

**Grandes conférences ULg
Verviers, 20 novembre 2017**



**De la médecine personnalisée
à la médecine de précision de demain**

**André Scheen
Professeur ordinaire honoraire
Université de Liège**

**Service de Diabétologie, Nutrition & Maladies métaboliques
Unité de Pharmacologie clinique
CHU Liège**





De la médecine personnalisée à la médecine de précision de demain

Par A. SCHEEN, Professeur ordinaire honoraire à la Faculté de Médecine.

Dans le cadre des Grandes

Conférences ULg



et Ville de Verviers



Un grand merci pour l'invitation !

ÉDITORIAL

Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 221-224

A.J. SCHEEN

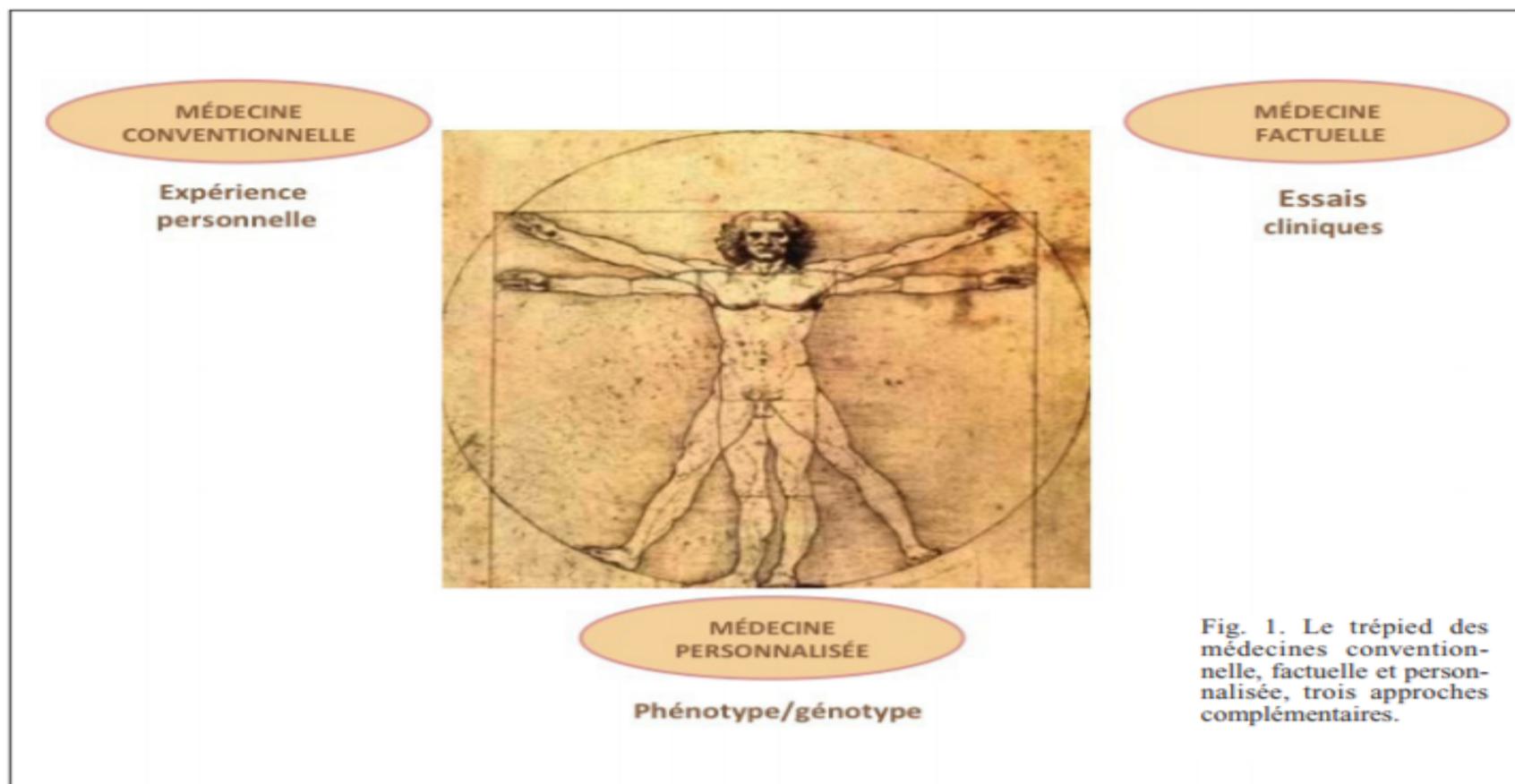


Fig. 1. Le trépied des médecines conventionnelle, factuelle et personnalisée, trois approches complémentaires.



Plan de l'exposé



- 1) Historique : grandes étapes de la médecine**
- 2) La médecine factuelle (EBM) : la nouvelle donne**
- 3) La médecine personnalisée : une évidence mais ...**
- 4) La médecine de précision : regard vers le futur**

Plan de l'exposé

1) Historique : grandes étapes de la médecine

2) La médecine factuelle (EBM) : la nouvelle donne

3) La médecine personnalisée : une évidence mais ...

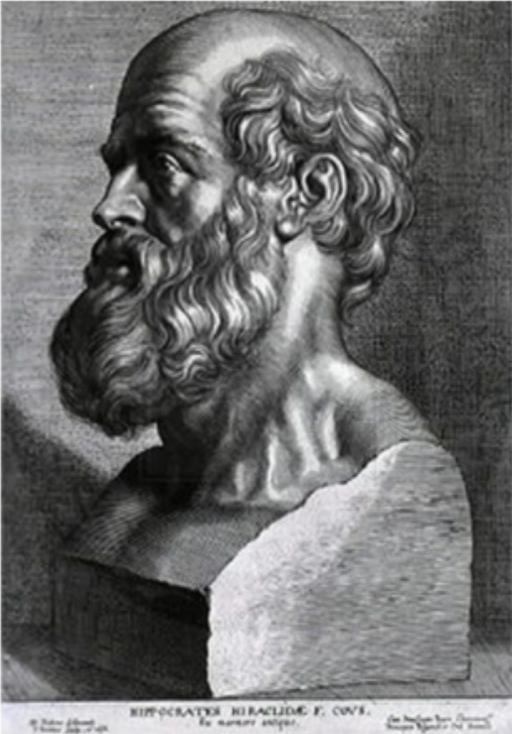
4) La médecine de précision : regard vers le futur

Historique : les grandes étapes de la médecine

- 1) La médecine de l'observation : Hippocrate**
 - 2) La médecine anatomo-clinique : André Vésale**
 - 3) La médecine expérimentale : Claude Bernard**
-
- 4) La médecine factuelle (EBM)**
 - 5) La médecine personnalisée**
 - 6) La médecine de précision**

La médecine de l'observation : Hippocrate

Hippocrate : 460 - 370 av. J.C.



Hippocrate le Grand ou Hippocrate de Cos

- Né vers 460 av J.C. dans l'île de Cos
- Mort vers 370 av J.C. à Larissa
- Médecin Grec considéré comme le « père de la Médecine ».
- Fondateur de l'école de médecine hippocratique qui a révolutionné intellectuellement la Médecine en Grèce Antique,
- en instituant cet art comme une discipline distincte des autres disciplines elle était traditionnellement rattachée: la théurgie et la philosophie

IV - La Médecine Hippocratique: Les concepts (1)

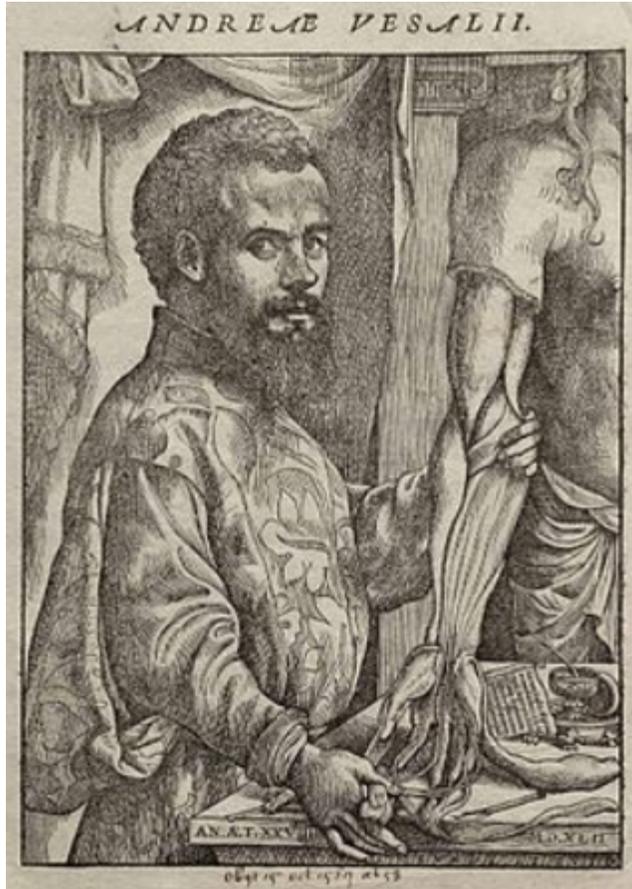
▪ 1^{er} concept

l'importance de la connaissance de l'organisme humain et de son environnement (**observation + raisonnement**)

▶ Hippocrate était certainement un grand sémiologiste, mais les connaissances anatomiques étaient très superficielles, la physiologie inconnue.

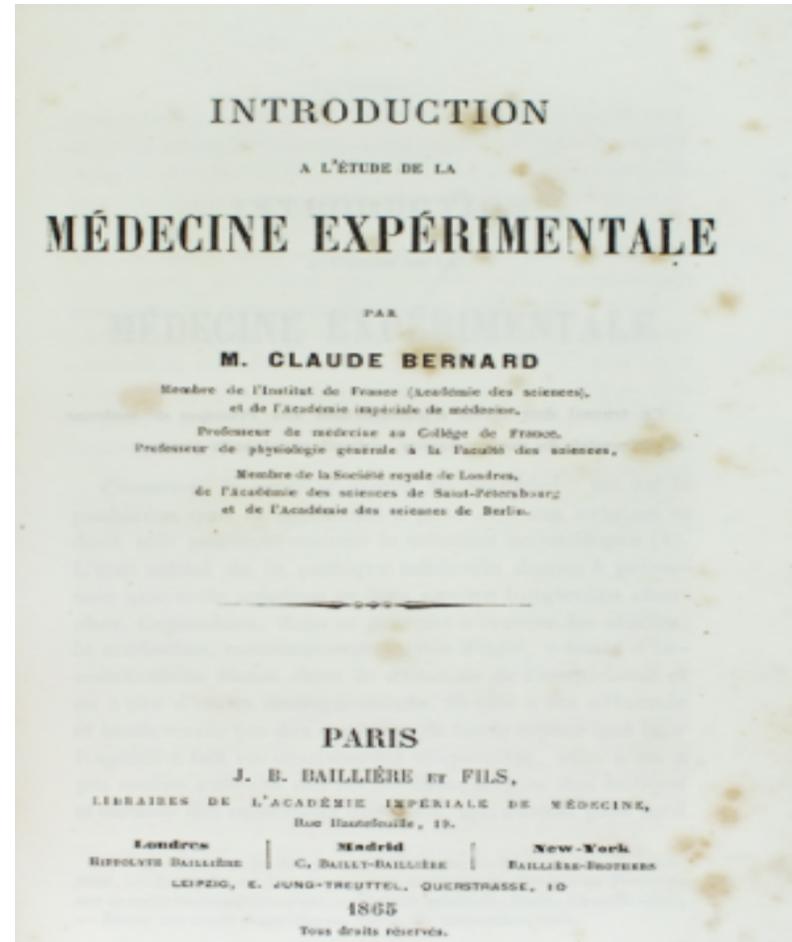
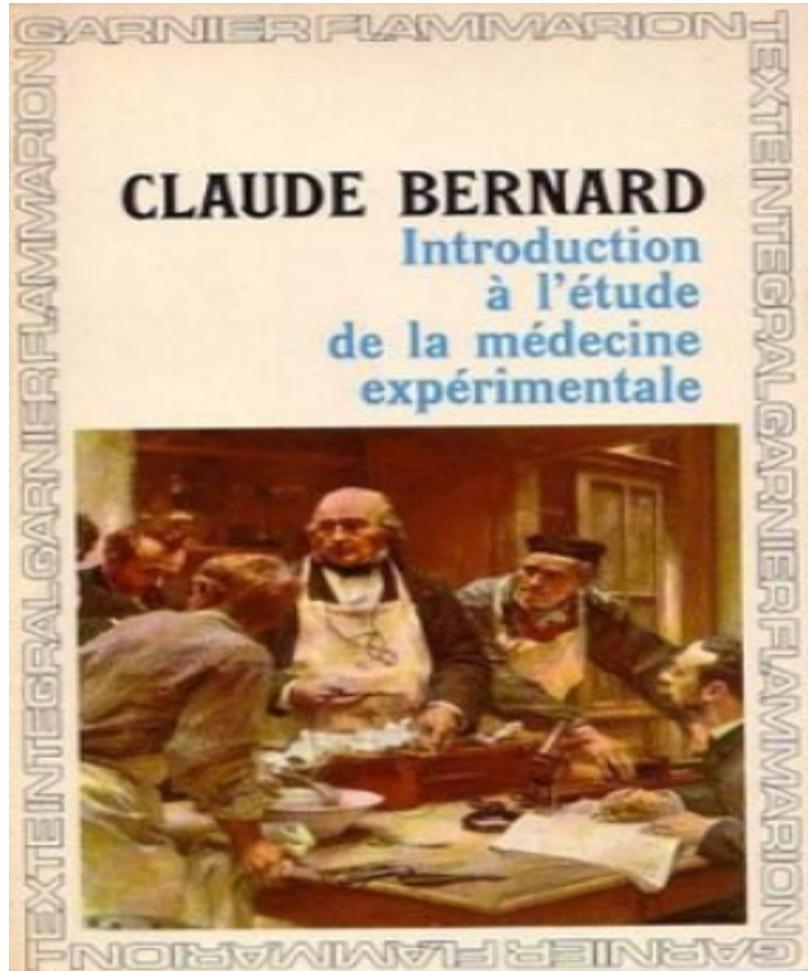
Du symptôme à la maladie

La médecine anatomo-clinique : André Vésale (1514-1564)



Du substratum anatomique à la maladie

La médecine expérimentale : Claude Bernard (1813-1878)



De la lésion (physiopathologique) à la maladie

Plan de l'exposé

1) Historique : grandes étapes de la médecine

2) La médecine factuelle (EBM) : la nouvelle donne

3) La médecine personnalisée : une évidence mais ...

4) La médecine de précision : regard vers le futur

MEDECINE FACTUELLE EVIDENCE-BASED MEDICINE (EBM)

Définition

**Utilisation systématique, judicieuse et
explicite des données actuelles
de la science dans les décisions visant
les soins aux malades**

David Sackett, Mc Master University, Canada, 1991

EBM

La médecine fondée sur les preuves

La médecine factuelle

= EVOLUTION DE LA PRATIQUE MEDICALE

ANCIEN PARADIGME

Médecine déterministe

- **L'enseignement traditionnel de la Faculté de Médecine**
- **Le raisonnement physiopathologique**
- **L'expérience personnelle du médecin praticien**

NOUVEAU PARADIGME

Médecine probabiliste

- **L'accès à l'information via internet (Pubmed/Medline)**
- **La lecture critique des données de la littérature**
- **Le niveau de preuve et les recommandations**

EVIDENCE-BASED MEDICINE : FRUIT D'UNE ÉVOLUTION DE LA PENSÉE MÉDICALE

- Médecine déterministe :

le tout est donné par l'information disponible
qu'on ne conteste pas, basée sur
le raisonnement physiopathologique
et l'approche moléculaire

D'où souvent attitude paternaliste du médecin

- Médecine probabiliste :

la majorité des décisions diagnostiques
et thérapeutiques est faite dans l'incertitude,
d'où la "médecine du doute« (attestée par la
valeur de probabilité « p » dans les études)

D'où évolution vers décision partagée avec patient

Niveau de preuve : sommet de la pyramide

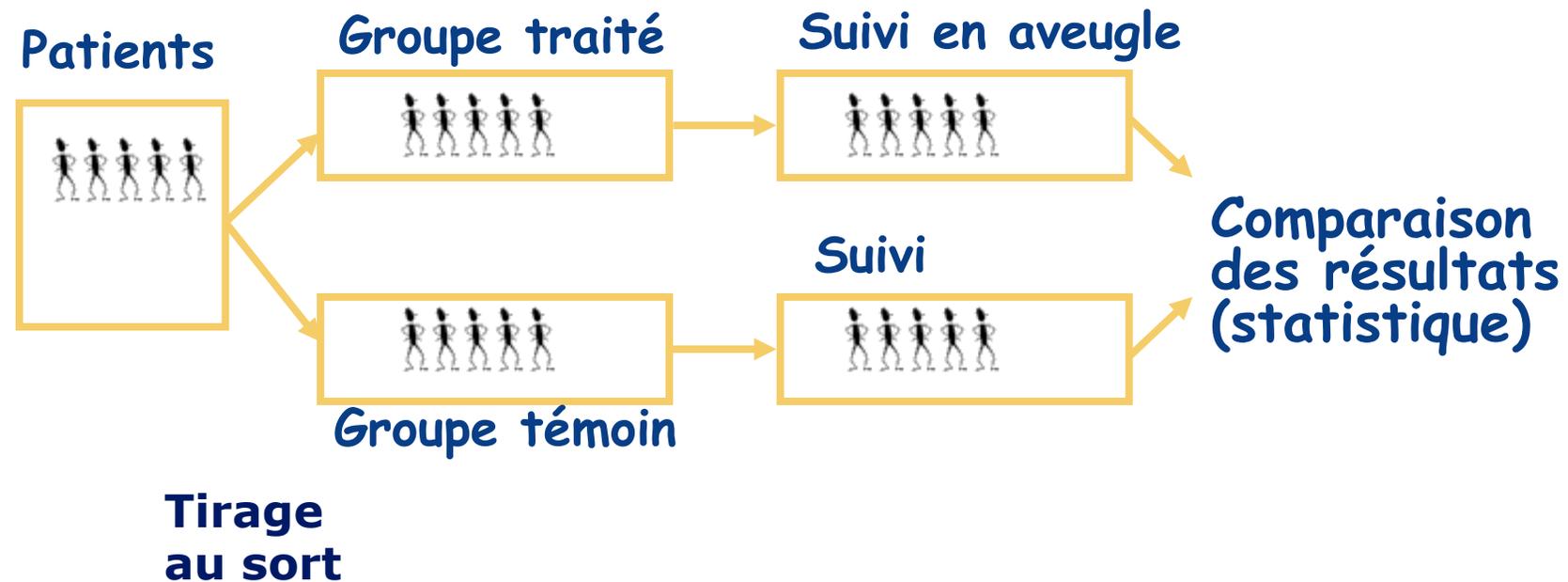
Etudes contrôlées randomisées en double aveugle



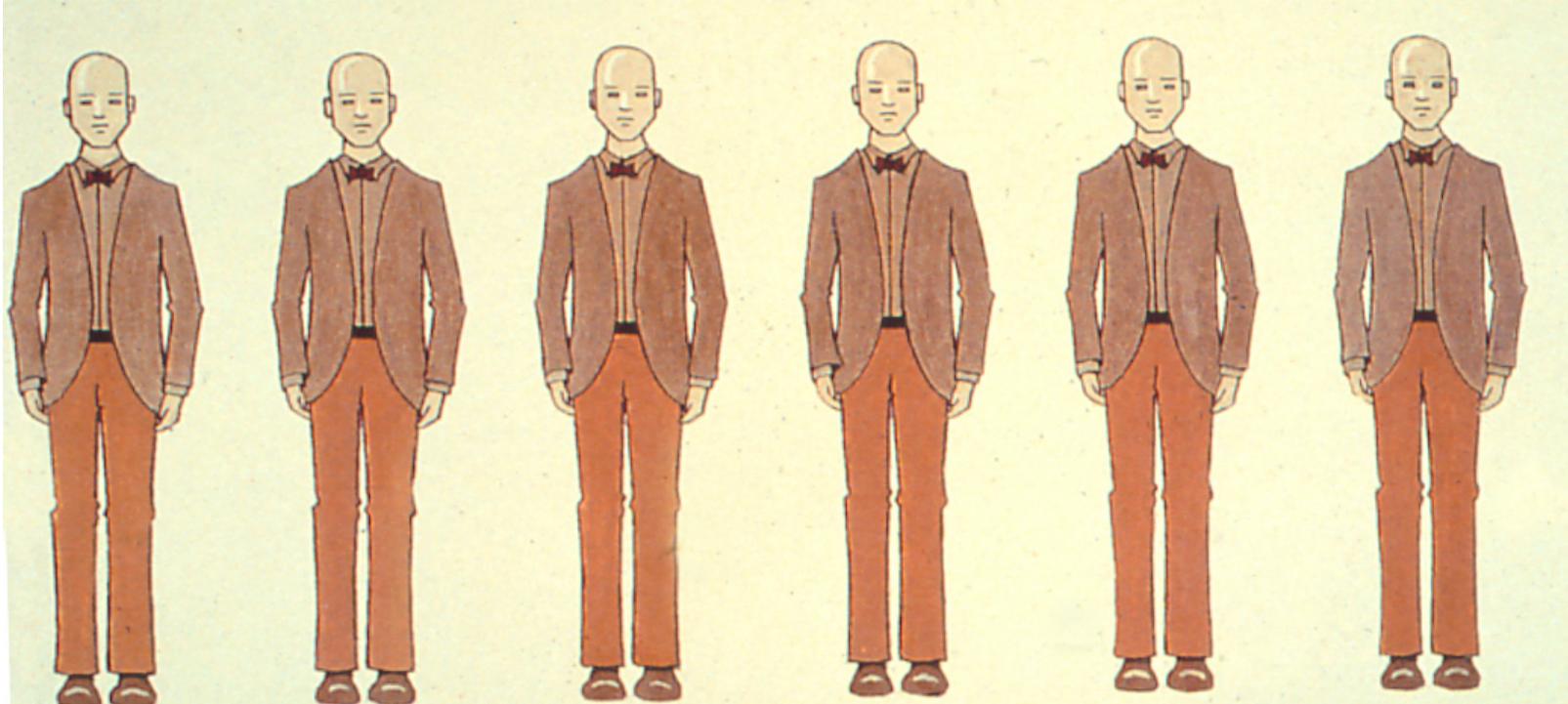
Essai contrôlé randomisé (RCT = « Randomised Clinical Trial »)

Étude expérimentale

- Sélection de patients éligibles pour une intervention thérapeutique (critères d'inclusion et d'exclusion)
- Répartition aléatoire (random = hasard) en 2 groupes



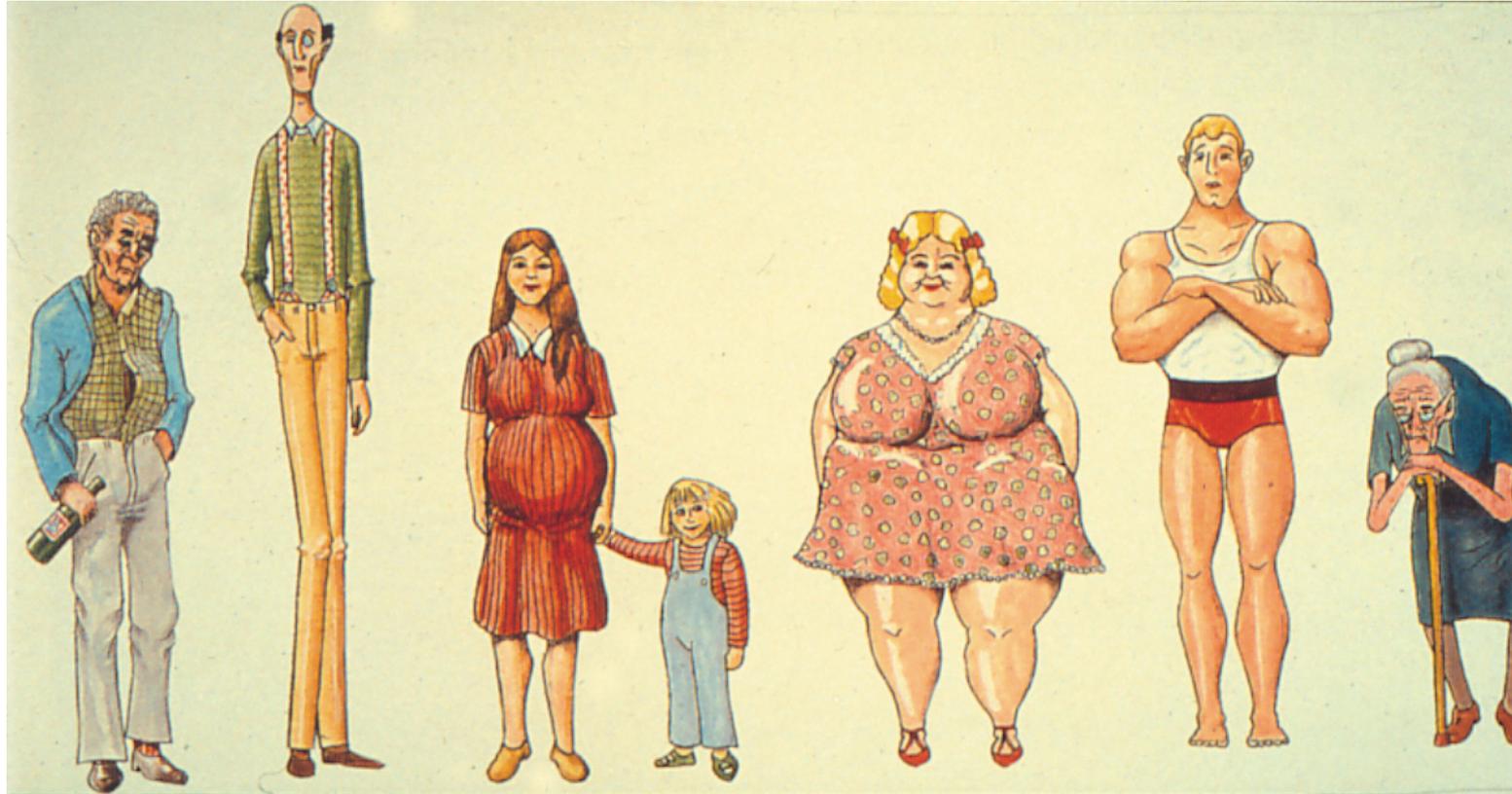
***Essais cliniques :
critères d'inclusion/exclusion
visant à homogénéiser la population***



Résultats : comparaison de deux grands groupes similaires

Plus la population est homogène, moins il faut de patients pour démontrer l'effet thérapeutique recherché

Vraie vie : population beaucoup plus diversifiée



Les patients extrêmes (âge, poids, ...) et les plus à risque sont généralement exclus des études cliniques alors qu'ils représentent une part importante des patients dans la vraie vie

Essais cliniques

Patients sélectionnés

Investigateurs formés

Surveillance stricte

Nombre limité

Durée limitée

Vie réelle

Patients « tout venant »

Médecins traitants

Surveillance moins stricte

Nombre très élevé

Durée prolongée

**Tous les cas de figure ne peuvent être testés dans les essais cliniques !
Si pas d'essais, pas de preuve, normalement pas d'indication !**

Les manifestations indésirables rares ne peuvent pas être détectées dans les essais cliniques (vraie vie : importance de la pharmacovigilance)

LIMITES DE L'EBM

- les "faits" sont établis dans des essais cliniques (GCP)
- conditions d'études # routine clinique
- patients sélectionnés # population tout venant
- difficulté d'extrapoler les résultats d'essais cliniques
(obtenus sur une population déterminée de patients)
à un patient individuel (par exemple, vous !)

MÉDECINE PERSONNALISÉE : nouveaux défis pour le praticien

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 242-246

A.J. SCHEEN

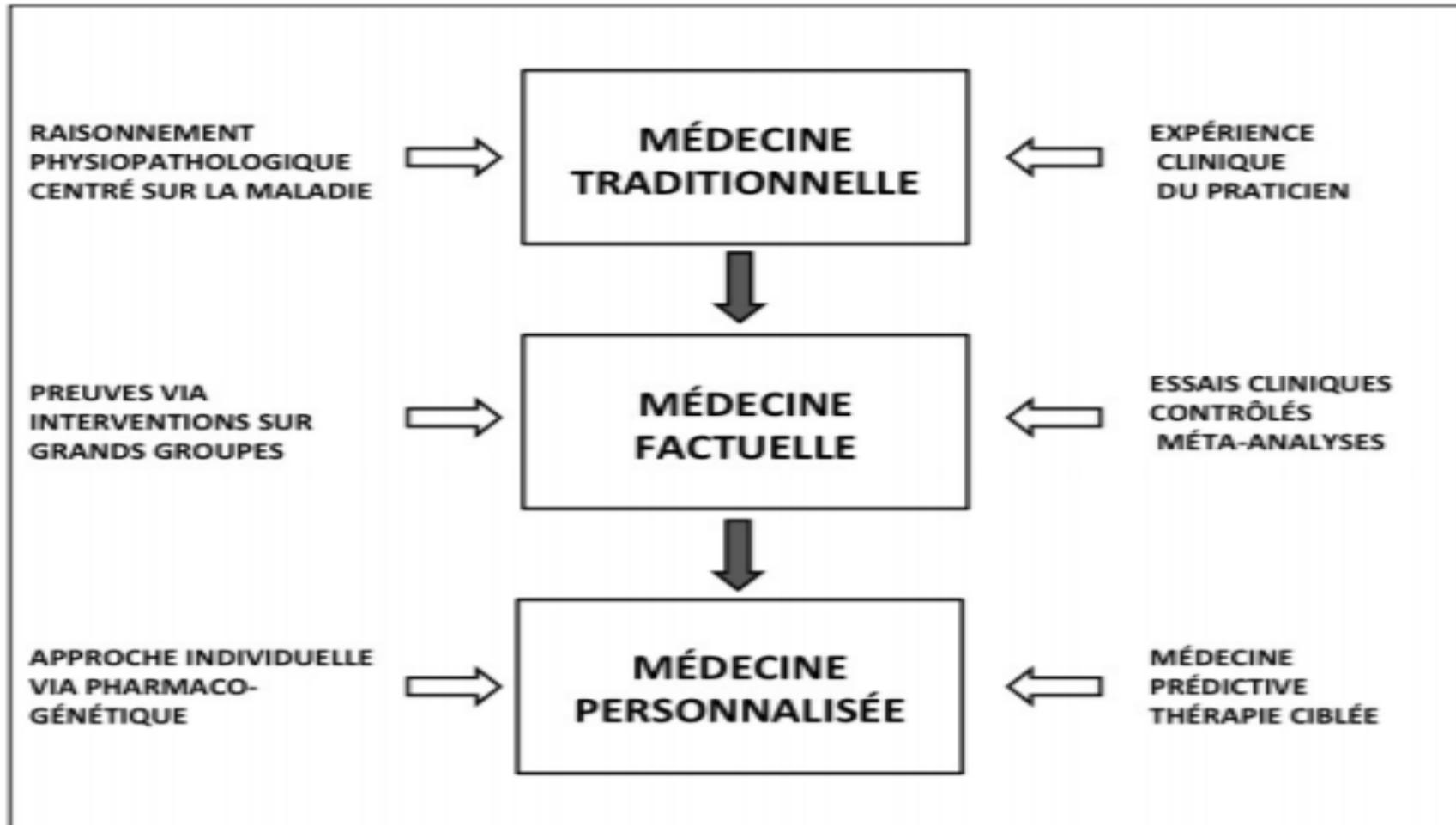


Fig. 1. Illustration de l'évolution des approches médicales : médecine traditionnelle, médecine factuelle et médecine personnalisée.

Plan de l'exposé

1) Historique : grandes étapes de la médecine

2) La médecine factuelle (EBM) : la nouvelle donne

3) La médecine personnalisée : une évidence mais ...

4) La médecine de précision : regard vers le futur

La médecine personnalisée : une évidence ...



Est-il crédible que le même médicament agisse de la même façon chez ces différentes personnes apparemment atteintes de la même maladie ?



Un médicament pour tous ?

Les patients peuvent répondre différemment au même médicament.

Médicaments	Taux moyen d'efficacité
Antidépresseurs (ISRS)	62 %
Médicaments pour l'asthme	60 %
Médicaments pour le diabète	57 %
Médicaments pour l'arthrite	50 %
Médicaments pour la maladie d'Alzheimer	30 %
Médicaments pour le cancer	25 %

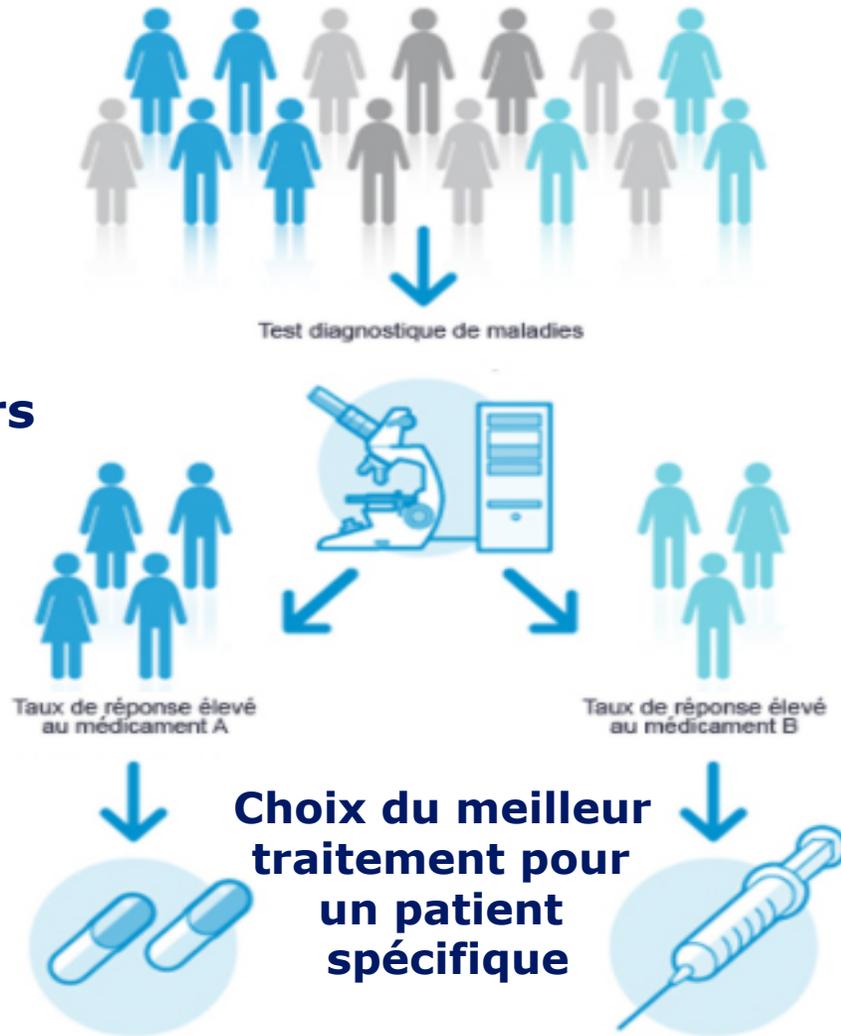
Source : Brian B. Spear, Margo Heath-Chiozzi, Jeffrey Huff,
Clinical Trends in Molecular Medicine, 7(5): 201-4.
May 1, 2001.

Comment prédire les bons versus les mauvais répondeurs ?

