

Atelier N°1 - Conférence introductive :

« Médecine personnalisée : mythe ou réalité »

Pr. Philippe RAVAUD, Centre Cochrane français, INSERM U1153, Université René Descartes

Retranscription intégrale

Je suis ravi d'être ici et je profite de la présence du Doyen pour rappeler que je dirige un centre de Recherche INSERM « Epidémiologie et Statistique » Sorbonne Paris Cité (CRESS) qui comprend les équipes de Paris 5, 7, et 13, et en particulier à Paris 13 l'équipe de Serge Hercberg dans le domaine de la santé publique de manière plus large et de l'épidémiologie nutritionnelle en particulier. Donc, on m'a demandé de parler de médecine personnalisée : mythe ou réalité. Merci de ce titre, et pour ce titre, j'adopte mon point de vue, qui est un point de vue très particulier, qui est celui d'un épidémiologiste clinique. Moi, ma recherche, c'est de travailler sur les méthodes d'évaluation des traitements dans des maladies chroniques et j'ai pour être très franc des connaissances extrêmement limitées en génétique, je ne connais rien aux tests génétiques et très peu à la médecine personnalisée. Je me prête quand même à l'exercice.

Donc la médecine personnalisée c'est un concept prometteur et un mot vraiment magique. Qui peut être contre le fait de faire de la médecine personnalisée ? Tout le monde est d'accord avec. Donc l'idée de la médecine personnalisée, c'est d'avoir des patients qui auparavant étaient classés comme ayant un même diagnostic, d'appliquer un test diagnostic, un biomarqueur, et de pouvoir grâce à cela différencier :

- des patients chez qui ce traitement va être bénéfique et pas toxique,
- des patients chez qui ce traitement va être bénéfique mais potentiellement toxique,
- des patients qui n'auront pas de bénéfice, pas de toxicité,
- des patients qui n'auront pas de bénéfice et une toxicité.

La théorie, c'est que la médecine personnalisée est capable d'offrir le médicament adapté, pour le bon patient, pour une maladie identifiée, au bon moment et avec le bon dosage. Dans la médecine personnalisée, il y a l'idée d'avoir effectivement des traitements sur mesure. Il est très clair qu'aujourd'hui dans la médecine actuelle, principalement sous la pression de l'industrie pharmaceutique, on est dans une approche que l'on appelle « One-size fits all », la même dose pour tout le monde. Ce n'est probablement pas une très bonne idée. C'est-à-dire qu'il y a extrêmement peu par exemple de médicaments dont le dosage est adapté au poids, en dehors de domaines très spécifiques. Alors, pour des raisons diverses, mais principalement par ce que c'est plus facile de dire un comprimé trois fois par jour, plutôt que d'avoir un schéma compliqué. Et l'idée de la médecine du futur, c'est d'avoir un traitement personnalisé. Donc d'avoir une caractérisation moléculaire des maladies et de connaître grâce à cette caractérisation moléculaire, qui va répondre au traitement A, au traitement B, au traitement C, et donc de donner un traitement pour ceux-là.

La première chose que je voudrais dire, c'est qu'à mon avis il y a déjà un problème sémantique. Médecine personnalisée, cela semble très très inadapté comme terme. Au mieux ce que l'on est capable de faire c'est de la médecine stratifiée. C'est-à-dire déterminer quel est le meilleur traitement pour un groupe de patients qui partagent des caractéristiques similaires avec un patient donné. Donc, nous ne sommes pas capables de déterminer le meilleur traitement pour un patient donné, nous sommes capables de déterminer quel est le meilleur traitement pour un groupe de patients donné. Arnaud CHIOLERO, chercheur dans un institut de santé publique à Lausanne, a publié dans le JAMA Internal Medicine un article qui dit « en réalité, il faut arrêter, il n'y a rien de personnel dans la médecine personnalisée ».

Donc, les caractéristiques des patients, c'est-à-dire les variants génétiques peuvent aider à identifier des groupes de patients qui ont plus ou moins de chance de répondre à un traitement. Mais la probabilité, c'est une propriété du groupe, ça n'a aucun rapport avec le déterminisme individuel. Donc, vous n'êtes jamais certain qu'un malade va bénéficier d'un traitement. Vous pouvez dire que « en moyenne ce groupe de malade qui ressemble à ce patient va bénéficier du traitement, mais jamais qu'un malade va bénéficier du traitement. Au niveau individuel, clairement le malade répond ou ne répond pas au traitement, mais il n'y a pas de probabilité. Deux patients avec exactement les mêmes caractéristiques qui sont prédictives de la réponse au traitement, sont dans la même strate de risque. Un de ces deux patients pourra répondre à un traitement particulier et pas un autre. L'inférence du risque associé aux caractéristiques de ces patients, correspond au groupe ou à la strate, et non au niveau individuel et personnel. Donc, la médecine personnalisée en fait, ça reflète seulement des tentatives de fractionnement ou de stratification de la population en petits groupes qui vont probablement, ou pas, bénéficier de traitements spécifiques.

