



# Médecine personnalisée : Mythes ou réalité

**Réunion Institut des Actuaire, 14  
Mars 2016**

**Philippe Ravaud**  
Centre de Recherche Epidémiologies et Biostatistique Sorbonne Paris Cité (Inserm U1153)  
Université Paris Descartes, Paris



## Point de vue

- D'un épidémiologiste clinique
- Développant principalement une recherche portant sur les méthodes d'évaluation des traitements des maladies chroniques
- Ayant des connaissances limitées en génétique, tests génétiques et « médecine personnalisée »



# Personalized medicine according to Wikipedia

- **Personalized medicine** or **PM** is a medical model **that proposes the customization of healthcare** - with medical decisions, practices, and/or products **being tailored to the individual patient**. The **use of genetic information has played a major role** in certain aspects of personalized medicine, and the term was even first coined in the context of genetics (though it has since broadened to encompass all sorts of personalization measures). To distinguish from the sense in which medicine has always been inherently "personal" to each patient, **PM** commonly denotes the use of some kind of technology or discovery **enabling a level of personalization not previously feasible or practical**.

# The Growth of Personalized Medicine

Mapping the  
Future of Medicine

Personalized Medicine is one of healthcare's greatest success stories over the past 15 years. Here's a look at the growth of Personalized Medicine between 2001 and 2014.

Cost of sequencing a human genome:

2001

2014



300,000,000

1,000

Without Personalized Medicine

# 50%

...of prescription drugs wouldn't work for the people taking them.

To make sure that doesn't happen in the future...



...60% of all treatments currently in preclinical development rely on biomarker data

Percentage of overall healthcare costs spent on diagnostics

# 5%

Yet diagnostics influence up to

# 70%

...of all healthcare decisions.

The potential of Personalized Medicine to reduce costs:

# \$750 Billion annually

...estimated amount of waste in the U.S. healthcare system per year

Sources:

Personalized Medicine Coalition: <http://bit.ly/1LDMvri>

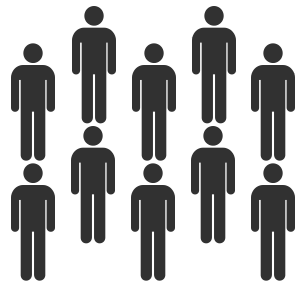
Medscape: [http://www.medscape.com/viewarticle/756262\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/756262_2)

MANA LLC: Healthcare Marketing Report 2015, <http://bit.ly/1EsfqIV>



Copyright 2015, MANA LLC

# Médecine personnalisée: Un concept prometteur et un mot “magique”



Patients ayant un même diagnostic

Test diagnostique  
( Biomarqueur)



+ Bénéfice  
Pas de toxicité



+ Bénéfice  
+ Toxicité



Pas de Bénéfice  
Pas de toxicité



Pas de Bénéfice  
+ toxicité

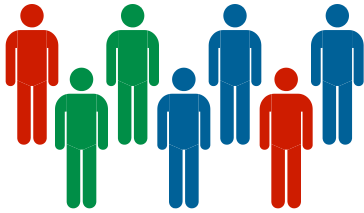
**La médecine personnalisée est capable d'offrir:**

- Le médicament adapté
- Pour le bon patient
- Pour une maladie identifiée
- Au bon moment
- Avec le bon dosage

# Médecine personnalisée : Traitements sur mesure

## Médecine actuelle:

Approche « *one size fits all* »



Traitement identique

## IMPRECISION MEDICINE

For every person they do help (blue), the ten highest-grossing drugs in the United States fail to improve the conditions of between 3 and 24 people (red).

**1. ABILIFY (aripiprazole)**  
Schizophrenia



**2. NEXIUM (esomeprazole)**  
Heartburn



**3. HUMIRA (adalimumab)**  
Arthritis



**4. CRESTOR (rosuvastatin)**  
High cholesterol



**5. CYMBALTA (duloxetine)**  
Depression



**6. ADVAIR DISKUS (fluticasone propionate)**  
Asthma



**7. ENBREL (etanercept)**  
Psoriasis



**8. REMICADE (infliximab)**  
Crohn's disease



**9. COPAXONE (glatiramer acetate)**  
Multiple sclerosis



**10. NEULASTA (pegfilgrastim)**  
Neutropenia

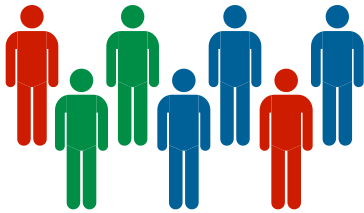


- Exemple Humira
- Malades traités par Tt classique 50 % de répondeurs
- Malades traités par Humira 75 % de répondeurs
- Réduction Absolue du Risque : 0,25
- NNT 4 ( Il faut traiter 4 malades par Humira plutôt que par le Tt classique pour améliorer un malade supplémentaire

# Médecine personnalisée : Traitements sur mesure

## Médecine actuelle:

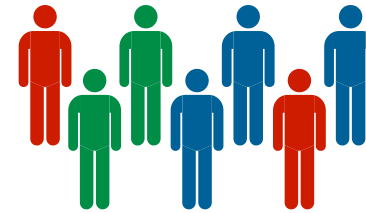
Approche « *one size fits all* »



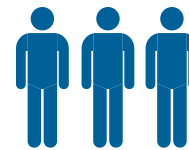
Traitement identique

## Médecine du futur:

Traitement personnalisé



Caractérisation moléculaire  
des maladies



Répondant au  
médicament A



Traitement A



Répondant au  
médicament B



Traitement B



Répondant au  
médicament C



Traitement C





# Médecine personnalisée : Ou Médecine stratifiée ?

- Ce que nous sommes parfois capables de faire:  
Déterminer le meilleur traitement pour un groupe de patients partageant des caractéristiques similaires avec un patient donné
- Sommes-nous vraiment capables de déterminer le meilleur traitement pour un patient donné ?

---

## There Is Nothing Personal

**JAMA Internal Medicine**

Formerly Archives of Internal Medicine

**I**oannidis<sup>1</sup> 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*.<sup>2-4</sup>

*Arnaud  
Chiolero, ISPM  
Lausanne*

- Caractéristiques des patients (cad variants génétiques) peuvent aider à identifier des **groupes de patients** qui ont plus (ou moins) de chances de répondre à un traitement
- La probabilité est une propriété de groupe et ne doit pas être confondue avec le déterminisme individuel

---

## There Is Nothing Personal

**JAMA Internal Medicine**

Formerly Archives of Internal Medicine

**I**oannidis<sup>1</sup> 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*.<sup>2-4</sup>

*Arnaud  
Chiolero, ISPM  
Lausanne*

- Au niveau individuel, on répond ou on ne répond pas au traitement, il n’y a pas de probabilité
- 2 patients avec exactement les mêmes caractéristiques (qui sont prédictives de la réponse au traitement) sont dans la même strate de risque
- 1 de ces 2 patients pourra répondre à un traitement particulier et pas à un autre

---

## There Is Nothing Personal

**JAMA Internal Medicine**

Formerly Archives of Internal Medicine

**I**oannidis<sup>1</sup> 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*.<sup>2-4</sup>

*Arnaud  
Chiolero, ISPM  
Lausanne*

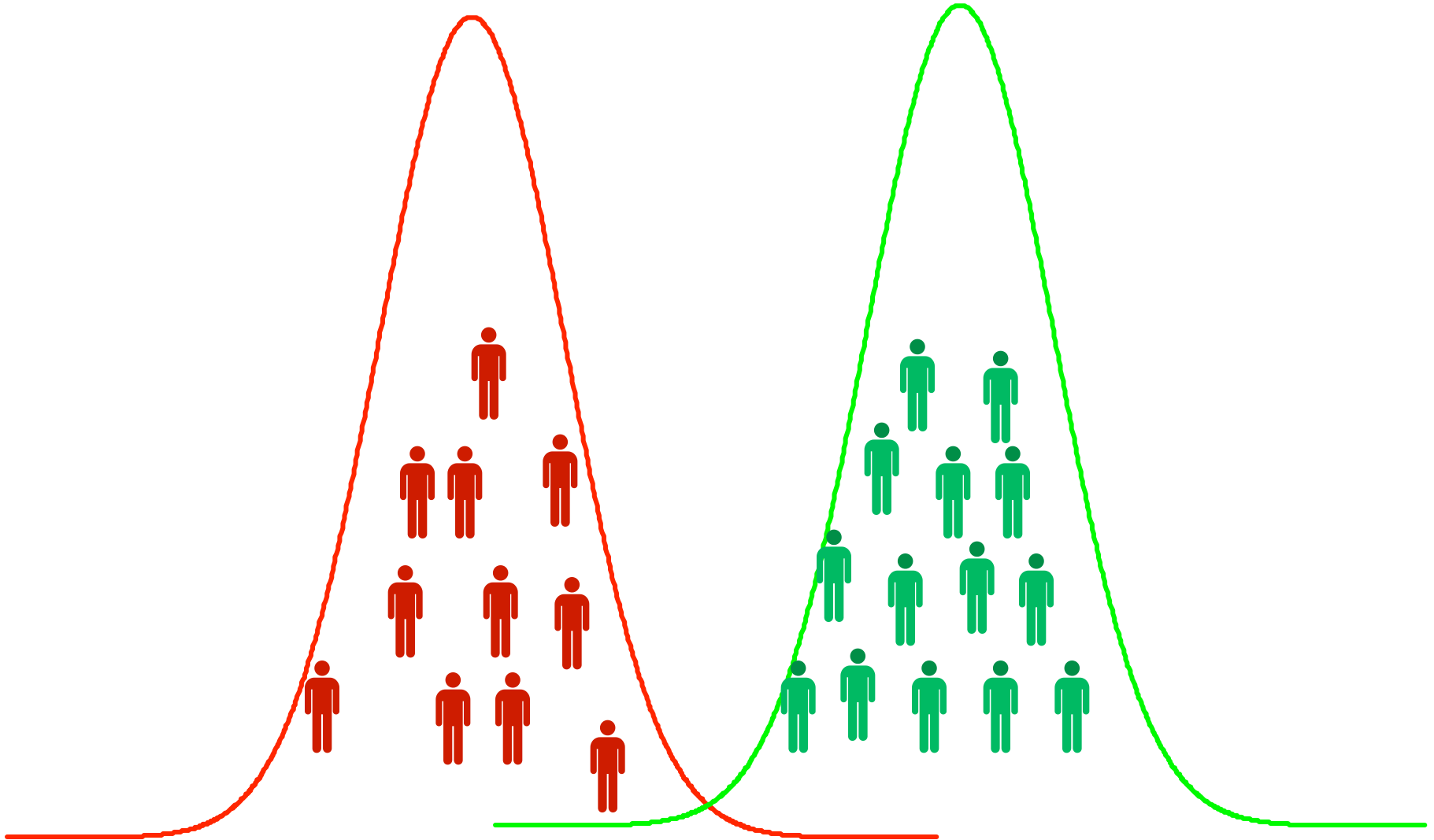
- L'inférence du risque associé aux caractéristiques de ces patients correspond au **groupe ou à la strate**, et non au niveau individuel et personnel
- MP **reflète seulement des tentatives de fractionnement ou de stratification de la population en petits groupes** qui vont probablement (ou pas) bénéficier de traitements spécifiques
- En conclusion, il serait plus judicieux d'utiliser le terme de ***médecine stratifiée***