Evolution vers la médecine personnalisée

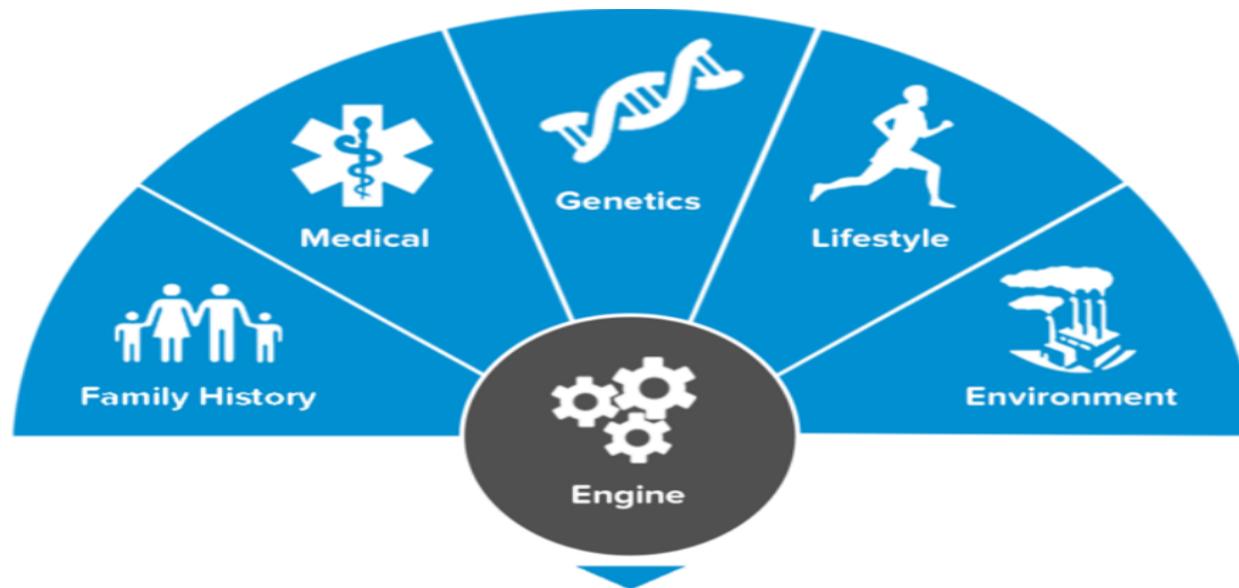
Passage délicat d'un groupe à un individu particulier

Appel à des biomarqueurs



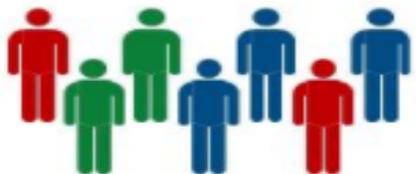
L'utilisation de nouvelles technologies de diagnostic moléculaire permet le traitement ciblé de certains groupes de patients à l'aide de substances spécifiques.

- **Les progrès médicaux** ont impliqué la **recherche clinique** et aboutit à la **médecine factuelle (EBM)**
 - Essais thérapeutiques en vue du traitement de grandes populations (extrapolations)
- **La médecine personnalisée** implique une **recherche translationnelle**
 - Le patient est au centre du processus de recherche
 - Amélioration de la connaissance des mécanismes responsables des maladies
 - **Le bon** médicament à **la bonne** personne, en fonction de ses caractéristiques génétiques



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



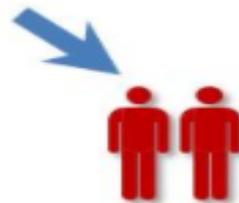
Traitement A



Répondant au
médicament B



Traitement B



Répondant au
médicament C



Traitement C

Réponse souvent mitigée
Bons vs mauvais répondeurs



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

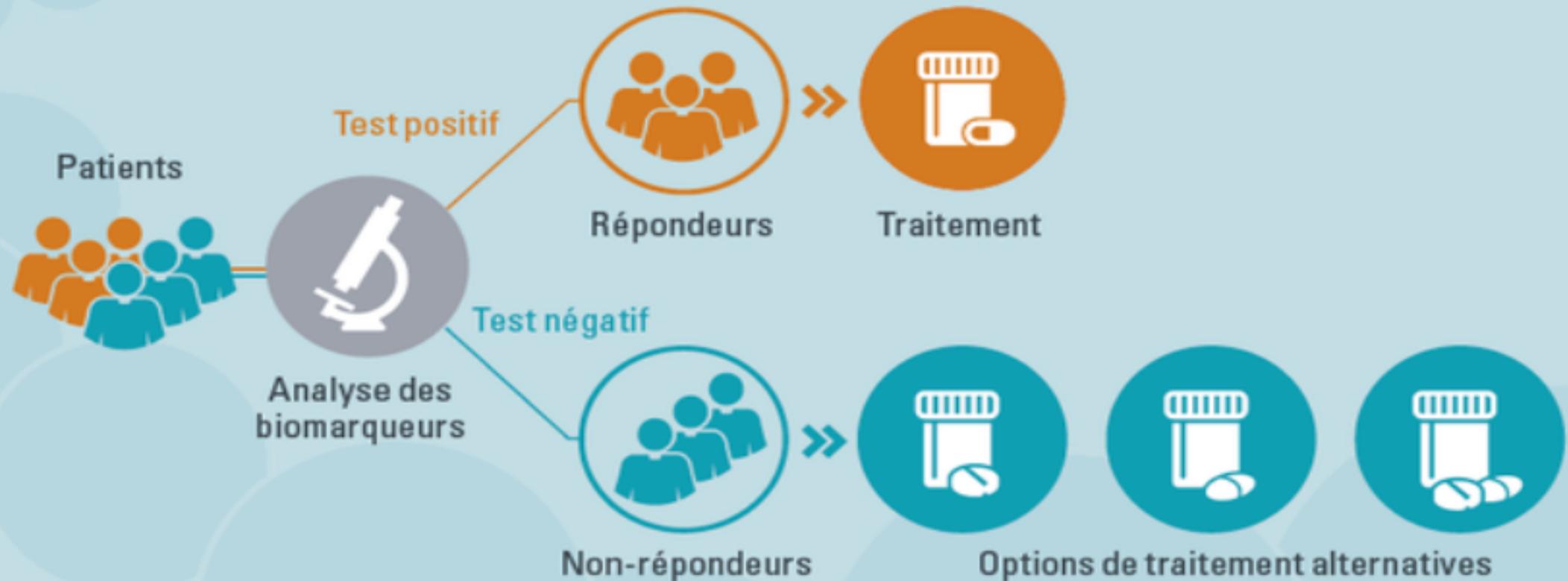


Pas de
Bénéfice
+ toxicité

**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

VERS UNE MEDECINE PERSONNALISEE³



Les biomarqueurs sont des éléments importants de la médecine personnalisée. Ils aident à identifier les patients les plus susceptibles de répondre à un traitement et à éviter de donner un traitement inutile aux patients qui n'y répondront vraisemblablement pas.³

Les deux grandes pathologies responsables des décès : cancers et maladies cardiovasculaires

ONCOLOGIE

Recherche de mutation
spécifique
Thérapie ciblée

Progrès considérable

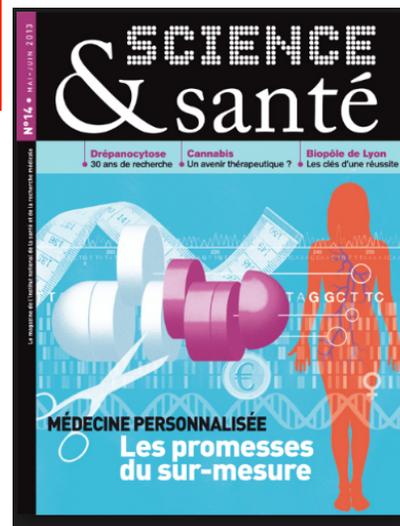
- Meilleure efficacité
- Moindre effet indésirable

CARDIOLOGIE/METABOLISME

Grande hétérogénéité difficile
à disséquer

Davantage approche
phénotypique plutôt que
génotypique

Progrès attendus



Prélèvement tumoral chez le patient



Préparation des échantillons pour l'analyse



Recherche du profil moléculaire de la tumeur

Plateforme de génomique & plateforme de séquençage à haut débit



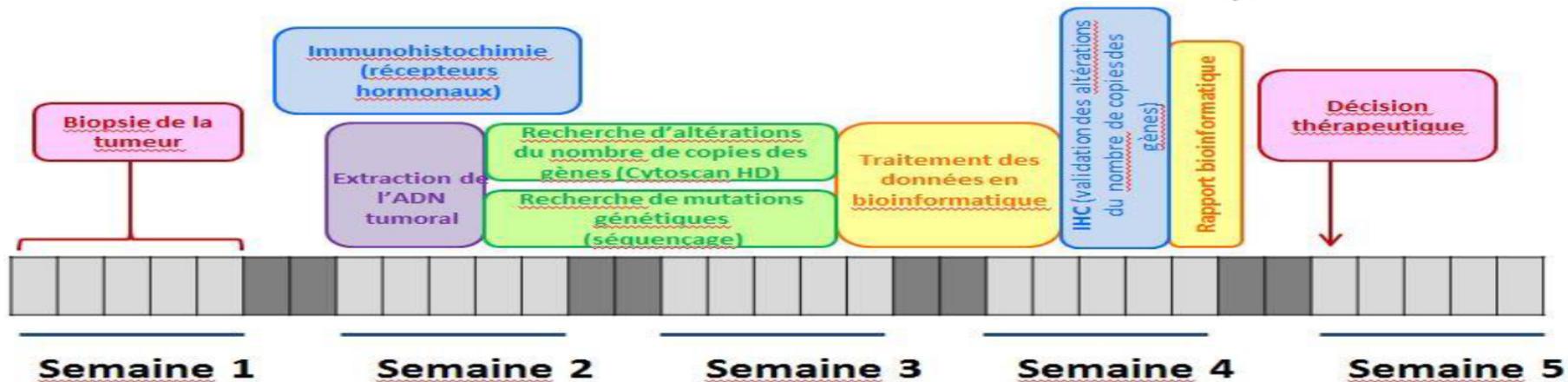
Compte rendu technique recensant toutes les anomalies génétiques pertinentes

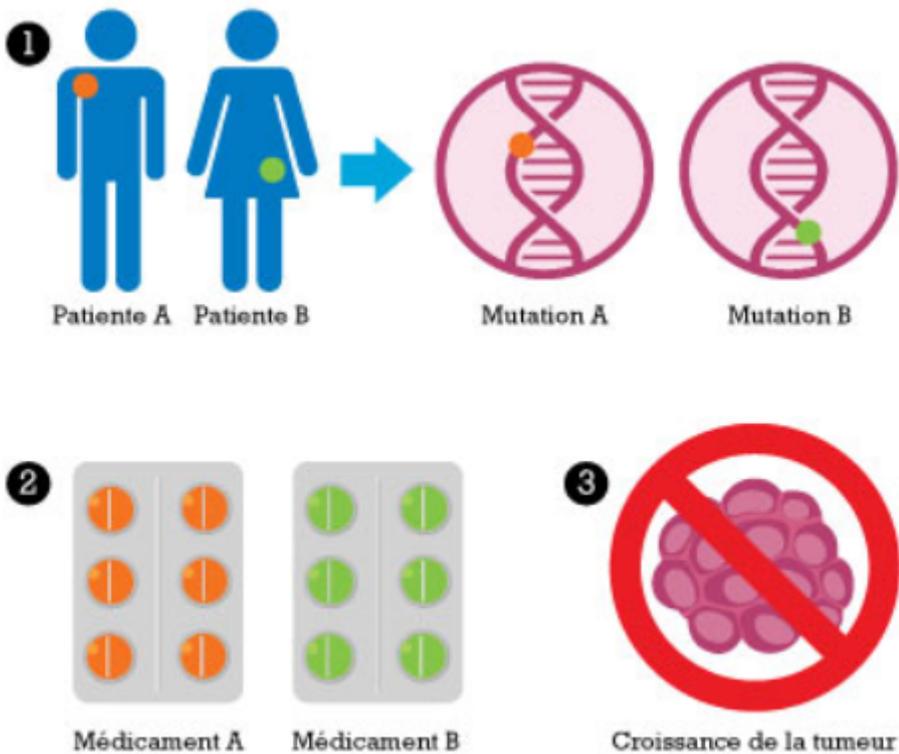


Réunion des biologistes médicaux



Traitement par thérapie ciblée





Thérapie ciblée et diagnostic moléculaire

La tumeur possède un génome original

L'identification d'altérations moléculaires dans les tumeurs permet de sélectionner des agents thérapeutiques

- ciblant spécifiquement ces altérations
- susceptibles d'exercer une meilleure activité

Médecine personnalisée :

1. On trouve les changements génétiques dans le cancer diagnostiqué chez un patient.
2. On choisit des médicaments qui ciblent ces changements génétiques.
3. On traite le patient et on surveille sa réponse au traitement.

Exemples

Translocation *BCR-ABL* dans les LMC

Mutations *KIT* dans les GIST

Amplification *HER2* dans les cancers du sein

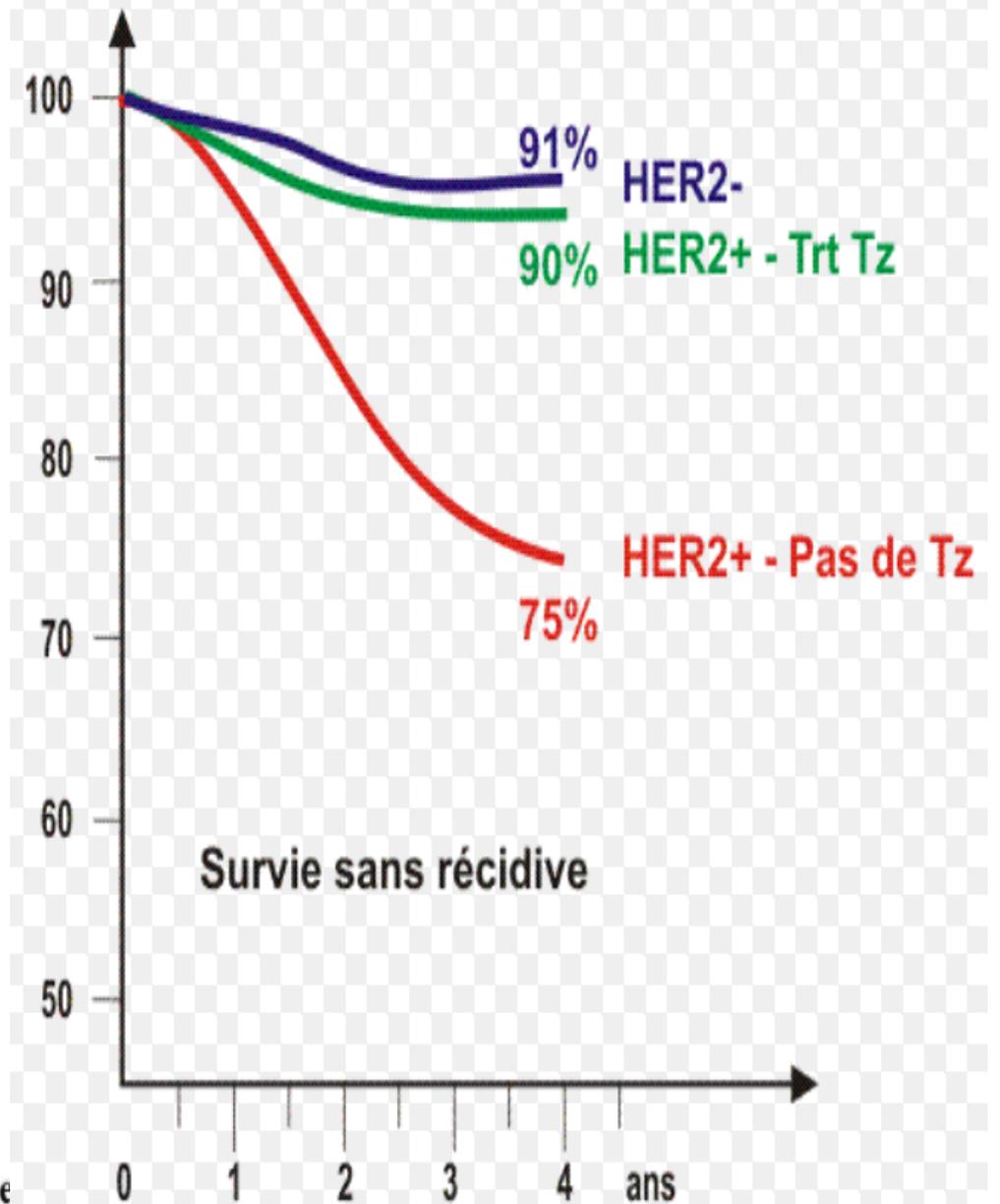
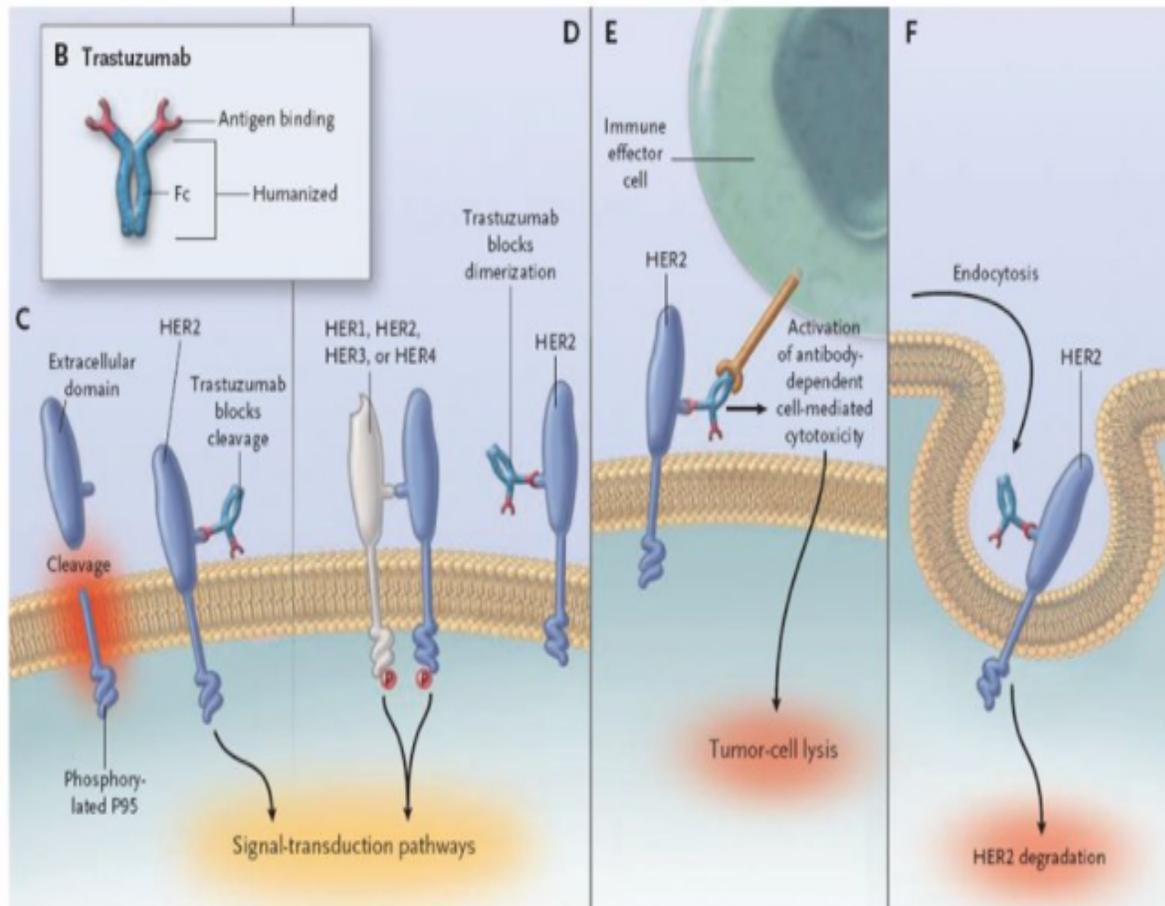
Mutations *KRAS* dans cancers du côlon

Mutations *EGFR* dans les cancers du poumon

Mutation *BRAF* dans les mélanomes

Détection de l'amplification d'*HER2* dans le cancer du sein:

Implications thérapeutiques



Le trastuzumab (HERCEPTINE®) est un anticorps monoclonal anti-HER2 utilisé en routine clinique pour le traitement des patients atteints de cancer du sein avec amplification du gène *HER2*

THÉRAPIES CIBLÉES

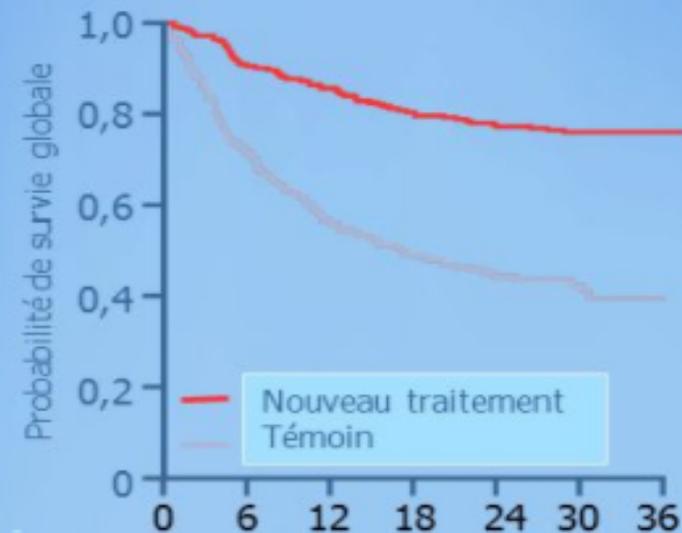
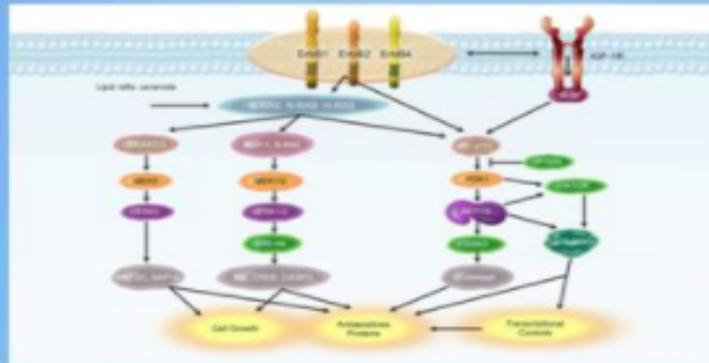
➤ LES MARQUEURS PRÉDICTIFS

** Tests mis en place dans le cadre du programme pour la détection prospective des bio-marqueurs émergents.*

Type de cancer	Marqueur	Thérapie
Cancer du sein	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du pertuzumab en association avec trastuzumab et docetaxel dans le cancer du sein métastatique Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique
Cancer gastrique	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique
Cancer colorectal métastatique	Mutations de KRAS Mutations de BRAF*	Prescription du panitumumab et du cetuximab
GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumor)	Mutation de KIT Mutation de PDGFRA	Prescription d'imatinib Prescription d'imatinib
Cancer du poumon	Mutations d'EGFR Translocations d'ALK Mutations de KRAS* Mutations de BRAF* Mutations de PI3KCA* Mutations de HER2*	Prescription du gefitinib, d'erlotinib ou d'afatinib Prescription de crizotinib
Mélanome	Mutations de BRAF Mutations de KIT*	Prescription de vemurafenib ou de dabrafenib
Glioblastome	Méthylation de MGMT	Sensibilité au temozolomide
Leucémie myéloïde chronique (LMC) / Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Translocation de BCR-ABL au diagnostic Détection de BCR-ABL pour le suivi de la maladie résiduelle. - Mutation d'ABL	Prescription d'imatinib ou de nilotinib en 1 ^{ère} ligne de traitement. Résistance à l'imatinib/ prescription de dasatinib, de bosutinib ou de ponatinib en 2 ^e ou 3 ^e ligne.

Médecine personnalisée dans le traitement du cancer du poumon

- Le CPNPC n'est pas une maladie unidimensionnelle.
- La médecine personnalisée peut offrir des résultats améliorés en ciblant des facteurs oncogènes propres à la tumeur.
- Tous les patients atteints d'un CPNPC devraient faire l'objet d'évaluations destinées à recenser l'ensemble des caractéristiques moléculaires de leur tumeur.



Médicament ciblant des facteurs oncogènes propres à la tumeur



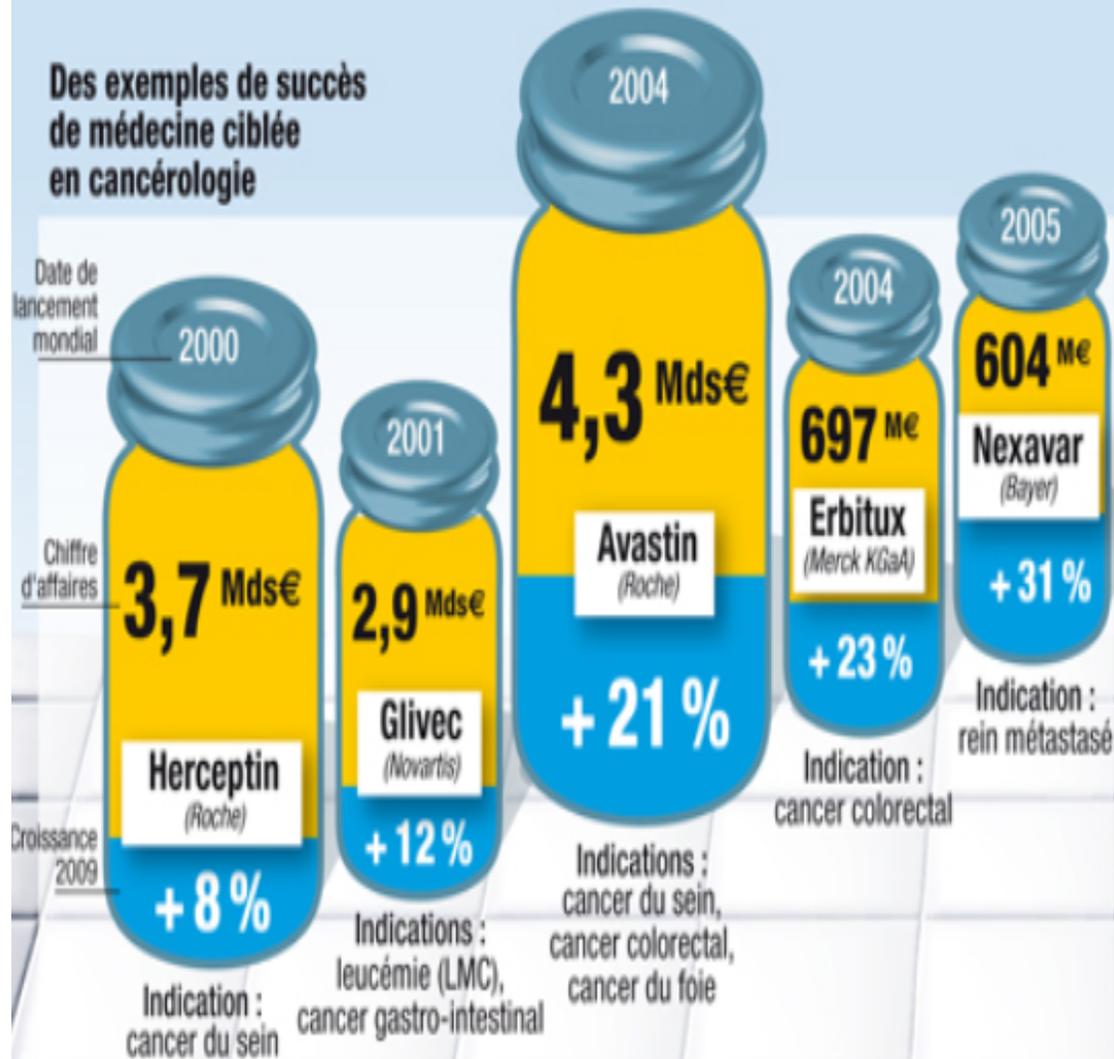
Patient différencié au moyen d'un profilage moléculaire



Prolongation de la survie

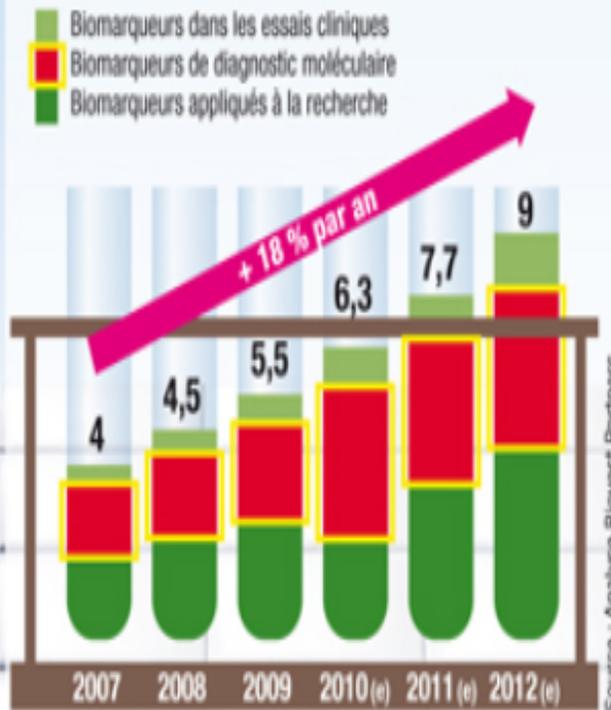
La médecine personnalisée : déjà une réalité et des perspectives prometteuses

Des exemples de succès de médecine ciblée en oncologie



Les biomarqueurs * de plus en plus présents dans les autorisations de mise sur le marché

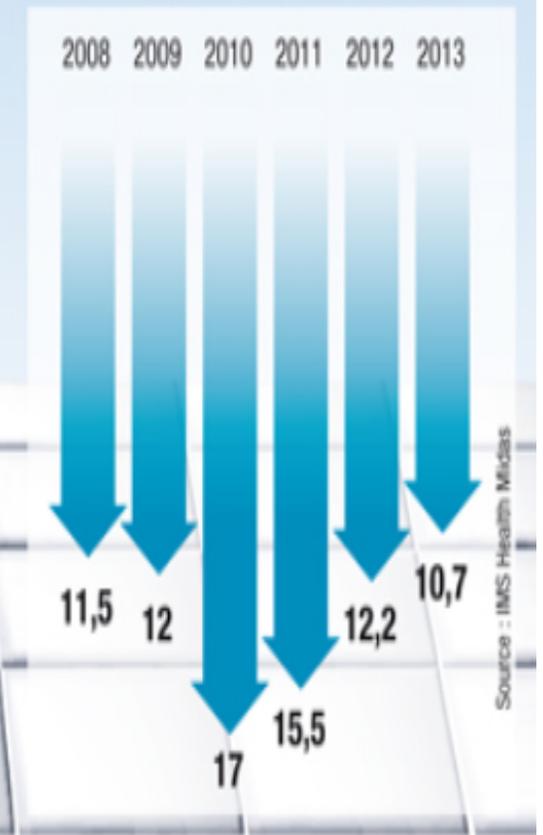
En milliards d'euros



* Biomarqueurs : paramètres issus du mécanisme de la maladie, révélés notamment par des tests génomiques, permettant de choisir des thérapies ciblées.

Un relais de croissance pour la pharmacie, confrontée à un choc brevetaire

Perte de chiffre d'affaires liée à l'expiration de brevets (en milliards d'euros)



Source : IMS Health Midas

Les deux grandes pathologies responsables des décès : cancers et maladies cardiovasculaires

ONCOLOGIE

Recherche de mutation
spécifique
Thérapie ciblée

Progrès considérable

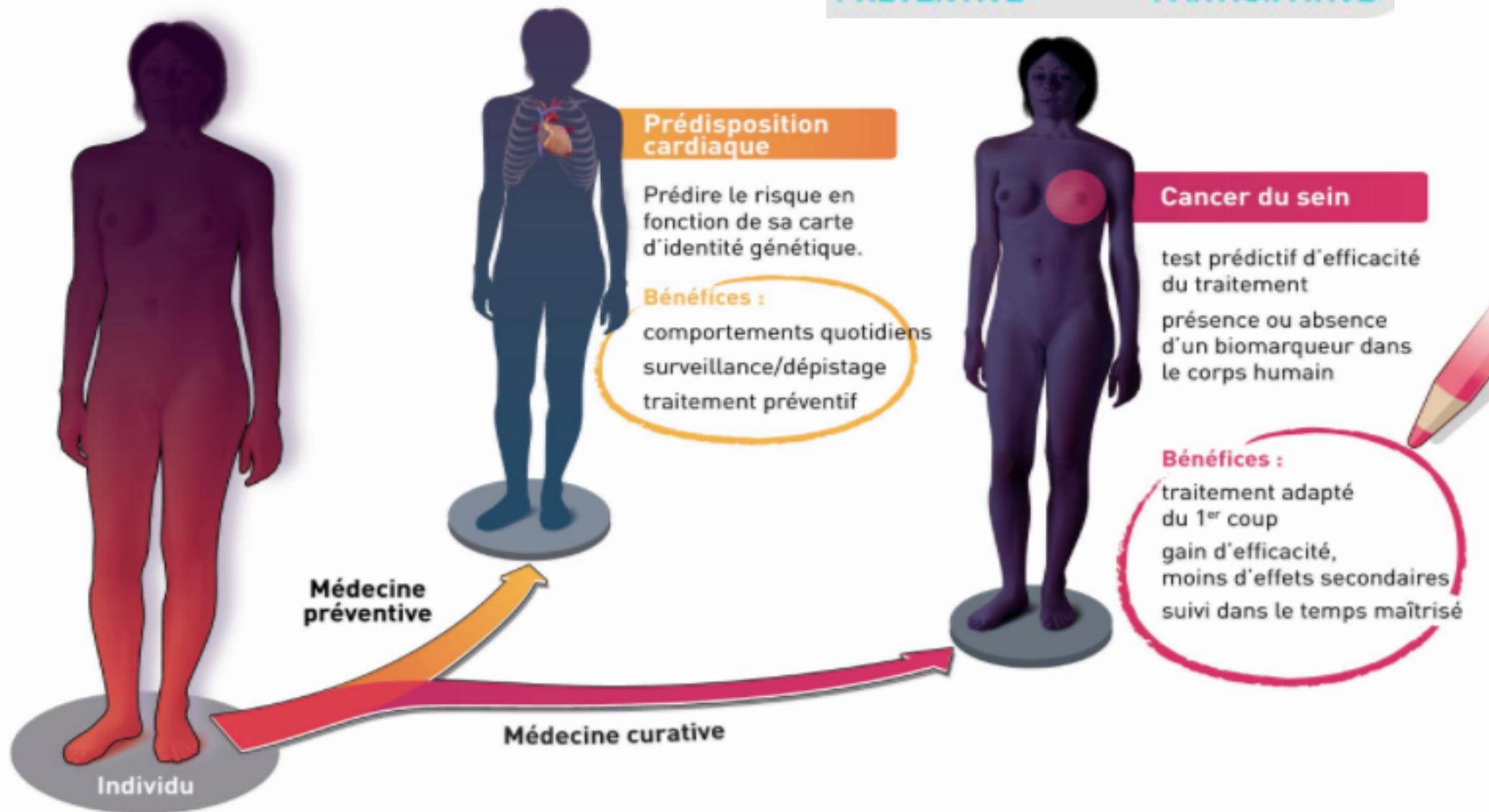
- Meilleure efficacité
- Moindre effet indésirable

CARDIOLOGIE/METABOLISME

Grande hétérogénéité difficile
à disséquer

Davantage approche
phénotypique plutôt que
génotypique

Progrès attendus



MÉDECINE PERSONNALISÉE :

tout bénéfique pour le patient, mais nouveau
challenge pour la relation médecin-malade

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 247-250

A.J. SCHEEN (1), D. GIET (2)

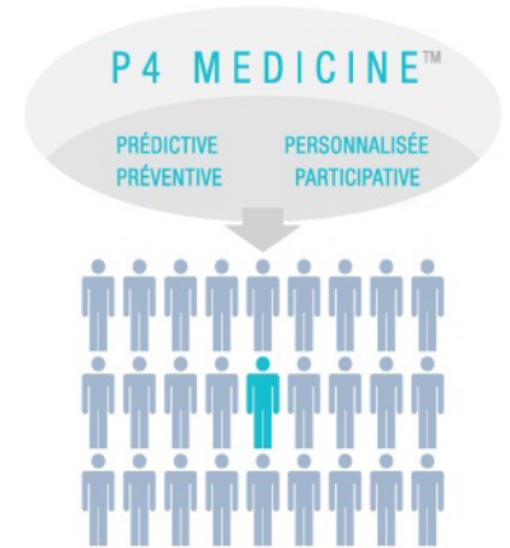
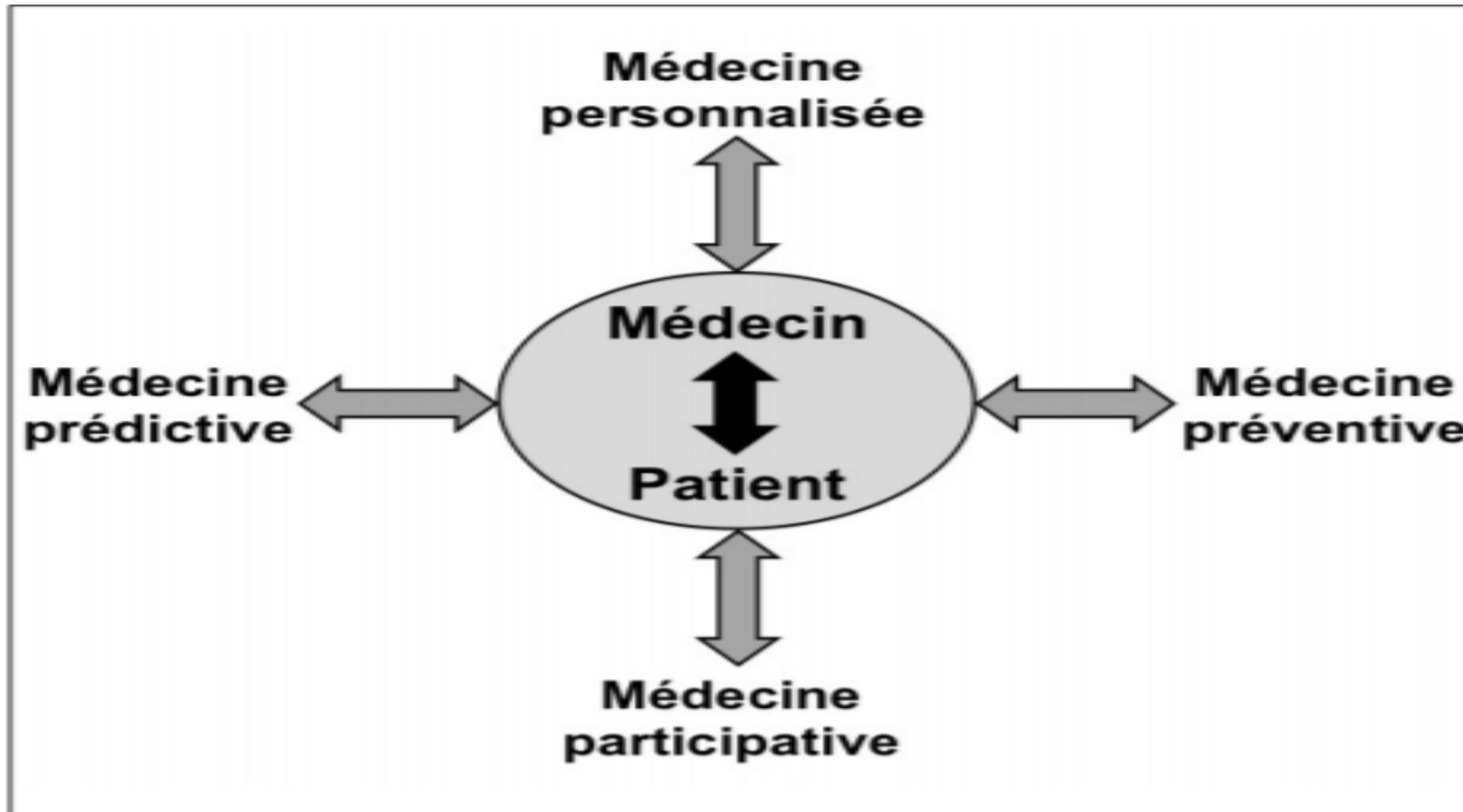


Fig. 1. La médecine des «4 P» au cœur de la relation médecin-malade.