En conclusion, ce serait plus judicieux d'utiliser le terme de « médecine stratifiée ». C'est le terme qu'utilisent par exemple les anglais. D'autres gens ont proposé « médecine de précision ». Ça, ça me va, mais « médecine personnalisée », c'est vraiment une « arnaque ».

Alors est-ce que c'est une nouvelle approche ? Oui et non. Il y a cent ans, j'ai pris l'exemple de l'hématologie par ce que c'est assez simple, on parlait des maladies du sang. Il y a quatre-vingt ans on a commencé à différencier leucémie et lymphome. Il y a soixante ans, on a commencé à dire qu'il y a des leucémies chroniques et des leucémies aiguës, des pré-leucémies, puis il y a des lymphomes indolents et agressifs. Puis maintenant, nous avons 38 sortes de leucémies, 51 sortes de lymphomes et on en aura de plus en plus. En réalité, c'est un processus qui existe depuis très longtemps. Pour les rhumatologues, au dix-huitième siècle il n'y avait qu'une seule maladie rhumatologique, la goutte. Donc, voilà, ce n'est pas un processus nouveau de vouloir affiner la nosologie et avoir des groupes et des strates de patients plus petits.

Un des pré-requis dans la médecine personnalisée, suppose que l'on soit capable de faire de la prédiction. Ça n'est pas simple de faire de la prédiction. Ça suppose que l'on ait des tests avec une validité prédictive parfaite. Donc l'idée c'est vraiment, on a des gens qui ont un test positif, par exemple en rouge, et puis voilà la population des gens qui ont ce test positif, ceux qui ont le test négatif qui sont en vert, on est capable de différencier complètement ces deux populations. La seule difficulté, c'est que pour différencier deux populations sur un test diagnostique, ou un marqueur pronostic, ou un marqueur de dépistage, deux populations, c'est extrêmement compliqué. Ici vous avez un test avec un Odd Ratio à 1,5. Cela veut dire qu'il y a 50% de plus de chance, c'est déjà pas si mal, d'avoir la maladie X quand on a le test positif, que si on ne l'a pas. Là, Odd Ratio 3, trois fois plus de chance, 9, 25, 25 fois plus de chance.

Il y a zéro marqueur dans la littérature où il y a 25 fois plus de chance. Et donc vous voyez que les populations elles sont quand même en « overlap » complet (chevauchement). Donc, en réalité, la capacité à partir d'un test de différencier deux populations, elle est nulle ! Donc, un marqueur avec un Odd Ratio de 3, qui est en fait un outil de classification qui est vraiment quasiment le maximum que l'on voit dans le domaine génétique, eh bien c'est un outil de classification des malades extrêmement peu pertinent. Alors c'est d'autant plus vrai que si vous regardez un peu ce qui se passe dans les tests génétiques, vous avez ici des marqueurs génétiques pour un certain nombre de pathologies, et vous avez, ce qu'a fait John Ioannidis, il a regardé au cours du temps comment, si l'on rajoutait toutes les données disponibles, comment évoluaient ces marqueurs génétiques. Donc voyez ici par exemple pour ce marqueur, au départ on a un Odd Ratio à 5. On a cinq fois plus de chance d'avoir la maladie si on a le marqueur positif que si on ne l'a pas. Puis au fil du temps, avec les nouvelles études et avec l'augmentation de la taille des études, etc, on arrive à la fin à un Odd Ratio à 2. C'est la vie habituelle des marqueurs génétiques. Au départ, ils apparaissent extrêmement brillants, avec des Odd Ratios extrêmement élevés, puis au fil du temps, ça devient proche de globalement entre 1 et 2. Donc la plupart des tests génétiques ne sont pas parfaits et sont totalement incapables de nous permettre de décider au sein d'une population qui doit recevoir le traitement, qui ne doit pas le recevoir. Un exemple, un des scores génétiques fait d'une manière assez compliqué pour le diabète, à partir de la « Framingham Offspring Study », et ils ont avec 28 années de suivi, classé les patients en fonction de leurs scores génétiques sur le risque d'incidence cumulée de diabète. Donc, voyez, ceux qui ont un score génétique inférieur à 15, ils

ont une incidence cumulée de diabète à peu près de 7, ceux qui ont un score entre 7 et 20, une incidence cumulée de 10 et ceux qui ont un score supérieur à 21, une incidence cumulée de 15. Donc effectivement au niveau d'une population, il y a plus de risque d'avoir un diabète si l'on a un score génotypique élevé, c'est très clair. Mais quand on regarde la distribution des participants selon le score génotypique, vous avez ici le pourcentage de malades et le score génotypique. Là on voit que la courbe des gens sans diabète et avec diabète, elle est quasiment identique. Utiliser ce score génotypique pour savoir qui dans 15 ans, 20 ans va faire un diabète, ça ne sert strictement à rien. Alors si vous regardez en plus l'apport additionnel des tests génétiques par rapport à toutes les informations qui existaient déjà, leur âge, le sexe, le BMI, les antécédents familiaux de diabète, vous vous apercevez qu'il ne reste absolument plus rien.

