

## La médecine personnalisée dans les hôpitaux universitaires parisiens : état des lieux et perspectives

Gérard Yves Perret<sup>1</sup>, M.D., Pharm.D., Ph.D.

<sup>1</sup>Professeur émérite des universités, Faculté de Médecine, Unité INSERM 1125, Sorbonne Paris Cité, Université Paris 13, Paris, France

Reçu le 25 mai 2014; Accepté après révision le 10 juin 2014

### Résumé

**Objectif :** Évaluer la perception et les répercussions de la notion de médecine personnalisée dans différentes disciplines cliniques d'hôpitaux universitaires de Paris.

**Mise en contexte :** Le concept de médecine personnalisée qui fait suite à la révolution génomique suscite simultanément de grands espoirs et de nombreuses interrogations éthiques, conceptuelles, organisationnelles et économiques.

**Résultats :** L'oncologie et l'hématologie sont les deux disciplines les plus avancées dans ce domaine, suivies de la cardiologie, de l'hépatologie et de la diabétologie. Une recherche par mots clés dans une base de données scientifiques quantifiant les occurrences liant la médecine personnalisée à des descripteurs des différentes disciplines confirme ce classement sur le plan de la littérature scientifique.

**Discussion :** La discussion est mise à profit pour recenser les facteurs qui président au développement de la médecine personnalisée.

**Conclusion :** Les professionnels des hôpitaux de Paris sont dans une situation d'expectative vis-à-vis de la médecine personnalisée. Les disciplines pionnières sont celles auxquelles on peut logiquement s'attendre (cancérologie essentiellement). Les hôpitaux universitaires parisiens ne se démarquent pas de la majorité des institutions hospitalières universitaires.

**Mots clés :** Médecine génomique, médecine personnalisée, médecine prédictive, pharmacogénomique, santé publique

### Introduction

La coalition de la médecine personnalisée indique que celle-ci a pour objectif l'ajustement des traitements et de la prise en charge des patients aux caractéristiques individuelles de chacun d'entre eux<sup>1</sup>. Cela ne signifie pas littéralement la création de médicaments ou de dispositifs médicaux qui seraient uniques à chaque patient, mais plutôt la possibilité de classer les individus en sous-populations qui diffèrent par leur prédisposition à une maladie ou par leur réponse à un traitement spécifique. Les interventions préventives ou thérapeutiques peuvent alors se concentrer sur ceux qui en bénéficieront, ce qui permet de soustraire aux effets indésirables ceux qui n'en auraient pas subi et de réduire les dépenses en conséquence.

À première vue, on ne saisit pas très bien la différence avec les objectifs de la médecine définis dès Hippocrate, puisque la pratique clinique a toujours privilégié le dialogue singulier : il est bien plus important de savoir quelle personne a une maladie plutôt que quelle maladie a la personne<sup>2</sup>.

Toujours sur le plan historique, l'objectif et la pratique de l'homéopathie en Occident ou des médecines traditionnelles de l'Extrême-Orient ont toujours cherché à considérer le

patient comme une entité unique, en équilibre avec son environnement. La médecine occidentale a semblé s'éloigner de cette approche à la suite de l'introduction des sciences expérimentales dans son corpus et de la nécessité corollaire de ne considérer que des ensembles statistiquement significatifs dont l'objectif était précisément d'annuler cette variabilité interindividuelle. L'introduction récente de la dimension génétique, et donc de la prise en compte du caractère unique du génome de chaque patient, est à l'origine d'un mouvement de retour vers ces conceptions traditionnelles, plus holistiques et contextuelles<sup>3,4</sup>.

Pour définir la médecine personnalisée du début du XXI<sup>e</sup> siècle, il faut donc prendre en compte l'apport de la médecine génomique et de ses efforts pour mettre en évidence les relations complexes entre génotype et phénotype, et découvrir des biomarqueurs moléculaires pronostiques et prédictifs sur lesquels appuyer la personnalisation des démarches diagnostiques et des traitements<sup>5,6</sup>. Une définition plus simple et plus restreinte de la médecine personnalisée serait donc l'évaluation du pronostic et l'adaptation individuelle de la thérapeutique en fonction du génotype<sup>7</sup>. La thérapeutique personnalisée détermine ainsi, en fonction du génotype, quel médicament administrer, à quelle dose, à quel moment et à quel patient<sup>8</sup>. Ces nouvelles approches