# Médecine personnalisée ou stratifiée : Une nouvelle approche ?

<b>100 Years Ago</b>	<b>“Disease of the Blood”</b>	
<b>80 Years Ago</b>	<b>Leukemia or Lymphoma</b>	
<b>60 Years Ago</b>	<b>Chronic Leukemia Acute Leukemia Preleukemia</b>	<b>Indolent Lymphoma Aggressive Lymphoma</b>
<b>Today</b>	<p><b>~38 Leukemia types identified:</b>            Acute myeloid leukemia (~12 types)            Acute lymphoblastic leukemia (2 types)            Acute promyelocytic leukemia (2 types)            Acute monocytic leukemia (2 types)            Acute erythroid leukemia (2 types)            Acute megakaryoblastic leukemia            Acute myelomonocytic leukemia (2 types)            Chronic myeloid leukemia            Chronic myeloproliferative disorders (5 types)            Myelodysplastic syndromes (6 types)            Mixed myeloproliferative/myelodysplastic syndromes (3 types)</p>	<p><b>~51 Lymphomas identified:</b>            Mature B-cell lymphomas (~14 types)            Mature T-cell lymphomas (15 types)            Plasma cell neoplasm (3 types)            Immature (precursor) lymphomas (2 types)            Hodgkin’s lymphoma (5 types)            Immunodeficiency associated lymphomas (~5 types)            Other hematolymphoid neoplasms (~7 types)</p>

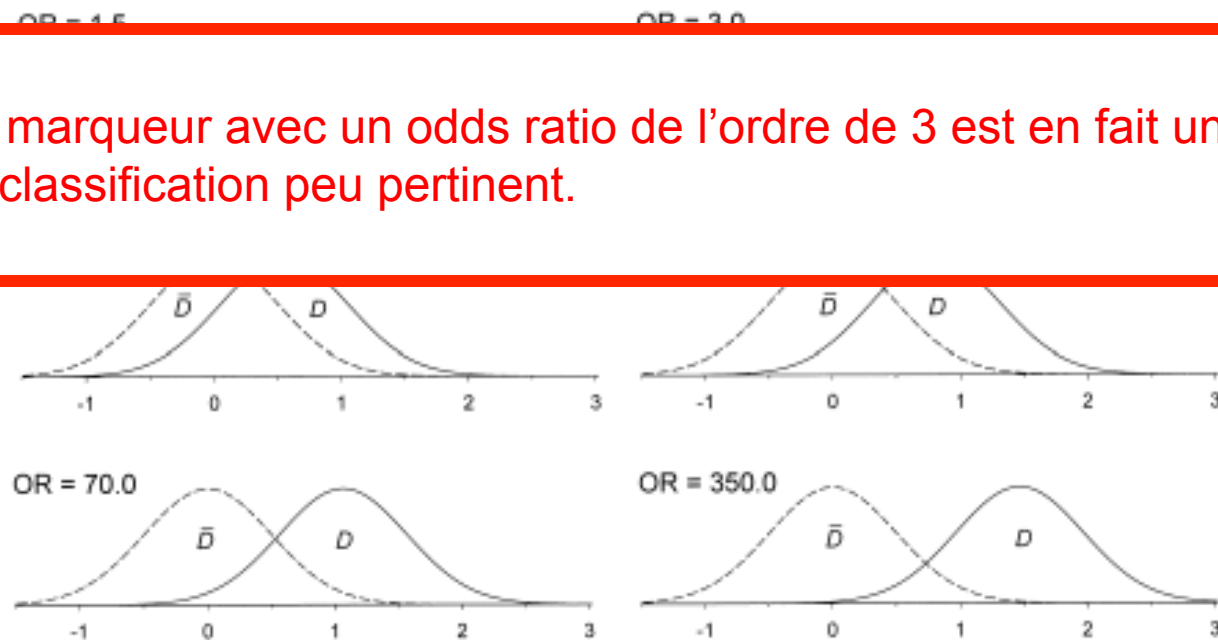
# La médecine personnalisée requiert/suppose une validité prédictive parfaite: Est-ce que les tests génétiques sont parfaits ?



## Limitations of the Odds Ratio in Gauging the Performance of a Diagnostic, Prognostic, or Screening Marker

Margaret Sullivan Pepe<sup>1,2</sup>, Holly Janes<sup>2</sup>, Gary Longton<sup>1</sup>, Wendy Leisenring<sup>1,2,3</sup>, and Polly Newcomb<sup>1</sup>

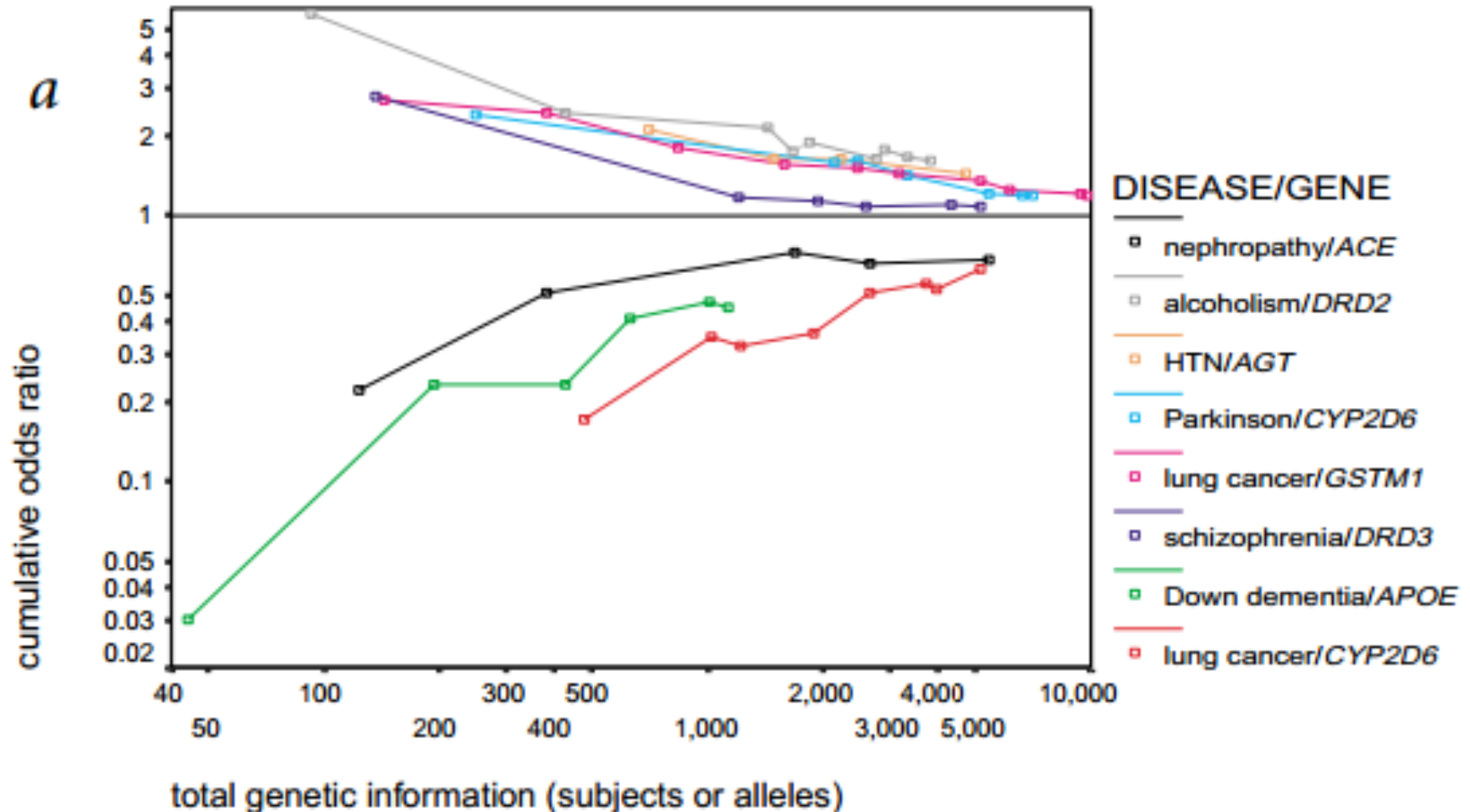
Un marqueur avec un odds ratio de l'ordre de 3 est en fait un outil de classification peu pertinent.