Plan de l'exposé

- 1) Historique : grandes étapes de la médecine
- 2) La médecine factuelle (EBM) : la nouvelle donne
- 3) La médecine personnalisée : une évidence mais ...
- 4) La médecine de précision : regard vers le futur

Vers la médecine de précision !



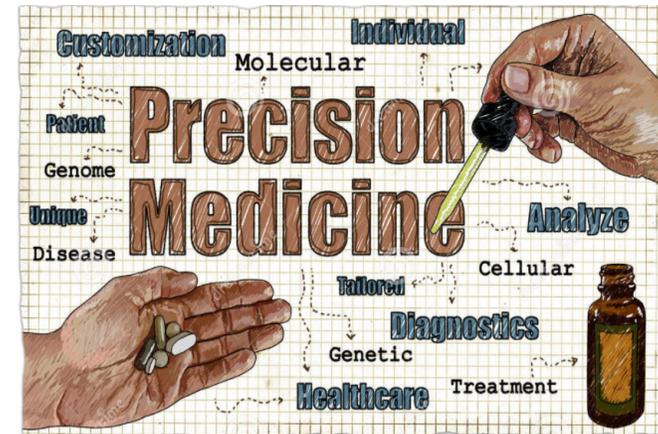
Précision de la montre suisse



Balance de précision « Trébuchet »
du pharmacien



Précision de l'atterrissage d'un avion



Quid de la médecine de précision ?



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Perspective
FEBRUARY 26, 2015

N ENGL J MED 372;9 NEJM.ORG FEBRUARY 26, 2015

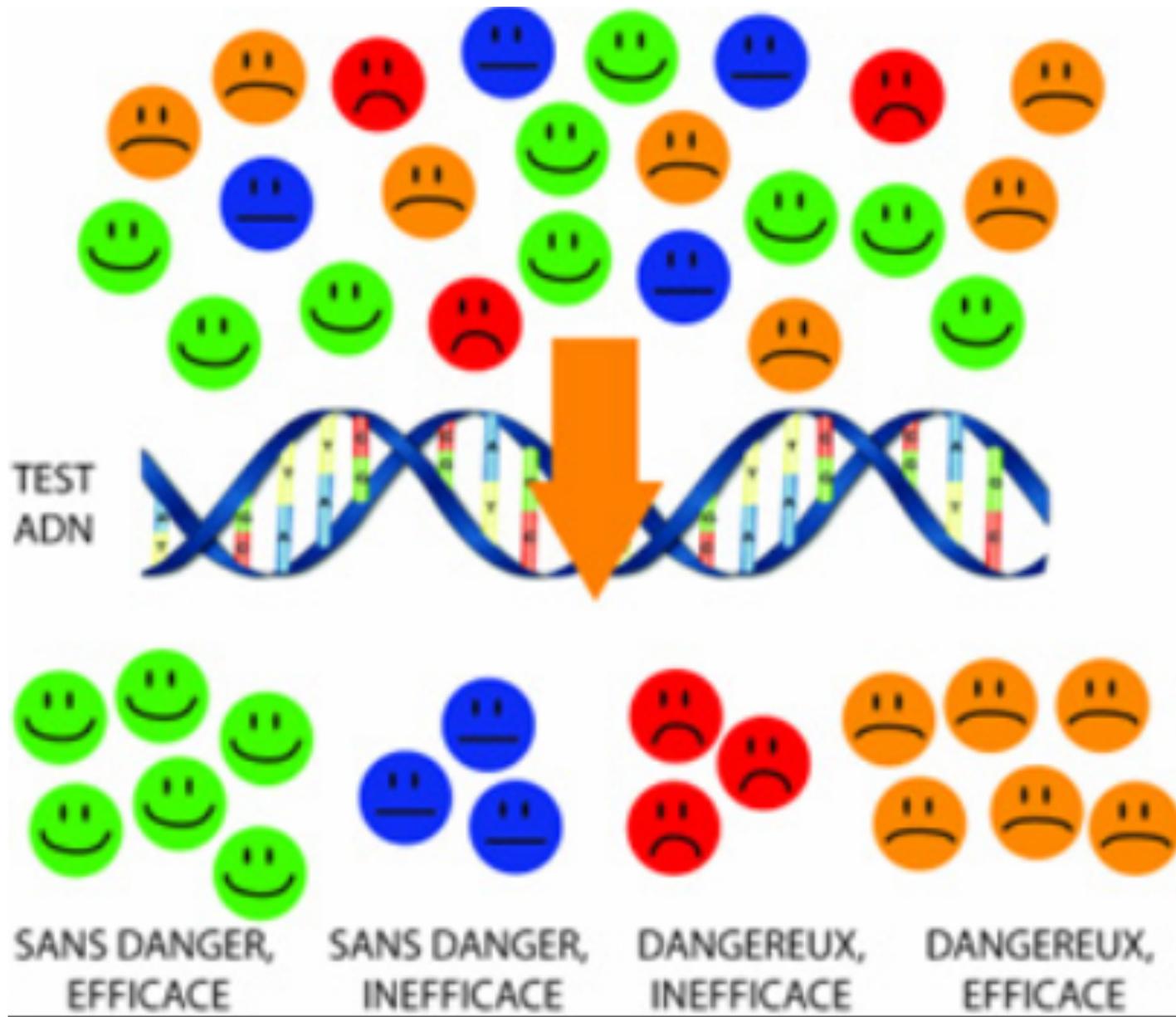
A New Initiative on Precision Medicine

Francis S. Collins, M.D., Ph.D., and Harold Varmus, M.D.

“Tonight, I’m launching a new Precision Medicine Initiative to bring us closer to curing diseases like cancer and diabetes — and to give all of us access to the personalized information we need to keep ourselves and our families healthier.”

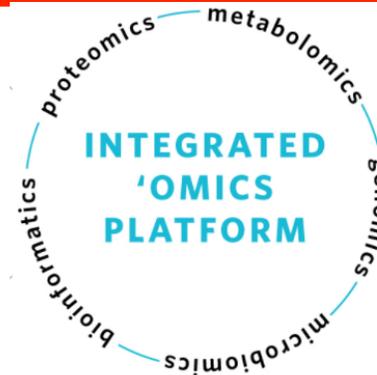
— President Barack Obama, State of the Union Address, January 20, 2015





La médecine de précision : regard vers le futur

1) Les « omics »



2) Les « big data »



3) L'intelligence artificielle



4) La médecine connectée



1) « Omics »

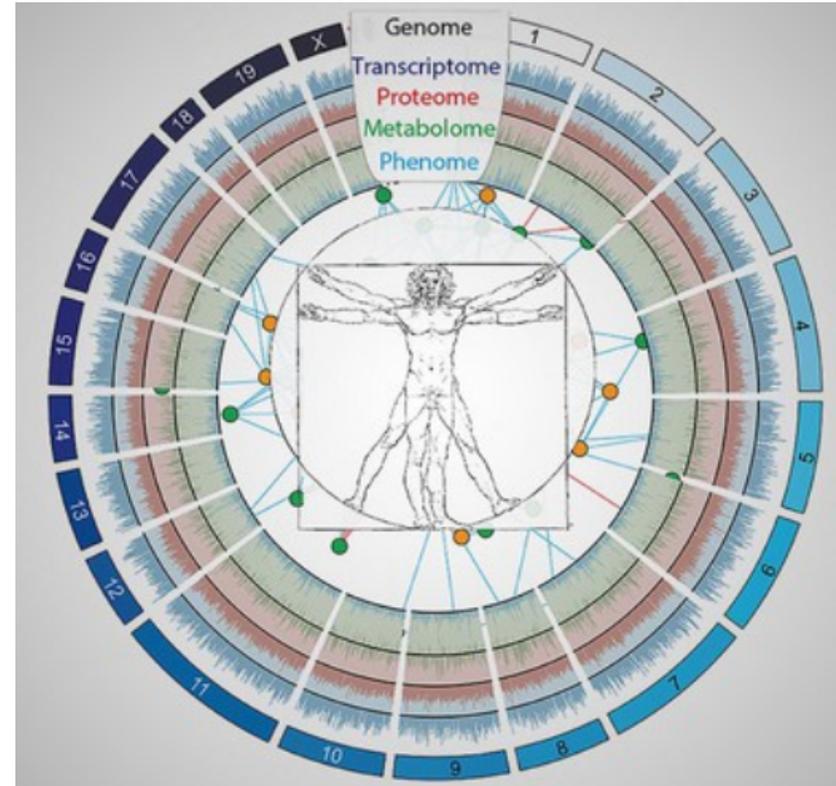
Génome

Transcriptome

Protéome

Métabolome

Phénomène



«OMICS» ET «BIG DATA», AVANCÉES MAJEURES VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE DU FUTUR ?

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 262-268

A.J. SCHEEN

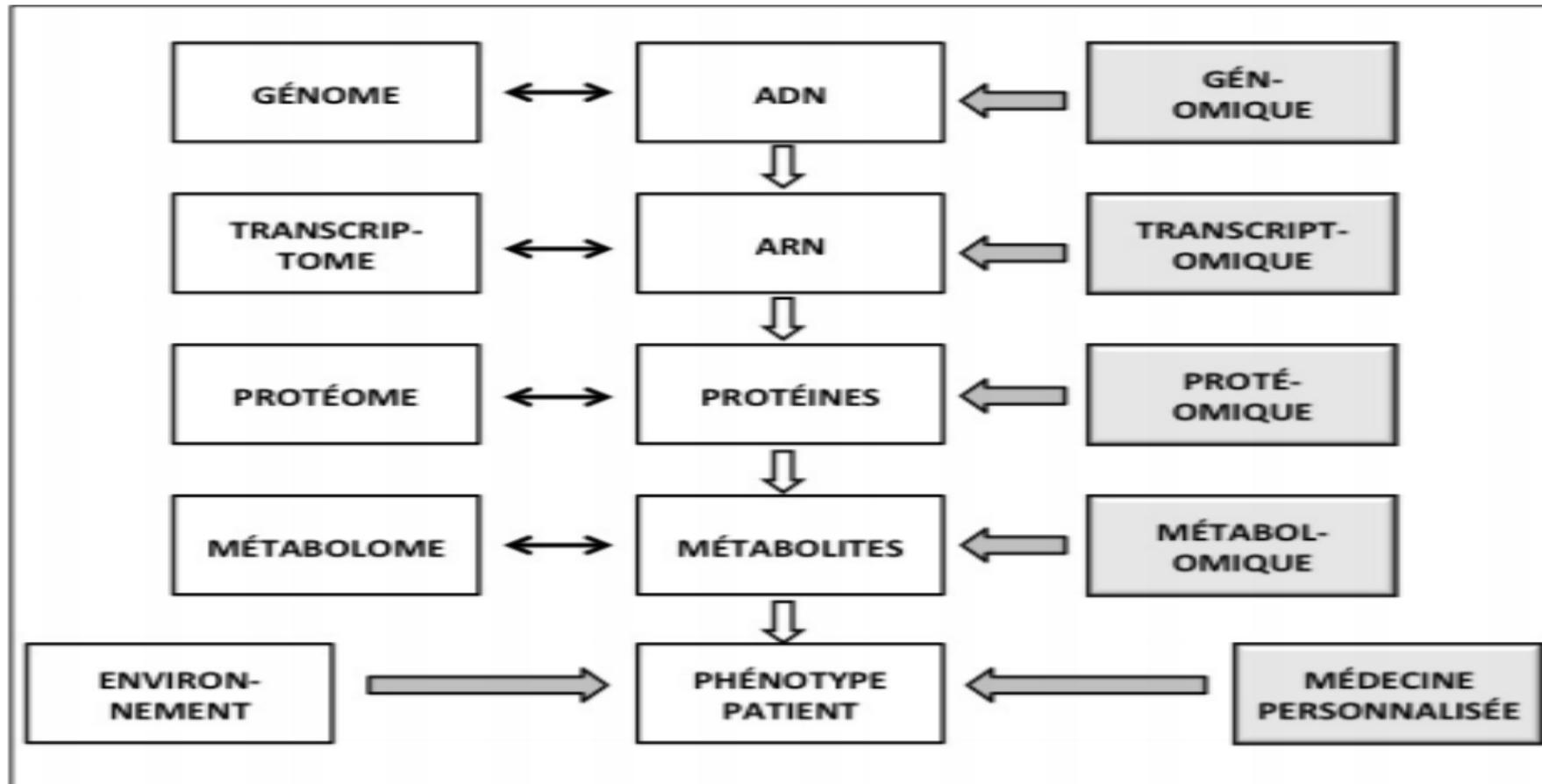


Fig. 1. Illustration du développement des approches «omiques» en sciences biomédicales et de leur apport en faveur d'une médecine personnalisée.

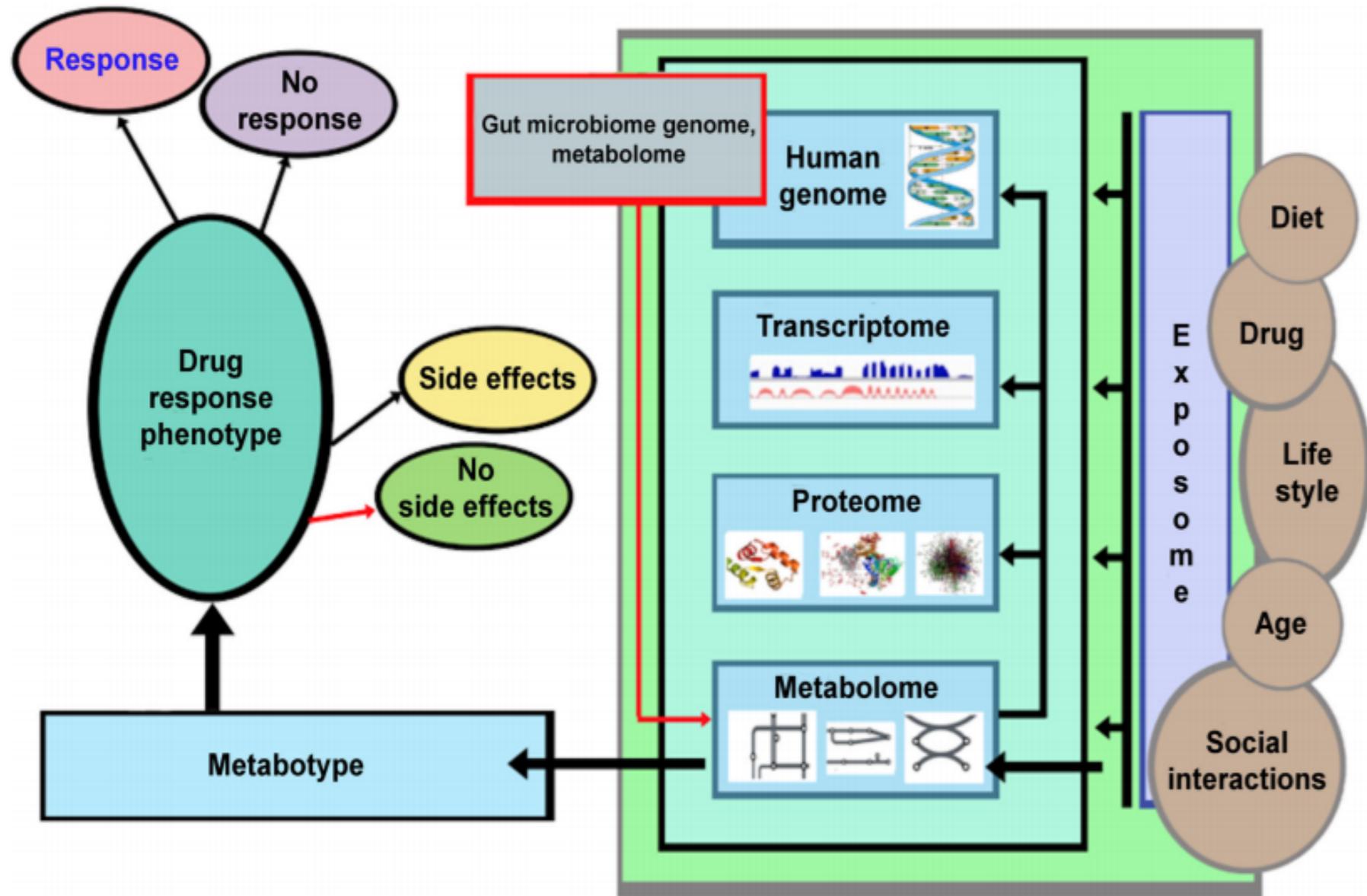


Fig. 1 Metabolomics, a global biochemical approach for disease sub classification and drug response phenotyping

Evidence-based medicine (treatment-failure approach)



Personalised medicine (prediction of EBM-benefit)

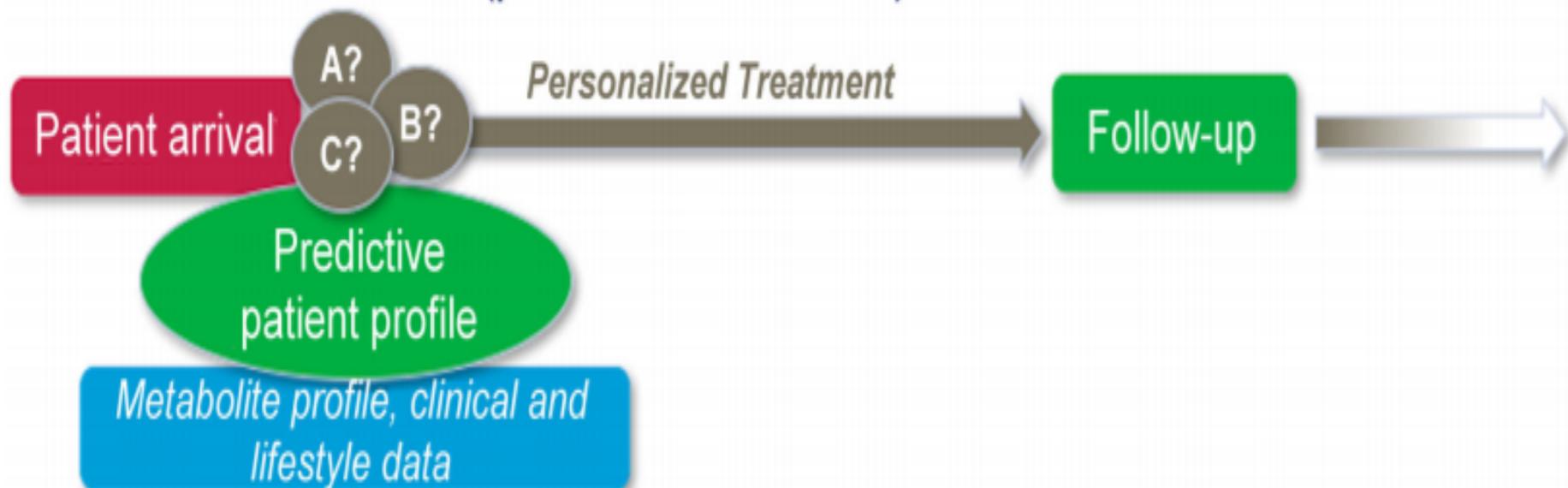


Fig. 4 Precision medicine approach using metabolomics as compared to treatment-failure evidence-based medicine approach in clinical practice. 'Personalized profile' based on metabolomics as

well as other clinical and lifestyle data will be used to predict the patients' responses to specific treatments and thus help select the best treatment regimens



NON-RESPONDERS AND TOXIC RESPONDERS



Treat with alternative drug or dose

RESPONDERS AND PATIENTS NOT PREDISPOSED TO TOXICITY



Treat with conventional drug or dose

2) « Big data »

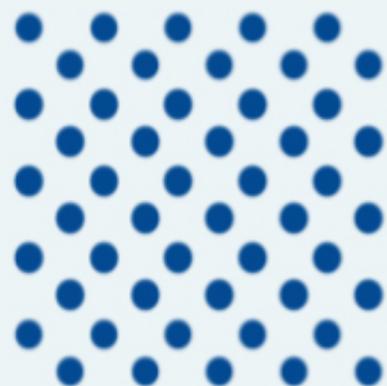


How can big data change science? Here's how medical research traditionally works:



Dimensions du Big Data

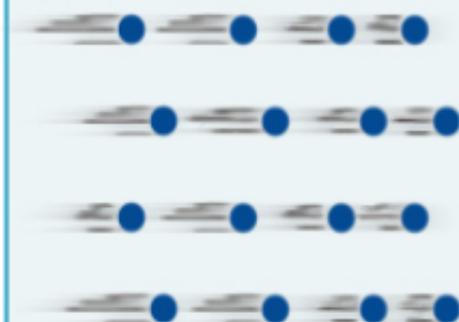
Volume



**Données brutes
d'origine**

Terabytes à exabytes
de données
disponibles

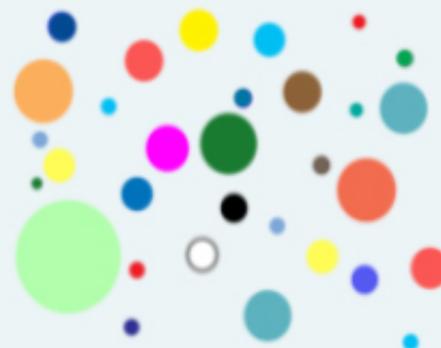
Vitesse



**Données
dynamiques**

Analyse en temps réel,
décision en une
fraction de seconde

Variété



**Données
hétérogènes**

Format structuré,
non structuré, texte,
multimédia

Véracité



**Données
incertaines**

Cohérence, fiabilité,
qualité et prédictibilité
des données



La médecine prédictive



La médecine pertinente

Le Big Data
révolutionnera



La médecine personnalisée

Fiche de révision

À quoi peut servir le big data en médecine ?

-  **Recherche médicale :**
découvrir de nouvelles manières de développer des médicaments et déceler les plus performants d'entre eux en sondant leur efficacité à grande échelle
-  **Médecine prédictive :**
détecter des maladies avant qu'elles ne se déclarent en analysant le génome humain ou en examinant les antécédents médicaux du patient
-  **Médecine pertinente :**
comparer des milliers de cas traités pour trouver le diagnostic le plus pertinent et la thérapie adaptée



La pharmacovigilance

«OMICS» ET «BIG DATA», AVANCÉES MAJEURES VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE DU FUTUR ?

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 262-268

A.J. SCHEEN

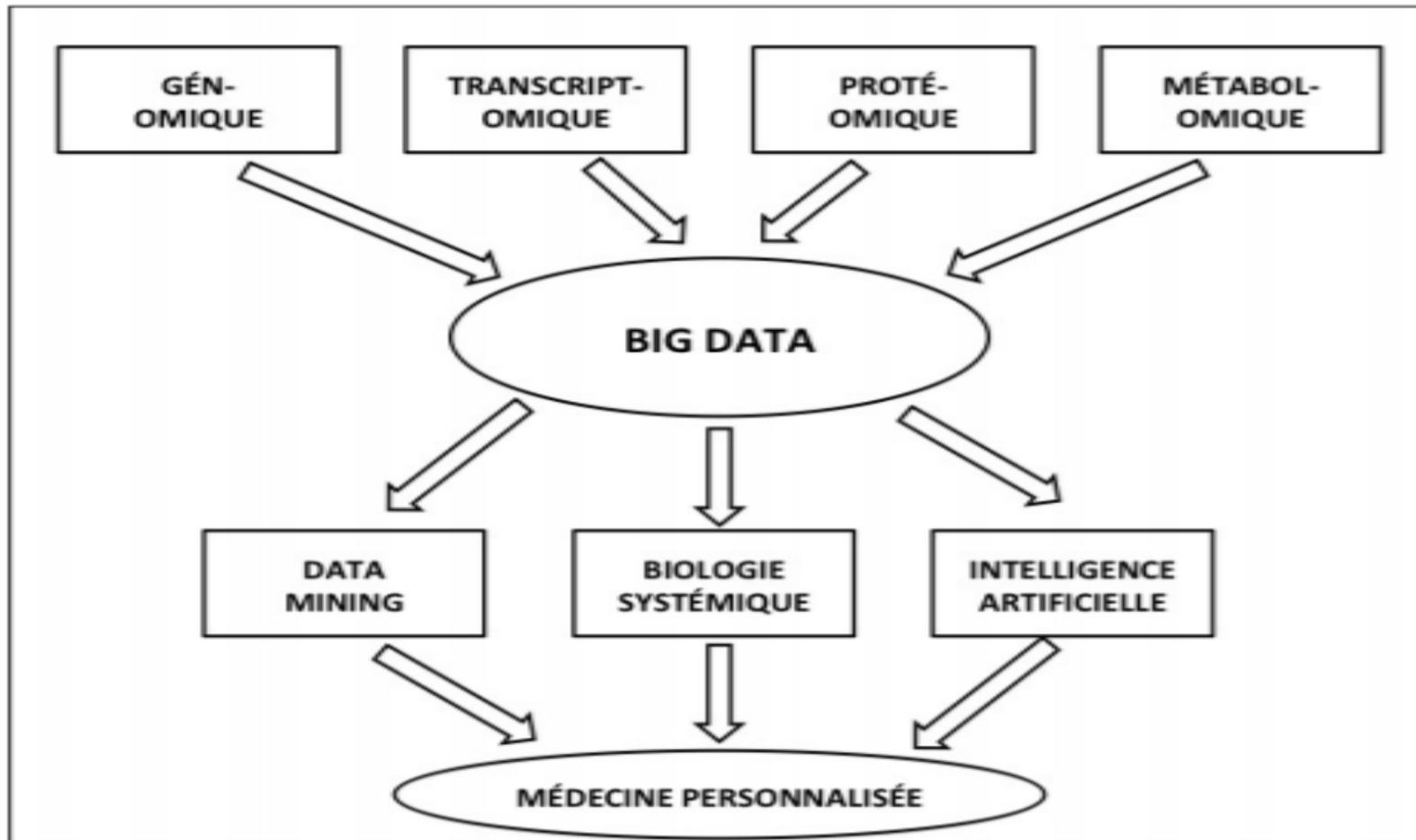
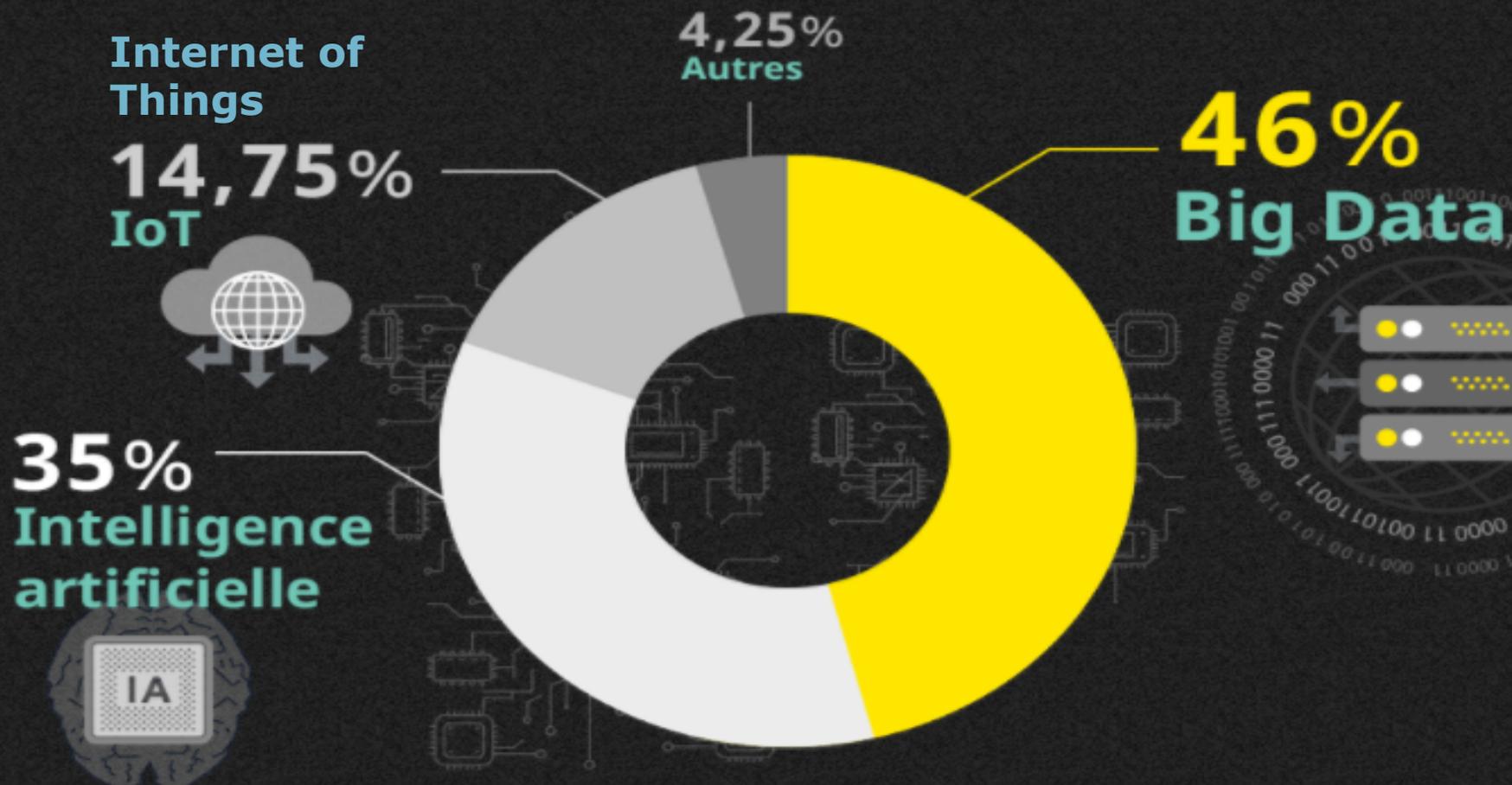


Fig. 2. Des approches «omiques» à la médecine personnalisée en passant par les «big data».

Laquelle de ces innovations aura le plus d'impact sur la santé en 2017 ?



Source : Silicon Valley Bank survey of healthtech executives and investors, 9/2016



Questions de **transformation**

3) Intelligence artificielle

LA MÉDECINE

Watson, l'ordinateur le plus intelligent du monde diagnostique mieux le cancer que les étudiants en médecine

Partager Tweeter 300 partages

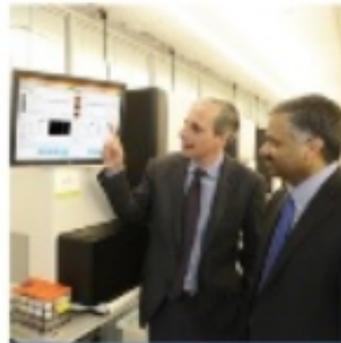


Watson : l'intelligence artificielle d'IBM, au service de la médecine

Watson vient de commencer des études de médecine. Le système informatique d'IBM ingurgitera toute la littérature oncologique disponible jusqu'en février prochain. Dans deux ans, il devrait aider les praticiens à affiner leurs diagnostics sur les cancers.

RSB
Le site Watson a plus de 4 000
Avez-vous classé
Suivez ce contributeur
Lecture 2011

L'IBM Watson assiste des médecins dans la recherche sur le cancer



Big Blue et le New York Genome Center font équipe pour trouver des traitements personnalisés aux maladies du cancer résultant de mutations génétiques spécifiques.

IBM va mettre la puissance de calcul de son superordinateur au service du cancer du cerveau. Dans ce domaine encore plein de mystères, Watson aura pour mission de rechercher des informations sur des mutations génétiques particulières. « Quand on fait le séquençage global des gènes d'un patient, on dispose d'une catastrophe liée

Dr Robert Durrant (à gauche) de New York
Oncologie Clinique et le Dr Fay Haysler (à droite)
de l'IBM Research Research Center, annoncent à New
York leur collaboration avec Watson pour améliorer le diagnostic de

La Technologie



Capteurs



Réseau corporel

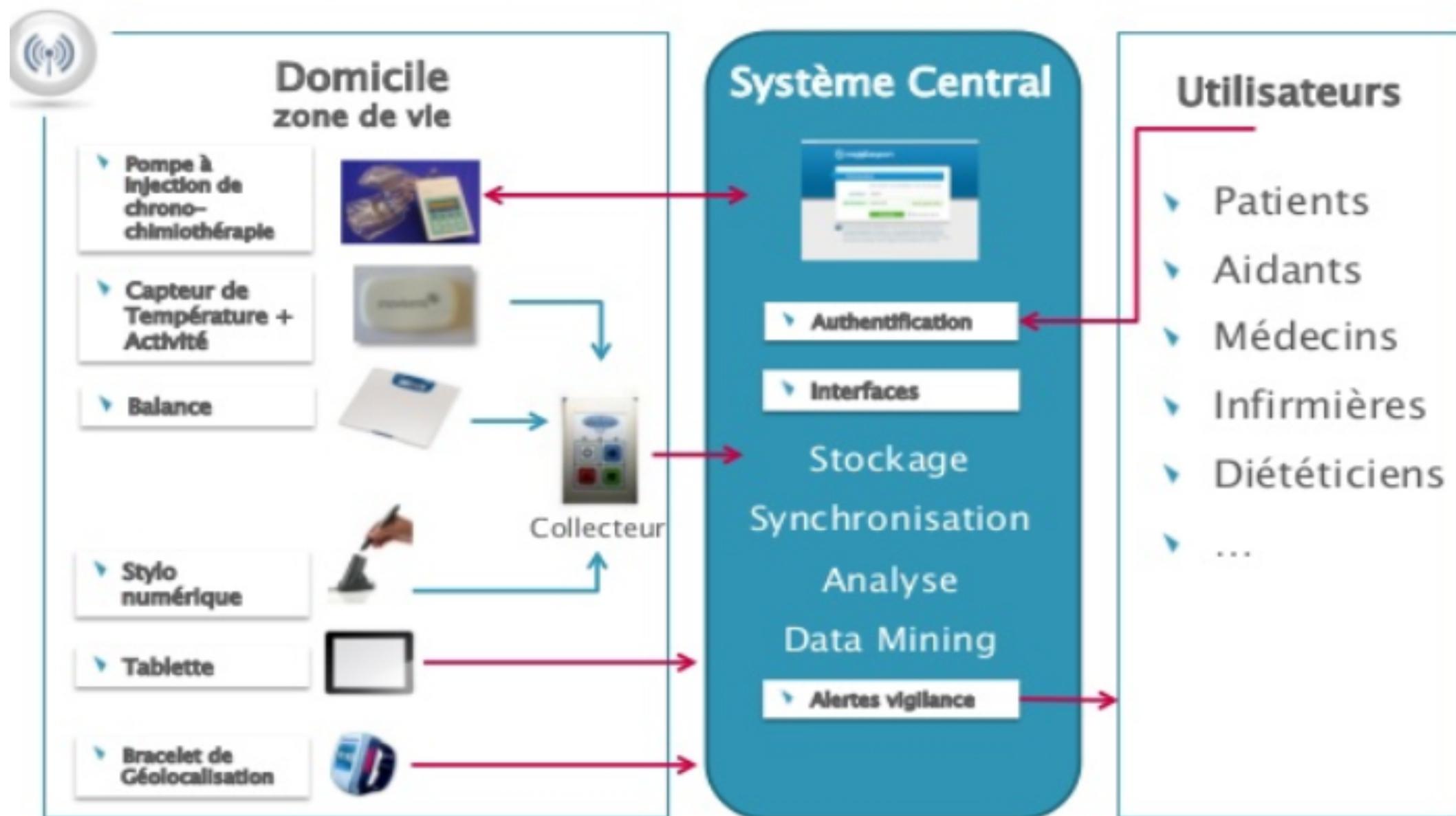


Patches intelligents

Passerelle



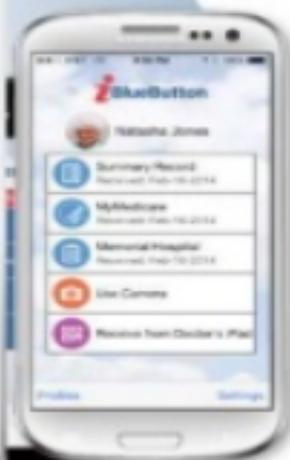
Autres cas d'usage - Patient Connecté



Et si nous pouvions utiliser nos propres données de santé à nos propres fins ?