auront pour conséquence l'apparition d'une médecine plus centrée sur le patient que sur la maladie, qui renoue avec les principes hippocratiques<sup>3</sup>. Malgré tout, plutôt qu'à une individualisation absolue, telle qu'elle est pratiquée en homéopathie, il est plus vraisemblable qu'on assistera à une fragmentation extrême des cadres nosologiques des grandes maladies dont les effectifs, à l'échelon de la planète, pourraient passer de plusieurs millions à quelques milliers, pour aboutir au paradoxe que toutes les maladies deviendront des maladies rares et pourront bénéficier de leur statut<sup>9</sup>.

Cette évolution, si elle se confirme, ne sera pas sans avoir des conséquences importantes sur les pratiques et les structures de santé y compris, et peut-être surtout, sur le plan hospitalier. Une enquête a été menée au cours de l'année 2010 dans le but de mesurer la perception de ces enjeux par différentes disciplines médicales d'hôpitaux universitaires de Paris.

L'objectif du projet était donc d'évaluer la perception de la notion de médecine personnalisée qu'ont les différentes disciplines cliniques d'hôpitaux universitaires de Paris (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, AP-HP) et ses répercussions sur ces mêmes disciplines et de comparer les enjeux liés à la médecine personnalisée avec ceux auxquels font face les autres acteurs de santé : industries de santé, structures de santé publique, organismes payeurs et universités.

## Méthode

Une entrevue a été sollicitée auprès des présidents de la Collégiale des disciplines médicales de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. La demande comportait l'envoi d'un éditorial paru dans le *New England Journal of Medicine* définissant la médecine personnalisée<sup>7</sup>. Si un responsable de discipline était indisponible, on suggérait de communiquer le nom d'un collègue intéressé par le sujet. En l'absence de réponse de certaines disciplines, il a fallu s'adresser à un collègue de l'hôpital Avicenne, lieu d'exercice professionnel de l'auteur. Enfin, dans un cas (diabétologie), l'échange s'est fait par courrier électronique. À l'issue de l'entrevue, le répondant était invité à remplir un court questionnaire comportant six items à classer par ordre d'importance de un à six (un étant le plus important et six le moins important). Les six items étaient les suivants :

- A. Prédiction de la réponse aux thérapeutiques
- B. Évaluation des facteurs de risque
- C. Prescription rationnelle des modifications du style de vie
- D. Amélioration de l'efficacité des essais cliniques
- E. Amélioration de l'efficacité de la démarche diagnostique
- F. Diminution de la durée des hospitalisations

Chaque entrevue a fait l'objet d'un bref résumé, et le recueil des résumés est disponible en annexe. Le texte de ces résumés a été transmis aux interviewés pour qu'ils le valident. Au cours de l'entrevue, on a tenté d'évaluer, d'une part, la perception du concept de médecine personnalisée et l'intérêt qu'il suscitait (degré de sensibilisation) et, d'autre part, les retombées actuelles de l'utilisation de biomarqueurs issus de la médecine génomique dans la prise en charge

et le suivi des patients (degré d'avancement). Les degrés ont été semi-quantifiés de 0 à +++ pour traduire le degré de sensibilisation du répondant à la thématique et l'état d'avancement de sa discipline dans la pratique des concepts et méthodes de la médecine personnalisée. Exception faite de l'hématologie, la cancérologie d'organes spécifiques dans chaque discipline était exclue du champ de l'entretien. Afin de corroborer ces informations locales, on a procédé, en avril 2011, à une interrogation sur Internet de la base de données *Web of Science* en croisant le mot clé « *personalized* » et un mot clé décrivant la discipline. Plusieurs possibilités pour ce dernier mot clé ont été explorées : nom de la discipline, de l'organe d'intérêt ou l'adjectif qualifiant la discipline. Le nombre d'occurrences maximum a été recueilli.

