerveux d'un individu à un traitement en extrayant des cellules neuronales de ses cellules d'origine. La biopsie étant peu envisageable sur le cerveau, cette technique devrait permettre une meilleure adaptation des traitements aux patients.

En 2011, un groupe d'ingénieurs a publié un article au sujet d'une puce pouvant détecter les activités du cœur, des muscles et du cerveau, intégrée dans la peau des individus sous la forme d'un tatouage. Il a aussi été démontré récemment que le génome du fœtus peut être isolé et identifié dans des échantillons de sang de la mère. Cette procédure est moins invasive que l'amniocentèse.

L'impact de l'*Homo digitus*

Les conséquences pour les médecins eux-mêmes sont considérables. Jusqu'ici, ils étaient considérés comme omniscients, face à des patients ignares. Depuis 1990, il existe des tableaux de bord d'abord parus dans des magazines, ouvrant la voie à la comparaison et donc à la critique. Trisha Torrey, spécialiste de la défense des patients, met l'accent sur l'*empowerment* du patient :

Le patient autonome (*empowered*) est celui qui a compris que la façon paternaliste et bienfaitrice de pratiquer les soins de santé n'est plus la meilleure. (Torrey, citée in Brody, 2010)

Cette expression nouvelle « *empowered patient* » opère un glissement de l'oxymore à la lapalissade, la formule apparaissant impossible avant l'arrivée d'Internet et presque tautologique de nos jours. Les praticiens de santé ont du mal à s'adapter à ces nouveaux systèmes.

Les études de médecine sont bien entendu un foyer principal d'apprentissage et d'accompagnement des nouvelles générations de médecins dans ce changement de paradigme. Aujourd'hui, les études montrent que presque tous les médecins savent que la génomique influence la réponse à un traitement, mais que très peu d'entre eux savent utiliser cette information dans le cadre d'un traitement clinique. Ces manques dans l'éducation des jeunes docteurs américains s'étendent au domaine de la médecine digitale. Les écoles de médecine ont de vrais besoins en outils de radiologie ou d'imagerie numérique. Et il y a également un immense vide du côté des EHR, HIT, biocapteurs sans fil et de la télémédecine. Alors que le déficit de médecins s'accélère, se fait sentir le besoin d'un nouveau modèle de système de santé dans lequel les soins prodigués par le généraliste seraient complétés par une équipe de professionnels et de fournisseurs/praticiens de santé.

Selon une étude Kaiser, l'utilisation d'un *e-mail* sécurisé réduirait de 26% les visites chez le généraliste. Pour autant l'*e-mail* est très peu utilisé de par la méfiance qu'il génère. Néanmoins, certaines initiatives numériques fonctionnent bien, telles que ZocDoc, un exemple d'application qui offre la possibilité de prendre rendez-vous en ligne et de voir si le médecin accepte l'assurance du patient. En revanche, les médecins ne sont pas très réceptifs aux réseaux sociaux même si des cliniques comme la clinique Mayo aux États-Unis se sont ouvertes avec succès à ces nouvelles pratiques. Mais, par exemple, Facebook est vu comme un profil mélangeant les sphères privées et professionnelles et pouvant amener à des confusions dans la relation entre les individus.

À ce jour, les actes de télémédecine ne connaissent qu'un faible niveau de remboursement par les assurances médicales, ce qui freine leur développement. Certaines compagnies, ont cependant amorcé le processus, telles que Cigna et UnitedHealth.

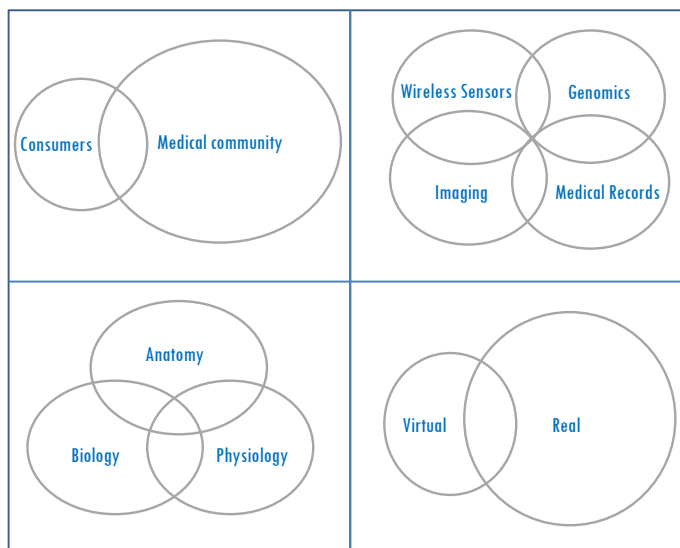
En 2007, le Dr Parkinson a créé une sorte de *call center* à Brooklyn (Sherpaa). N'ayant pas voulu s'encombrer des remboursements d'assurances, il a décidé de proposer son service payant. Il a cependant eu beaucoup de succès. Les patients ont accès à des prises de rendez-vous et à des consultations en ligne. Les *e-mails* courts sont gratuits. Pour les ordonnances, le patient reçoit un texto des pharmacies vendant son médicament le moins cher.