**Blue Button
Download
My Data**



Get iBlueButton iBlueButton

Your Health & Treatment

Item	Name	Description
+	Understanding Multiple Myeloma	Explanation of your disease
+	Venetsin (lenvatinib)	Information about your treatment
+	Coping With Your Diagnosis	Tips on coping with your diagnosis
+	Understanding Your Lab Tests	Information on your lab tests
+	Patient Portal: What is it and how to use it	An introduction to our clinic's new patient portal
+	What Message	A condensed phone page not in a portal
+	Understanding Multiple Myeloma	Information about your diagnosis

De la médecine personnalisée à la médecine de précision de demain

Résumé & Conclusions



La médecine 5 P du XXIème siècle

Société française de Télémedecine

SFT Antel

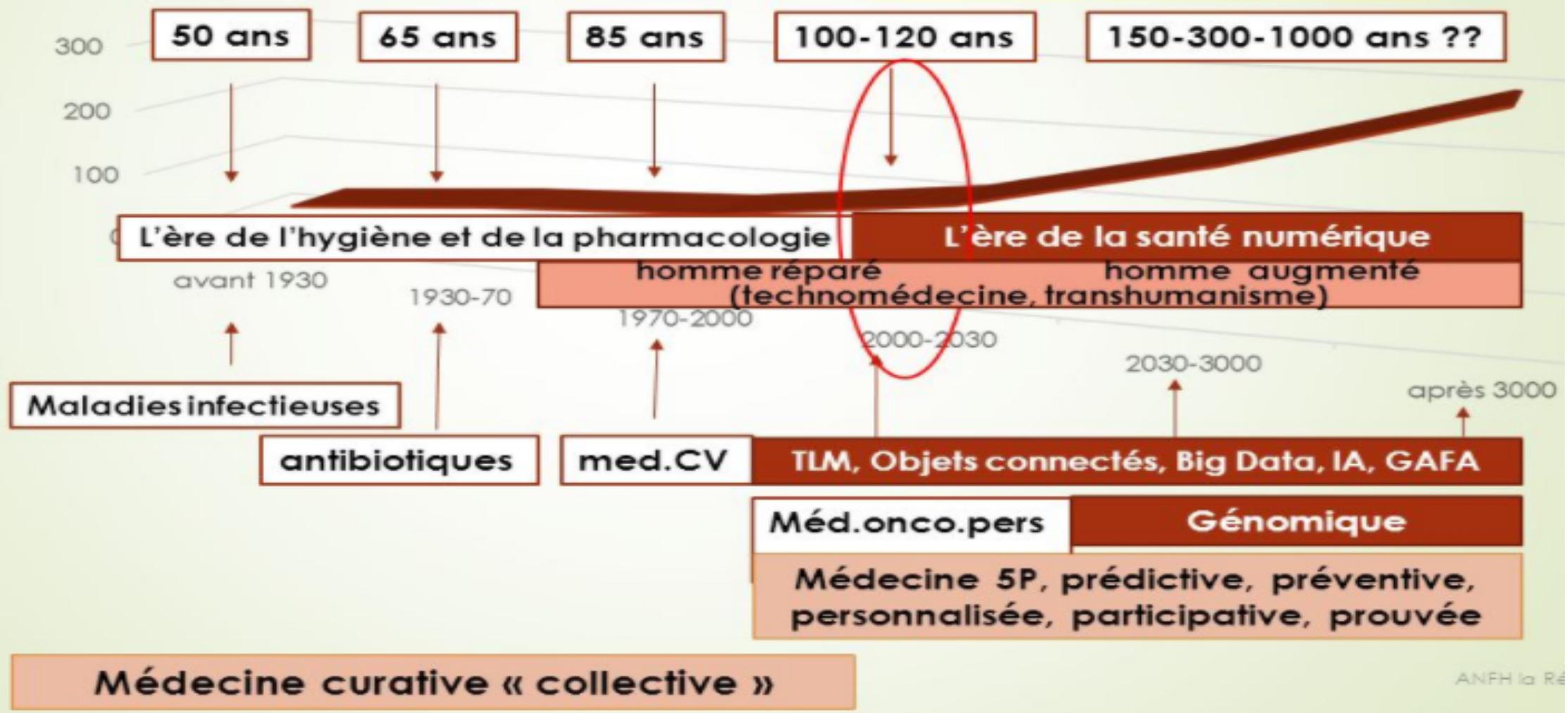
- **Une médecine « Prédictive »** : une médecine qui s'appuie sur les données de la **génomique** et du **Big data**.
- **Une médecine « Préventive »** : une médecine qui identifie les facteurs de risque de maladie ou de handicap et qui les prévient. Intérêt du **Big data**, de **l'intelligence artificielle**, de la **génomique**.
- **Une médecine « Participative »** : le patient acteur de sa propre santé (*le quantified-self*), **le e-patient** qui s'autoévalue, qui participe à la recherche et qui évalue la qualité des organisations de soins.
- **Une médecine « Personnalisée »** : une médecine qui s'adapte à chaque cas personnel, notamment en matière de traitement afin de prévenir la non-observance et les effets secondaires des médicaments. Intérêt de **l'intelligence artificielle et de la génomique** pour le diagnostic et la prescription.
- **Une médecine « Prouvée »** : la médecine de la santé connectée doit demeurer une médecine reposant sur les preuves d'un service médical rendu : « **evidence-based medicine** »

La médecine du XXIème siècle

Espérance de vie à la naissance

XXème siècle

XXIème siècle et suivants



L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE FACE À LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : changement de paradigme dans le développement des nouveaux médicaments

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 237-241

A.J. SCHEEN

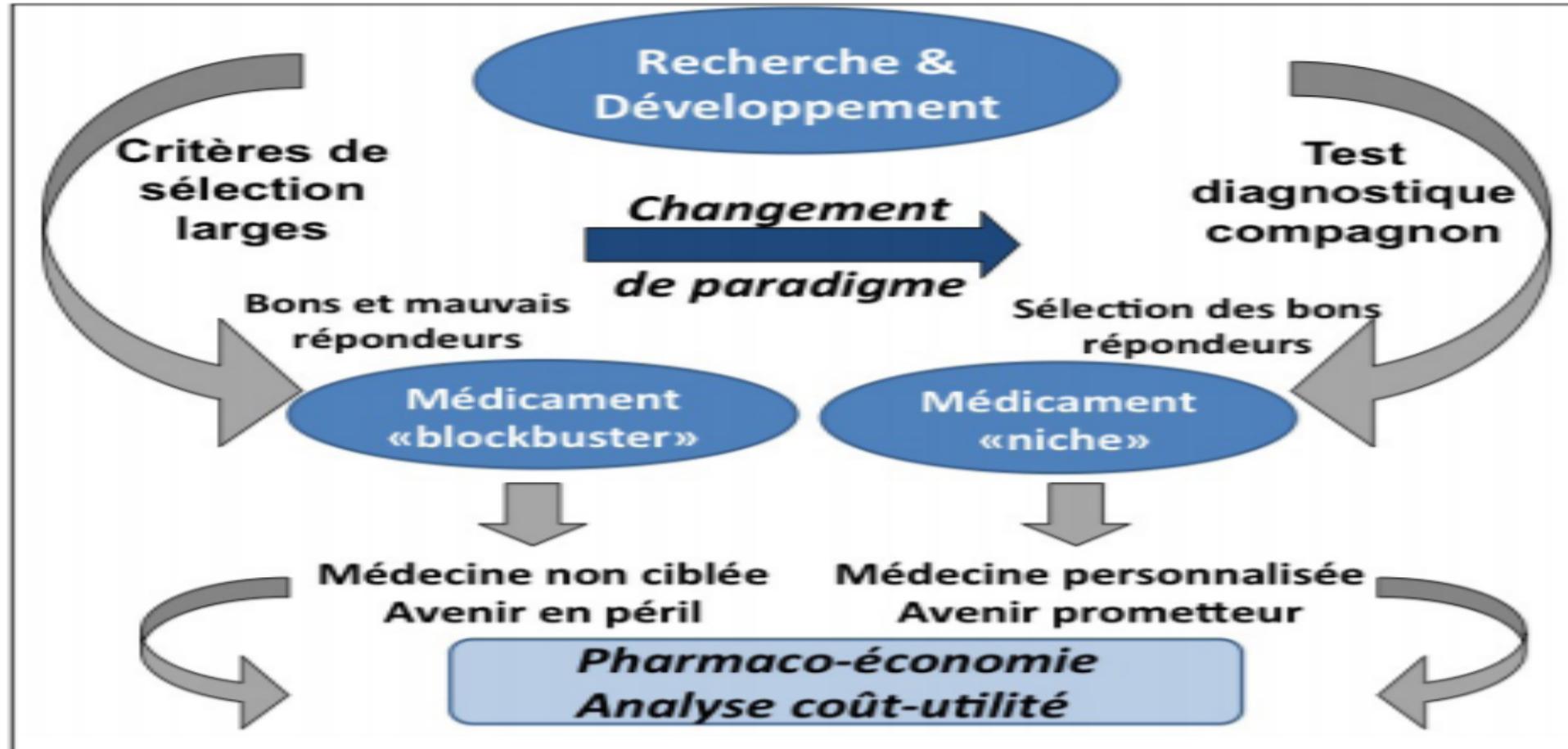


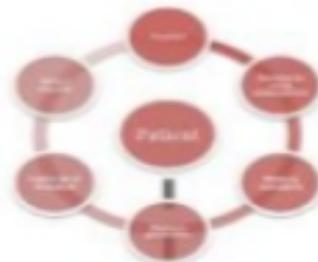
Fig. 1. Illustration du changement de paradigme dans le développement de nouveaux médicaments avec l'avènement de la médecine personnalisée.

La médecine du futur !

Des Tendances Lourdes poussées par le Numérique et les Technologies



Patient « acteur » connecté :
45% des français recherchent des informations sur Internet et connaissent les traitements
Objets connectés renforcent le Bien-être et la Prévention



Parcours de soin des patients décentralisé de l'hôpital
Chirurgie ambulatoire et mini invasive
Développement de l'HAD sur les ALD & maladies chroniques



Innovation technologiques dans les DM, **progrès** dans l'ingénierie cellulaire, **génomique**, **immunothérapie**, le numérique ...



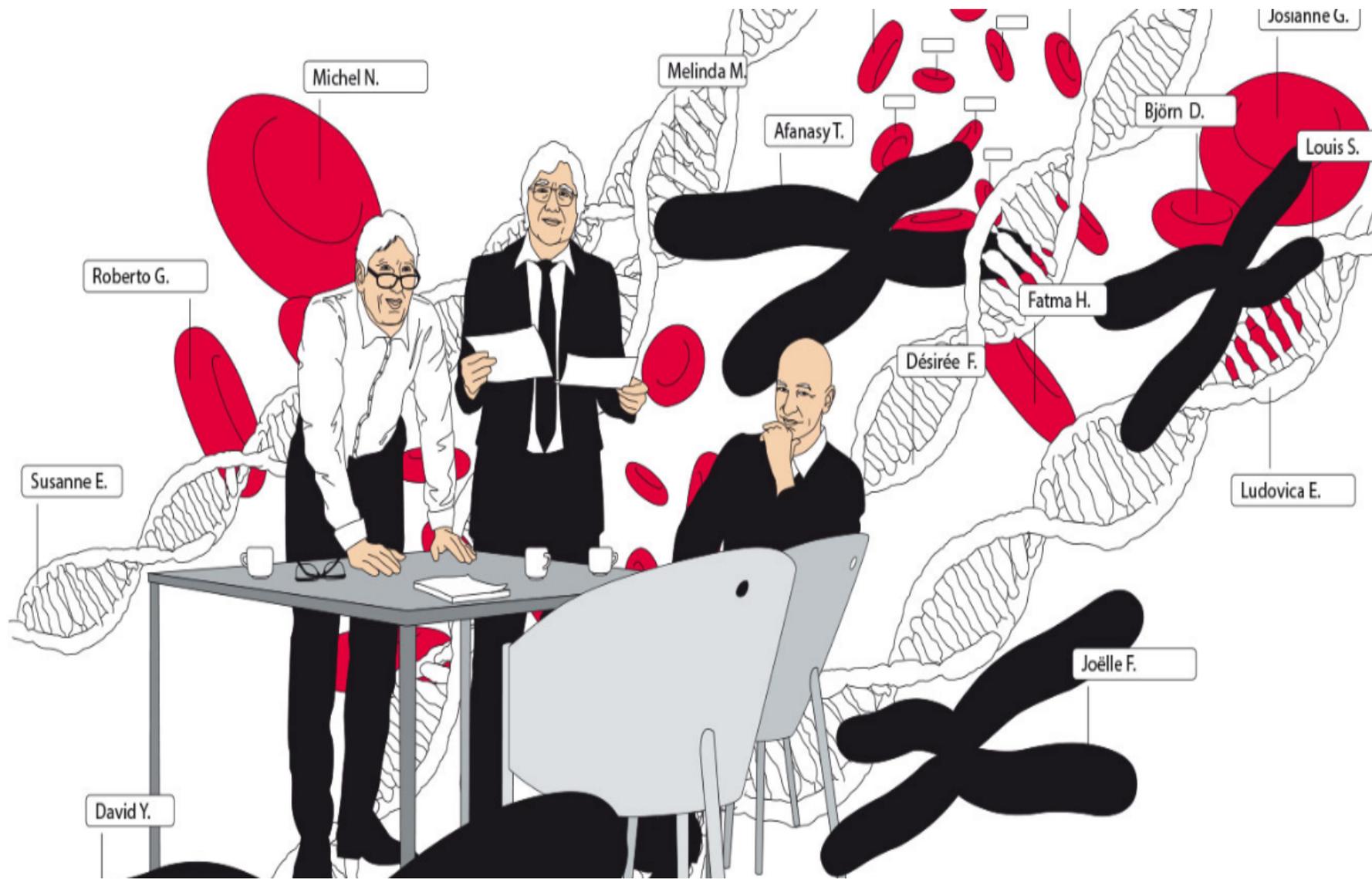
Réglementation et sécurité
DM confrontés aux études cliniques
Protection des données personnelles
Labellisation des objets connectés et applications?



Médecine Personnalisée/ de Précision
prise en charge multidisciplinaire et globale des pathologies avec mise en place d'un traitement spécifique à chaque individu (génomique, protéomique) _ Médecine 4 P



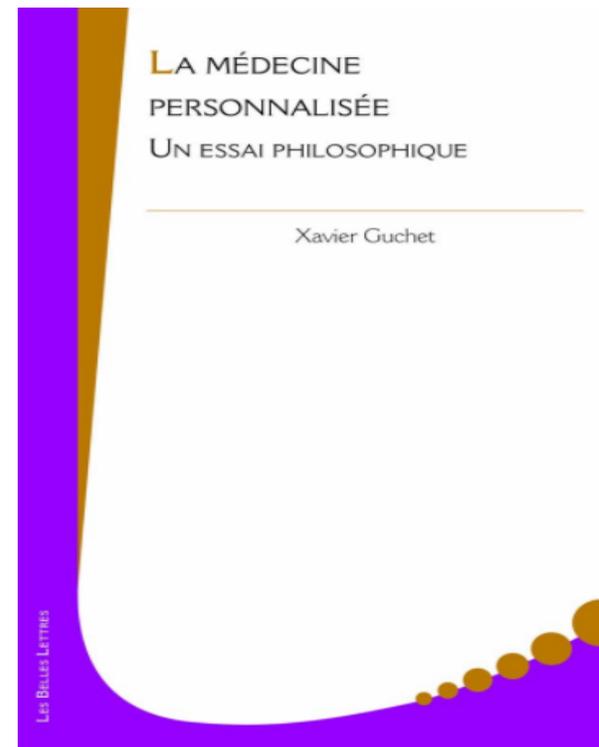
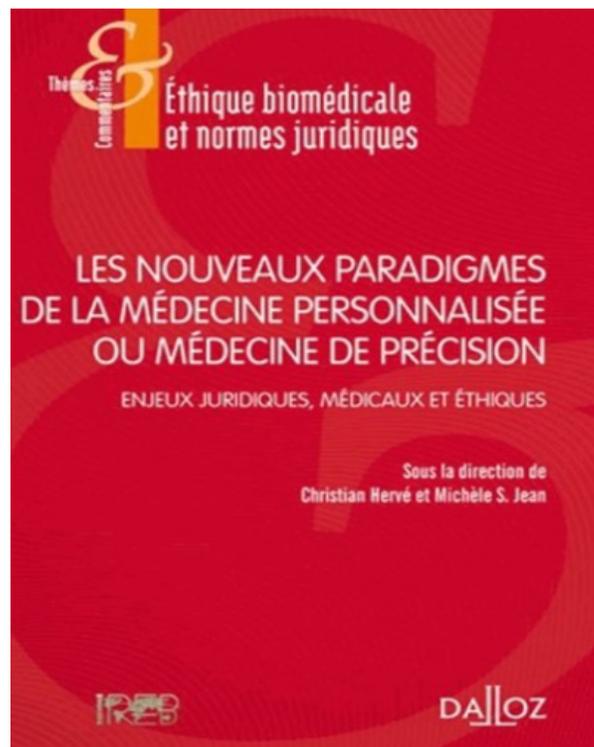
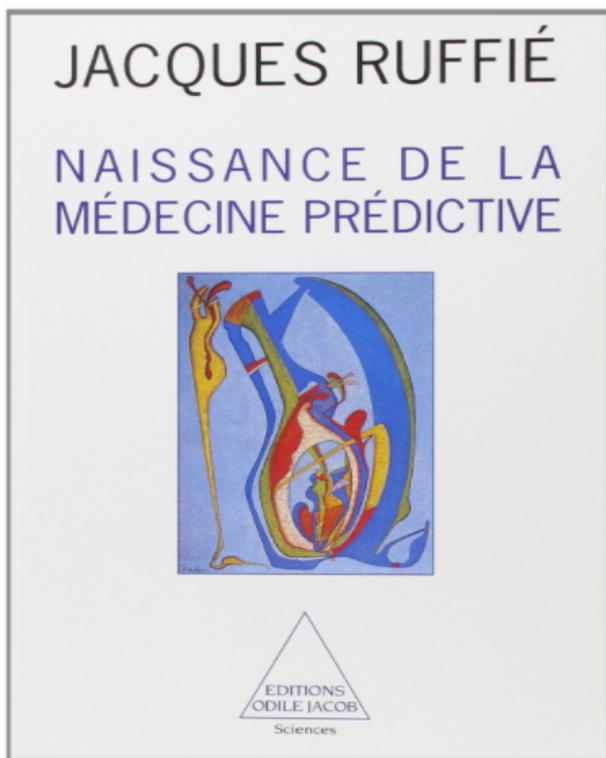
Démocratisation de la santé
Arrivée de **nouveaux acteurs** et **prise de pouvoir des assureurs privés**



En route vers la médecine personnalisée



sans oublier les aspects économiques et éthiques



LA MÉDECINE PERSONNALISÉE FACE À LA MÉDECINE FACTUELLE : ASPECTS ÉTHIQUES

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 343-346

R.P. RADERMECKER (1)

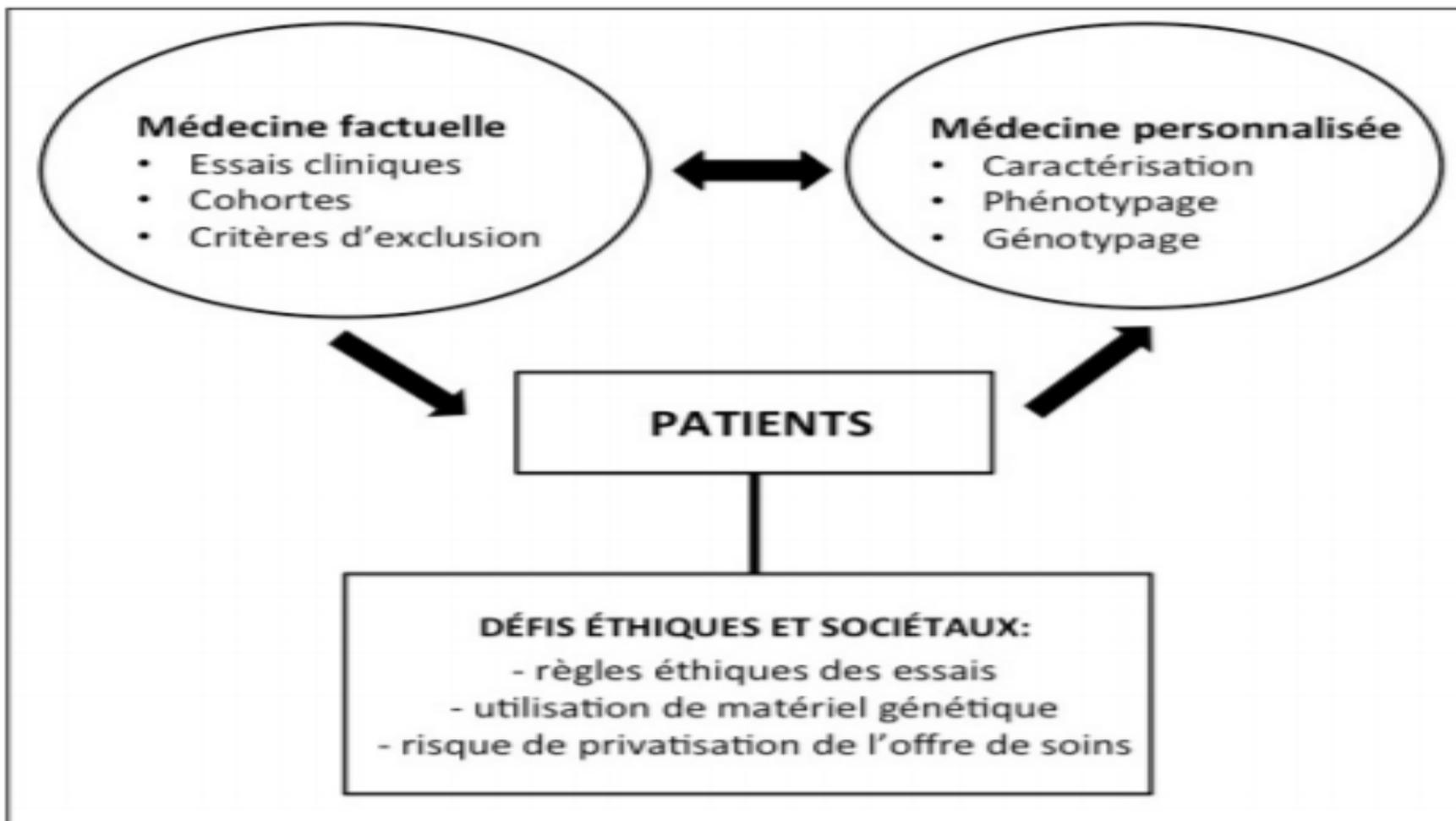


Fig. 1. Représentation schématisée des interactions entre la médecine factuelle et la médecine personnalisée



De la médecine personnalisée à la médecine de précision de demain

Par A. SCHEEN, Professeur ordinaire honoraire à la Faculté de Médecine.

Dans le cadre des Grandes

Conférences ULg



et Ville de Verviers



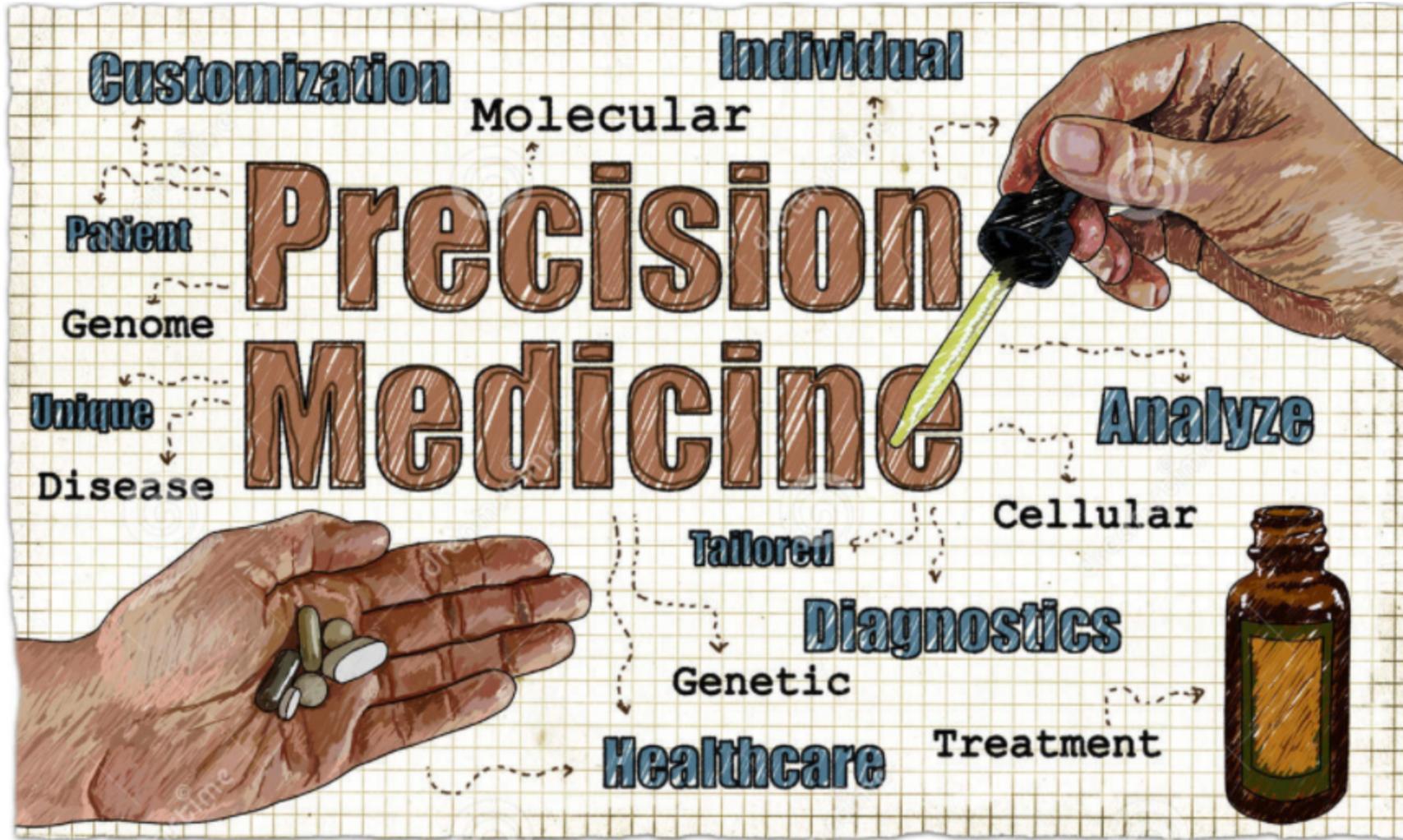
Un grand merci pour votre attention !

Le concept de la médecine personnalisée

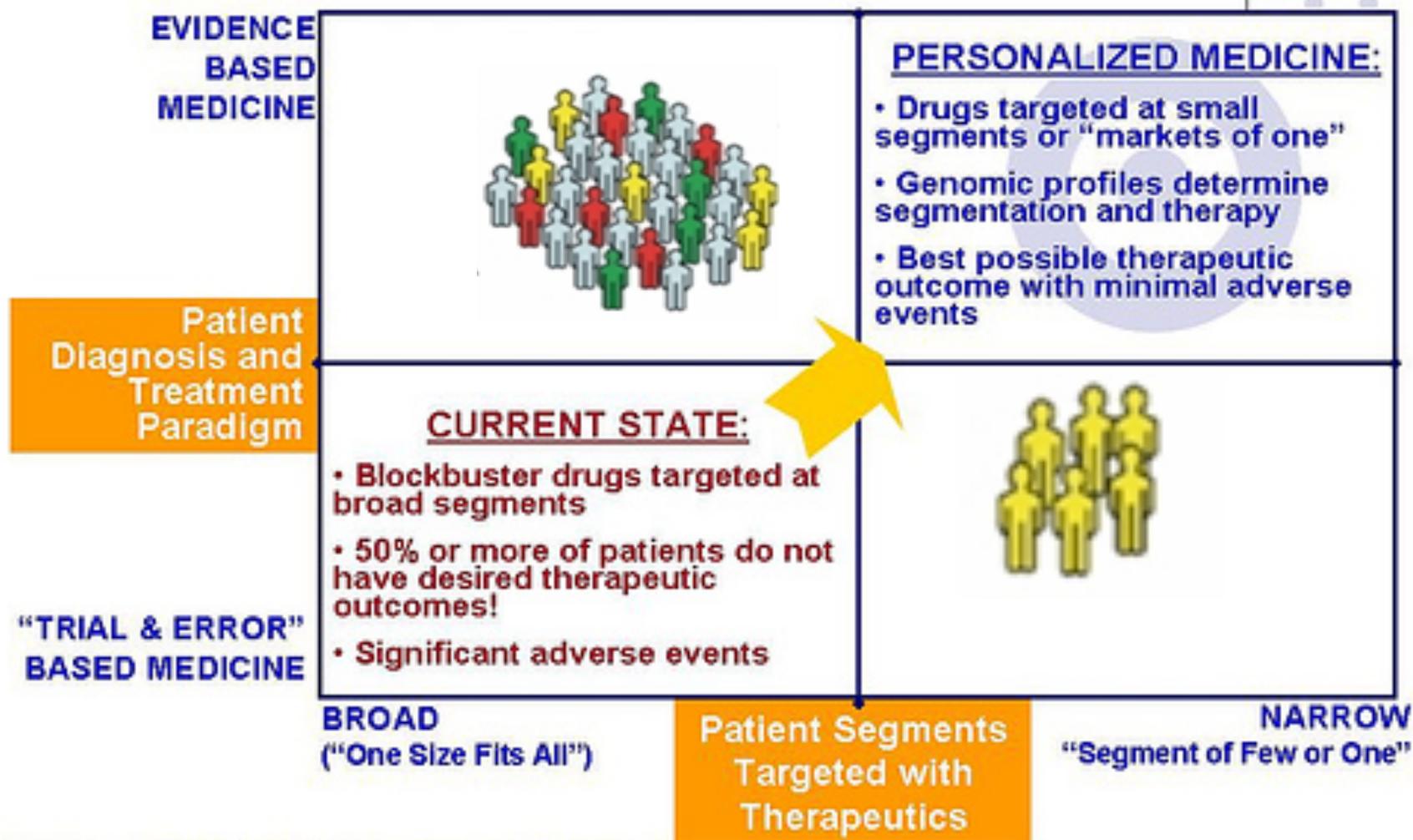
Un même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les patients

Problématique : identifier les patients « répondeurs » et « non répondeurs »

Un exemple : les thérapies ciblées
Thérapies géniques et/ou protéiques



Personalized Medicine: A Paradigm Shift in Healthcare

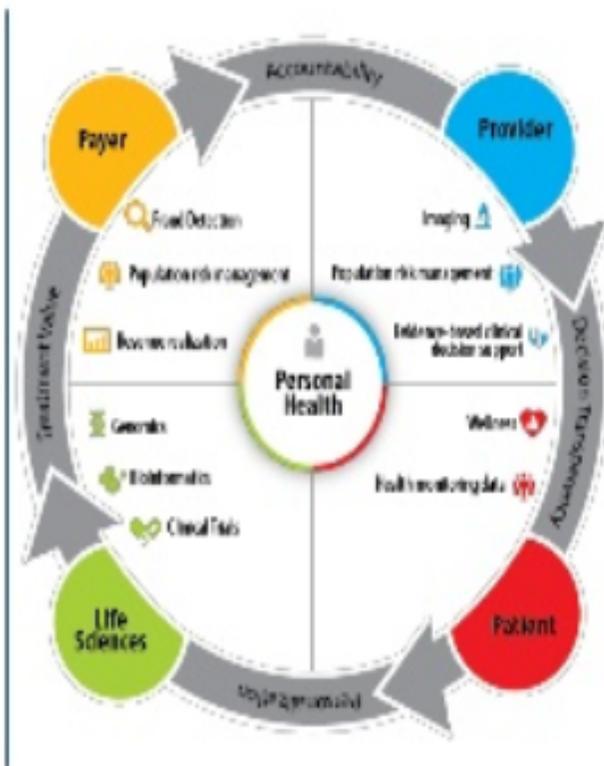


De l'approche traditionnelle à la médecine de précision

	<i>Traditional Approach</i>			<i>Precision Medicine Approach</i>		
Population of Individuals						
Classify by Risk						
Surveillance for Preclinical Disease						
Signs or Symptoms						
Treat with						
Strategy	"One Size Fits All" Leads to Overall Mixed Results			Focus Existing	Repurpose FDA Approval	Invent New
						
Outcome						
	Benefit	No Effect	Adverse	Benefit	Benefit	Benefit

BIG DATA IS THE FOUNDATION OF PRECISION MEDICINE

Today: Many disparate data types, streams...