## Résultats

Les réponses aux six items (tableau I) diffèrent sensiblement d'une discipline à l'autre. Globalement, la majorité des disciplines (cancérologie, cardiologie, hématologie, hépatologie, médecine interne, rhumatologie, pneumologie) place en tête la prédictivité de la réponse aux thérapeutiques. Les exceptions sont la néphrologie, la neurologie, la dermatologie, l'infectiologie (deuxième position) et la psychiatrie (troisième position). En deuxième position, on trouve la personnalisation de la démarche diagnostique (médecine interne, rhumatologie, cardiologie). Les exceptions sont la psychiatrie, la neurologie, la dermatologie et la néphrologie qui placent cet item en tête, et la cancérologie, la pneumologie, l'infectiologie, l'hépatologie et l'hématologie qui lui ont donné une position supérieure ou égale à trois. La distribution des réponses pour les autres items est plus dispersée sauf pour la durée des hospitalisations qui est classée en dernier ou en avant-dernier par toutes les disciplines sauf la médecine interne (quatrième position). L'évaluation des facteurs de risque est placée en tête par l'infectiologie et en seconde position par la psychiatrie, la cancérologie et l'hépatologie. L'intérêt pour l'évaluation des effets de la modification des styles de vie n'est privilégié que par la pneumologie (deuxième position) et la médecine interne (troisième position). L'amélioration de l'efficacité des essais cliniques ne suscite l'intérêt que de l'hématologie (deuxième position), de la cancérologie et de la dermatologie (troisième position).

En ce qui concerne les degrés de sensibilisation et d'avancement de la notion de médecine personnalisée (tableau II), la cancérologie et l'hématologie (dont l'oncohématologie) arrivent, sans surprise, en tête pour ces deux aspects et sont suivis de près par la cardiologie et la diabétologie. En cinquième position, on trouve l'hépatologie. La psychiatrie et la neurologie viennent ensuite et sont caractérisées par une grande sensibilisation aux biomarqueurs, bien que leur utilisation à des fins de personnalisation soit encore assez faible. Les autres disciplines (rhumatologie, néphrologie, médecine interne, dermatologie, pneumologie et gériatrie) ont en commun un degré de sensibilisation modéré et une quasi-absence de biomarqueurs permettant de prédire le succès d'une thérapeutique ou l'évolution de la maladie à l'échelon individuel.

De manière intéressante, l'interrogation de *Web of Science* (tableau III) corrobore à peu près ce classement. La

**Tableau I.** Résultats du questionnaire par discipline : classement par ordre d'importance de un à six (un étant le plus important et six le moins important)

| Discipline clinique | Notions soumises au sondage* |          |          |          |          |          |
|---------------------|------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                     | Notion A                     | Notion B | Notion C | Notion D | Notion E | Notion F |
| Néphrologie         | 2                            | 3        | 5        | 4        | 1        | 6        |
| Cancérologie        | 1                            | 2        | 4        | 3        | 5        | 6        |
| Hématologie         | 1                            | 4        | 6        | 2        | 3        | 5        |
| Neurologie          | 2                            | 3        | 6        | 4        | 1        | 5        |
| Hépatologie         | 1                            | 2        | 5        | 4        | 3        | 6        |
| Médecine interne    | 1                            | 5        | 3        | 6        | 2        | 4        |
| Rhumatologie        | 1                            | 3        | 4        | 5        | 2        | 6        |
| Dermatologie        | 2                            | 4        | 5        | 3        | 1        | 6        |
| Pneumologie         | 1                            | 3        | 2        | 5        | 4        | 6        |
| Infectiologie       | 2                            | 1        | 4        | 5        | 3        | 6        |
| Psychiatrie         | 3                            | 2        | 4        | 6        | 1        | 5        |
| Cardiologie         | 1                            | 3        | 4        | 5        | 2        | 6        |
| Sommes des rangs    | 18                           | 35       | 52       | 52       | 28       | 67       |

\*Notions soumises au sondage : A : Prédiction de la réponse aux thérapeutiques; B : Évaluation des facteurs de risque; C : Prescription rationnelle des modifications de style de vie; D : Amélioration de l'efficacité des essais cliniques; E : Amélioration de l'efficacité de la démarche diagnostique; F : diminution de la durée des hospitalisations

cancérologie, la diabétologie et la cardiologie viennent en premier dans les deux cas. On note toutefois quelques discordances pour les autres disciplines en fonction des combinaisons de mots clés utilisées. Ainsi, on trouve en quatrième position soit l'hématologie, soit la médecine interne (maladies auto-immunes, systémiques ou dysimmunitaires). La neurologie est classée en onzième ou en cinquième position selon le critère utilisé. De même, la pneumologie passe du dixième au troisième rang selon le mot clé utilisé.