Bien évidemment, l'industrie pharmaceutique sera touchée par les évolutions décrites, à tous les niveaux, avec par exemple un *marketing* digital innovant et le suivi de nouveaux produits permettant des développements cliniques réussis.

Perspectives

Pour l'auteur, une chose est sûre : la médecine du futur se recentrera sur l'individu grâce à la convergence des données, comme l'exprime le schéma ci-contre.

Le terme grec *idios* est ainsi remis en valeur : « ce qui est propre ou particulier à une personne ». Ainsi l'idiopathie est le fait de se concentrer sur une maladie propre à un individu, c'est-à-dire à un organisme doublé d'un vécu.



Exemples de convergences d'entités tendant vers l'humain digital (Topol, 2012, p. 227).

Un des grands axes de développement de la médecine de demain est l'attention spéciale qui devra être portée à la prévention, plus qu'à la guérison.

La disparition régulière des hôpitaux ou cliniques laisse à penser qu'une forte diminution des admissions se produira d'ici cinq ans : celles-ci concernent le plus souvent des crises de maladies chroniques. Or, avec un suivi régulier à distance, les patients pourraient prévenir un certain nombre de ces crises seuls, et ainsi éviter l'engorgement des services d'urgence des hôpitaux tout en s'épargnant des trajets longs et pénibles.

Mais la digitalisation du corps humain n'apparaît pas sans risque, pour le patient comme pour les savants, qui construisent autour de ce nouveau paradigme des fantasmes alternativement oniriques ou cauchemardesques. Le contrôle de l'esprit nourrit ces fantasmes. Nous n'en sommes pas là, mais il apparaît évident que nous glissons doucement vers cette nano-cybernétisation du corps humain.

La crainte à long terme est la perte d'humanité. Comment serons-nous capable de reconnaître le virtuel du réel, un humain « digitalisé » d'un « véritable » être humain ? La dystopie technologique que les individus redouteraient pour l'avenir serait une société quasi orwellienne, où les états de santé des individus seraient continuellement contrôlés par des sortes de panoptiques foucaaldiens virtuels, pervasifs voire pervers.

Malgré ces inquiétudes, l'auteur reste confiant. Cartographier le cerveau ou le génome d'une personne diagnostiquée idiopathique ou prévenir les cancers ou les attaques cardiaques est désormais possible grâce aux technologies actuelles. Les impressions d'organes ou le contrôle de certains aspects du mental sont les prochaines étapes de cette révolution technologique. C'est là le cœur de la destruction créatrice selon Topol : les médecins, les hôpitaux, l'industrie des sciences de la vie, les gouvernements et les organismes de régulation sont aujourd'hui tous concernés par une transformation radicale. C'est l'hyperpersonnalisation de la santé des individus qui sera le socle du nouveau paradigme médical de demain : ainsi la prévention des maladies deviendra la règle et la cure ou le traitement, l'exception. La médecine sera réinventée et reprogrammée avec l'examen de chaque individu ■

Références

- Brody Nicholas (2010) “The Rise of Empowered Patient”, *Scientific American Pathways*, 24 Septembre, 4, <http://www.sa-pathways.com/new-health-consumer/the-rise-of-the-empowered-patient/4>.
- Ioannidis John P.A. (2005) “Why most published research findings are false”, *PLoS medicine* vol. 2, n° 8, e124.
- Kohn Linda T., Corrigan Janet M., Molla Donaldson S. [eds] (2000) *To Err Is Human: Building a Safer Health System*, Washington D.C. National Academy Press.
- Lovett Kimberly M., & Liang Bryan A. (2011) “Direct-to-consumer cardiac screening and suspect risk evaluation”, *The Journal of the American Medical Association*, vol. 305, n° 24, pp. 2567-2568.
- McLuhan Marshall (1977/1962) *La Galaxie Gutenberg, la genèse de l’homme typographique*, Paris, Gallimard [trad. franç. de *The Gutenberg Galaxy: The Making of Typographic Man*, Toronto, University of Toronto Press].
- O’Reilly Tim & Battelle John (2009) *Web squared: Web 2.0 five years on*, Sebastopol (CA), O’Reilly Media, Inc.
- Schumpeter Joseph (1942) *Capitalism, socialism and democracy*, New York, Harper and Brothers.
- Topol Eric J. (2012) *The creative destruction of medicine: how the digital revolution will create better health care*, New York, Basic Books.



*La tombe de Fernando Pessoa,
Jerónimos, Lisbonne, 7 mars 2010*