Future: Integrated computing and integrated data

Leading to better decisions

- Improved patient experience
- Healthier population outcomes
- Reduced costs
- Accelerate transition to personalized medicine



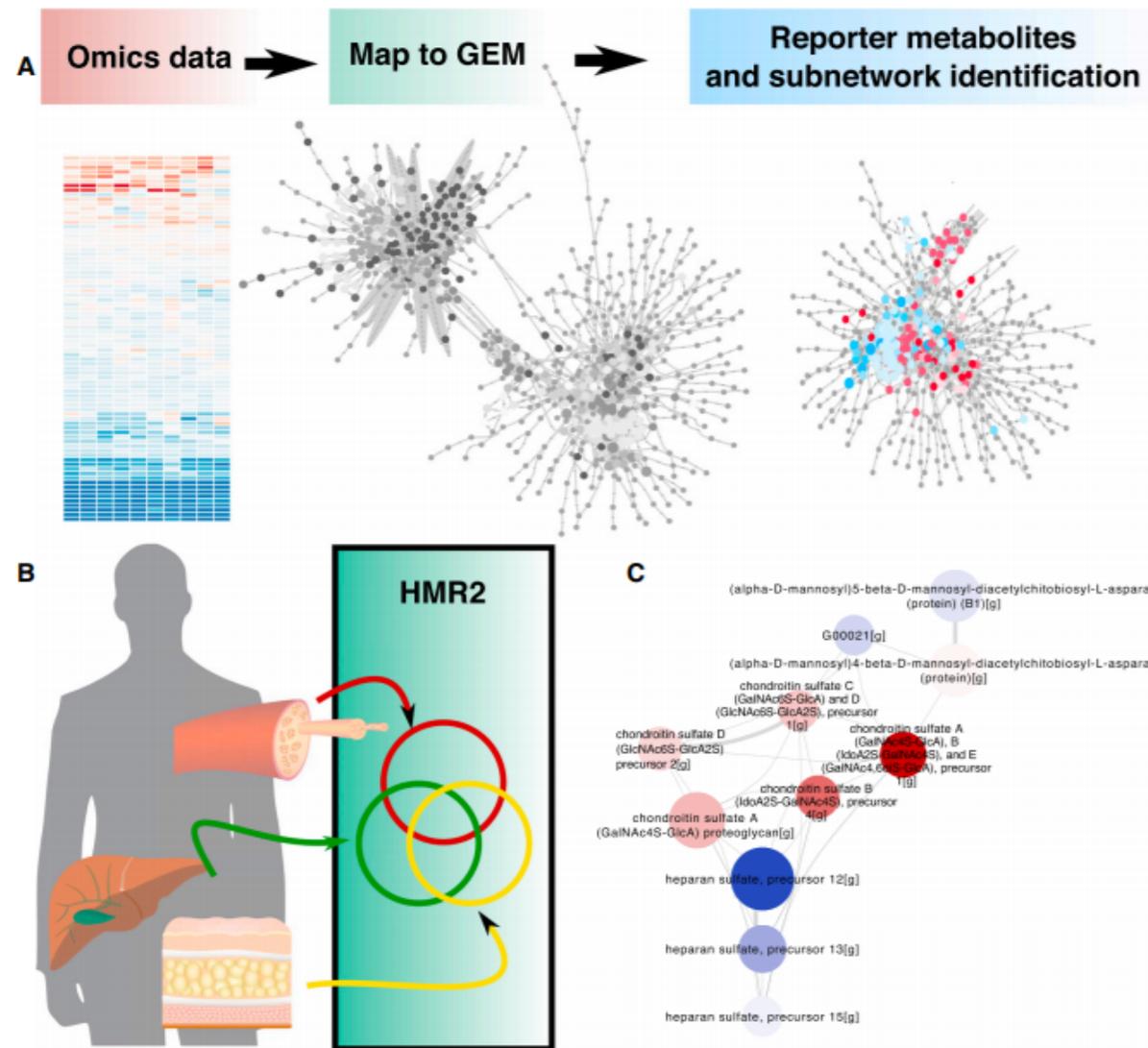


Figure 2. Illustration of the Concept of Integrative Data Analysis Using Metabolic Networks

(A) Illustration of how a metabolic map, represented by a genome-scale metabolic model (GEM), can be used for integrative analysis of omics data, e.g., transcriptome, proteome, or metabolome data. By overlaying these data on the metabolic map, it is possible to identify reporter metabolites and/or sub-networks that represent parts of metabolism that have altered activity in response to change, e.g., disease development. A set of reporter metabolites may be connected in the metabolic network and thereby point to altered activity of non-canonical pathways.

(B) Illustration of how tissue-specific models are a subset of a generic GEM for human metabolism, here illustrated by HMR2.

(C) Example of a reporter sub-network identified in ccRCC using a specific cancer GEM together with transcriptome data from both the cancer tissue and corresponding healthy kidney tissue. The sub-network involves a large number of reactions in heparan and chondroitin sulfate biosynthesis pointing to altered levels of metabolism in plasma and urine.

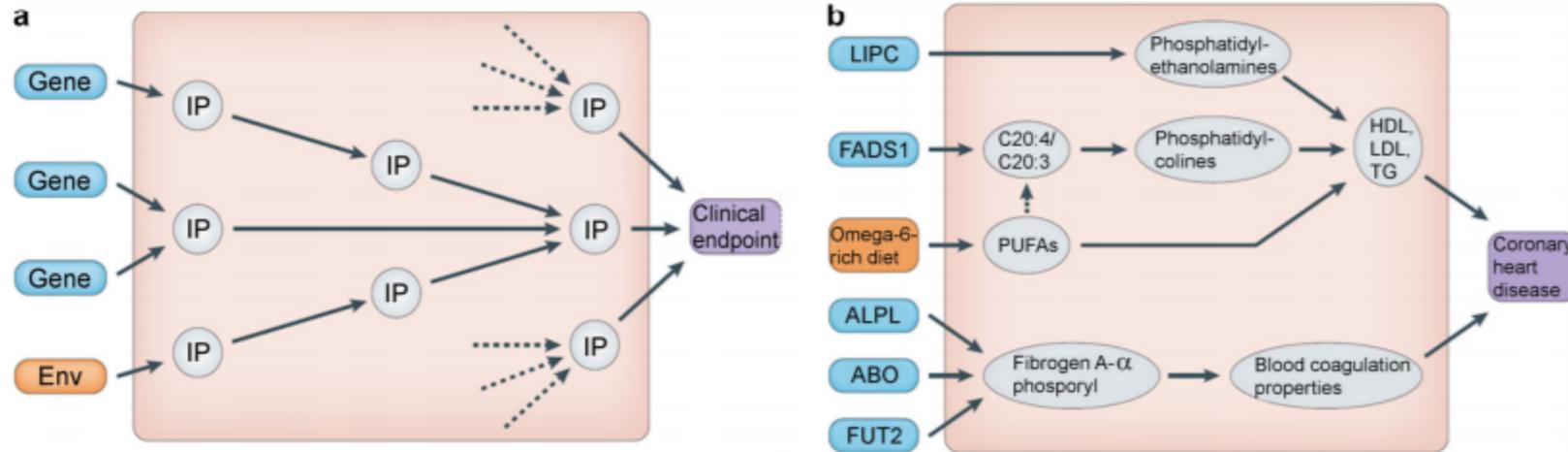


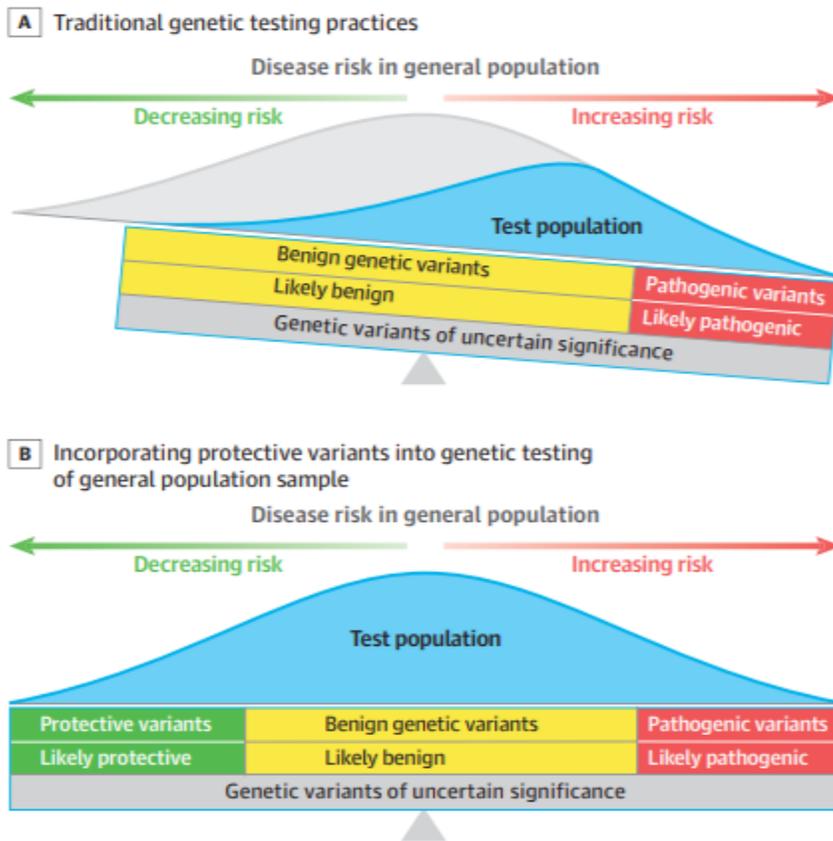
Fig. 3 The metabolic trait is an intermediate phenotype that links the genome, lifestyle and environmental factors to the clinical endpoint. The general concept (**a**) and an example using information from actual genome-wide association studies with metabolic traits (**b**). The association of a genetic variant is strongest with its closest intermediate phenotype [IP; for example, the association of fatty acid desaturase 1 (*FADS1*) with its product–substrate pair], while the association with the clinical end point may be hard to detect at a level

of genome-wide significance in a GWAS ($P = 0.021$ for *FADS1* with coronary heart disease). The ensemble of all genetic associations with metabolic traits defines our metabolic individuality and thereby our predisposition to disease. Deep metabolic phenotyping of large precision medicine initiatives allows to identify key factors for the development of complex disorders, which can then serve as biomarkers and targets for clinical intervention. Figure reproduced from Suhre and Gieger 2012

Adding Protective Genetic Variants to Clinical Reporting of Genomic Screening Results

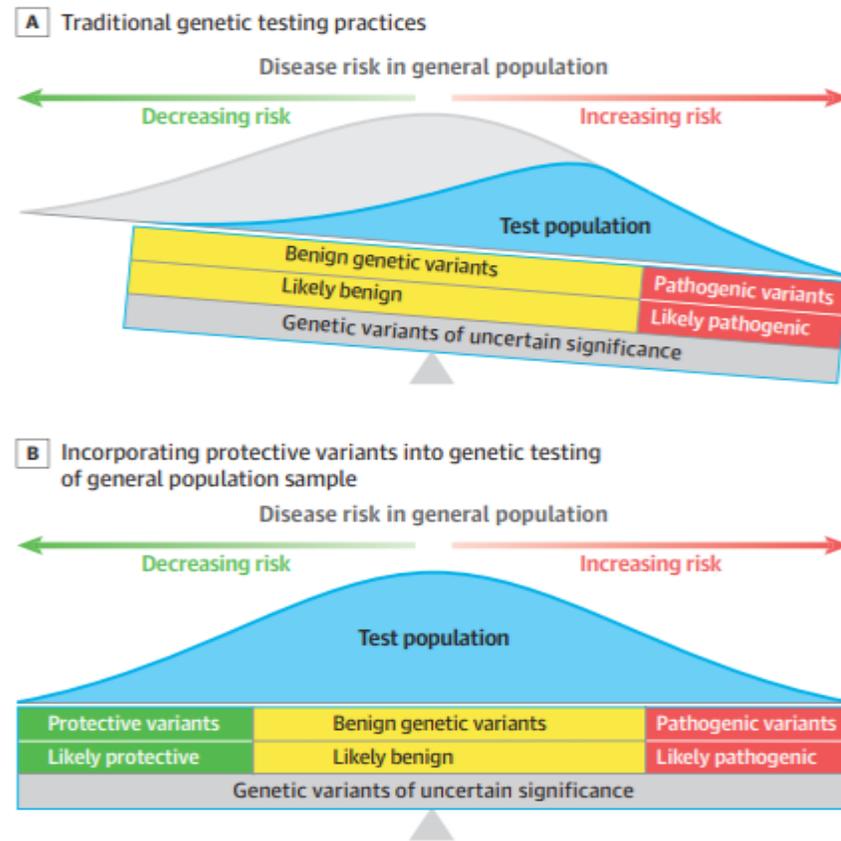
Restoring Balance

Figure. Traditional Genetic Testing Practices and Modification of Testing Guidelines to Incorporate Classification of Protective Variants



A, Traditional genetic testing practices skew toward testing high-risk individuals, which is reflected by variant interpretation standards.
 B, A full appreciation of the spectrum of disease and genetic risk in the general population would incorporate protective variant classification.

Figure. Traditional Genetic Testing Practices and Modification of Testing Guidelines to Incorporate Classification of Protective Variants



A, Traditional genetic testing practices skew toward testing high-risk individuals, which is reflected by variant interpretation standards.
 B, A full appreciation of the spectrum of disease and genetic risk in the general population would incorporate protective variant classification.

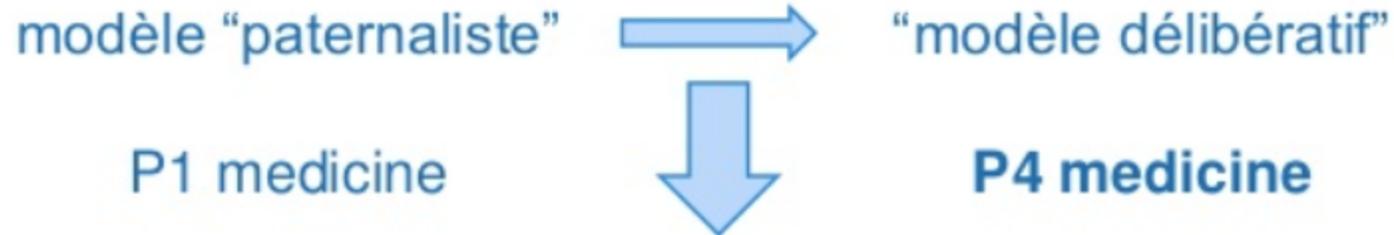


*PRECISION
MEDICINE*



*PATIENT
SELECTION*

Evolution de la Médecine



● PREDICT ● PREVENT ● PERSONALIZE ● PARTICIPATE

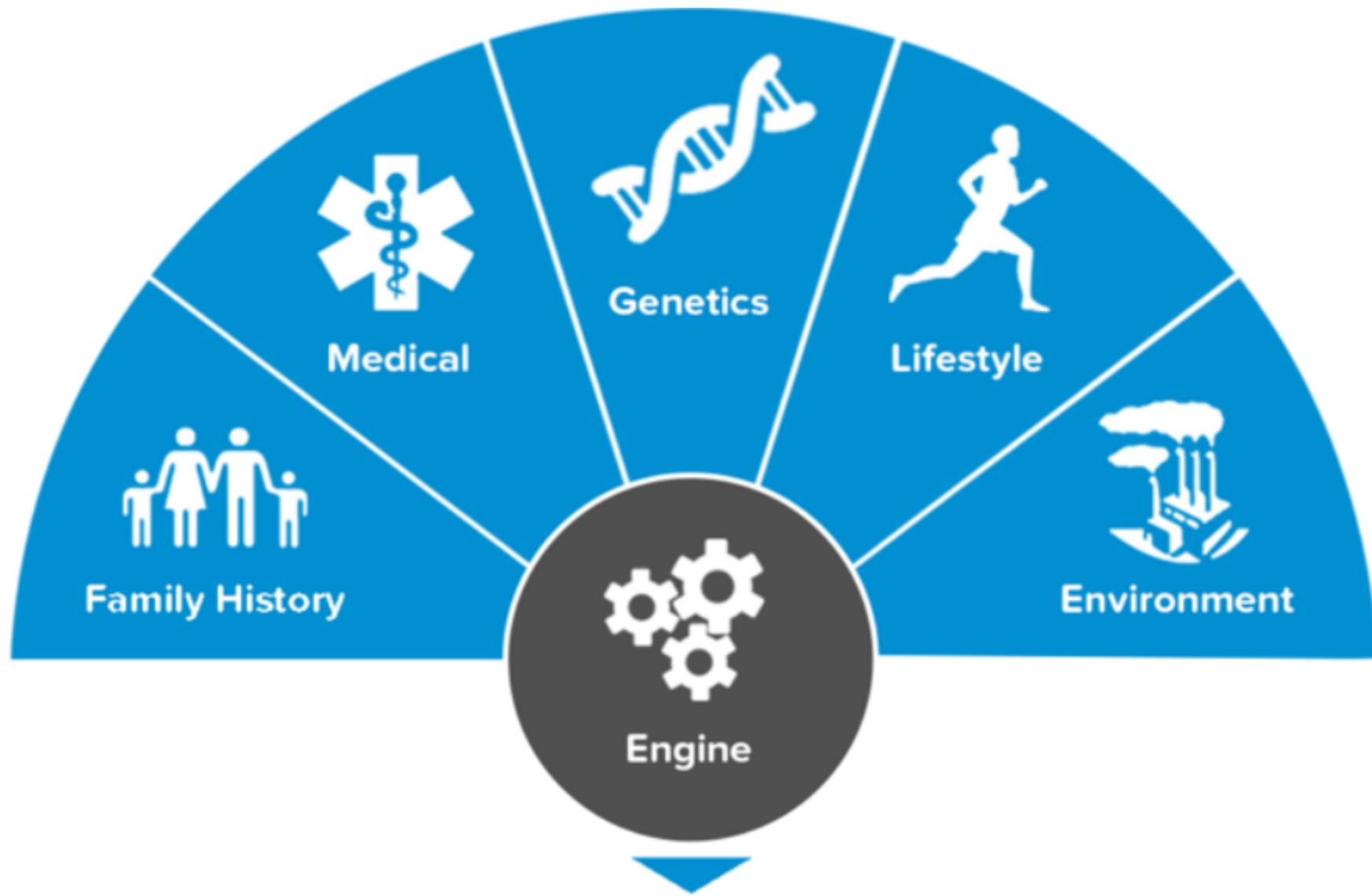




*PRECISION
MEDICINE*



*PATIENT
SELECTION*



LE JOURNAL

DE **L'INSTITUT CURIE**

COMPRENDRE POUR AGIR CONTRE LE CANCER

ACTUALITÉS

Congrès de l'ASCO :
des progrès importants dans
les traitements des cancers

ENTRE NOUS

Octobre rose :
une mobilisation
sans précédent

DOSSIER

**Médecine de précision :
de la recherche
aux traitements**



CENTRE CULTUREL
DE VERVIERS

VOUS ÊTES AU CENTRE



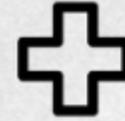
VERVIERS







Fiche de révision



À quoi peut servir le big data en médecine ?



Recherche médicale :

découvrir de nouvelles manières de développer des médicaments et déceler les plus performants d'entre eux en sondant leur efficacité à grande échelle



Médecine prédictive :

détecter des maladies avant qu'elles ne se déclarent en analysant le génome humain ou en examinant les antécédents médicaux du patient

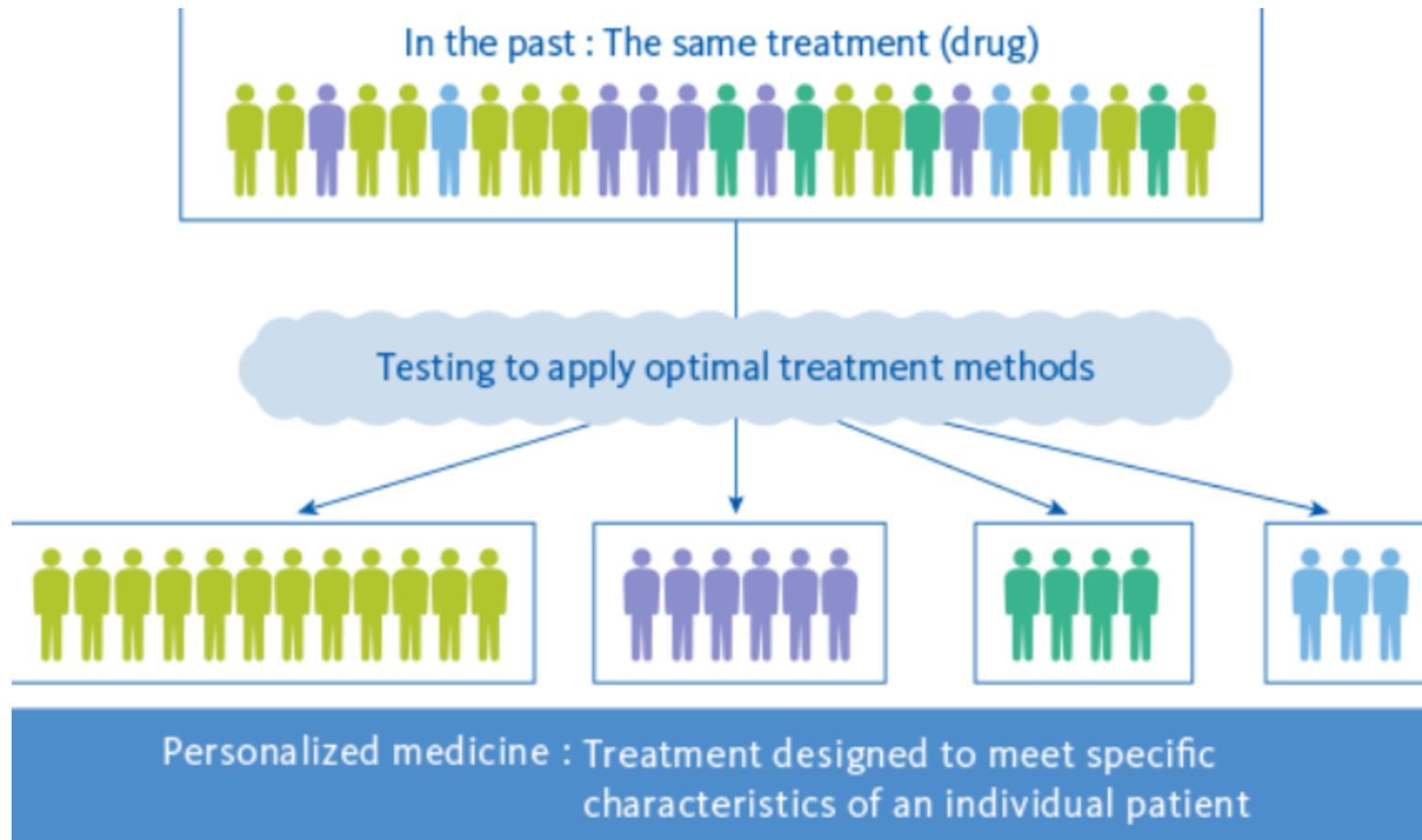


Médecine pertinente :

comparer des milliers de cas traités pour trouver le diagnostic le plus pertinent et la thérapie adaptée









1^{er} cancer avec classification biologique

-1878 SIR GEORGE THOMAS BEATSON :
les lapines castrées ont moins de
tumeurs mammaires.



*Lien entre l'estrogène et le
cancer du sein avant même la
découverte de l'hormone*

Cancers RE+ et ou RP + hormonodépendants

expression des RH (IHC)
et traitement anti-hormonal

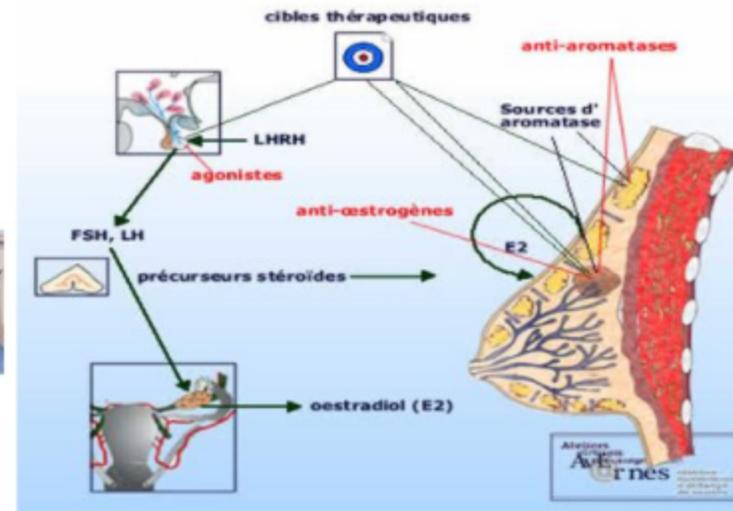
-1966 Elwood V. Jensen
découvre les RH (synthèse du
Tamoxifène même année)



-1980 PM Martin : localisation
nucléaire



Hormonothérapie des cancers du sein

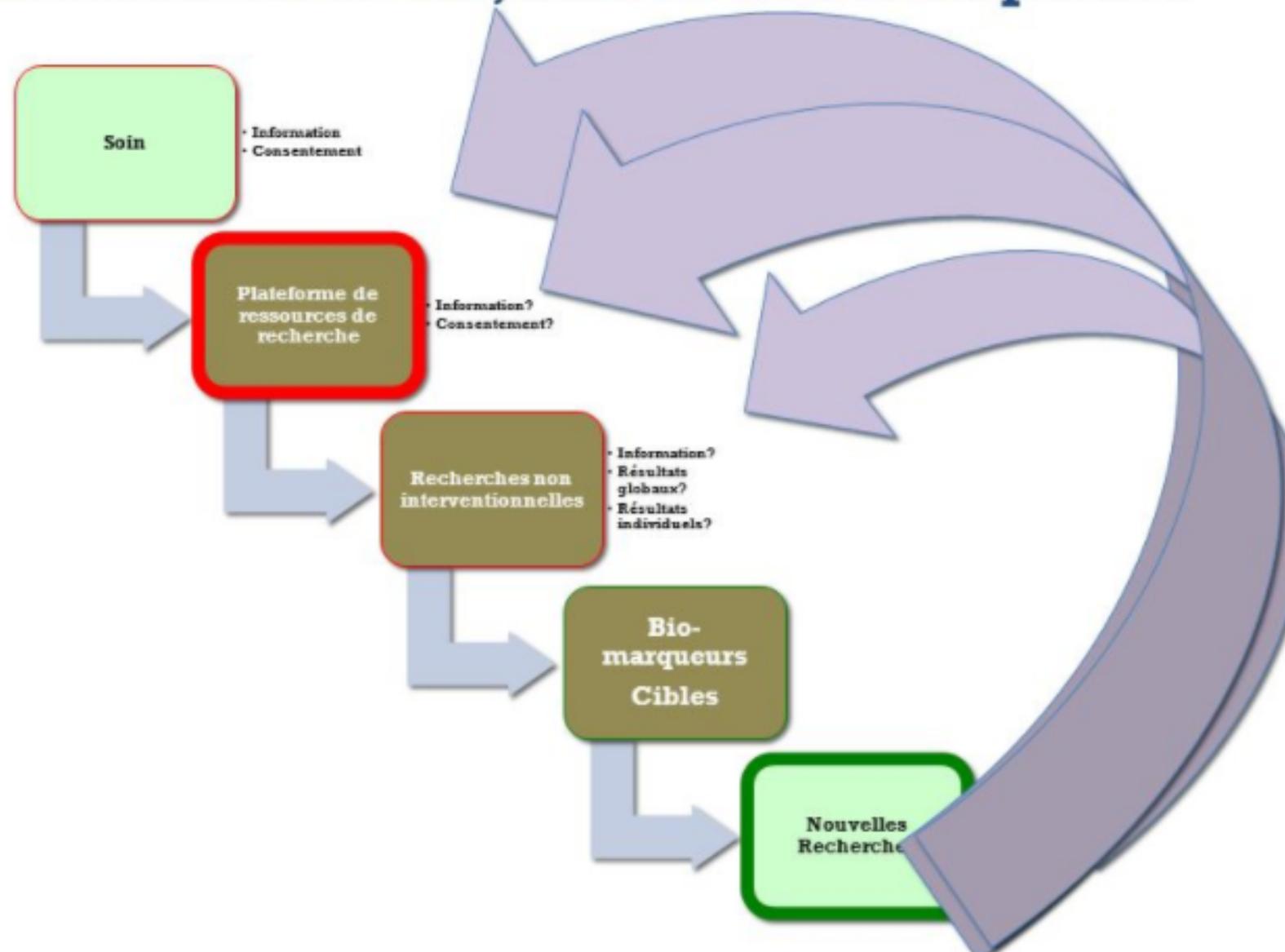




THE PRECISION MEDICINE INITIATIVE



Avec la médecine de précision, une porosité s'installe entre le soin et la recherche, souvent à l'insu du patient



Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine

J André Knottnerus *Professor*

Geert Jan Dinant *Associate professor*

Future research methods must find ways of accommodating clinical reality, not ignoring it

BMJ VOLUME 315 1 NOVEMBER 1997

Thus, in seeking internally valid evidence that is externally valid for clinical practice, we need “medicine based” studies that include, not ignore, clinical reality and its inherent difficulties.

Cette réflexion date d’il y a 20 ans !

Comment définir le concept?

- Il y a de plus en plus souvent une démarche de ciblage moléculaire de médicaments du laboratoire à la clinique.
- C'est ce qu'on appelle souvent « **la médecine moléculaire** » ou « **la médecine personnalisée** ».
- Faut-il parler de **médecine de précision**?



BIOLOGICS: BIGGER AND MORE COMPLEX MOLECULES

SMALL MOLECULE
ACETYLSALICYLIC ACID
(ASPIRIN)

21 ATOMS



BIOLOGICALLY
ENGINEERED ANTIBODY

> 20,000 ATOMS

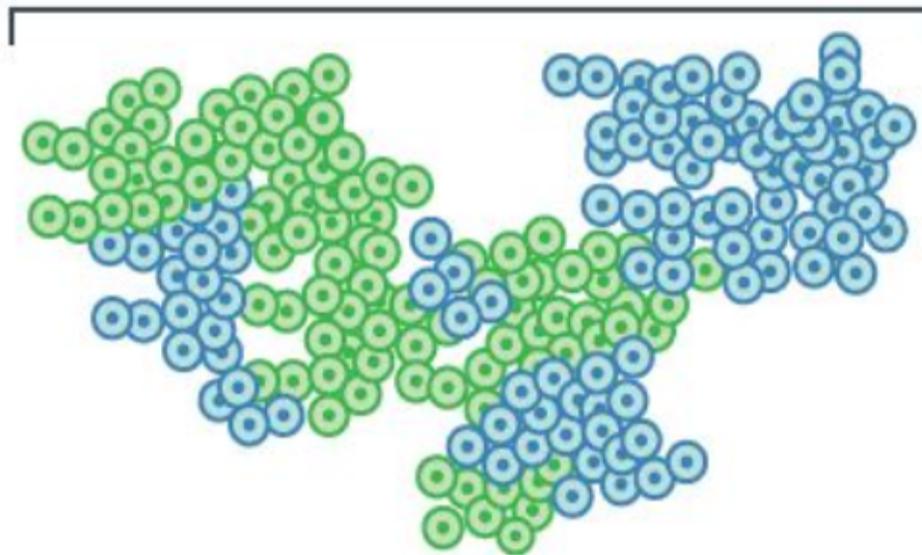
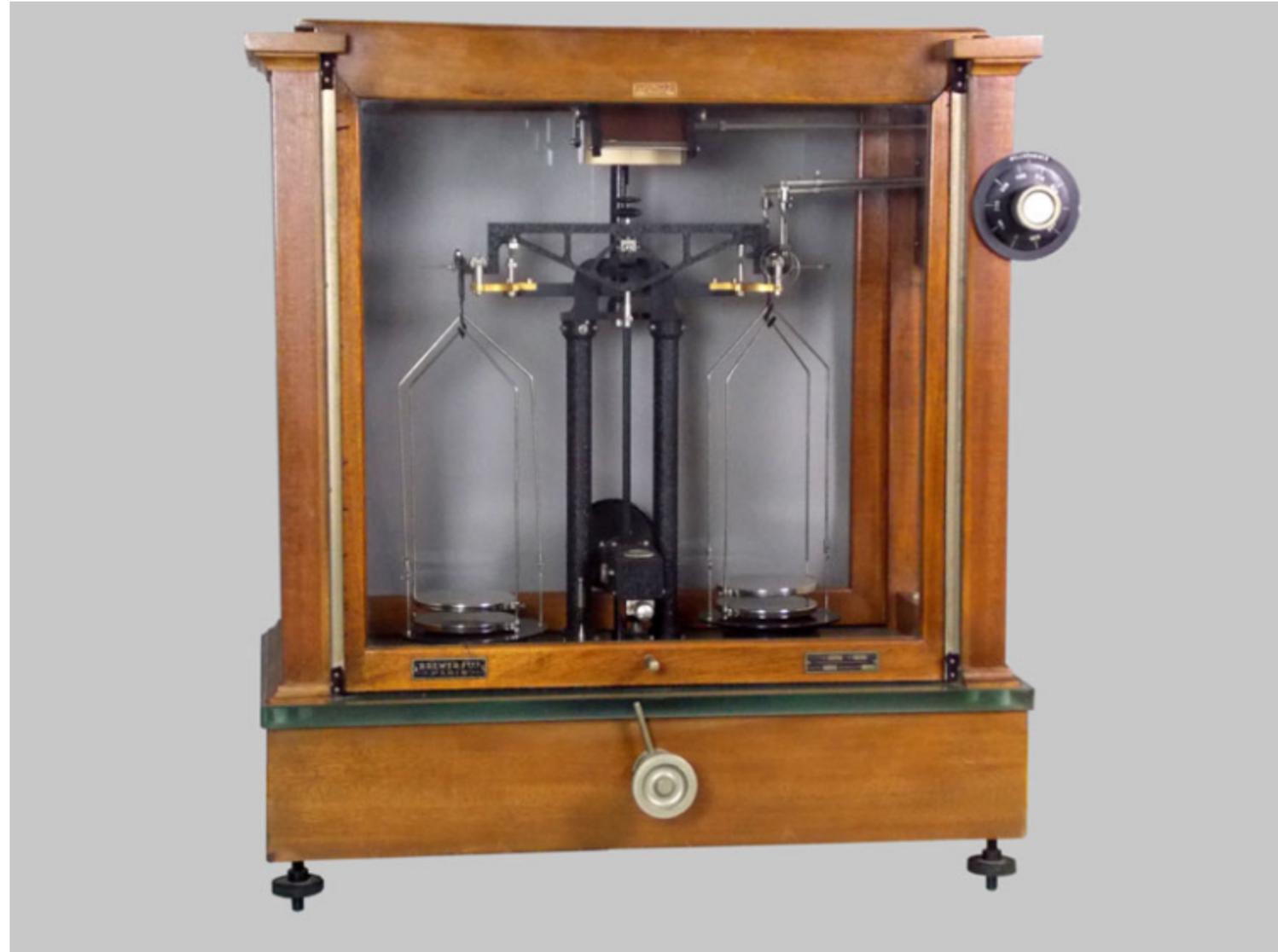


Figure 1
Adapted from: Amgen Inc. Biologics
and Biosimilars: An Overview
March 2014





Balance de précision de type Trébuchet

RmLg

Revue Médicale de Liège



Journal du Praticien

Revue mensuelle - 2015 - Volume 70



Les défis associés à la médecine personnalisée :

1. Découvrir et comprendre les facteurs qui causent la prolifération des cellules cancéreuses
2. Choisir les médicaments qui peuvent cibler ces facteurs
3. Trouver de nouvelles façons de surmonter la résistance aux médicaments
4. Concevoir de meilleurs essais cliniques pour évaluer de nouveaux traitements
5. Évaluer l'utilisation de la médecine personnalisée en clinique