Le modèle classique avec une statistique un peu compliquée qui est la c statistique, un modèle qui comprend tous les paramètres qui ne sont pas la génétique, ça fait un Odd Ratio à 0,750. Si vous incluez tous les polymorphismes génétiques, vous allez arriver à 0.755 (se reporter à la diapositive 16, à propos de l'estimation du risque de fibrillation auriculaire dans la population générale, prenant en compte ou pas, les polymorphismes génétiques). Donc en réalité, si vous comparez à rien, c'est sûr que c'est mieux que rien. Mais si vous comparez à un modèle qui inclut tous les paramètres très classiques, le poids etc, et à ce moment-là, l'apport additionnel des tests génétiques devient limité. Et puis, on a du mal à imaginer que certains paramètres très très importants dans l'efficacité du traitement, par exemple l'observance, puissent être liés à la génétique. On sait que le taux d'observance des traitements antirétroviraux dans le VIH varie entre 22 et 80%, aussi bien dans les essais que dans la pratique clinique ; Et ces taux faibles d'observance, ils sont similaires à ceux obtenus pour toutes les maladies chroniques. Donc l'observance est assez peu à mon avis expliquée par des tests génétiques. Donc, il y a des gens qui disent « attendez, il n'y a pas que la biologie, il faut faire de la « personomics ». C'est bien d'avoir la génomique, la protéomique, la pharmacogénomique, la métabolomique, l'épigénomique, mais ça serait intéressant aussi de s'intéresser au patient, de prendre en compte les facteurs sociaux-culturels, les attentes, les croyances, c'est probablement largement aussi important que les tests génétiques pour prédire qui va répondre à un traitement.

On a aussi de très bons exemples sur des tests qui ont été adoptés par les autorités d'enregistrement, des tests génétiques, mais qui ne tiennent pas leurs promesses dans la vie réelle. Un exemple, c'était le clopidogrel pour lequel il y a un test génétique qui a été proposé et voilà, aux Etats-Unis la question était est-ce qu'il faut utiliser ce test génétique ? C'est un test génétique très bien développé, et on est capable de le faire au lit du malade immédiatement, il y a des instruments, on a en 5 minutes le résultat, et il y a eu une alerte de la FDA disant « ces tests sont disponibles et permettent d'identifier les gens qui ont un génotype CYP2C19 et ça doit être utilisé pour déterminer qui doit recevoir le traitement. Les gens qui sont des faibles métaboliseurs doivent envisager un autre traitement que le clopidogrel chez eux. Alors le seul problème, c'est qu'il y a eu une méta-analyse, portant sur 32 études, 42.000 patients. Dont six étaient des essais randomisés où on regardait qu'est-ce qui se passait si on utilisait ou pas ce marqueur, et les 26 autres étaient des études où les gens étaient exposés au clopidogrel. On a montré qu'il y avait effectivement une association entre le génotype CYP2C19 et la réponse au clopidogrel, même si c'était basé sur des marqueurs de substitution. Mais il n'y avait aucune association significative entre ce génotype et la modification de l'effet du clopidogrel sur des critères de jugement cardiovasculaires importants ou sur les hémorragies. Et en réalité, il a été conclu dans le JAMA que c'était un exemple d'exubérance irrationnelle de la Food and Drug Administration. L'adoption trop zélée, basée sur des données biochimiques limitées, ne sert pas l'intérêt de la santé publique. Pour être très provocant, je dirais, mais je suis très provocant la dessus, mais d'autres l'ont publié alors pourquoi pas. Vous savez qu'il y a une forme d'essai beaucoup utilisée, et en particulier au Canada, que l'on appelle « essai de taille n=1 », qui est fait sur un seul malade. Donc, ils utilisent ça au Canada, en particulier dans des domaines comme la douleur, etc..., et chez des malades chroniques. L'idée de l'essai de taille n=1, c'est de considérer que l'on a un seul malade comme unité d'observation et qu'on va lui donner en alternance les traitements, par exemple « A » et « B », une semaine « A », une semaine « B », une semaine « D » etc.... Et qu'à la fin on va lui permettre de déterminer pour ce malade donné pour lui, quel est le meilleur traitement ? Est-ce que c'est « A » ou est-ce que c'est « B ». Et donc le but ultime avec cette taille n=1, c'est de déterminer l'intervention optimale pour un patient donné. Au Canada, et en particulier en pédiatrie au Canada, ils font ça de manière extrêmement organisés, ils ont même la possibilité de fabriquer très facilement du placebo pour faire des essais de taille n=1,