**FIGURE 2.** Probability distributions of a marker,  $X$ , in cases (solid curves) and controls (dashed curves) consistent with the logistic model  $\log P(D = 1|X) = \alpha + \beta X$ . It has been assumed that  $X$  has a mean of 0 and a standard deviation of 0.5 in controls so that a unit increase represents the difference between the 84th and 16th percentiles of  $X$  in controls. The marker is normally distributed, with the same variance in cases. The odds ratio (OR) per unit increase in  $X$  is shown.

# Replication validity of genetic association studies

John P.A. Ioannidis<sup>1-3</sup>, Evangelia E. Ntzani<sup>1</sup>, Thomas A. Trikalinos<sup>1</sup> & Despina G. Contopoulos-Ioannidis<sup>1,4</sup>

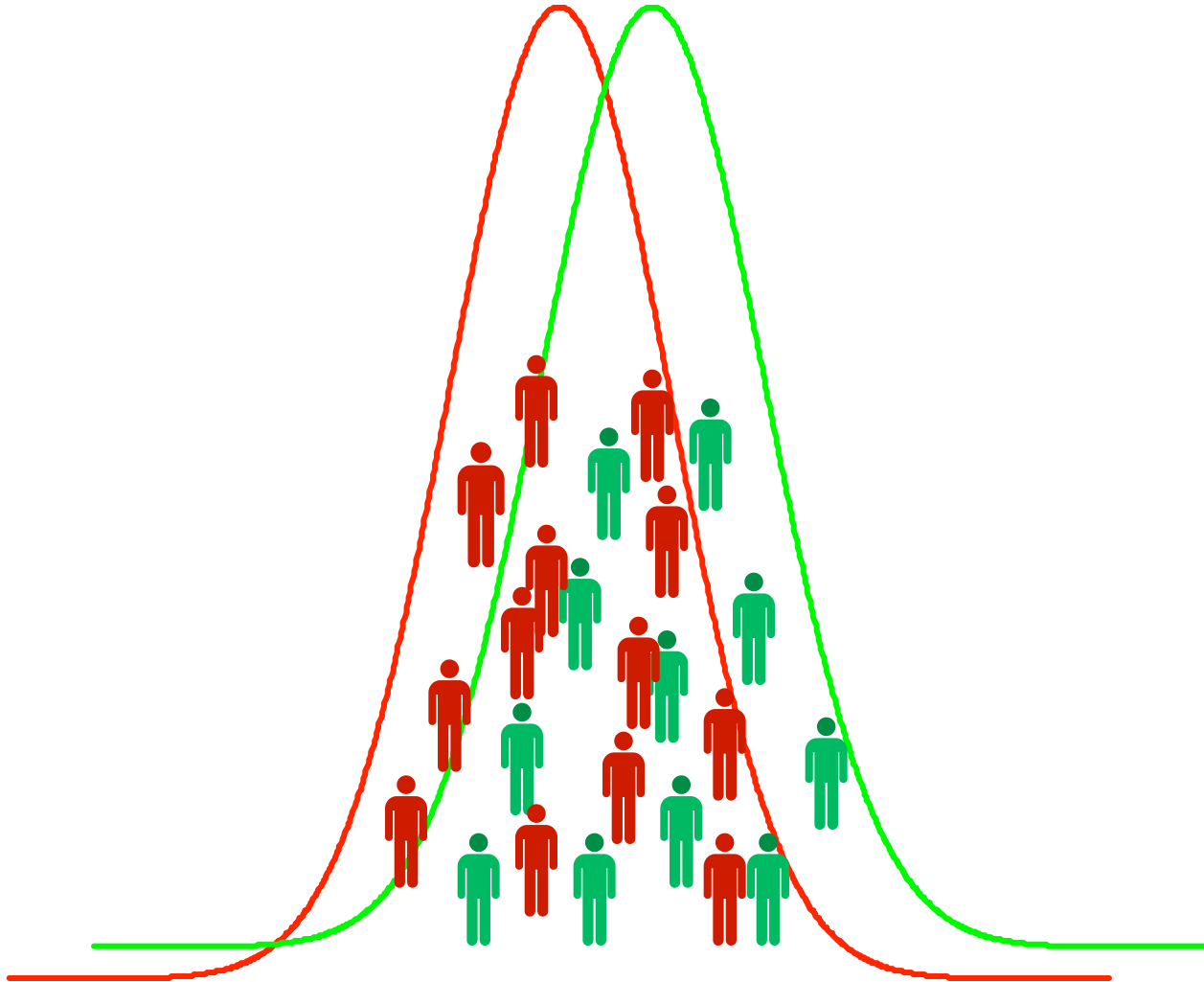


Evolution de la force d'une association en fonction de l'accumulation d'information



## Validité prédictive:

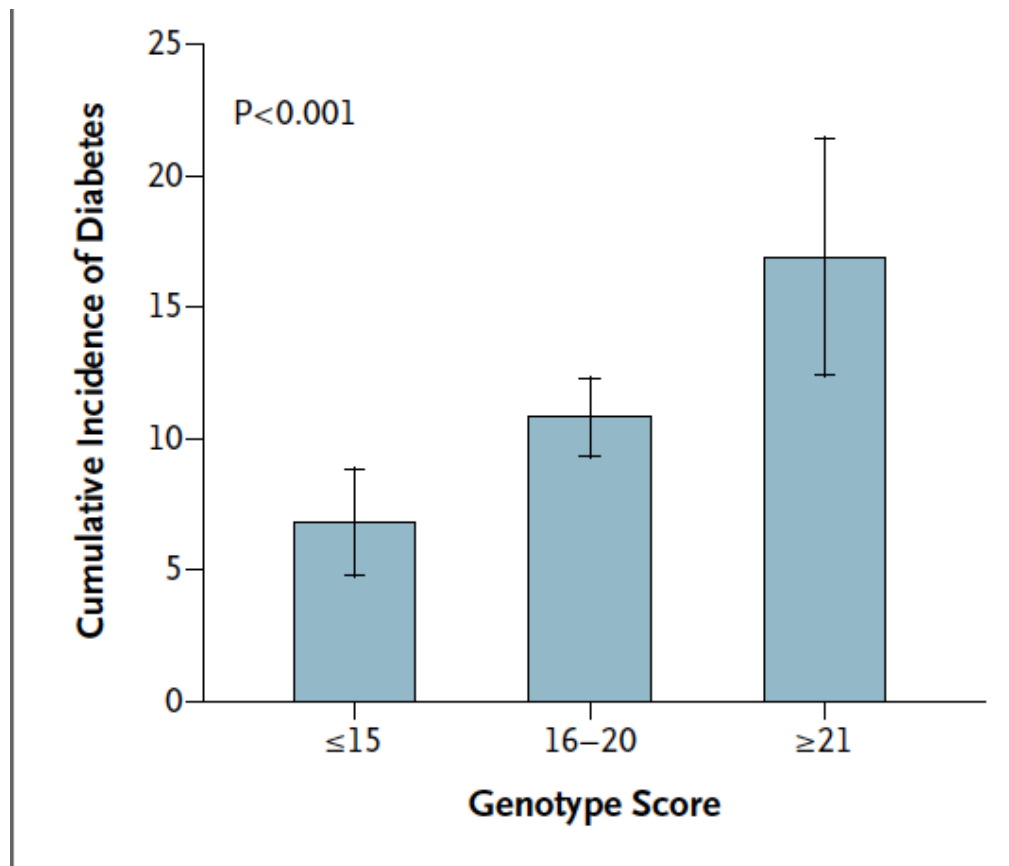
La plupart des tests génétiques ne sont pas parfaits !