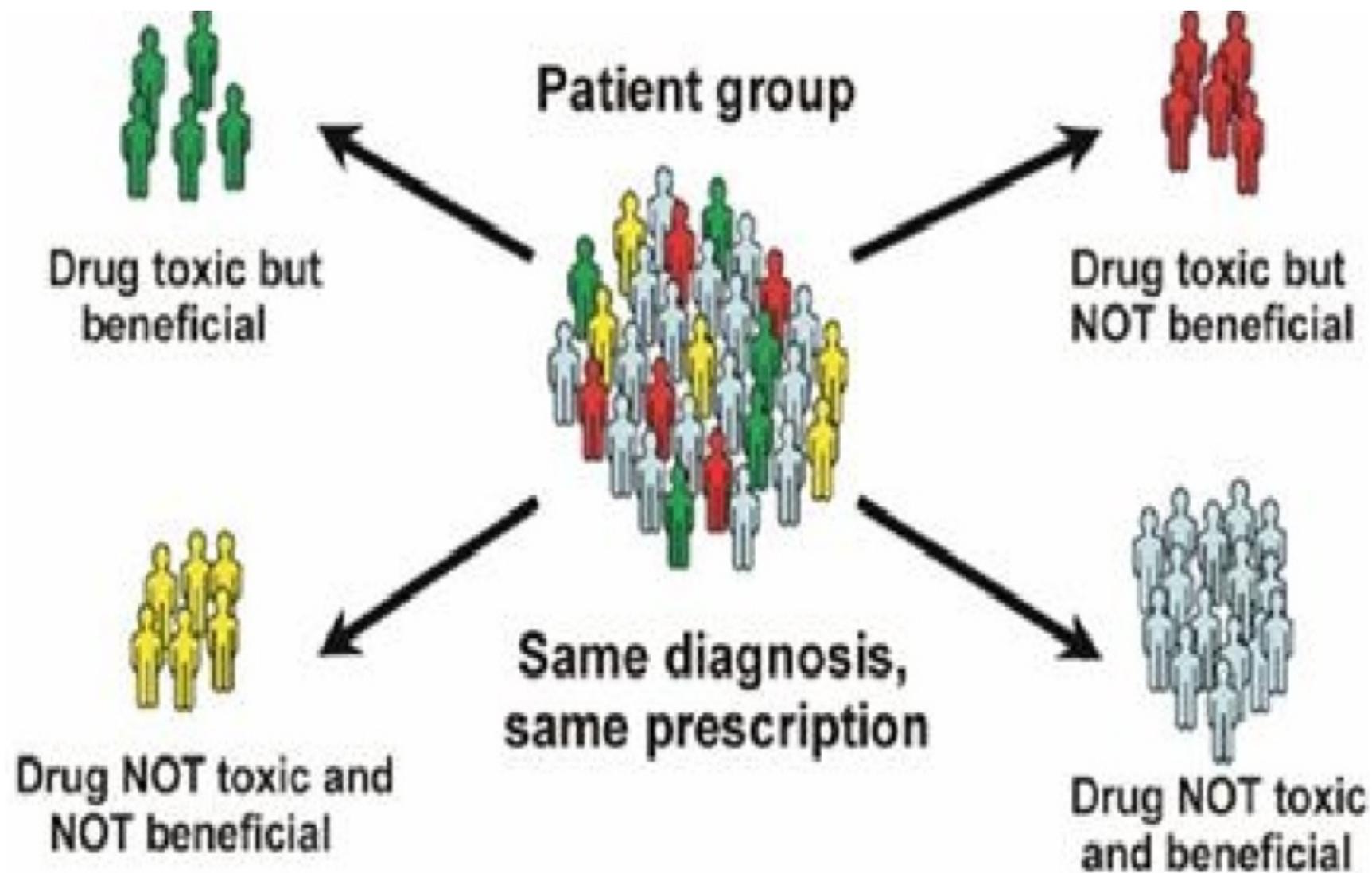


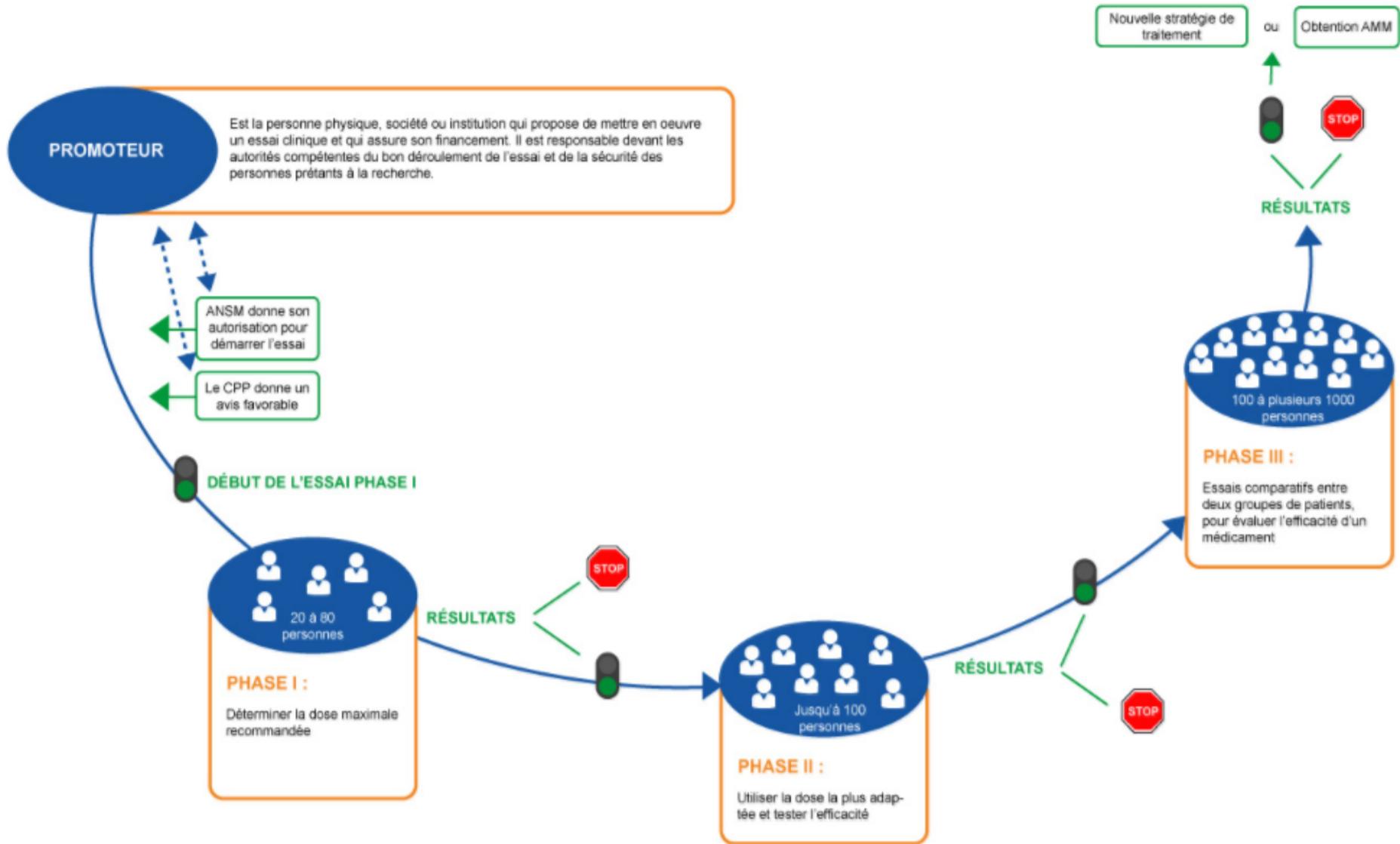
Société Française de

MEDECINE

PREDICTIVE &

PERSONNALISEE





BIG DATA IS THE FOUNDATION OF PRECISION MEDICINE

Today: Many disparate data types, streams...



Future: Integrated computing and integrated data

Leading to better decisions

- Improved patient experience
- Healthier population outcomes
- Reduced costs
- Accelerate transition to personalized medicine



COMPUTERS are better than DOCTORS AT



Organizing and recalling data.



Integrating and balancing considerations of patient symptoms, history, demeanor, environmental factors, and population management guidelines.



Having much lower error rates.

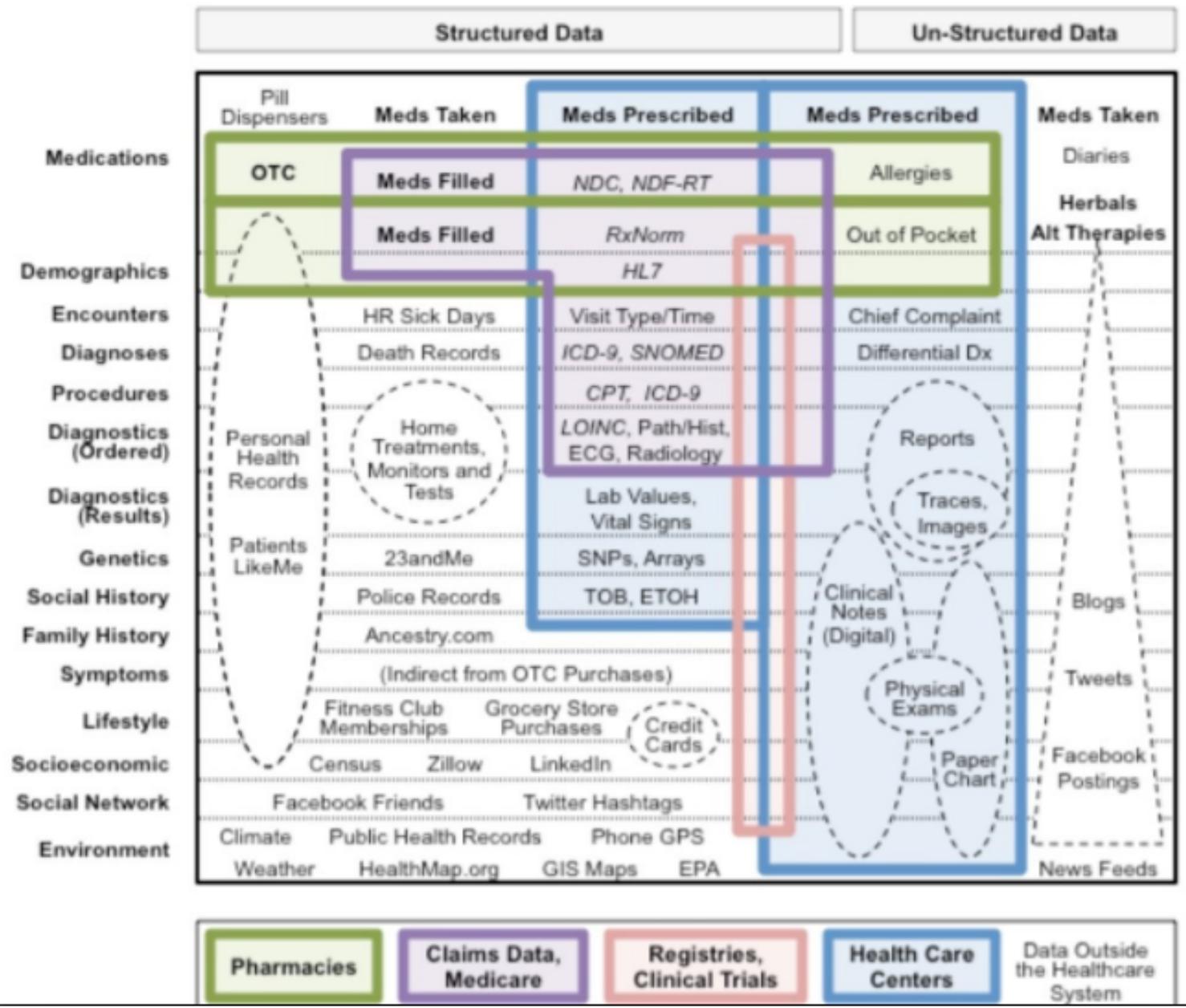
91%
ACCURATE



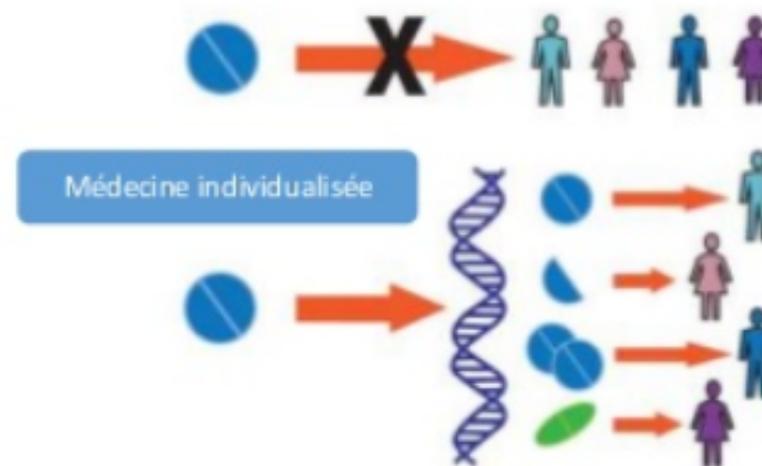
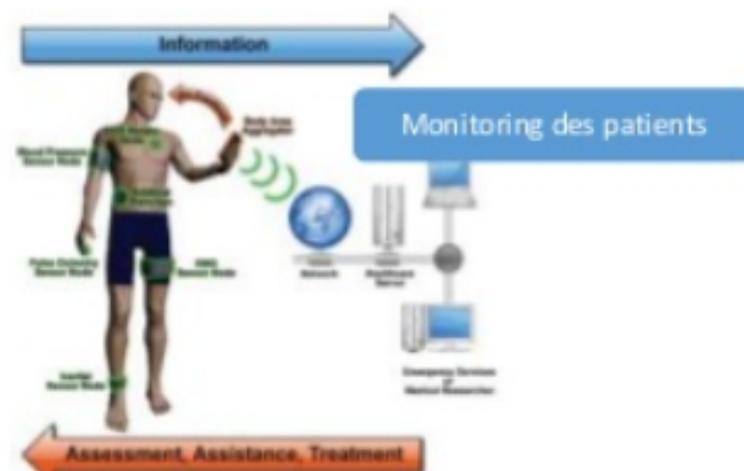
Medical assistants using a **diagnostic knowledge system** in clinical trials were 91% accurate without using labs, imaging or exams.



"Big Data" Map of Patient Health



De nombreux bénéfices attendus des Big Data en santé



Le Big Data en Santé



Analyse de gros volumes de données en temps réel grâce à la mise au point d'algorithmes sophistiqués

- ◇ Informations du « dossier patient » détenues par les médecins, laboratoires, pharmacies et hôpitaux, données issues de la recherche et de l'administration
- ◇ les données nouvelles issues de l'IoT, de la conversation sur les réseaux sociaux et de l'environnement
- ◇ les données issues du séquençage du génome



La santé connectée



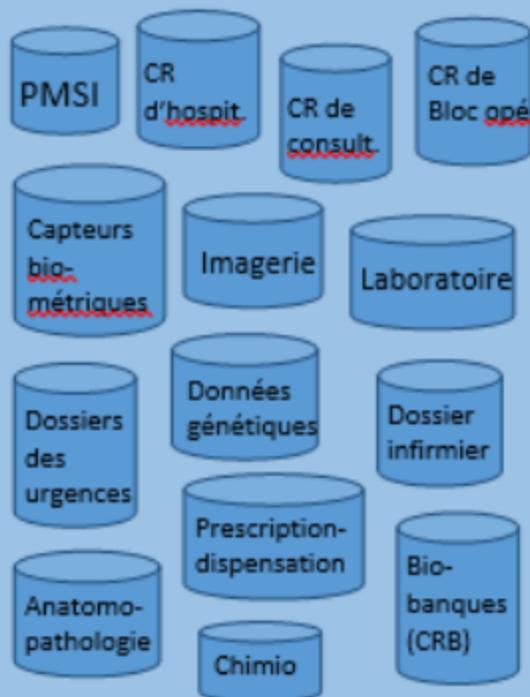
Mariage entre les mondes technologiques, les industries médicales et les professionnels de santé, pour créer de l'innovation et la mettre à disposition des patients



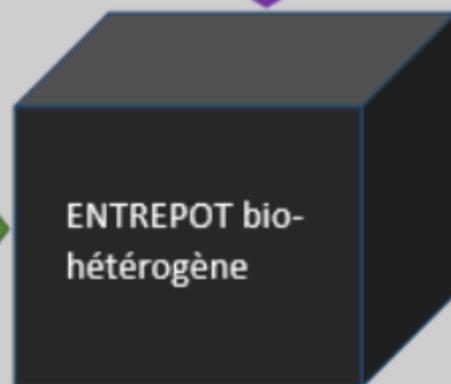


Exploitation des Bigdata en santé

SIH : données de production



Outils de Data Mining (recherche croisement, et fouille de données)





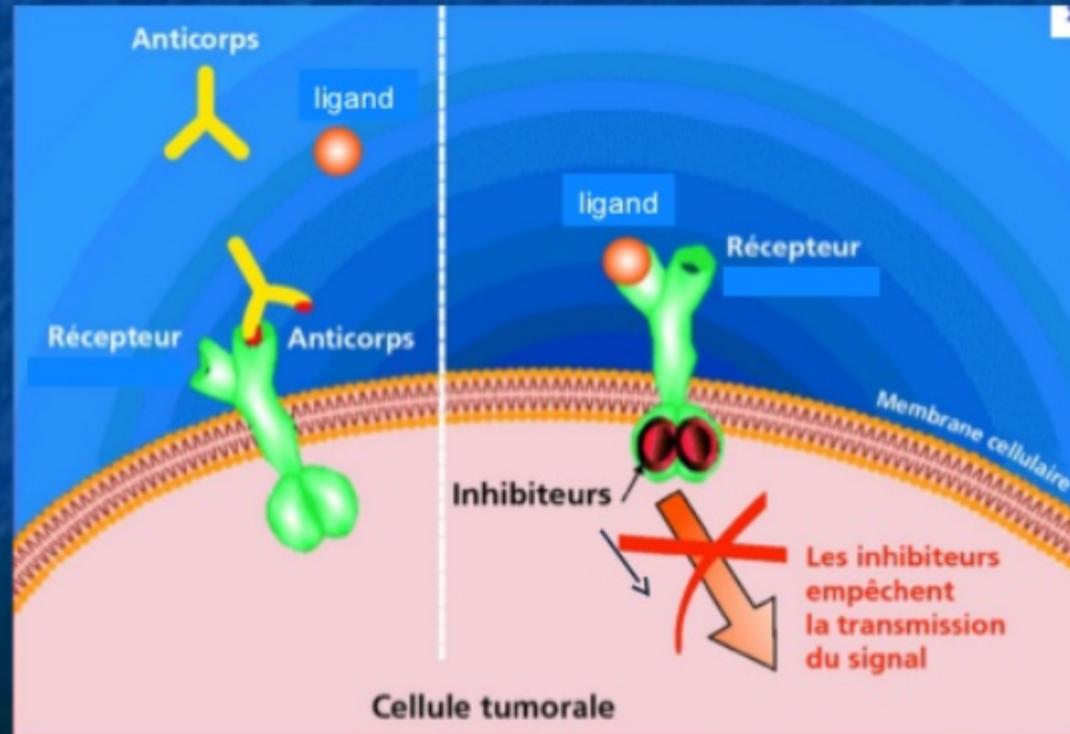
THÉRAPIES CIBLÉES

➤ LES MARQUEURS PRÉDICTIFS

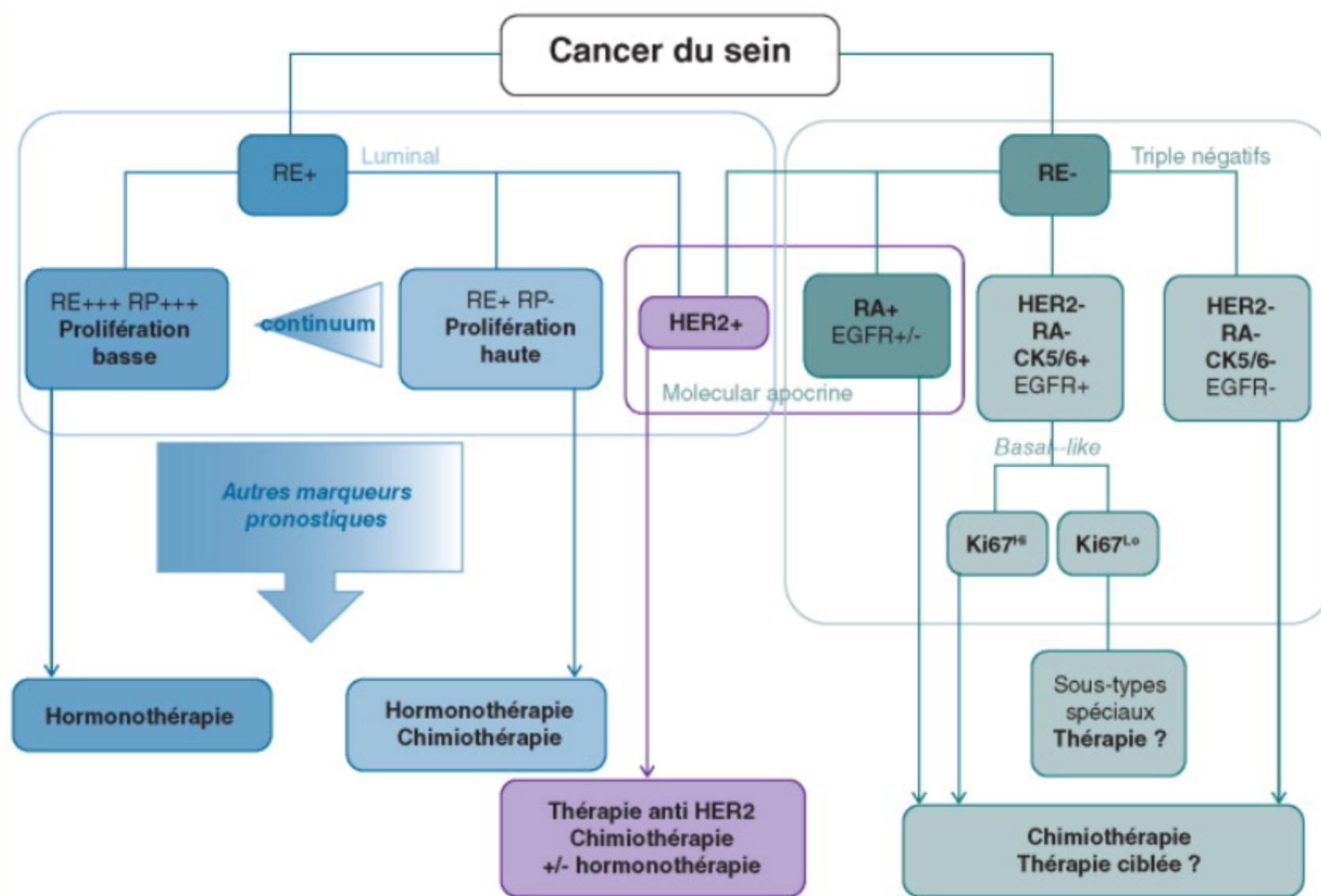
**Tests mis en place dans le cadre du programme pour la détection prospective des bio-marqueurs émergents.*

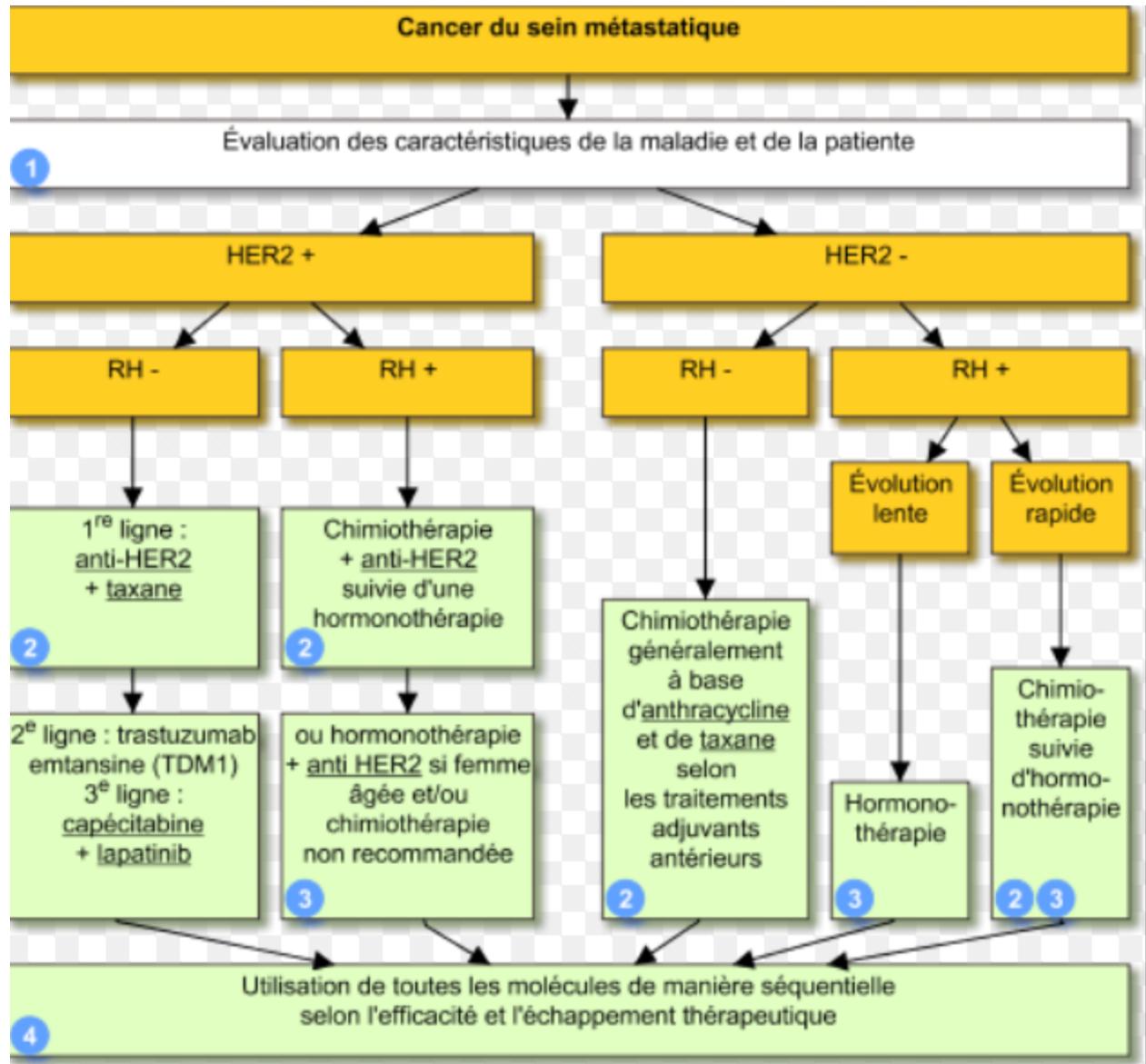
Type de cancer	Marqueur	Thérapie
Cancer du sein	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du pertuzumab en association avec trastuzumab et docetaxel dans le cancer du sein métastatique Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique
Cancer gastrique	Amplification de HER2	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique
Cancer colorectal métastatique	Mutations de KRAS Mutations de BRAF*	Prescription du panitumumab et du cetuximab
GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumor)	Mutation de KIT Mutation de PDGFRA	Prescription d'imatinib Prescription d'imatinib
Cancer du poumon	Mutations d'EGFR Translocations d'ALK Mutations de KRAS* Mutations de BRAF* Mutations de PI3KCA* Mutations de HER2*	Prescription du gefitinib, d'erlotinib ou d'afatinib Prescription de crizotinib
Mélanome	Mutations de BRAF Mutations de KIT*	Prescription de vemurafenib ou de dabrafenib
Glioblastome	Méthylation de MGMT	Sensibilité au temozolomide
Leucémie myéloïde chronique (LMC) / Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Translocation de BCR-ABL au diagnostic Détection de BCR-ABL pour le suivi de la maladie résiduelle. - Mutation d'ABL	Prescription d'imatinib ou de nilotinib en 1 ^{ère} ligne de traitement. Résistance à l'imatinib/ prescription de dasatinib, de bosutinib ou de ponatinib en 2 ^e ou 3 ^e ligne.

- 2 catégories de thérapies ciblées:
 - Les Anticorps Monoclonaux : mab (voie intra veineuse)
 - Les petites molécules inhibitrices (voie orale)
 - Inhibiteurs de tyrosine kinases: inib
 - Inhibiteurs de mTOR: imus



- Cancers du sein métastatiques (CSM)
 - Maladie incurable
 - Potentiel évolutif très hétérogènes
 - Objectifs thérapeutiques
 - Augmenter la survie
 - Diminuer les symptômes
 - Préserver la qualité de vie
- Prise en charge organisée par « sous-types » (RE, RP, HER2)
 - CSM HER2-positif = anti-HER2 et cytotoxiques
 - CSM HER2-négatifs
 - RE ou RP-positifs = hormonothérapie, cytotoxiques
 - RE et RP-négatifs = TPN = cytotoxiques seulement





Editorial. Médecine conventionnelle, médecine factuelle, médecine personnalisée : trois approches complémentaires (2015)

**MÉDECINE PERSONNALISÉE :
nouveaux défis pour le praticien**

A.J. SCHEEN

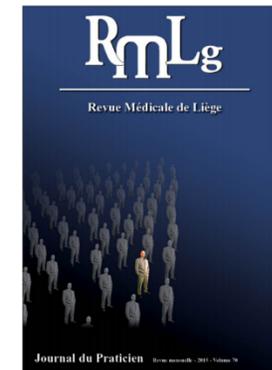
L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE FACE À LA MÉDECINE PERSONNALISÉE : changement de paradigme dans le développement des nouveaux médicaments

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 237-241

A.J. SCHEEN

TABLEAU I. OPPORTUNITÉS ET DÉFIS POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE LIÉS AU DÉVELOPPEMENT DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

Opportunités	Défis
Optimiser le processus de développement des nouveaux médicaments	Accepter le concept du médicament ciblé plutôt que celui du «blockbuster»
Maximiser la réponse thérapeutique dans une niche de patients sélectionnés	Trouver et développer le test de diagnostic «compagnon» idéal
Sauver des médicaments <i>a priori</i> condamnés pour manifestations indésirables rares	Arriver à un prix raisonnable dans une population niche plus limitée



«OMICS» ET «BIG DATA», AVANCÉES MAJEURES VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE DU FUTUR ?

Rev Med Liège 2015; 70 : 5-6 : 262-268

A.J. SCHEEN

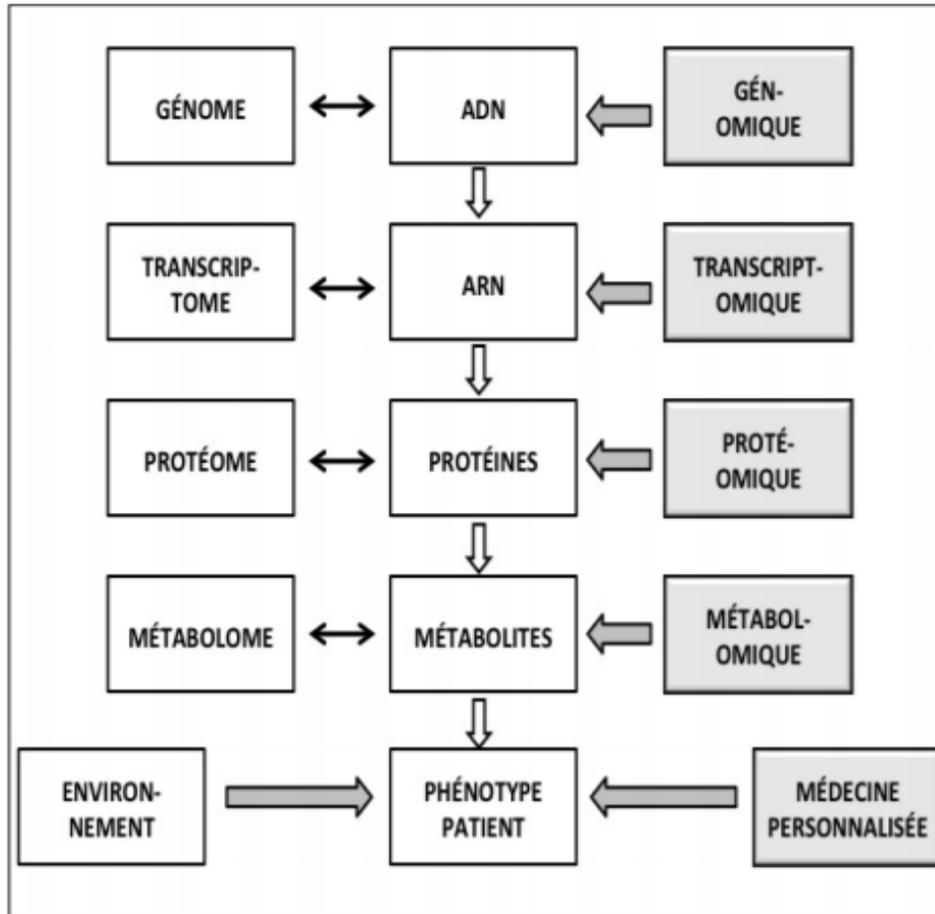


Fig. 1. Illustration du développement des approches «omiques» en sciences biomédicales et de leur apport en faveur d'une médecine personnalisée.

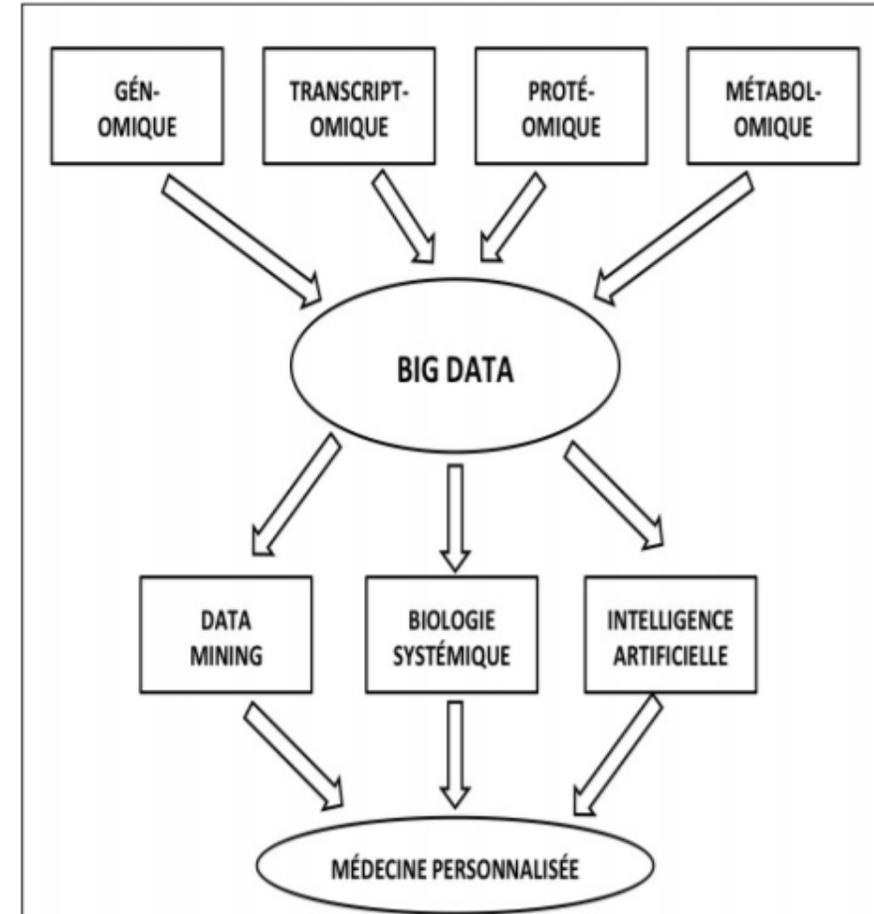


Fig. 2. Des approches «omiques» à la médecine personnalisée en passant par les «big data».