On peut malgré tout en conclure que, dans l'ensemble, l'opinion des interviewés est en accord avec les données de la littérature internationale.

## Discussion

Au-delà de l'aspect strictement hospitalier, la plupart des répondants ont étendu leurs propos à l'analyse de l'impact sur tous les domaines de la santé.

### Impact sur la pratique et l'organisation des soins

C'est bien entendu le point sur lequel les répondants se sont le plus interrogés sans pouvoir donner de réponse claire. La révolution génomique laisse entrevoir pour la prochaine décennie le développement d'une médecine personnalisée fondée sur l'utilisation systématique de biomarqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux thérapeutiques. Actuellement, on estime qu'au moins 50 % des patients souffrant de maladies chroniques ne répondent pas aux thérapeutiques administrées<sup>10</sup>. De même, on estime que 30 % des patients sont traités pour des maladies qu'ils n'ont pas<sup>10</sup>.

La pratique médicale actuelle s'inspire encore beaucoup des principes de la méthode anatomo-clinique définis au XIX<sup>e</sup> siècle et se fonde donc avant tout sur la recherche des points communs entre les différents patients caractérisant une entité nosologique pour en déduire un traitement lui aussi commun

**Tableau II.** Répercussions de la médecine personnalisée sur les différentes disciplines cliniques

| Discipline clinique | Sensibilisation | Avancement |
|---------------------|-----------------|------------|
| Cancérologie        | +++             | +++        |
| Hématologie         | +++             | +++        |
| Cardiologie         | +++             | ++         |
| Diabétologie        | +++             | ++         |
| Hépatologie         | ++              | ++         |
| Psychiatrie         | ++              | +          |
| Neurologie          | ++              | +          |
| Rhumatologie        | ++              | 0          |
| Néphrologie         | +               | 0          |
| Médecine interne    | +               | 0          |
| Dermatologie        | +               | 0          |
| Gériatrie           | +               | 0          |

+++ : très important; ++ : important; + : notable; 0 : nul

et validé par les données des essais cliniques pratiqués sur des cohortes numériquement importantes (*evidence-based medicine* : médecine fondée sur les preuves). La médecine personnalisée, quant à elle, insiste sur les différences entre les patients. Elle devrait conduire à une nouvelle médecine moins réactive et plus proactive dite P4 (pour personnalisée, prédictive, préventive et participative) ou même P5 (en ajoutant la psychologie). Cette différence fondamentale devrait conduire à des modifications des pratiques cliniques, même s'il est encore trop tôt pour voir quelle sera leur direction<sup>3,11</sup>. On peut malgré tout spéculer sur le fait que l'éclatement nosologique, l'accroissement exponentiel des données sur le patient et la multitude des thérapies ciblées spécifiques renforceront encore plus qu'aujourd'hui la personnalisation de la relation soignant-soigné. Les structures de soins devront donc être organisées autour de l'accueil du patient et

**Tableau III.** Recherche bibliographique (Web of Science, avril 2011) : nombre d'occurrences

| Mots clés (Personalized AND)     | Nombre d'occurrences |
|----------------------------------|----------------------|
| Cancer, neoplastic, solid tumors | 1 576                |
| Diabetes, metabolic diseases     | 500                  |
| Blood, hematological, hematology | 366                  |
| Cardiovascular, heart, vascular  | 247                  |
| Liver, hepatic, hepatology       | 115                  |
| Psychiatry, mental               | 53                   |
| Internal medicine, autoimmune    | 33                   |
| Lung, pulmonary, pneumology      | 33                   |
| Neurological, neurology          | 13                   |
| Kidney, renal, nephrology        | 9                    |
| Skin, dermatology                | 8                    |

de la relation médecin-patient de manière assez indépendante des disciplines médicales classiques, plutôt qu'en fonction des contraintes liées aux méthodes d'exploration d'une pathologie d'organe, comme c'est le cas actuellement<sup>2</sup>. Il est envisageable également qu'à moyen terme, des éléments génétiques soient incorporés dans des algorithmes et des arbres de décision. Paradoxalement, cette médecine très formatée pourra être exercée par des professionnels de santé de niveau intermédiaire (de type praticiens cliniques ou infirmières cliniques). Les médecins, moins nombreux, se concentreront sur les fonctions de coordination, de formation et de conception. Cette évolution aura des répercussions importantes sur le coût et l'organisation des soins. Sur le plan hospitalier, on pourrait assister à un mouvement de déconcentration des structures au profit de petites unités ultraspécialisées.