Colloque de Bobigny - Atelier N°1 - Vendredi 17 avril 2015 - Matin

« Médecine personnalisée : mythe ou réalité » - Pr. Philippe RAVAUD

Retranscription intégrale de la conférence

pour un seul malade on va avoir du placebo également, et ils utilisent ça assez fréquemment. Donc ça peut être utilisé ces essais de taille $n=1$ pour comparer un traitement actif contre un placebo, mais aussi une dose faible contre une dose élevée, un traitement « A » versus un traitement « B ». Bien sur ça ne peut être fait que quand on a des malades avec des conditions chroniques stables. Ça ne peut être utilisé que pour des traitements aux initiations et aux cessations d'effet rapides. Si vous avez un effet rémanent très long, ça ne marche pas. Et le nombre et la longueur des périodes, ça dépend de la nature du critère de jugement et des interventions. Ça, c'est la vraie médecine personnalisée : C'est-à-dire déterminer pour un malade donnée quel est le meilleur traitement pour lui, le « A » ou le « B ».

Comme épidémiologiste, aussi j'aime bien être un peu provoquant, et puis, donc je vous montre là, c'est un papier qu'on a fait, et j'aime bien faire des cartes comme ça, c'est assez joli. Ça, c'est des cartes où la taille d'un pays, ça reflète un paramètre donné. Ici, la taille des pays reflète le nombre de fumeurs. Vous voyez que, bon, il y a beaucoup de fumeurs un peu partout, mais alors vraiment, dans le Sud-Est asiatique il y a énormément de fumeurs. Et ça, c'est la même carte, mais sur le nombre d'essais cliniques effectués pour des essais étudiant l'arrêt du tabac... Et il y a uniquement des essais aux Etats-Unis et en Europe, rien du tout dans toute l'Afrique, etc. Et donc d'un point de vue de santé publique peut être qu'une médecine personnalisée par continent serait un grand pas en avant. Imaginer aujourd'hui que faire arrêter le tabac dans les pays du Maghreb, où les gens vont utiliser des Narguilé ou d'autres outils de ce type, c'est la même chose qu'à New York, ou au Japon, ou en France, ça me semble extrêmement douteux. En particulier pour toutes les interventions non pharmacologiques qui sont les plus importantes dans le domaine probablement du tabac.

Ça s'était le côté « mythe ». Il y a quand même un côté réalité aussi, la médecine personnalisée en oncologie, il y a eu des avancées importantes néanmoins. C'est clairement le domaine où la médecine personnalisée a le plus d'impact, à la fois pour les patients, les médecins. Mais en fait, il y a deux génomes. Il y a le génome de l'individu avec la génétique qu'on va appeler constitutionnelle et puis il y a la tumeur et la génétique somatique. Et l'idée c'est que probablement on a une tumeur unique chez un patient unique. Donc on a très peu de marqueurs génétiques qui marchent bien sur la génétique constitutionnelle, j'en ai cité 2 là, pour les thiopurines on peut éviter l'aplasie médullaire peut être, et pour la fluoropyrimidine ça peut aider au dosage, OK. Mais on a de plus en plus d'avancées importantes dans le domaine de la génétique somatique avec des thérapies ciblées. Donc là le concept c'est celui de « driver mutation ». L'idée c'est qu'une mutation est responsable de la prolifération tumorale, et que si on bloque cette mutation on va bloquer la prolifération tumorale. Et ça on a beaucoup d'exemples qui commencent à sortir là-dessus. On a trastuzumab et cancer du sein avec HER2, le vemurafenib et mélanome avec BRAF, crizotinib et cancer du poumon non à petite cellules avec ALK. Et dans certains cas, ces traitements ciblés sont des vraies avancées spectaculaires avec des améliorations importantes et c'est maintenant fait en routine. Alors on a quand même un certain nombre de problèmes là-dessus. Les problèmes c'est que la mutation qu'on observe à un endroit dans une tumeur n'est peut être pas celle qu'on observe à d'autres endroits, dans les métastases par exemple, ça pose problème. Et le deuxième problème c'est que cette mutation peut changer au cours du temps. Donc il a été montré dans un certain nombre de cas qu'elle change au cours du temps. Ça c'est bien sur des problèmes. Donc aujourd'hui, les recherches de mutations, c'est fait en routine avec des plateformes de l'Institut National du Cancer (INCa). Il y a une intégration des caractéristiques moléculaires et génétiques des tumeurs dans la nosologie. Donc par exemple, la classification évolutive des leucémies, c'est en partie là-dessus. Pour le cancer du sein on a un certain nombre de marqueurs qui sont très importants, de la même façon pour le cancer du poumon. Et on est en train de se demander si on ne pourra pas passer un jour d'un examen anatomopathologique qui étudie la morphologie à un examen de biologie moléculaire ou génétique. Il y a par exemple un essai qui est très regardé dans le monde qui s'appelle l'essai SHIVA à l'Institut Curie (Paris) pour les cancers avancés en dernière ligne de traitement, on va identifier les mutations observées, et donner les traitements qui sont adaptés à ces mutations, même si le traitement n'est absolument pas reconnu pour l'organe en question. Donc on traite non plus en fonction des organes mais en fonction des mutations observées. Et cet essai, tout le monde le regarde dans le monde, mais on ne sait pas encore quels vont en être les résultats.