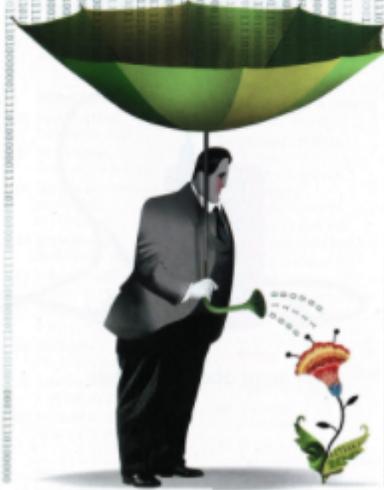
The Economist

Obama the warrior
Misgoverning Argentina
The economic shift from West to East
Genetically modified crops blossom
The right to eat cats and dogs

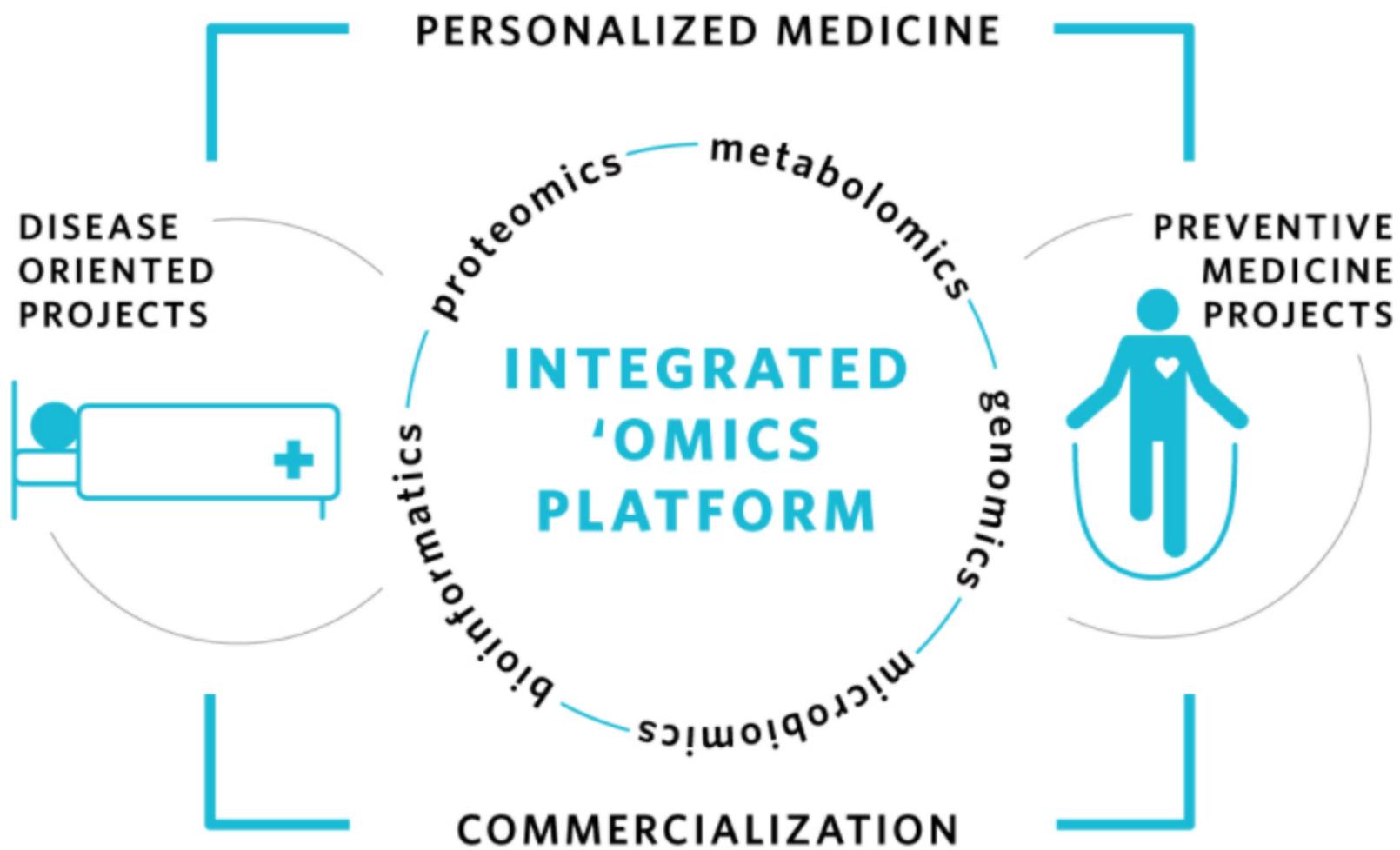
ISSN 0950-0804 MARCH 5TH 2010 economist.com

The data deluge

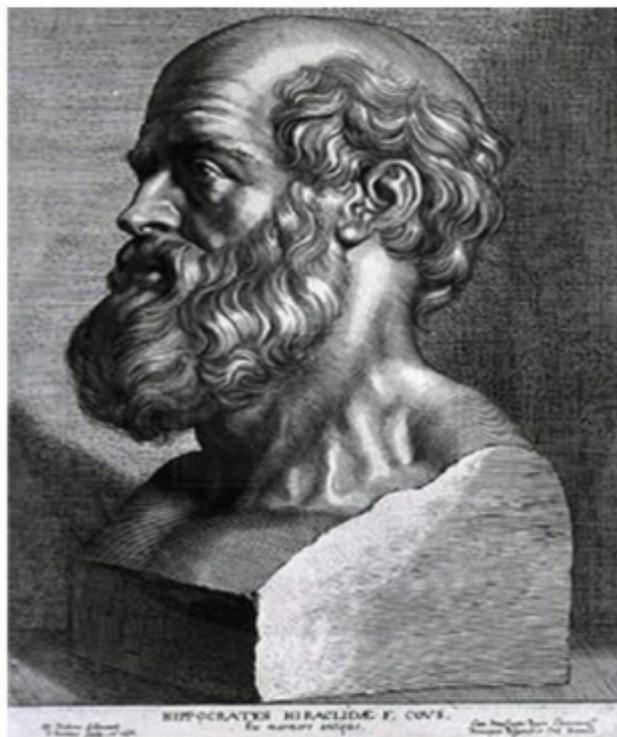
AND HOW TO HANDLE IT: A 14-PAGE SPECIAL REPORT



RESEARCH LIBRARY
DODD & PATTERSON
636 11TH AVE FL 4
NEW YORK NY 10026-2018
4009
0081
7446
P02



Hippocrate : 460 - 370 av. J.C.



Hippocrate le Grand ou **Hippocrate de Cos**

- Né vers 460 av J.C. dans l'île de Cos
- Mort vers 370 av J.C. à Larissa
- Médecin Grec considéré comme le « père de la Médecine ».
- Fondateur de l'école de médecine hippocratique qui a révolutionné intellectuellement la Médecine en Grèce Antique,
- en instituant cet [art](#) comme une discipline distincte des autres disciplines elle était traditionnellement rattachée: la théurgie et la philosophie

Complementing the Randomized Controlled Trial Evidence Base

Evolution Not Revolution

David Price

AnnalsATS Volume 11 Supplement 2 | February 2014

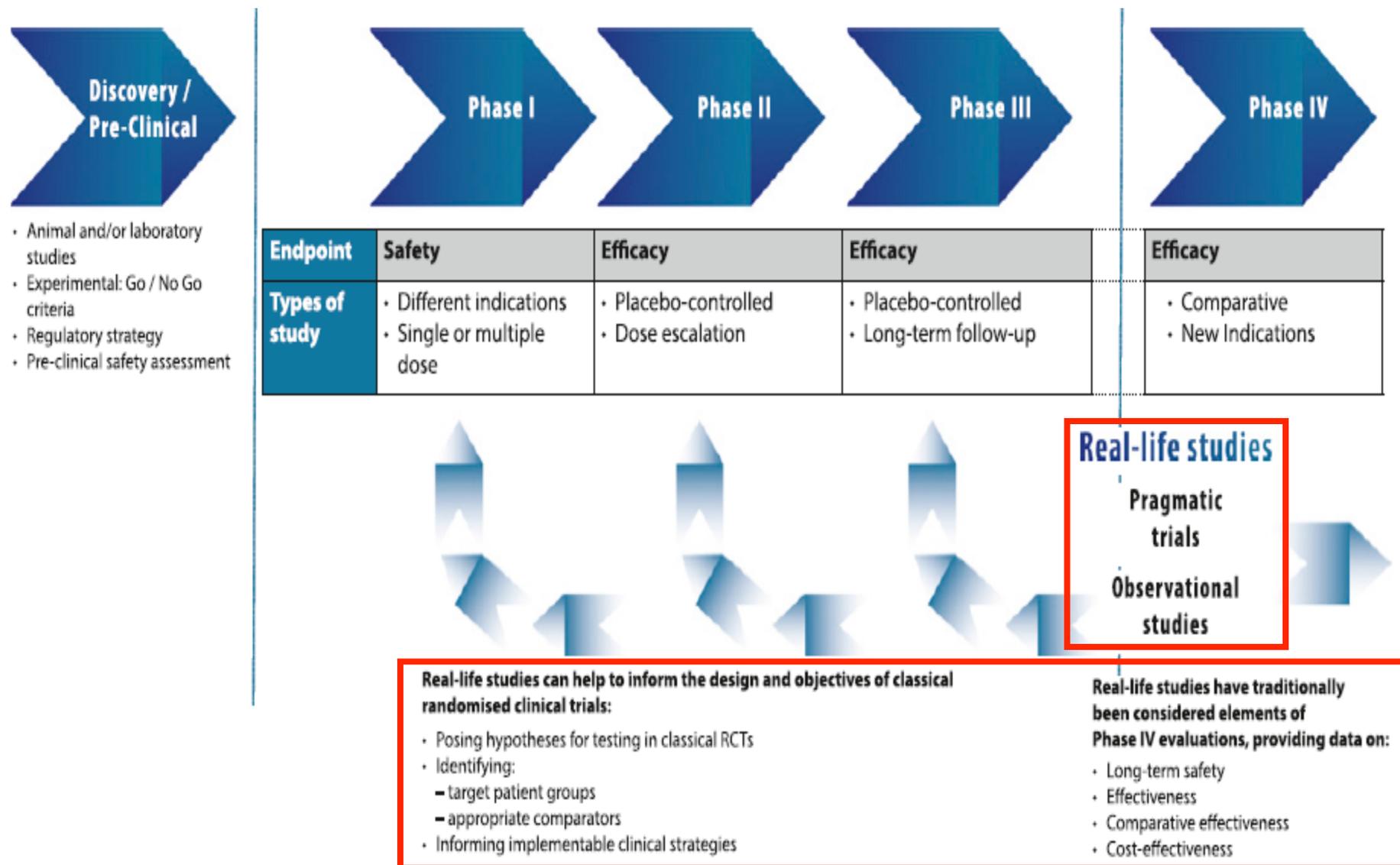


Figure 2. Illustration of how real-life studies can build on existing evidence when positioned within the phase IIIb and IV environment and also feed earlier phases of research.

Plan de l'exposé

- 1) L'avènement de l'evidence-based medicine (EBM)
- 2) Forces et faiblesses de l'EBM
- 3) Des essais cliniques à la vraie vie
- 4) Le concept de medicine-based evidence
- 5) Le futur : la médecine personnalisée

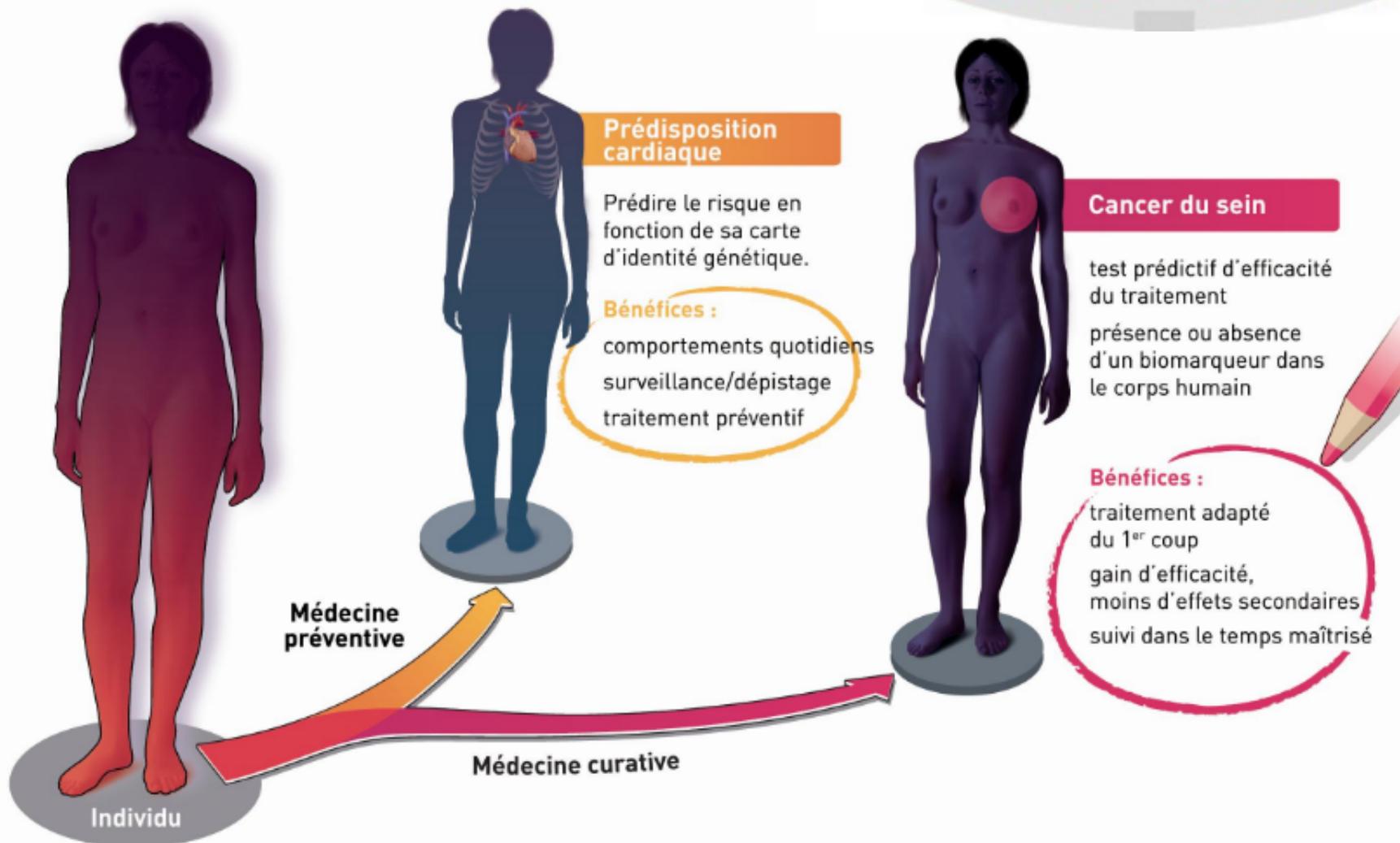


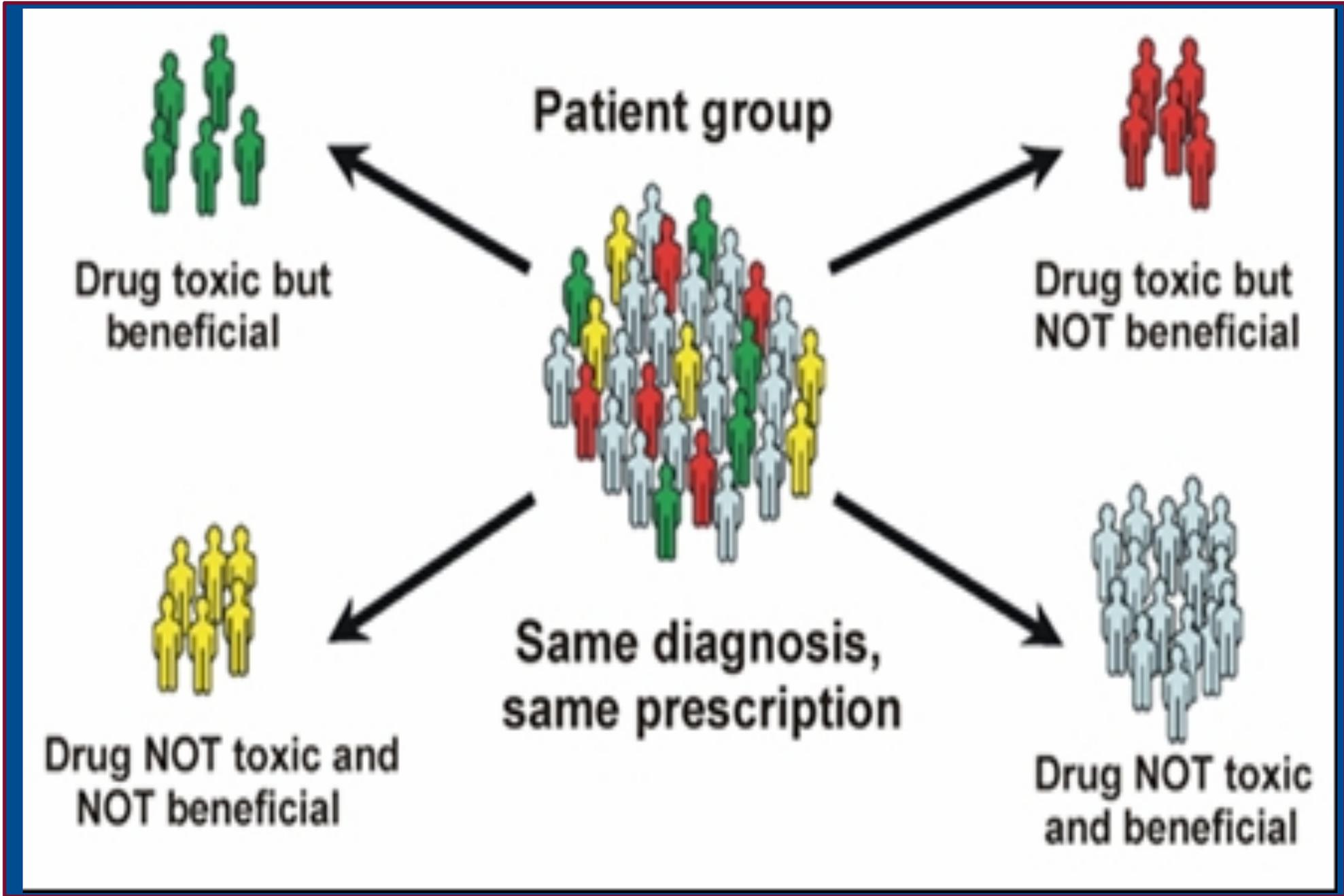
P4 MEDICINE™

PRÉDICTIVE
PRÉVENTIVE

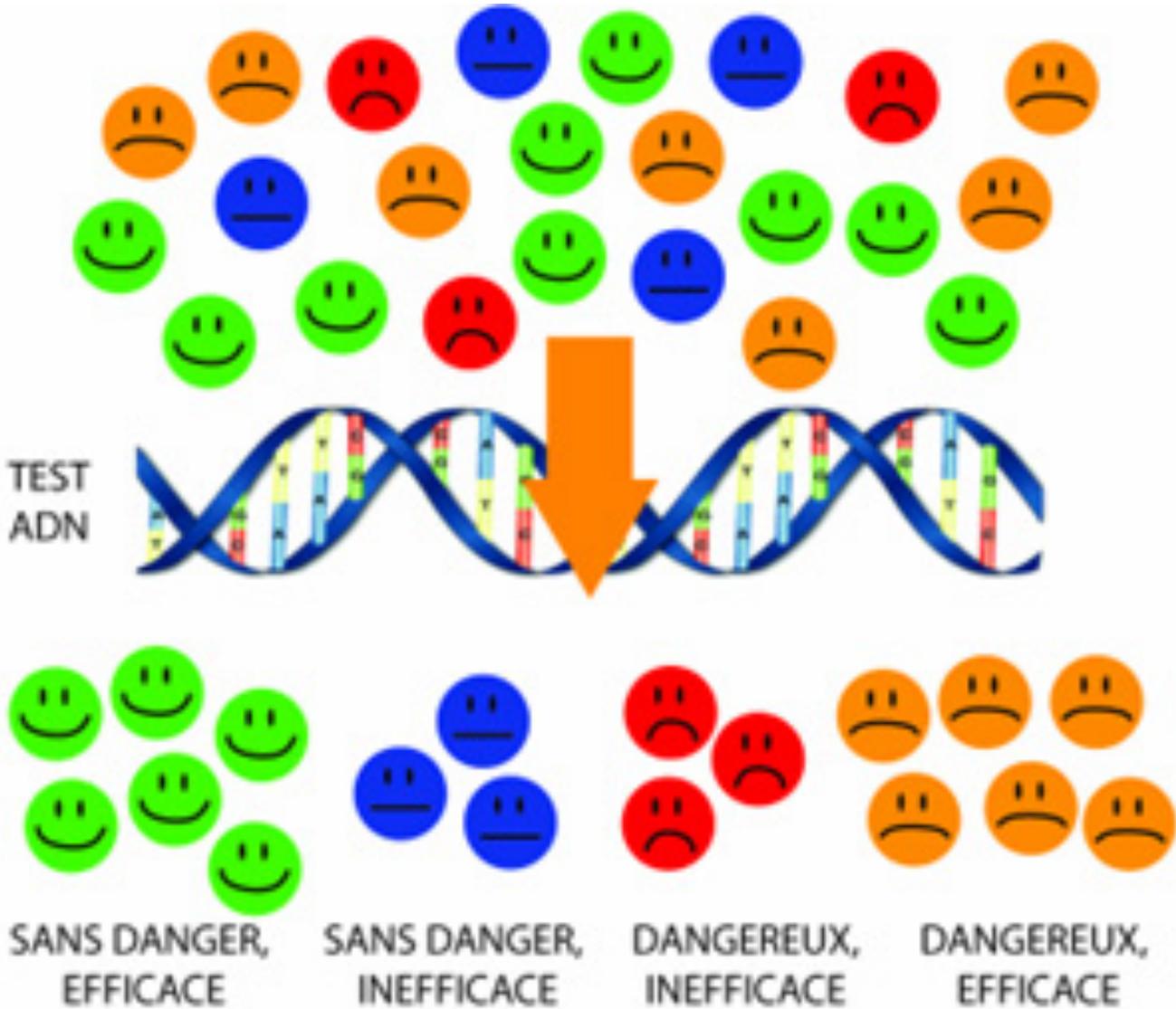
PERSONNALISÉE
PARTICIPATIVE

VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE





Espoirs de la médecine personnalisée



Les deux grandes pathologies responsables des décès : cancers et maladies cardiovasculaires

ONCOLOGIE

**Recherche de mutation
spécifique
Thérapie ciblée**

Progrès considérable

- Meilleure efficacité**
- Moindre effet indésirable**

CARDIOLOGIE/METABOLISME

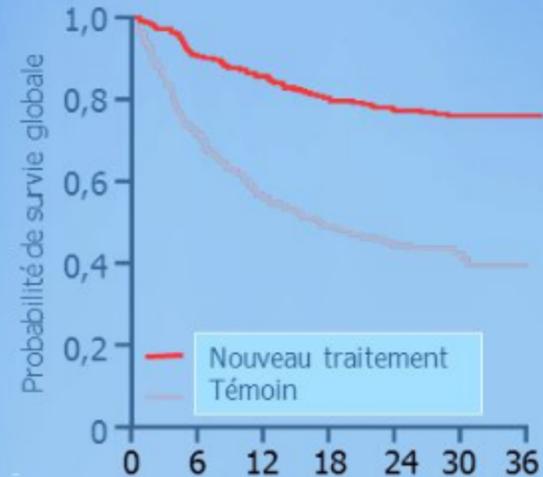
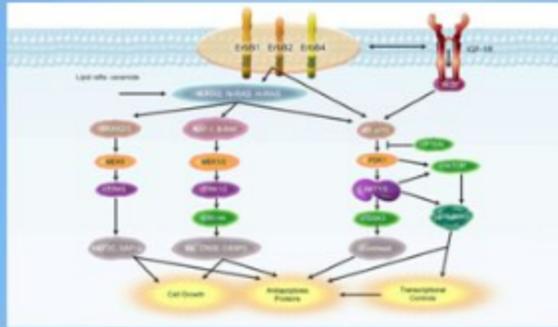
**Grande hétérogénéité difficile
à disséquer**

**Davantage approche
phénotypique plutôt que
génotypique**

Progrès attendus

Médecine personnalisée dans le traitement du cancer du poumon

- Le CPNPC n'est pas une maladie unidimensionnelle.
- La médecine personnalisée peut offrir des résultats améliorés en ciblant des facteurs oncogènes propres à la tumeur.
- Tous les patients atteints d'un CPNPC devraient faire l'objet d'évaluations destinées à recenser l'ensemble des caractéristiques moléculaires de leur tumeur.



Médicament ciblant des facteurs oncogènes propres à la tumeur



Patient différencié au moyen d'un profilage moléculaire



Prolongation de la survie

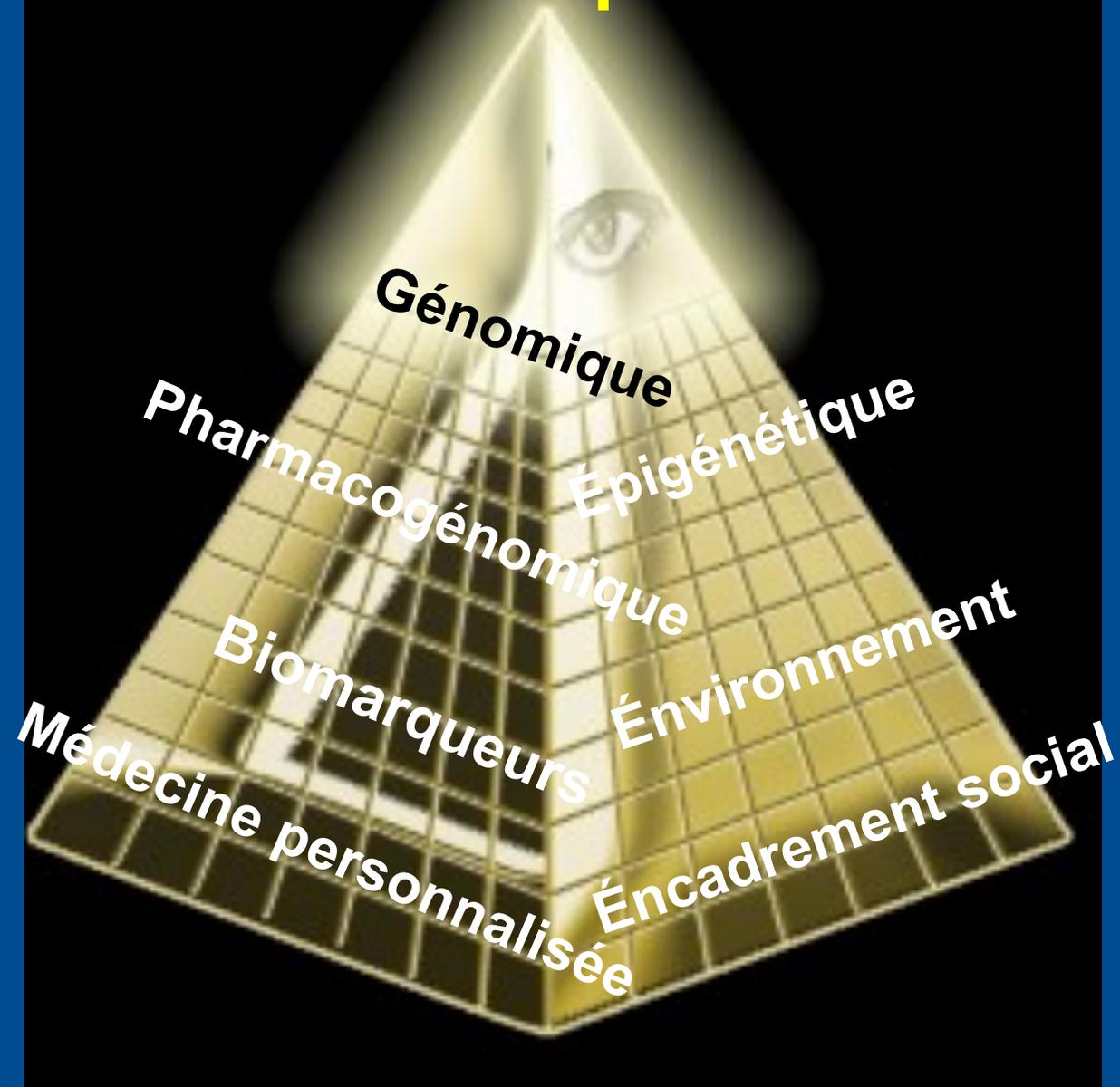
Progrès majeurs en oncologie

Des biomarqueurs prédictifs aux thérapies ciblées

Table 1 Predictive biomarkers and targeted therapies			
Biomarker	Cancer type	Drug	EMA approval
<i>BCR-ABL</i> translocation	Chronic myeloid or acute lymphoblastic leukaemia	Imatinib	2001
		Dasatinib	2006
		Nilotinib	2007
<i>KIT</i> and <i>PDGFRA</i> mutations	Gastrointestinal stromal tumours	Imatinib	2002
<i>HER2</i> amplification	Breast cancer	Trastuzumab	2000
		Lapatinib	2008
<i>HER2</i> amplification	Gastric cancer	Trastuzumab	2009
<i>KRAS</i> mutations	Colorectal cancer	Panitumumab	2007
		Cetuximab	2008
<i>EGFR</i> mutations	Non-small-cell lung cancer	Gefitinib	2009
		Erlotinib	2011
<i>ALK</i> translocation	Non-small-cell lung cancer	Crizotinib	Not yet approved*
<i>BRAF</i> V600 mutation	Melanoma	Vemurafenib	2012

*USA FDA approval obtained in 2011. Abbreviation: EMA, European Medicines Agency.

Soins de santé personnalisés



Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine

J André Knottnerus *Professor*

Geert Jan Dinant *Associate professor*

Future research methods must find ways of accommodating clinical reality, not ignoring it

BMJ VOLUME 315 1 NOVEMBER 1997

Relation between clinical practice and clinical research designs

<i>Clinical practice</i>	<i>Appropriate design for clinical research</i>
Exploration of hypotheses	Qualitative research
History taking	Case-control study
Diagnostic testing	Cross sectional study
Treatment experience	Randomised clinical trial
Individual trial and error	n of 1 trial
Following clinical course	Cohort study
Record keeping	Systematic registry based (computer supported) research
Individual peer review	Quality of care research/process evaluation

Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine

J André Knottnerus *Professor*

Geert Jan Dinant *Associate professor*

Future research methods must find ways of accommodating clinical reality, not ignoring it

BMJ VOLUME 315 1 NOVEMBER 1997

Thus, in seeking internally valid evidence that is externally valid for clinical practice, we need “medicine based” studies that include, not ignore, clinical reality and its inherent difficulties. Since no individual study can include full clinical reality, meta-analyses of various diagnostic and therapeutic studies including various relevant subgroups (such as elderly patients¹³ or those with comorbidity) are indispensable. To support

Complementing the Randomized Controlled Trial Evidence Base

Evolution Not Revolution

David Price

AnnalsATS Volume 11 Supplement 2 | February 2014

Observational studies and pragmatic trials can complement classical randomized controlled trials (RCTs) by providing data more relevant to the circumstances under which medicine is routinely practiced, thereby providing practical guidance for clinicians. The bearing of RCT findings on day-to-day practice can be weighted and the data more meaningfully interpreted by practicing clinicians if evidence is integrated from a variety of different study designs and methodologies. The advent of observational studies and pragmatic trials, often referred to as “real-life studies,” has met with a degree of cynicism, but their role and value is gaining widespread recognition and support among clinicians. This article discusses where the different approaches fit within a conceptual framework of evidence relevant to clinical practice, a step-change in the traditional view of medical evidence.

N°14 • MAI - JUIN 2013

SCIENCE & santé

Drépanocytose

• 30 ans de recherche

Cannabis

• Un avenir thérapeutique ?

Biopôle de Lyon

• Les clés d'une réussite

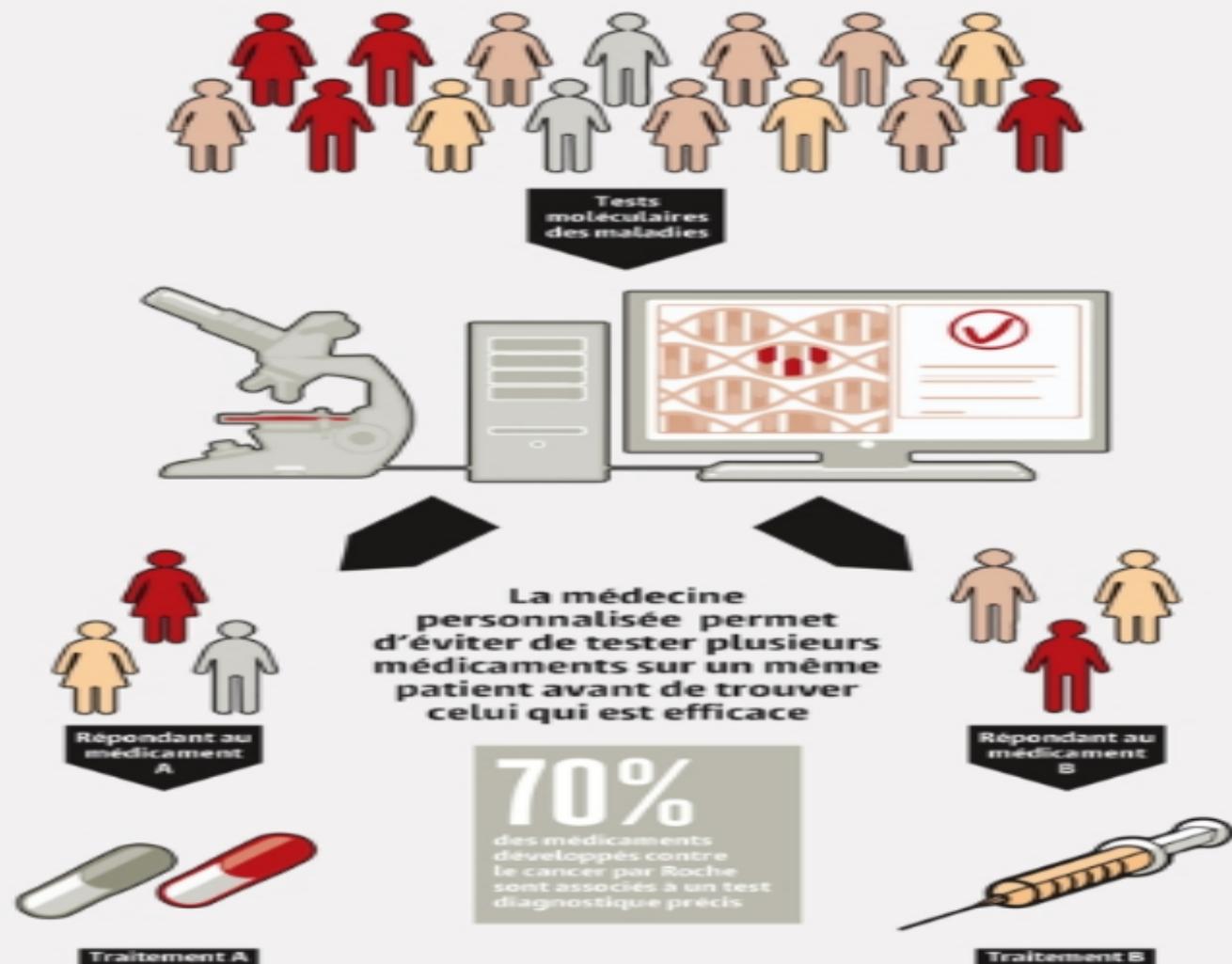
Le magazine de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale



MÉDECINE PERSONNALISÉE
**Les promesses
du sur-mesure**

Comment ça marche

Le profil génétique du patient et de sa tumeur déterminent le traitement à suivre



La majorité des thérapies contre le cancer à l'étude sont associées à un ou plusieurs tests génétiques développés en parallèle à l'élaboration finale de la substance active contenue dans le médicament. Le taux d'efficacité de la thérapie, ainsi adaptée au profil précis du patient et de sa tumeur, peut dépasser 70% et augmente fortement sa chance de survie suite à un cancer métastasé.

Source: Pfizer

EVIDENCE-BASED MEDICINE *versus* **EXPERIENCE-BASED MEDICINE**

Deux médecines complémentaires plutôt qu'antagonistes

L'expérience personnelle est essentielle quand il s'agit de

- formuler le problème de façon à poser les questions importantes auxquelles il faut trouver réponse dans la recherche documentaire**

- juger dans quelle mesure les données épidémiologiques disponibles (EBM) sont applicables à un problème individuel d'un patient**

c'est-à-dire aux étapes initiale et finale de l'EBM

Complementing the Randomized Controlled Trial Evidence Base

Evolution Not Revolution

David Price

AnnalsATS Volume 11 Supplement 2 | February 2014

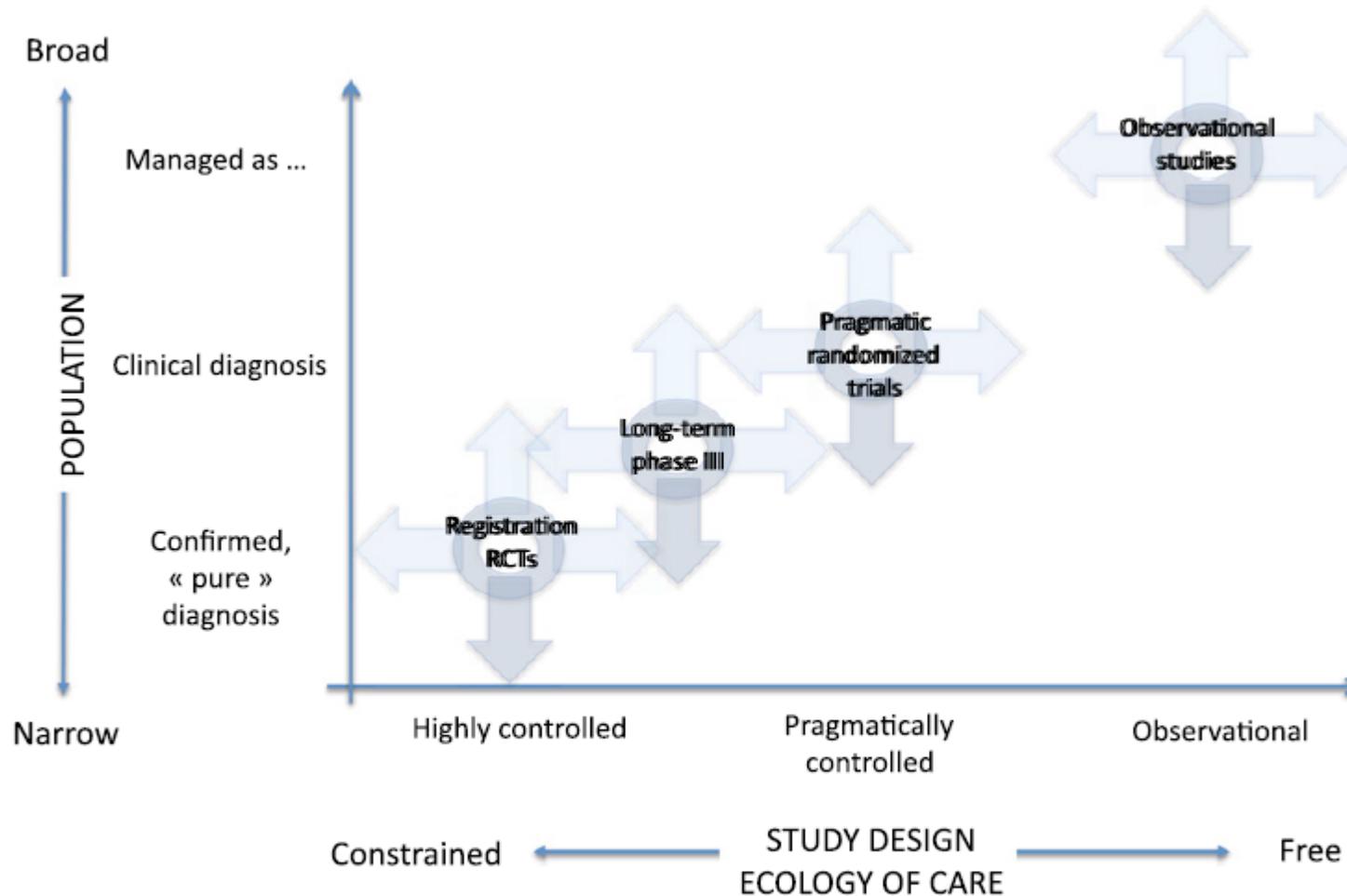


Figure 1. Integrated approach for positioning all studies within one overarching research framework defined in two dimensions related to how idealized versus real-life their design in terms of (1) ecology of care and (2) study population (34). Reprinted by permission from Reference 34.