ORIGINAL ARTICLE

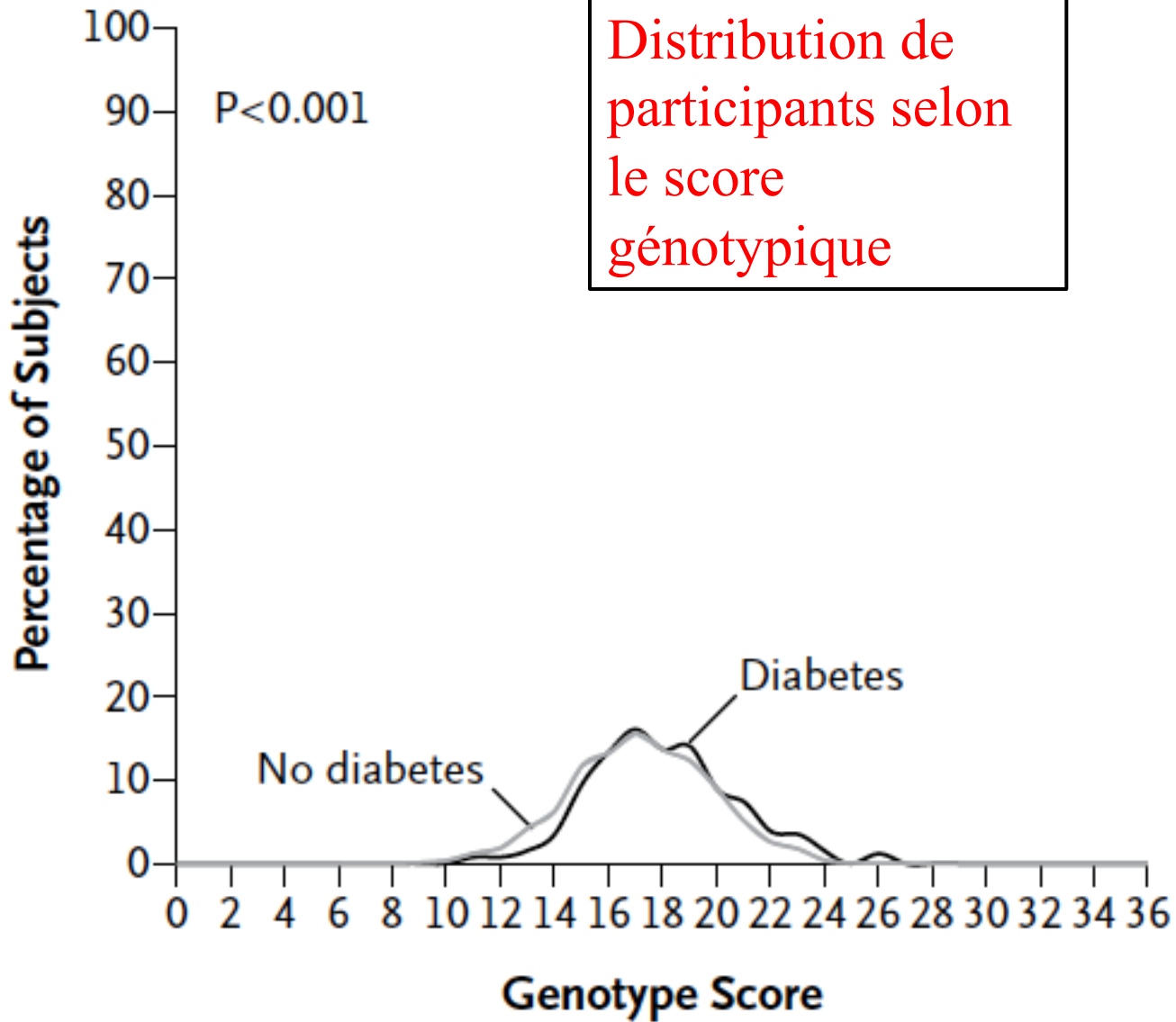
## Genotype Score in Addition to Common Risk Factors for Prediction of Type 2 Diabetes

James B. Meigs, M.D., M.P.H., Peter Shrader, M.S., Lisa M. Sullivan, Ph.D., Jarred B. McAteer, B.A., Caroline S. Fox, M.D., M.P.H., Josée Dupuis, Ph.D., Alisa K. Manning, M.A., Jose C. Florez, M.D., Ph.D., Peter W.F. Wilson, M.D., Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D., and L. Adrienne Cupples, Ph.D.



28 ans d'incidence cumulative de diabète de type 2 dans l'étude *Framingham Offspring Study* groupés selon leur score génotypique

**A**



# Apport additionnel des tests génétiques ?

## From: Genetic Polymorphisms for Estimating Risk of Atrial Fibrillation in the General Population: A Prospective Study

Arch Intern Med. 2012

Table. Prediction of Atrial Fibrillation With Genetic Polymorphisms and Conventional Risk Factors<sup>a</sup>

Risk Factor	Cross-sectional Results		Prospective Results	
	OR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
Age	2.12 (1.75-2.57)	<.001	2.77 (2.57-2.98)	<.001
Male sex	1.94 (1.48-2.54)	<.001	1.79 (1.63-1.97)	<.001
BMI	1.21 (1.03-1.42)	.07	1.29 (1.22-1.37)	<.001
Hypertension	2.91 (1.89-4.49)	<.001	1.46 (1.29-1.65)	<.001
History of diabetes	1.80 (1.13-2.87)	.02	1.25 (1.01-1.54)	.04
History of MI	1.59 (0.95-2.67)	.04	1.63 (1.31-2.02)	<.001
History of HF	18.55 (9.86-34.91)	<.001	3.22 (1.88-5.53)	<.001
4q25 (rs2200733)	2.15 (1.69-2.74)	<.001	1.47 (1.33-1.62)	<.001
16q22 (rs2106261)	1.28 (1.02-1.61)	.03	1.13 (1.04-1.12)	.003
KCNH2 (rs1805123)	0.86 (0.68-1.09)	.22	1.08 (1.00-1.17)	.06

Model	C Statistic	Calibration	P Value	C Statistic	Calibration	P Value
Basic model						
Age, sex	0.737 (0.711-0.763)	14.5	.07	0.738 (0.728-0.748)	15.2	.08
Age, sex, and genetic polymorphisms						
rs22700733	0.751 (0.724-0.779)	11.7	.17	0.742 (0.732-0.753)	15.9	.07
rs2106261	0.740 (0.713-0.767)	9.5	.30	0.739 (0.729-0.750)	18.8	.03
rs22700733, rs2106261	0.751 (0.724-0.779)	5.8	.67	0.743 (0.733-0.754)	14.4	.11
Age, sex, and conventional risk factors						
Hypertension	0.755 (0.730-0.779)	4.1	.85	0.743 (0.733-0.753)	19.9	.02
BMI	0.745 (0.719-0.771)	6.0	.65	0.747 (0.737-0.756)	8.4	.49
Diabetes	0.738 (0.711-0.765)	13.0	.11	0.738 (0.727-0.748)	17.4	.04
History of MI	0.743 (0.717-0.769)	16.6	.03	0.740 (0.730-0.750)	22.7	.007
History of HF	0.750 (0.724-0.777)	14.5	.07	0.739 (0.730-0.749)	17.2	.05
All conventional risk factors	0.776 (0.750-0.802)	2.1	.98	0.750 (0.741-0.762)	10.5	.31
Age, sex, conventional risk factors, and genetic polymorphisms						
rs22700733	0.784 (0.757-0.812)	3.2	.92	0.754 (0.743-0.765)	10.4	.32
rs2106261	0.776 (0.749-0.804)	8.1	.42	0.751 (0.741-0.762)	4.0	.91
Both polymorphisms	0.785 (0.757-0.813)	5.2	.73	0.755 (0.744-0.766)	9.6	.39

**Modèle classique: 0,750**

**Modèle classique incluant des polymorphismes génétiques : 0,755**

Abbreviations: BMI, body mass index; HF, heart failure; HR, hazard ratio; MI, myocardial infarction; OR, odds ratio.

<sup>a</sup>The upper part of the table presents effect estimates with 95% CIs per risk factor from multivariable models, including conventional risk factors and genetic polymorphisms. Cross-sectional results refer to logistic regression models of prevalent cases at baseline, and prospective results refer to Cox proportional hazards models of incident cases during follow-up. Effect estimates for genetic polymorphisms are shown per risk allele for age per 10 years and for BMI (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared) per 5 U. P values refer to Wald  $\chi^2$  tests. The lower part of the table presents C statistics with 95% CIs and calibration statistics with corresponding P values for each model. Calibration refers to Hosmer-Lemeshow tests for cross-sectional analyses and Groennessby-Borgan likelihood ratio tests for prospective analyses.



# L'influence d'autres paramètres sur les effets du traitement: L'observance

- Le taux d'observance des thérapies antirétrovirale (HAART) varie entre 22% et 80%
  - aussi bien dans les essais que dans la pratique clinique.
- Ces taux faibles d'observance sont notablement similaires à ceux obtenus pour différentes maladies chroniques
- L'observance est probablement peu expliquée par des tests génétiques



# Il n'y a pas que la biologie...

## VIEWPOINT

**Roy C. Ziegelstein,  
MD, MACP**

Department of  
Medicine, Johns  
Hopkins University  
School of Medicine,  
Baltimore, Maryland.

## Personomics

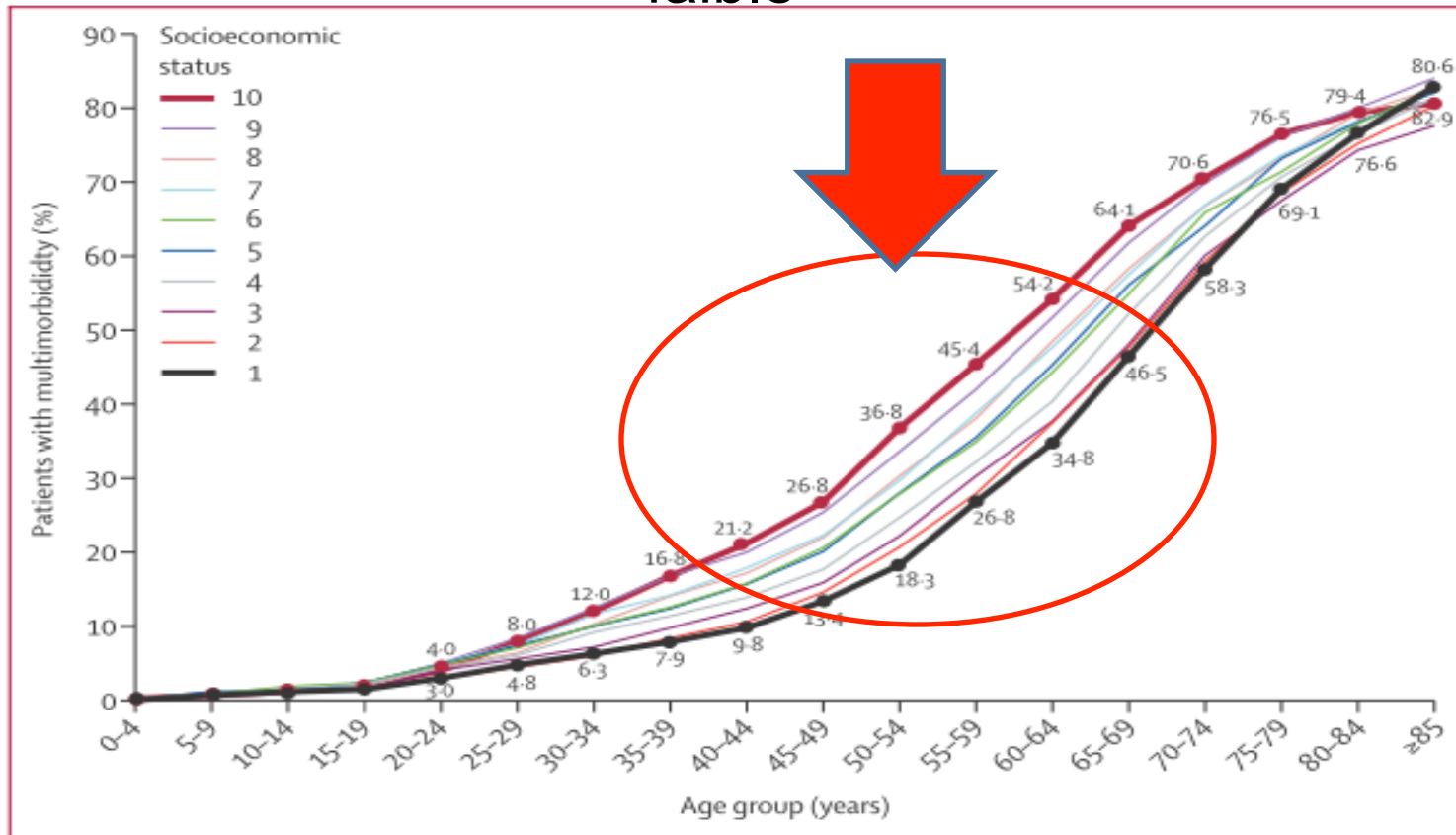
*It is much more important to know what sort of a patient has  
a disease than what sort of a disease a patient has.*