Donc en conclusion, la médecine personnalisée c'est excellent du point de vue marketing, mais à mon avis ça peut être source de malentendu. Le terme « médecine stratifiée » est selon moi plus pertinent. La médecine personnalisée est source d'attentes irréalistes concernant la validité

Colloque de Bobigny - Atelier N°1 - Vendredi 17 avril 2015 - Matin

« Médecine personnalisée : mythe ou réalité » - Pr. Philippe RAVAUD

Retranscription intégrale de la conférence

prédictive. La prédiction c'est vraiment un domaine extrêmement difficile et à mon avis la prédiction individuelle n'est pas pour demain. Il y a des avancées en oncologie, mais qui sont liées plus aux caractéristiques de la tumeur qu'à celles du patient. Et même s'ils sont très prometteurs les biomarqueurs génétiques doivent comme tout examen diagnostic, pronostic, ou de dépistage, être évalués attentivement afin de démontrer leur utilité en pratique clinique. Voilà je vous remercie.

Applaudissements

Echanges avec les participants

Jean-Claude SALOMON « Je vous laisse dix seconde pour atténuer la surprise que l'on a quand on écoute Philippe RAVAUD, par ce qu'à chaque fois, il nous prend là où on ne l'attendait pas. Alors maintenant, bien entendu, il y a un temps pour 2, 3 ou 4 questions. Et ce problème de médecine personnalisée nous est présenté avec une telle insistance que nous ne pouvons rester indifférents et que nous devons commencer à avoir nos arguments ».

François PESTY « Une question pour Philippe RAVAUD. Vous avez paru un petit peu plus optimiste sur la fin de votre présentation pour les associations de biomarqueurs et de molécules de biothérapie associées. J'ai entre les mains un article du JAMA Internal Medicine qui a été publié en ligne en octobre 2014 (« Clinical Evidence Supporting Pharmacogenomic Biomarker Testing Provided in US Food and Drug Administration Drug Labels » : JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5266), une étude de la Harvard Medical School de Boston, avec notamment Niteesh Choudhry, et cette revue générale a analysé les 119 associations de biomarqueurs ainsi que leurs médicaments correspondants, autorisés par la FDA, selon les recommandations d'un groupe de travail d'évaluation des applications de la génomique dans la pratique clinique et en médecine, groupe de travail de la FDA je crois. Les résultats sont les suivants : En se basant sur l'étiquetage, je crois que nous pouvons traduire par RCP (résumé des caractéristiques produits), en fait, le texte officiel approuvé par la FDA, pour ces couples médicament - biotest. Sur les 119 associations, seulement 43, c'est-à-dire 36% ont prouvé leur validité clinique, c'est-à-dire la capacité, disent-ils, à prédire un phénotype précis. Tandis que seul 18 sur 119, c'est-à-dire 15% seulement apportent des éléments convaincants sur leur utilité clinique, c'est-à-dire la capacité à améliorer les résultats de santé, le bénéfice pour le patient. Seuls 11% (13 des 119 associations) présentaient dans leur RCP une description complète des études établissant la validité et l'utilité clinique alors que plus de la moitié proposaient des recommandations sur les décisions cliniques à prendre en fonction des résultats des tests biologiques. Qu'est-ce que vous pensez ? Vous avez sans doute lu ce travail.