***Déceler la ou les spécificité(s)
du patient en face de vous susceptible
d'orienter le choix thérapeutique***



Tableau 1 : Problèmes dans l'application aux individus de données probantes fondées sur des populations

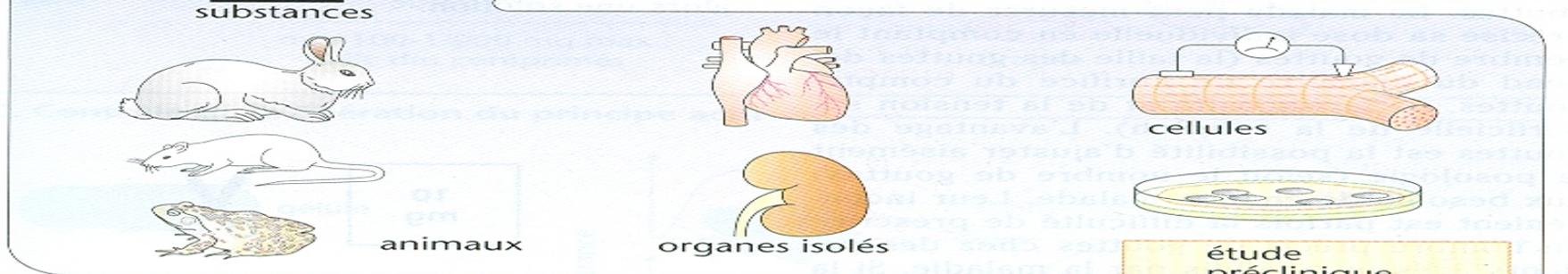
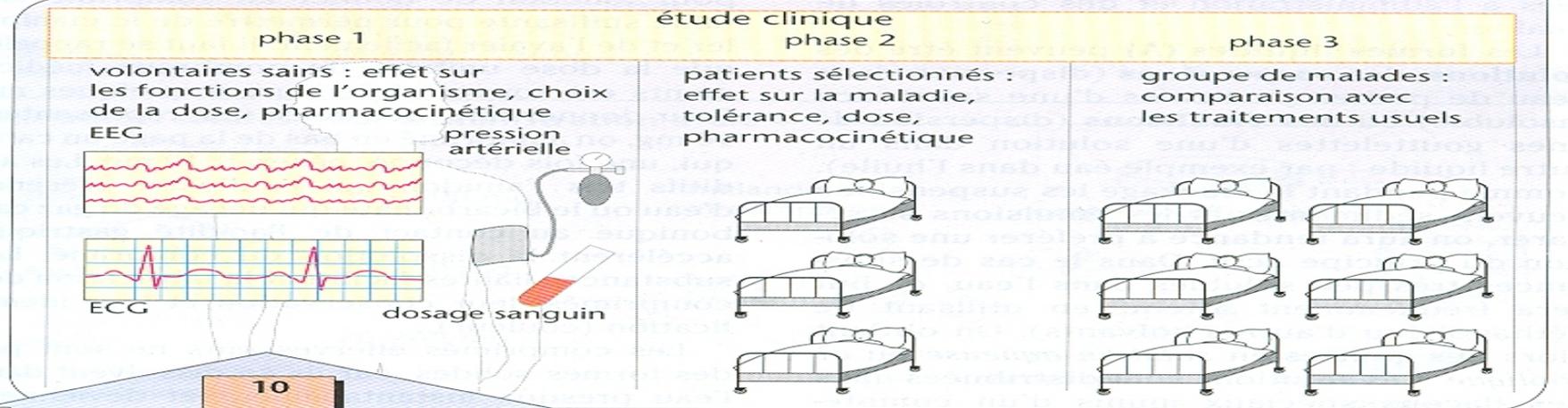
- Les essais clinique randomisés excluent souvent les patients présentant des comorbidités
- Les recommandations décrivent les éléments probants pour des maladies précises mais les patients ont souvent plusieurs maladies
- Les patients peuvent avoir des valeurs et des préférences différentes de celles du médecin et de celles des personnes qui ont créé les recommandations
- Les recommandations peuvent ne pas couvrir certains aspects des soins qui sont importants pour les patients
- Les recommandations peuvent faire des propositions, souvent seulement fondées sur des opinions d'experts, alors que les patients feraient un choix différent. Cela perpétue un déséquilibre du pouvoir entre les cliniciens et les patients
- Les risques, les bénéfices et les inconvénients des options possibles peuvent être vus sous un angle différent au niveau de la population et dans une perspective individuelle
- La prise de décision partagée n'est pas clairement intégrée dans la pratique médicale contemporaine

A. De la synthèse d'un produit à la mise sur le marché d'un médicament

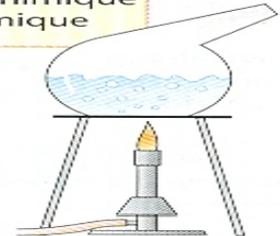


distribution générale, estimation à long terme du rapport risque/efficacité

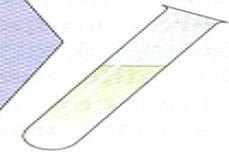
étude clinique phase 4



synthèse chimique ou biochimique



10 000 substances



étude préclinique étude physiologique, mode d'action, toxicologie

homogénat tissulaire



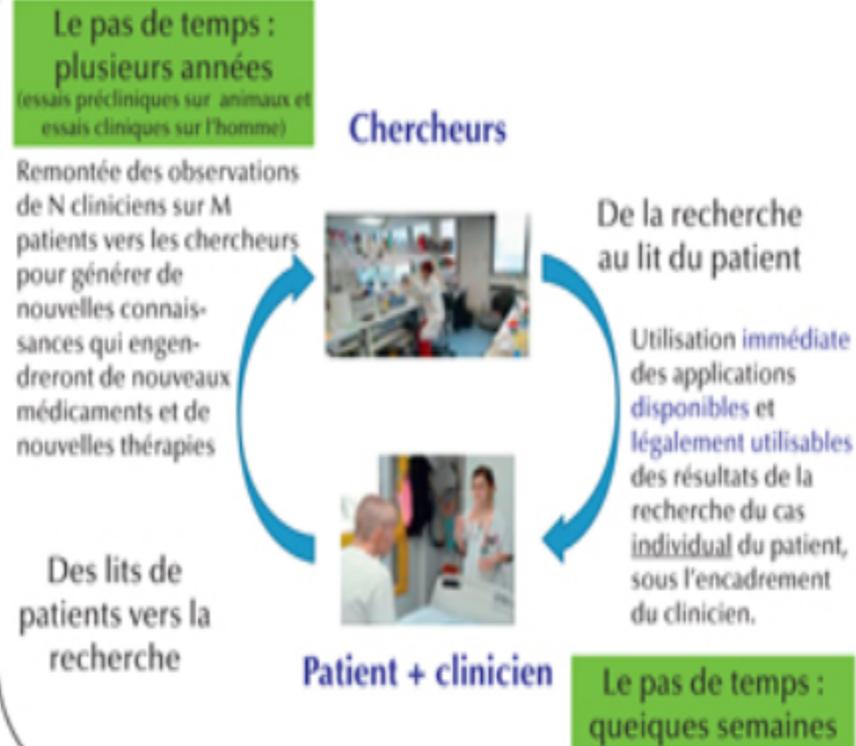
La médecine personnalisée : aboutissement d'une approche translationnelle

La Médecine personnalisée

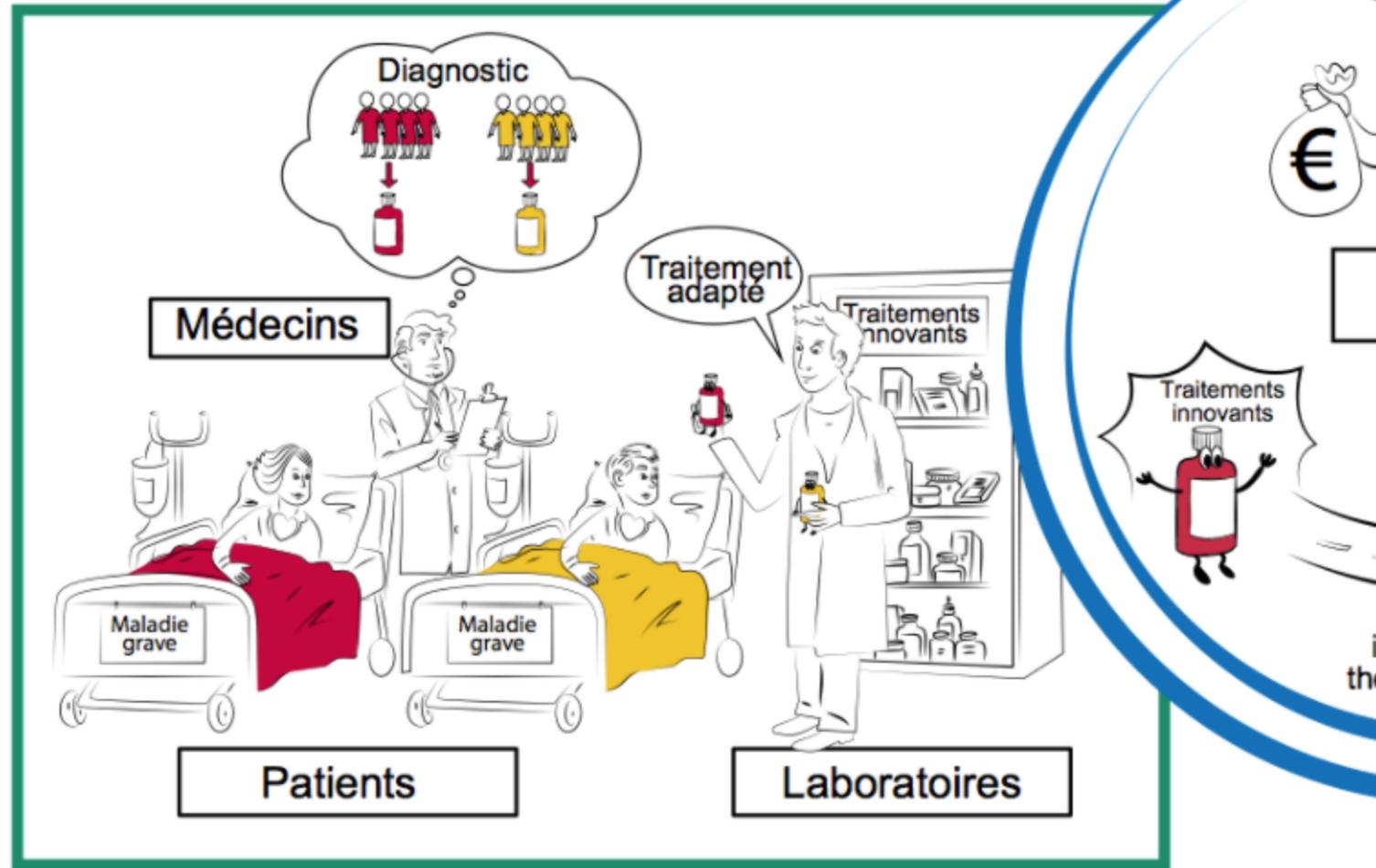
Faire bénéficier le médecin/clinicien, le plus rapidement possible, des retombées des avancées applicatives de la recherche pour qu'il les utilise chez ses patients à des fins

- ✓ de prévention des risques
- ✓ d'établissement de diagnostics sûrs et précis
- ✓ de thérapies adaptées pour chaque patient :
la bonne thérapie/molécule au bon patient, à la bonne dose au bon moment, par la bonne méthode de délivrance, sans effet secondaire.

La Médecine personnalisée



Médecine personnalisée





ELSEVIER

Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Invited Review

Precision medicine: The future in diabetes care?



André J. Scheen*

DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 117 (2016) 12–21

Division of Diabetes, Nutrition and Metabolic Disorders, Department of Medicine, CHU Liège, University of Liège, Liège, Belgium
Clinical Pharmacology Unit, CHU Liège, Center for Interdisciplinary Research on Medicines (CIRM), University of Liège, Liège, Belgium

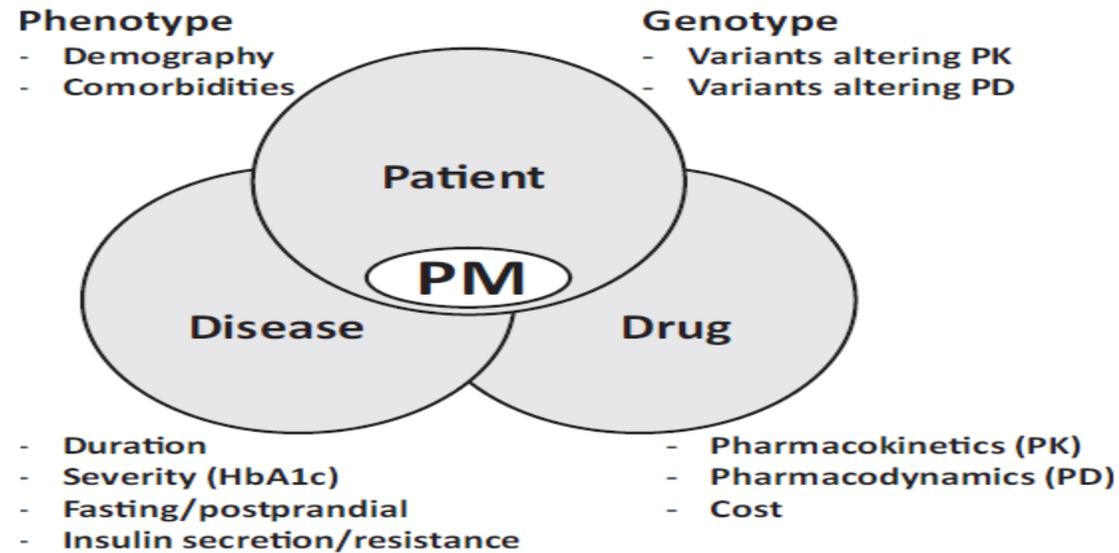
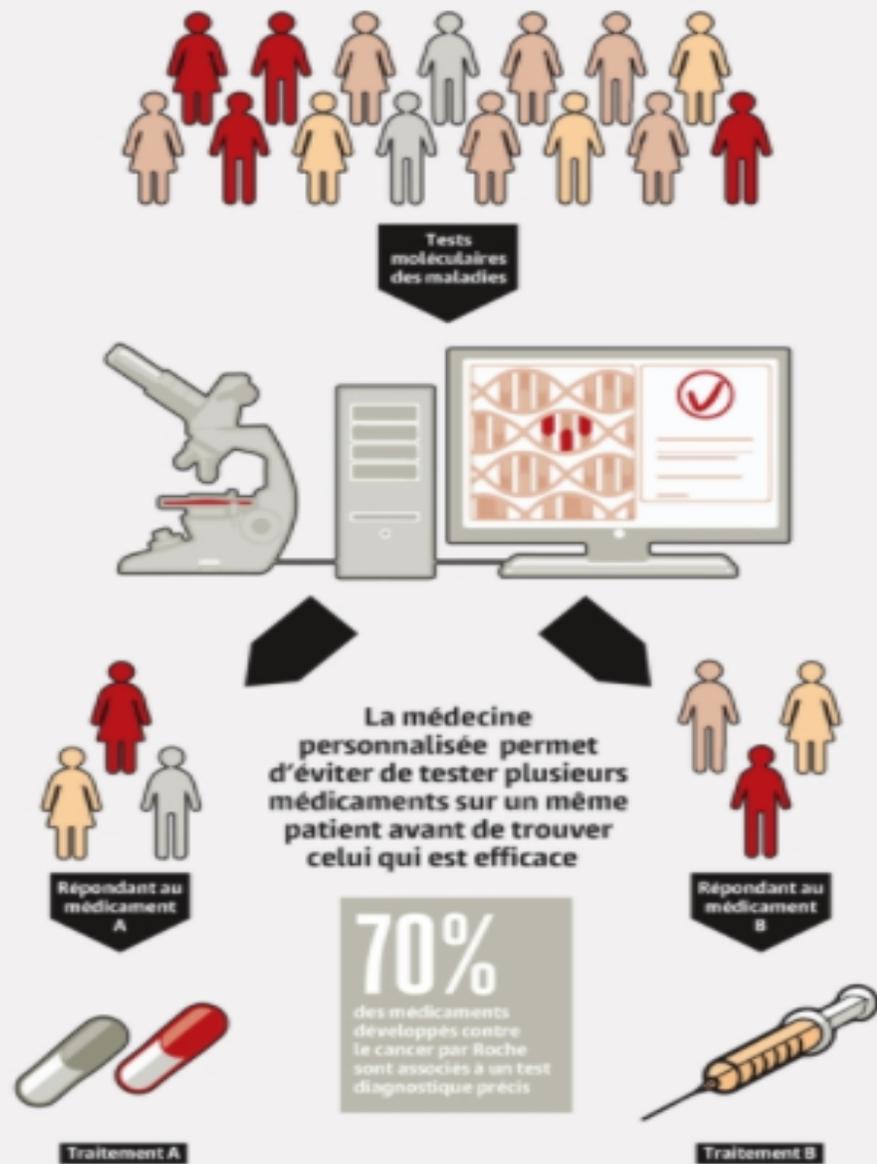


Fig. 1 – Personalized medicine or precision medicine (PM) for the management of type 2 diabetes: at the crossroad of patient, disease and drug characteristics.

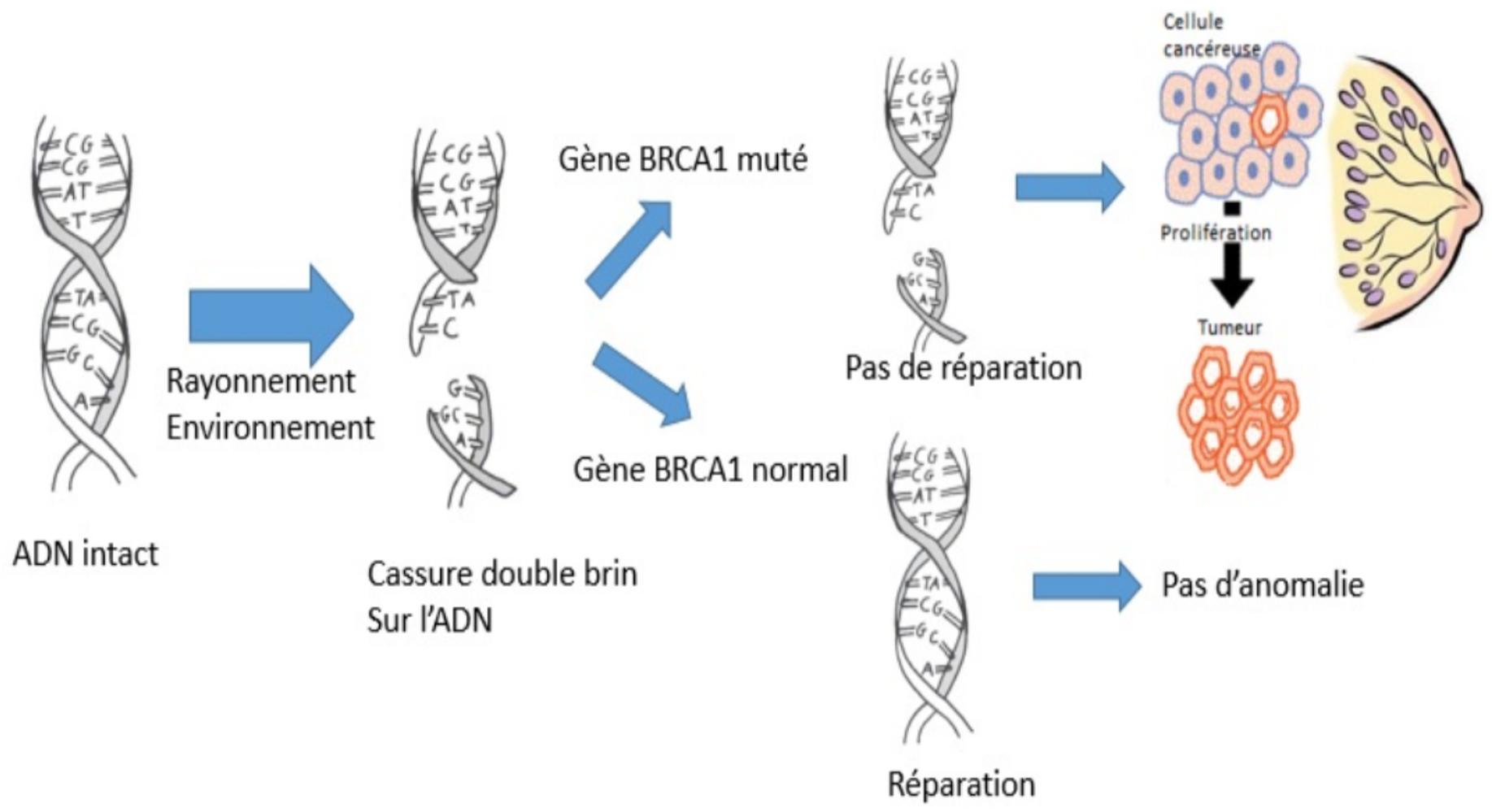
Comment ça marche

Le profil génétique du patient et de sa tumeur déterminent le traitement à suivre

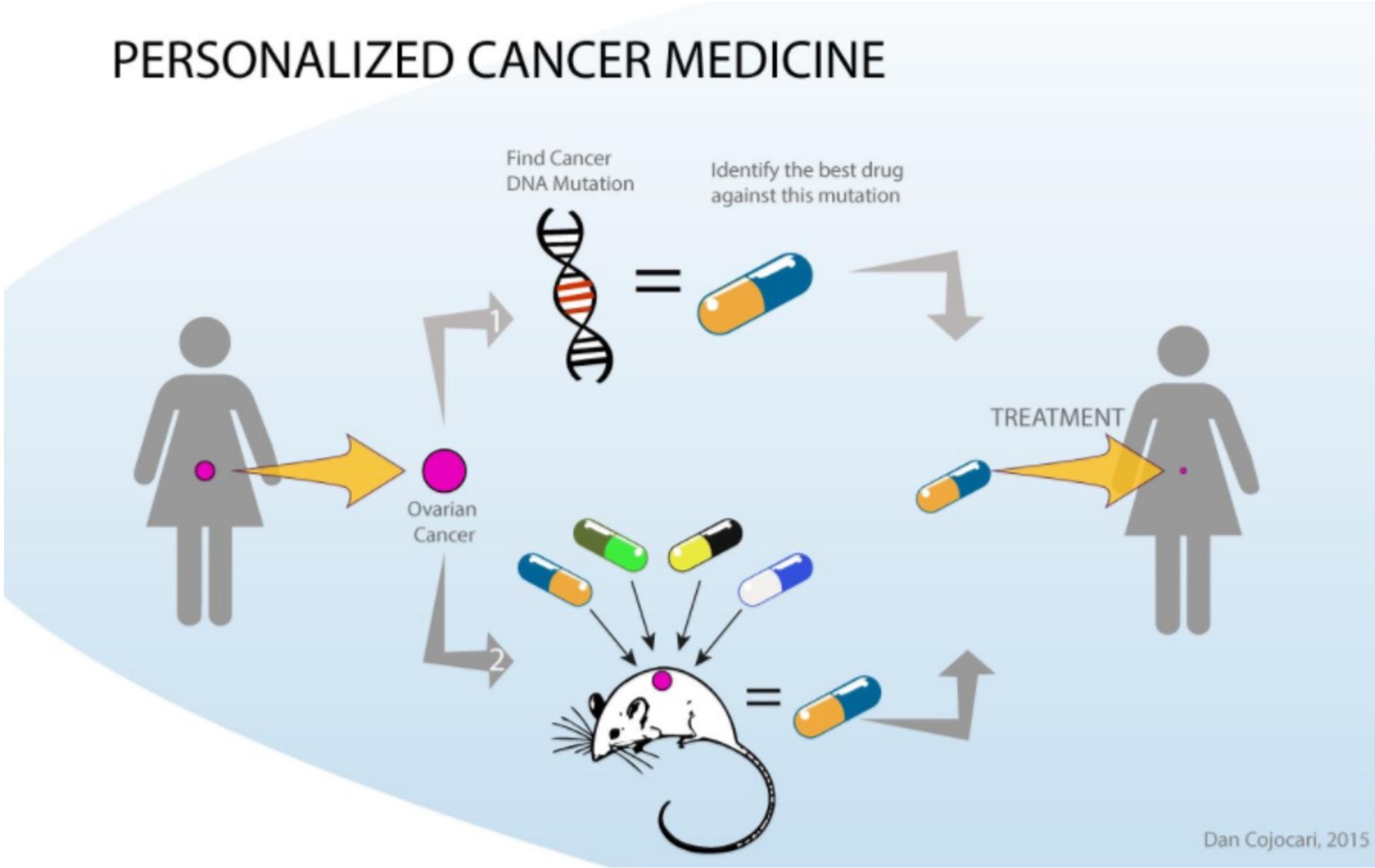


La majorité des thérapies contre le cancer à l'étude sont associées à un ou plusieurs tests génétiques développés en parallèle à l'élaboration finale de la substance active contenue dans le médicament. Le taux d'efficacité de la thérapie, ainsi adaptée au profil précis du patient et de sa tumeur, peut dépasser 70% et augmente fortement sa chance de survie suite à un cancer métastaté.

Source: Pfizer



PERSONALIZED CANCER MEDICINE



Thérapie ciblée et diagnostic moléculaire

La tumeur possède un génome original

L'identification d'altérations moléculaires dans les tumeurs permet de sélectionner des agents thérapeutiques

- ciblant spécifiquement ces altérations
- susceptibles d'exercer une meilleure activité

Exemples

Translocation BCR-ABL dans les LMC

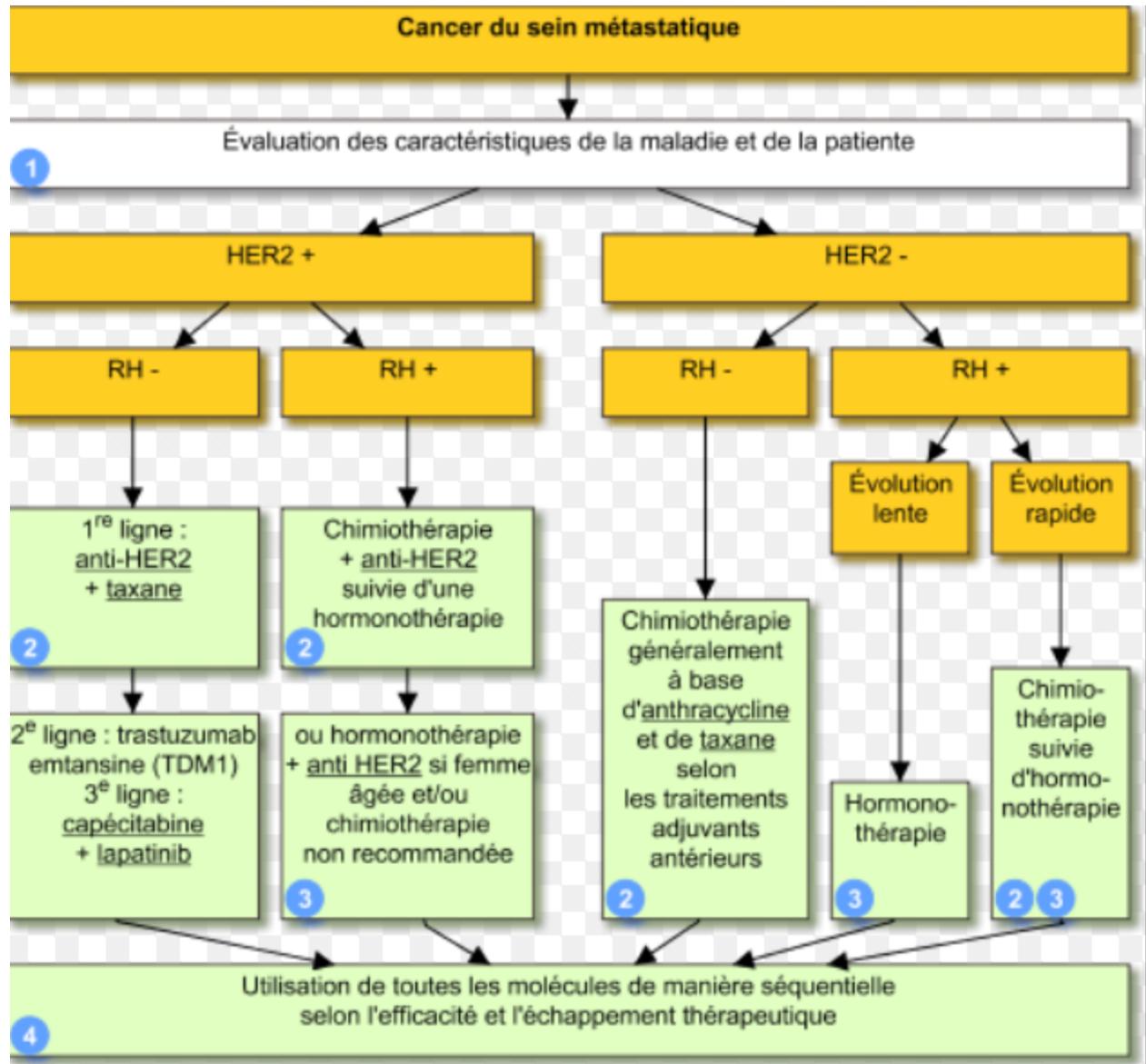
Mutations KIT dans les GIST

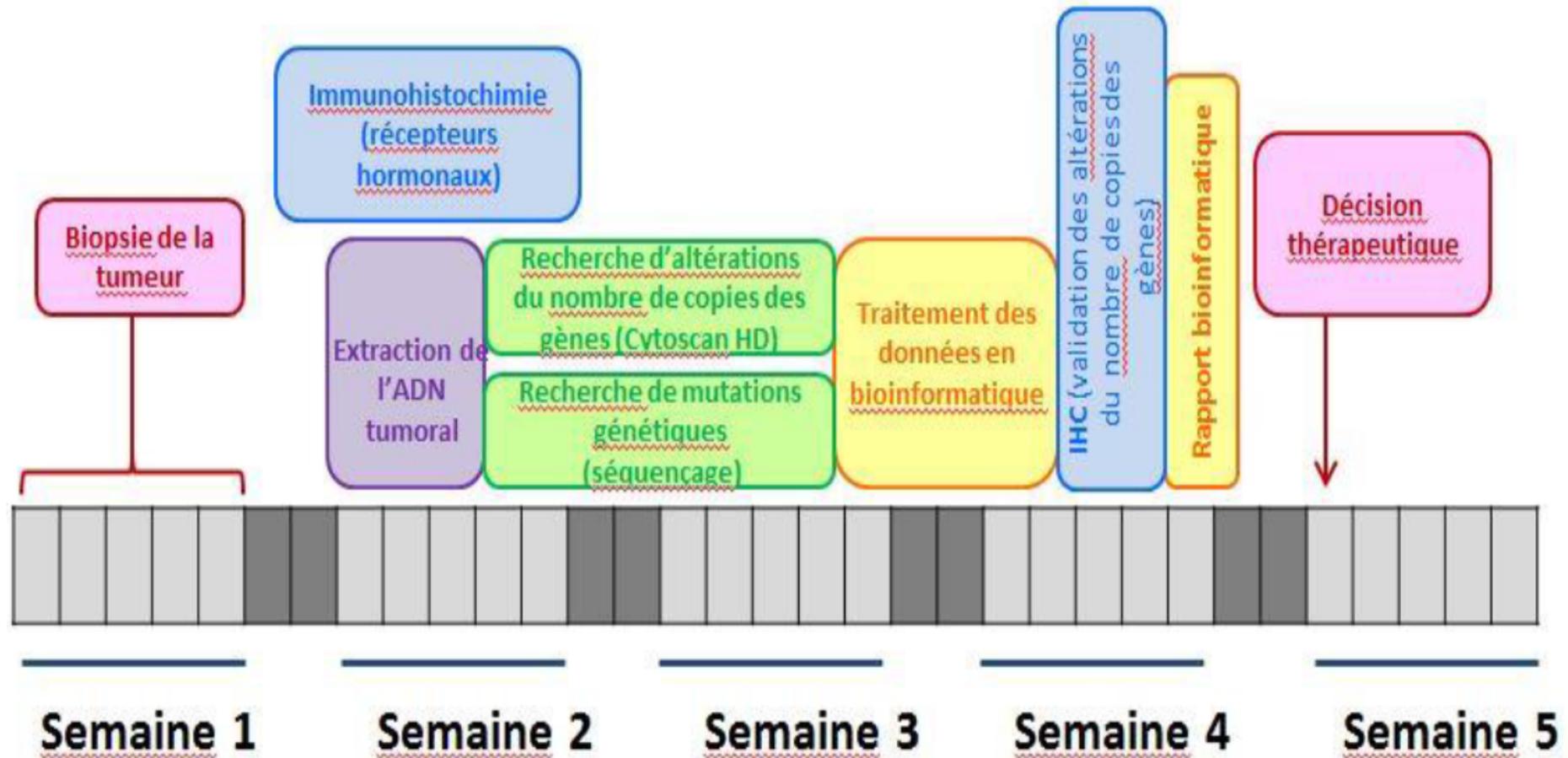
Amplification *HER2* dans les cancers du sein

Mutations *KRAS* dans cancers du côlon

Mutations *EGFR* dans les cancers du poumon

Mutation *BRAF* dans les mélanomes





EBM fondée sur les essais cliniques contrôlés randomisés avec suivi en double aveugle et une puissance statistique adéquate

Forces : permet d'éviter les principaux biais (erreurs systématiques)

- 1) Groupe contrôle : permet d'éliminer l'effet de l'histoire naturelle de la maladie ou l'effet « étude »**
- 2) Randomisation (au hasard) ou allocation aléatoire des traitements : permet d'éliminer le biais de sélection aboutissant à des groupes non comparables**
- 3) Double aveugle ou double insu : permet d'éviter le biais d'interprétation subjective, de la part du patient et de la part du médecin**
- 4) Puissance statistique : a priori calcul de l'effectif de patients à inclure dans l'essai de façon à pouvoir conclure avec un niveau de certitude suffisant ($p < 0.05$)**

The solution? **BIG DATA**

Some believe medicine can become more of a science, rather than practice, by relying on technology.



Current technology

+



Future smart devices

=



By combining the data from many current and future devices and technologies, healthcare providers can have a greater insight into medicine.



This technology could **generate thousands of data points** about a person's health, which could lead to *faster and cheaper correct diagnoses.*



As this field continues to progress, data capture and exploration will become increasingly accurate and comprehensive.



This will ultimately reduce costs, reduce physician workloads and improve patient care.



P4 MEDICINE™

PRÉDICTIVE
PRÉVENTIVE

PERSONNALISÉE
PARTICIPATIVE