Sir William Osler

When Osler implored physicians to focus on the patient, he almost certainly was not thinking only about human biology. Personomics must take its place beside genomics, proteomics, pharmacogenomics, metabolomics, and epigenomics if we are to truly realize the potential of personalized medicine and not simply some aspects of it, and if we are to prepare our students and residents to deliver individualized health care when they enter the practice of medicine.

- Facteurs socio-culturels
- Attentes et croyances, ...

# Prevalence multipliée par 2 quand niveau socioeconomique faible



**Figure 2: Prevalence of multimorbidity by age and socioeconomic status**  
On socioeconomic status scale, 1=most affluent and 10=most deprived.

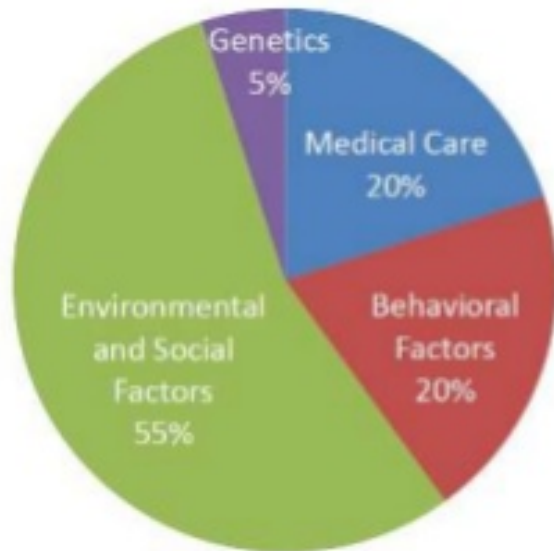
Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37–43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.





## Social determinants impact a person's wellness and life expectancy

- It has been estimated that the healthcare delivery system accounts for less than a quarter of the health status of populations.
- Most of the 20<sup>th</sup> century's 30 year increase in life expectancy has been attributable to public health interventions in societal sectors other than the health care delivery system, e.g. water, food transportation, workplace safety and smoking reductions



Source: Soward, Barbara J. A call to be whole: the fundamentals of health care reform, CT. 53



6 miles apart with a 20 year difference in life expectancy

Source: Lloyd B. Minor, M.D. John Hopkins



The medical systems treats people and then sends them back to the socio-economic conditions that made them ill





# Un test ne tient pas toujours ses promesses dans la vie réelle



# Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial



Jason D Roberts, George A Wells, Michel R Le May, Marino Labinaz, Chris Glover, Michael Froeschl, Alexander Dick, Jean-Francois Marquis, Edward O'Brien, Sandro Goncalves, Irena Druce, Alexandre Stewart, Michael H Gollob, Derek Y F So

## Rapid CYP2C19 Tests

The Verigene® CYP2C19 Testing



CYP2C19 alleles: \*1A wild-type, \*2A, \*3, \*4, \*5A, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10, and \*17.

The SpartanRX™ CYP2C19 Testing



CYP2C19\*2 allele (additional polymorphisms to be added).

### Box. Boxed Warning Appearing at the Top of the Product Label Approved by the US Food and Drug Administration for Clopidogrel

Warning: Diminished Effectiveness in Poor Metabolizers. (See full prescribing information for complete boxed warning.)

- Effectiveness of Plavix depends on activation to an active metabolite by the cytochrome P450 (CYP) system, principally CYP2C19.
- Poor metabolizers treated with Plavix at recommended doses exhibit higher cardiovascular event rates following acute coronary syndrome (ACS) or percutaneous coronary intervention (PCI) than patients with normal CYP2C19 function.
- Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype and can be used as an aid in determining therapeutic strategy.
- Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers.

# **CYP2C19 Genotype, Clopidogrel Metabolism, Platelet Function, and Cardiovascular Events**

## A Systematic Review and Meta-analysis

Michael V. Holmes, MBBS, MSc

Pablo Perel, PhD

Tina Shah, PhD

Aroon D. Hingorani, PhD

**JAMA** The Journal of the  
American Medical Association

- 32 études de 42 016 patients, dont 6 étaient des essais randomisés (“effect modification” design) et les 26 restants rapportaient des individus exposés au clopidogrel (“treatment-only” design).
- **L’association entre le génotype CYP2C19 et la réponse au clopidogrel étaient basée sur des marqueurs de substitution**
  - Concentration des métabolites du clopidogrel ou réactivité plaquettaire
- **Pas d’association significative du génotype CYP2C19 avec la modification de l’effet du clopidogrel sur des critères de jugement cardiovasculaires importants ou les hémorragies**
- Limites méthodologiques habituelles (utilisations des marqueurs de substitution, reporting sélectif des résultats et mise en évidence d’un biais de publication)

# Pharmacogenomics and Clopidogrel

## Irrational Exuberance?

---

Steven E. Nissen, MD

---

**JAMA** The Journal of the  
American Medical Association

- L'avertissement de la FDA est un reflet d'un cas d'« exhubérance irrationnelle »
- « *Overzealous adoption based on limited biochemical data does not serve the public interest* »



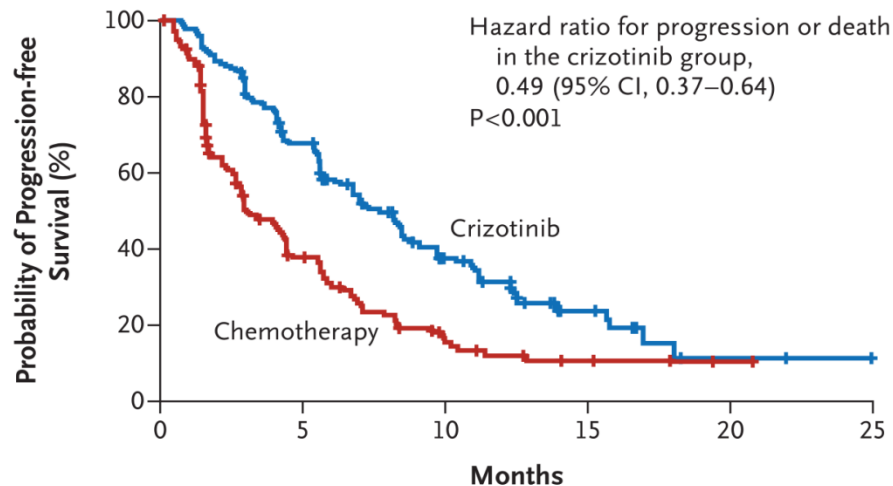
# Médecine personnalisée en oncologie : des avancées importantes néanmoins

- Domaine ou la médecine personnalisée a le plus d'impact pour les patients et les médecins
- Deux génomes
  - Individu (génétique constitutionnelle)
  - Tumeur (génétique somatique)
  - « Tumeur unique chez un patient unique »
- Peu de marqueurs de génétique constitutionnelle
  - Thiopurine et TPMT
    - Éviter aplasie médullaire
  - Fluoropyrimidine et DPYD
    - Aide au dosage

# Médecine personnalisée en oncologie

- Avancées importante avec la génétique somatique
  - Thérapies ciblées
  - Concept de *Driver mutations* (une mutation est responsable de la prolifération tumorale, si on bloque cette mutation on bloque la prolifération)
    - Trastuzumab et cancer du sein (HER-2)
    - Vemurafenib et mélanome (BRAF)
    - Crizotinib et cancer du poumon non à petite cellules (ALK)
  - Avancées spectaculaires dans certains cas / chimiothérapie

Progression-free Survival



Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25): 2385-94.

# Médecine personnalisée en oncologie

- Recherche de mutations actuellement fait en routines
  - Plateformes INCa
- Intégration des caractéristiques moléculaires et génétiques des tumeurs dans la nosologie
  - Exemple de la classification évolutive des leucémies
  - Cancer du sein: ER, PR, HER-2
  - Cancer du poumon : EGFR, ALK, ROS-1
- Pourra-t-on un jour passer d'un examen anapath (morphologie) à un examen de biologie moléculaire ou génétique ?
  - Essai SHIVA à Curie pour cancers avancés ( dernières lignes de Tt) avec traitement basé sur les mutations observées indépendamment de l'organe touché

Médecine de précision en  
oncologie :  
des découvertes de  
biomarqueurs vers la clinique



# Niveau de preuve : **Objectif**

- Déterminer le niveau de preuve pour l'utilité clinique des biomarqueurs prédictifs
- Capacité d'améliorer la santé des patients quand on utilise le biomarqueur
- Médicaments anti-cancer approuvés aux USA et avec utilisation obligatoire d'un biomarqueur avant prescription.