Pr Philippe RAVAUD « D'abord, je n'ai pas l'impression d'avoir été extraordinairement positif sur la médecine personnalisée. Mais, je pense qu'aujourd'hui si vous voulez, il faut différencier deux choses. 1. Effectivement, il y a de plus en plus de marqueurs, et on est dans une explosion du nombre de marqueurs. Il y a des « success story » évidentes, et des domaines où il n'est absolument pas raisonnable de ne pas utiliser ces marqueurs. Des domaines que j'ai essayé de citer, sur le cancer du sein, le cancer du poumon. Vraiment, si moi j'avais un cancer de ce type je demanderais que ce soit fait. Et après, si vous voulez, on passe de ça à une recherche tous azimuts, et avec effectivement de temps en temps un zèle exubérant de la FDA, par ce que c'est un domaine nouveau, par ce qu'on est dans les domaines du cancer et qu'il y a une pression considérable pour que ce soit accepté, etc, etc... Mais, il est très clair qu'aujourd'hui beaucoup de ces marqueurs ne marchent pas. On est d'accord avec ça. Et on a aussi beaucoup de kits de marqueurs. Moi, je vie ça de loin, et de temps en temps, on vous dit, ben voilà, on a le kit avec 5 marqueurs. Alors on démontre que le kit avec 5 marqueurs ne marche pas. Ah oui, mais non mais maintenant, on a le kit avec 10 marqueurs, alors on démontre que le kit avec 10 marqueurs, maintenant, il n'y en a plus 10, il y en a 15, et ainsi de suite, quoi. Donc, c'est difficile, par ce que ça évolue très vite, il y a une demande très forte, il y a une volonté très forte de tous les acteurs, les oncologues, les malades, et les industriels de développer, etc... Et ça marche pas à tous les coups, c'est clair. Par contre, il n'est pas raisonnable non plus de dire ça n'existe pas. C'est une avancée très importante pour certaines maladies. Il y a une pression considérable, financière aux Etats-Unis pour avancer vers ça.

Colloque de Bobigny - Atelier N°1 - Vendredi 17 avril 2015 - Matin

« Médecine personnalisée : mythe ou réalité » - Pr. Philippe RAVAUD

Retranscription intégrale de la conférence

Ils y croient vraiment, quoi. Le NIH (National Institute of Health) américain met des centaines de millions de dollars pour avancer vers ça, etc... Et certains pensent qu'on va arriver à ne plus avoir une « maladie cancer », mais des milliers de cancers rares. Et qu'on va les traiter de manière très très spécifique avec des toutes petites strates de cancer, etc... Et je crois beaucoup plus à ça qu'à un traitement général du cancer et qu'on va résoudre le problème du cancer. Non, on va avoir des milliers et des dizaines de milliers de mécanismes différents. Et l'idée que l'on va avoir des tests permettant de repérer ces mécanismes et les traitements qui vont aller avec ça, ce n'est pas totalement idiot. Mais ça pose aussi des problèmes d'évaluation. Par ce qu'à partir du moment où vous transformez le cancer en des milliers de maladies rares, l'évaluation de ça devient extraordinairement difficile à faire. Par ce que vous êtes comme dans les maladies orphelines à ce moment-là. Et ça devient beaucoup plus difficile. Aujourd'hui on en est là.

Un participant (?) « D'abord, merci pour votre présentation. C'était très très agréable de voir une présentation sur le fait que quand on nous met les statistiques là où elles devraient être, et bien l'on s'aperçoit qu'en pratique il y a beaucoup de choses qui relèvent du marketing, et pas grand-chose de scientifique. Votre présentation était absolument géniale de ce point de vue là. Sur la cancérologie, il y a des choses qui se passent et je vais juste donner un exemple, ce qui s'est passé pour mon père. Je lui ai fait « marquer » sa tumeur et sa tumeur marquait très fort « aTLR3 ». Le seul problème qu'il y a eu derrière, c'est qu'il y avait un médicament qui était distribué qu'aux Etats-Unis et pas ailleurs. Qu'ensuite, il n'y avait aucune structure en France qui acceptait d'importer le produit pour le traiter. Alors qu'en fin de compte, sa tumeur, elle marquait d'une façon colossale « aTLR3 ». Et donc on va effectivement se diriger vers, et j'ai beaucoup apprécié votre dernière remarque, c'est qu'on va effectivement vers la multiplication de ces cancers. Par ce que on va avoir justement le marquage de ces cancers et à partir du moment où on a le marquage, on va avoir des traitements, des anticorps qui vont aller sur ces tumeurs ».

Jean-Claude SALOMON « Encore deux questions ».

Christophe de BROUWER « Lorsque l'on multiplie ainsi tous ces tests, génétiques ou autres, nous savons bien que de façon tout à fait mécanique, on aura des résultats positifs, et même de façon très positive, et des résultats négatifs, ou même très faussement négatifs, donc même des faux positifs et des faux négatifs sont là. Et je me demande si ce ne tombons pas dans un mécanisme de type « incidentalome » que l'on retrouve dans l'imagerie médicale ». L'imagerie médicale a fait de tels progrès et permet de voir de telles choses au niveau du corps humain, que l'on voit tout et n'importe quoi. Et je me demande si on ne va pas aller vers ce type de problématique. On aura comme vous dites, un milliers de cancers différents, est-ce qu'on n'aura pas justement des milliers de faux positifs et de faux négatifs quelque part. A force de, en épidémiologie on connaît bien ça, avec une centaine d'exams avec des intervalles de confiance de 97%, ça fait au moins 5% mécaniquement qui sont faux.

Pr Philippe RAVAUD « Alors je suis tout à fait d'accord avec vous sur deux choses. C'est 1. c'est pas parce que on voit quelque chose, par exemple lorsqu'il y a un marqueur positif, qu'un anticorps qui va être spécifiquement dédié à ça, va permettre de régler le problème. Par ce que souvent la problématique est infiniment plus compliquée. On connaît effectivement très bien ça en radiologie. Au début de l'IRM, il y a eu un papier majeur qui a montré que des gens qui n'avaient jamais eu de mal au dos avaient des images parfaites de hernie discale. Donc, on sait très bien ça. Et je suis d'accord avec vous qu'il y a deux temps. Il y a un premier temps qui est de comprendre et de voir s'il y a des marqueurs qui existent etc... Puis le deuxième temps qui sera nécessairement de regarder ce qui se passe quand ces gens vont recevoir un traitement. Et on ne peut pas prédire ce qui va se passer. C'est-à-dire qu'il va falloir l'étudier. Alors avec la difficulté, je vous dis, de la taille des groupes et de la complexité de ça, etc... Mais, c'est un peu ce qui se fait à l'Institut Curie là, en disant OK, on repère des mutations, on va traiter en fonction de ces mutations en oubliant complètement la notion d'organes, et on va regarder ce qui se passe. Mais, c'est une tentative, on va voir si ça marche.

Un participant « Ce qui compte, on est en train de disséquer les causes. En dehors de l'oncologie, et des tumeurs, la question générale pour moi médecin généraliste depuis des décennies. De toute façon, de ce que vous avez dit, c'est que on a beau faire des études génétiques, ce qui compte c'est quand même le résultat et on ne peut pas toujours le prédire ».

Colloque de Bobigny - Atelier N°1 - Vendredi 17 avril 2015 - Matin

« Médecine personnalisée : mythe ou réalité » - Pr. Philippe RAVAUD

Re transcription intégrale de la conférence

Pr Philippe RAVAUD « Non, non, mais il est clair que la vraie forme de médecine personnalisée depuis très longtemps, ça a été le colloque singulier entre un médecin et son patient et de décider pour un malade donné quel est le traitement. Néanmoins, il y a des petites aides biologiques de temps en temps, et j'espère qu'un jour elles seront utiles. Mais comme je vous l'ai dit sur ma diapo « personomique » quand bien même on aurait de la « métabolomique » etc..., il y a d'autres paramètres qui ne sont pas là dedans, qui sont les attentes des malades, les facteurs sociaux-culturels, ou je ne sais quoi d'autre, et c'est l'ensemble de tout ça qu'il faut prendre en compte quand on décide du traitement ».

Un participant « Juste pour ajouter de la contradiction, mais du coup, en termes de convergence d'intérêts, quand vous dites que la médecine personnalisée, c'est de l'arnaque », on a très très envie de »

Philippe RAVAUD « Non, le terme ! »

Le participant « On vous suit tout à fait. Mais après, plus massivement, on a plutôt tendance aujourd'hui à vivre le point de « l'evidence based » (evidence based medicine = médecine fondée sur les preuves) sur des cohortes gigantesques etc..., ce qui fait que l'on ne prescrit plus de kiné à un petit gamin qui a une bronchiolite sous prétexte qu'il a un mois d'avance, alors qu'un bon kiné va faire des choses intéressantes. Voyez en convergence d'intérêts, l'idée de personnaliser, elle cache beaucoup de choses intéressantes quand même. Voyez ce que je veux dire. Attaquer le terme de « personnalisé », on comprend très bien comment vous le faites, on est d'accord. Mais en même temps on se demande est-ce que c'est le bon mot à attaquer ?