# Niveau de preuve : Méthodes

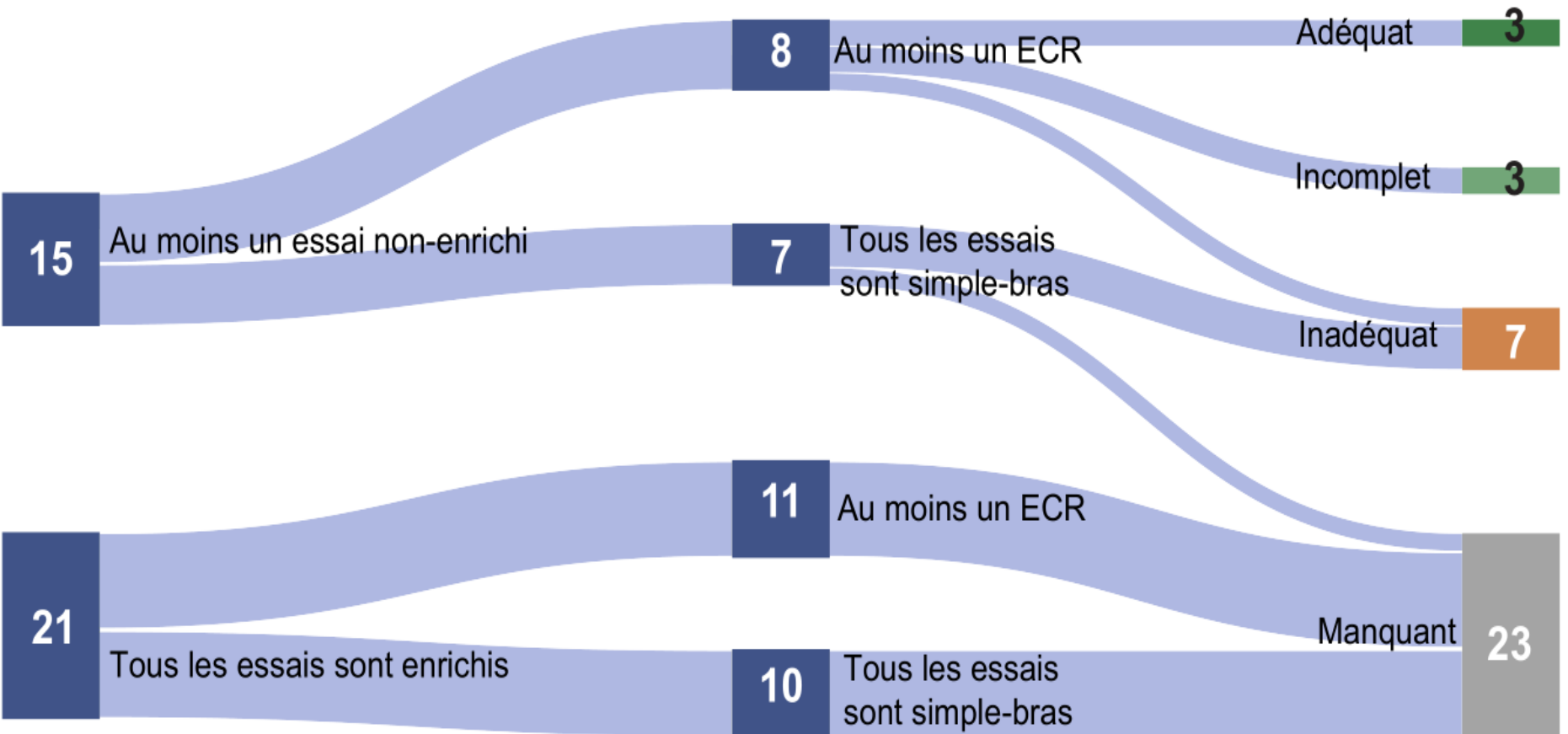
- Données analysées
  - Études revues par la FDA
    - pour la mise sur la marché du médicament
    - ou pour une nouvelle indication
- Différents essais de phase 1 à 3
  - Une étude pivot (phase 2 ou 3)
- Mise au point d'une classification du niveau de preuve supportant l'utilité clinique

# Niveau de preuve : Méthodes

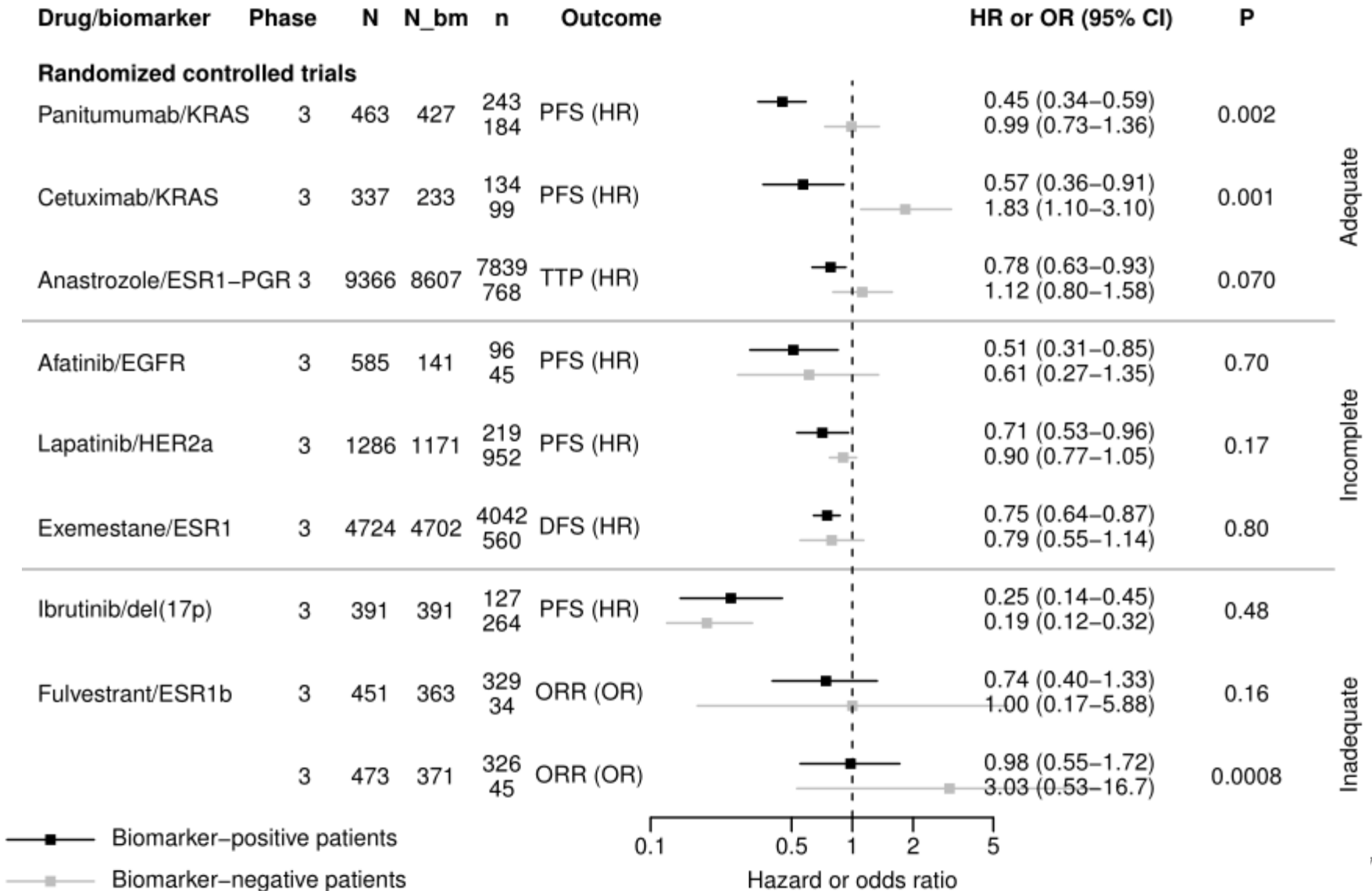
Niveau de preuve	Caractéristiques des études
Adéquat	<ul style="list-style-type: none"><li>• Essai clinique randomisé avec:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Effet traitement bénéfique et statistiquement significatif chez les patients biomarqueur-positifs (<math>p &lt; 0.05</math>)</li><li>○ Absence d'effet traitement bénéfique chez les patients biomarqueur-négatifs</li><li>○ p d'interaction <math>&lt; 0.10</math></li></ul></li></ul>
Incomplet	<ul style="list-style-type: none"><li>• Essai clinique randomisé avec:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Effet traitement bénéfique et statistiquement significatif chez les patients biomarqueur-positifs (<math>p &lt; 0.05</math>)</li><li>○ Absence d'effet traitement bénéfique chez les patients biomarqueur-négatifs</li><li>○ p d'interaction <math>&gt; 0.10</math></li></ul></li></ul>
Inadéquat	Toutes les autres situations
Manquant	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tous les essais n'ont inclus que des patients biomarqueur-positifs</li><li>• Ou l'autorisation de mise sur le marché repose sur des données de très faible qualité</li></ul>