Philippe RAVAUD « Non, non. C'est la façon dont ce terme est utilisé pour finalement développer des marqueurs génétiques et les promouvoir etc... La personnalisation de la médecine, c'est un élément très important y compris dans l'EBM ou la médecine fondée, je ne sais pas quoi, sur les faits prouvés ou je ne sais quoi d'autre comme terme. Je suis d'accord avec vous. C'est-à-dire que dans le modèle théorique d'EBM, c'est un modèle où il y a les données de la science, qui doivent être connues et l'expérience clinique du médecin, et les attentes du malade. Et ça, c'est de la médecine personnalisée.

tween-treatment difference in number of symptomatic UTIs overlapped the noninferiority margin.⁴

In absolute terms, the 10% noninferiority margin represented only 0.29 symptomatic UTIs per person per year. Further discussion of whether this is a clinically meaningful threshold, either from an individual or population standpoint, would be welcomed.

Mark Adrian Faasse, MD

Author Affiliation: Division of Urology, Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, Illinois.

Correspondence: Dr Faasse, Division of Urology, Ann and Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, 225 E Chicago Ave, Chicago, IL 60611 (mfaasse@sbcglobal.net).

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

1. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 2012;172(9):704-712.
2. Trautner BW, Gupta K. The advantages of second best: preventing recurrent cystitis while sparing the microbiome. *Arch Intern Med.* 2012;172(9):712-714.
3. Garcia J. Lactobacillus prophylaxis less helpful than antibiotics for UTI. <http://www.medscape.com/viewarticle/763769>. Accessed May 20, 2012.
4. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, Pocock SJ, Evans SJW, CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA.* 2006;295(10):1152-1160.

In reply

We thank Dr Faasse for his thoughtful comments. We agree that it would have been clearer to use the term "inconclusive" instead of the one we used.

As far as we are aware, there are no validated rules to determine noninferiority margins. Nor can there be, since almost every clinical situation has its own peculiarities. What constitutes a clinically acceptable difference is ultimately a matter of judgment and may vary across patients, physicians, investigators, regulators, or payers.¹ It is striking but perhaps not surprising that in trial registrations of noninferiority trials, the noninferiority margins are very often absent.² A rational approach to planning noninferiority trials would involve performing a cost-utility analysis to derive the noninferiority margins before embarking on the trial. Such analyses could incorporate the different opinions of the various stakeholders.

Our choice of a 10% noninferiority margin was a fairly intuitive mix of weighing pros and cons of lactobacilli prophylaxis. As pros, we considered less antimicrobial resistance and the fact that women are motivated to avoid antibiotics; as cons, lower effectiveness and slightly higher costs.

The difficulties of weighing these factors are compounded by the fact that the antimicrobial resistance rates materialize at the societal level, whereas the other factors have actual meaning for the women themselves. An economic evaluation of our trial is currently under way.

Marielle Beerepoot, MD
Gerben ter Riet, MD, PhD
Suzanne E. Geerlings, MD, PhD

Author Affiliations: Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine (Drs Beerepoot and Geerlings), Department of General Practice (Dr ter Riet), Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

Correspondence: Dr Geerlings, Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands (s.e.geerlings@amc.uva.nl).

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

1. Kaul S, Diamond GA, Weintraub WS. Trials and tribulations of noninferiority: the ximelagatran experience. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):1986-1995.
2. Dekkers OM, Soonawala D, Vandenbroucke JP, Egger M. Reporting of noninferiority trials was incomplete in trial registries. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(9):1034-1038.

There Is Nothing Personal

Ioannidis¹ nicely addressed key challenges of "personal" genetic prediction for common diseases. Expectations are huge in this domain. I argue that some of these expectations may be favored by the term *personal* and that it would be better to use the term *stratified*.²⁻⁴

Patient's characteristics such as age, sex, lifestyle, socioeconomic status, biomarkers, past environmental exposure, or genetic variants can help identify groups or strata of patients who are more (or less) likely to develop a disease or respond to a treatment.³ Such characteristics can improve our ability to estimate the probability of getting a common disease. Nevertheless, probability is a group property and should not be confounded with individual determinism. At the individual level, either you get or do not get the disease; there is no probability. Suppose there are 2 patients with exactly the same characteristics, including genetic makeup, and these characteristics are predictive of getting a disease. These 2 patients are in the same risk stratum, which is associated with a given—and sometimes quantifiable—likelihood of getting the disease. Still, 1 of these 2 patients could get the disease and not the other, and it is not possible to know a priori which one will be afflicted eventually.

Inference of the risk associated with the characteristics of these patients is to the corresponding group or stratum level, not to the personal or individual level where near-random events occur.² Prediction can be strong at stratum level and poor at individual level, especially for remote outcomes (eg, common chronic diseases requiring years to occur) compared with imminent outcomes (eg, death in critically ill patients).³ There is nothing personal—bad luck, chance, or randomness is at work,^{2,6} and randomness gets cancelled out at a stratum level, not at an individual level.

Arnaud Chiolerio, MD, PhD

Author Affiliation: Institute of Social and Preventive Medicine, University Hospital of Lausanne, Lausanne, Switzerland.