# Niveau de preuve : Résultats

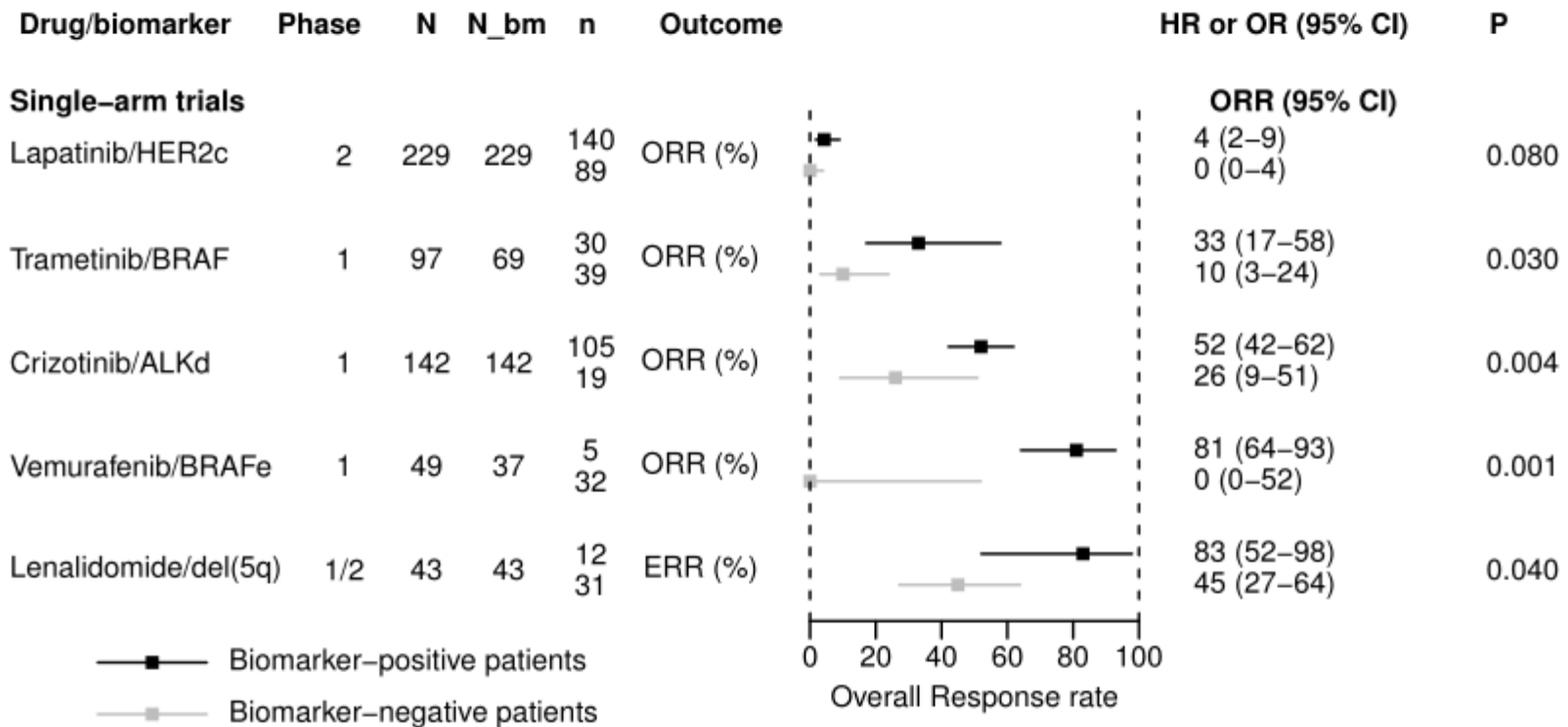
36 autorisations de médicament ou indications



# Niveau de preuve : Résultats



# Niveau de preuve : Résultats



Inadequate

# Niveau de preuve : Conclusions

- Le niveau de preuve pour l'utilité clinique des biomarqueurs prédictifs en oncologie est manquant ou basé sur des études inadéquates dans plus de 80% des cas.
- Exclure les patients « biomarqueurs-négatifs » du traitement par des médicaments « de précision » repose
  - rarement sur des preuves
  - Mais en fait sur un développement médicamenteux focalisé uniquement sur les patients « biomarqueurs-positifs ».

# Conclusions



- Le terme de « médecine personnalisée » est excellent du point de vue marketing mais il peut être source de malentendus
- MP est source d'attentes irréalistes concernant la validité prédictive
- Le terme de médecine stratifié ( ou médecine de précision) est selon moi le plus pertinent
- Avancées en oncologie
  - Caractéristiques de la tumeur plus que celles du patient
- Même s'ils sont prometteurs, les biomarqueurs génétiques doivent (comme tout test diagnostique, pronostique ou de dépistage) être évalués attentivement afin de démontrer leur utilité en pratique clinique



## Personalized medicine (also see: [Precision medicine](#))

- *“refers to the tailoring of medical treatment to the individual characteristics of each patient. It does not literally mean the creation of drugs or medical devices that are unique to a patient, but rather the ability to classify individuals into subpopulations that differ in their susceptibility to a particular disease or their response to a specific treatment. Preventive or therapeutic interventions can then be concentrated on those who will benefit, sparing expense and side effects for those who will not”* ([PCAST 2008](#)). This term is now widely used, including in advertisements for commercial products, and it is sometimes misinterpreted as implying that unique treatments can be designed for each individual. For this reason, the Committee thinks that the term **“precision medicine”** is preferable to “personalized medicine” to convey the meaning intended in this report.

# Precision oncology: origins, optimism, and potential



Vinay Prasad, Tito Fojo, Michael Brada

Imatinib, the first and arguably the best targeted therapy, became the springboard for developing drugs aimed at molecular targets deemed crucial to tumours. As this development unfolded, a revolution in the speed and cost of genetic sequencing occurred. The result—an armamentarium of drugs and an array of molecular targets—set the stage for precision oncology, a hypothesis that cancer treatment could be markedly improved if therapies were guided by a tumour’s genomic alterations. Drawing lessons from the biological basis of cancer and recent empirical investigations, we take a more measured view of precision oncology’s promise. Ultimately, the promise is not our concern, but the threshold at which we declare success. We review reports of precision oncology alongside those of precision diagnostics and novel radiotherapy approaches. Although confirmatory evidence is scarce, these interventions have been widely endorsed. We conclude that the current path will probably not be successful or, at a minimum, will have to undergo substantive adjustments before it can be successful. For the sake of patients with cancer, we hope one form of precision oncology will deliver on its promise. However, until confirmatory studies are completed, precision oncology remains unproven, and as such, a hypothesis in need of rigorous testing.

*Lancet Oncol* 2016; 17: e81–86

Division of Hematology Oncology, Knight Cancer Institute, Department of Public Health and Preventive Medicine, and Center for Health Care Ethics, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA (V Prasad MPH); Columbia University and James J Peters Veterans Affairs Medical Center, New York, NY, USA (Prof T Fojo PhD); and Department of Molecular and

February 25, 2016

## Preparing to Launch the Precision Medicine Initiative Cohort Program

Later today I have the pleasure of joining President Obama at a special White House event to recognize the efforts of federal agencies, companies, and non-profit groups to advance precision medicine. It was just a year ago that President Obama outlined his Precision Medicine Initiative

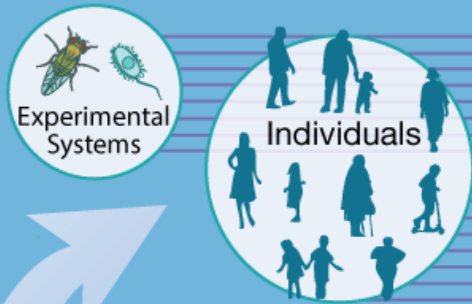


The million-person study group, or cohort, is the largest ever undertaken by the U.S. government and has a proposed budget of \$130 million. The program aims to enroll 79,000 participants by the end of 2016.

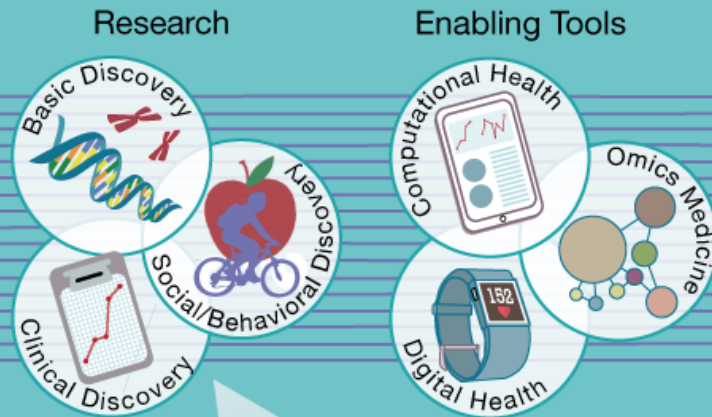


- In 2015, President Obama announced the Precision Medicine Initiative. Much of that is centered on using the droves of newly attainable information to better understand all the ways in which people and diseases are unique, and to deliver individualized diagnoses and treatments. The 2016 federal budget includes more than \$200 million for the initiative.

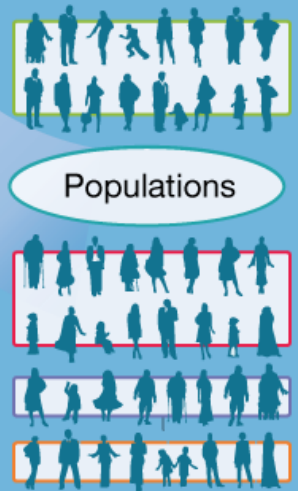
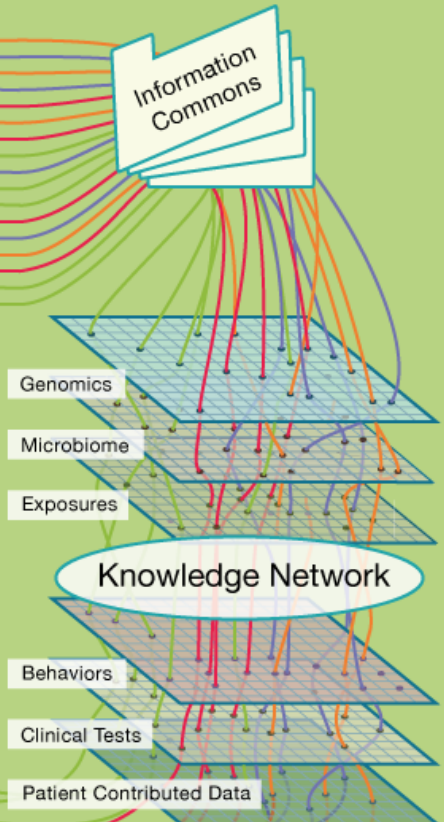
# Information



# Discovery



# Knowledge



More precise diagnostics, treatments, and prevention



Risk is the probability that something bad or unpleasant will happen.



Teppo L N Järvinen Br J Sports Med 2016;50:77-78



**Maladies  
infectieuses**

**Pneumologie**

**Neurologie**

**Cardiologie**

**Rhumatologie**





**HLA-B\*1502**

**EGFR**

**BRAF**

**ER, PR**

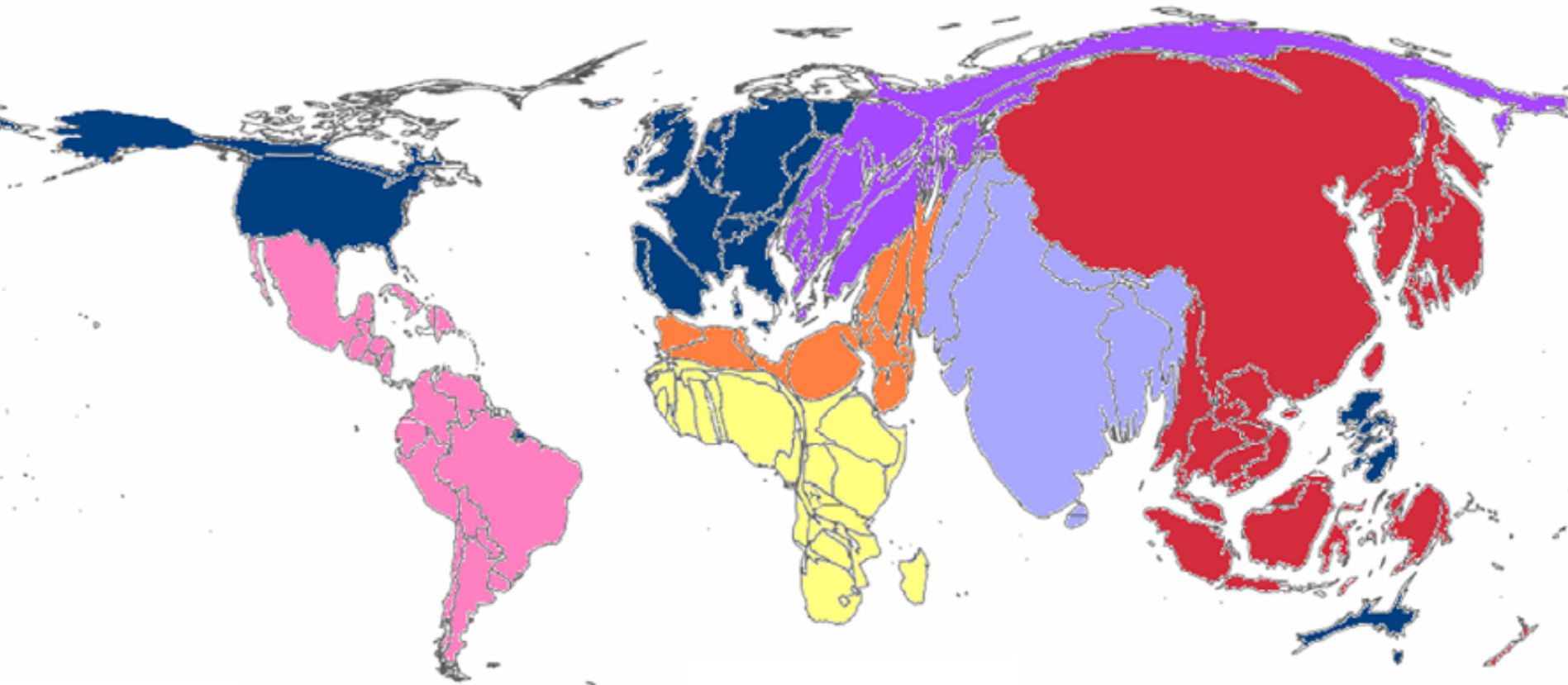
**mTOR /PI3K /AKT**



# Geographical Representativeness of Published and Ongoing Randomized Controlled Trials. The Example of: Tobacco Consumption and HIV Infection

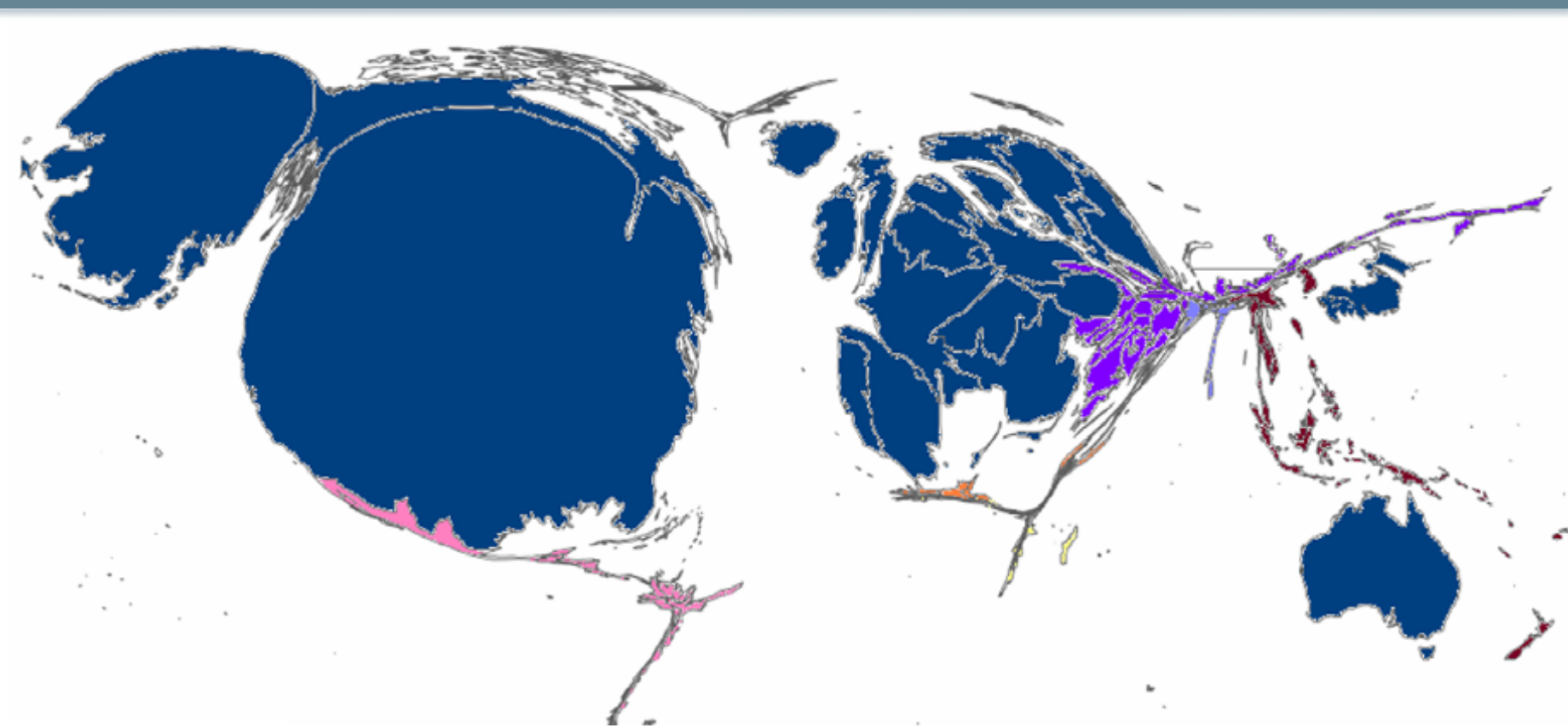
Nizar Ahmad<sup>1,2,3\*</sup>, Isabelle Boutron<sup>1,2,3</sup>, Agnes Dechartres<sup>1,2,3</sup>, Pierre Durieux<sup>4,5</sup>, Philippe Ravaud<sup>1,2,3,4</sup>

Cartogramme : la taille des pays reflète le nombre de fumeurs





Cartogramme la taille des pays reflète le nombre d'essais sur l'arrêt du Tabac



D' un point de vue de santé publique,  
**Une médecine « personnalisée par continent » serait  
un grand pas en avant**

# Conclusions



- Le terme de « médecine personnalisée » est excellent du point de vue marketing mais il peut être source de malentendus
- Le terme de médecine stratifié est selon moi le plus pertinent
- MP est source d'attentes irréalistes concernant la validité prédictive
- Avancées en oncologie
  - Caractéristiques de la tumeur plus que celles du patient
- Même s'ils sont très prometteurs, les biomarqueurs génétiques doivent (comme tout test diagnostique, pronostique ou de dépistage) être évalués attentivement afin de démontrer leur utilité en pratique clinique



the future of precision medicine