Le secteur qui subira probablement la plus importante réorganisation est celui des plateaux techniques, particulièrement la biologie<sup>12</sup>. En effet, les nouvelles données, décrites précédemment, jointes à une automatisation et miniaturisation extrêmes des techniques, amèneront le clinicien à pratiquer lui-même un certain nombre d'examen au lit du patient. La biologie délocalisée deviendra donc prépondérante, et les laboratoires centraux auront une activité en grande partie limitée à la réalisation de bilans de masse. Il est possible également qu'il faille envisager de centraliser la réalisation des biomarqueurs ayant fait la preuve de leur utilité clinique afin de bénéficier d'économies d'échelle et de permettre une interprétation des résultats par des spécialistes ayant accès à des bases de données continuellement actualisées. La recherche de nouveaux biomarqueurs et leur validation analytique et clinique (corrélation clinique validée sur des cohortes indépendantes) continueront à se faire dans les laboratoires avec une thématique de recherche translationnelle spécialisée. L'accès au dossier électronique du patient devra être couplé à une liaison avec des bases de données ou des sites spécialisés permettant l'interprétation et la synthèse de cette multitude de données individuelles<sup>13</sup>. Ces dossiers électroniques devront être compatibles avec le recours à des algorithmes décisionnels utilisant les données du dossier<sup>14</sup>. Ils devront également tenir compte d'une probable évolution vers la

création par les patients eux-mêmes de dossiers médicaux personnels, tels que Google<sup>MD</sup> et Microsoft<sup>MD</sup> envisagent de développer. Il est possible également que la médecine personnalisée se développe en parallèle avec la télémédecine et la médecine connectée<sup>15,16</sup>.

### Impact sur les industries de santé et la conduite des essais thérapeutiques

Les différents répondants ont souvent signalé la pauvreté de l'offre en biomarqueurs validés, dont l'utilité clinique a été démontrée. La nécessité de disposer précocement de biomarqueurs prédictifs avant la mise sur le marché des nouveaux médicaments ciblés, dans le cadre des essais thérapeutiques, est maintenant admise par la plupart des entreprises pharmaceutiques<sup>17</sup>. Il est clair que la mise à disposition pour les industriels du médicament de tels biomarqueurs permettra un déroulement plus rapide des essais, une plus grande chance de garantir leur succès et un nombre moindre de volontaires<sup>18</sup>. Le développement de ces biomarqueurs prédictifs, dits biomarqueurs compagnons, tendra à se faire précocement et en cohérence avec le cycle de développement du médicament.

Il faut noter que la durée du cycle de développement d'un médicament et d'un agent diagnostique diffère notablement (respectivement dix ans *vs* trois ans). Or cette différence n'a pas d'incidence sur l'utilisation des biomarqueurs compagnons dans les essais cliniques et après la commercialisation du médicament. Il se peut donc que le biomarqueur initial élaboré lors de la phase préclinique et utilisé pour sélectionner les volontaires de l'essai ne soit plus optimal lors de la commercialisation du médicament, en raison de l'émergence de nouveaux tests plus performants réalisés pendant la durée de la phase clinique.

Malgré tout, il est probable que ces facteurs se conjuguent pour faire diminuer considérablement le coût des essais cliniques. On estime que l'introduction systématique des technologies génomiques à toutes les étapes du développement d'un médicament pourrait réduire l'investissement de 300 millions de dollars US et la durée du cycle de développement de deux ans<sup>17</sup>. Pour cela, il faut, entre autres, introduire l'utilisation de biomarqueurs compagnons dès les premières phases du développement clinique, voire préclinique, du médicament. Le codéveloppement d'un biomarqueur compagnon et sa commercialisation simultanée font l'objet d'une nouvelle technique de développement appelée la théranostique. Elle suppose une étroite concertation entre l'industrie pharmaceutique et celle du diagnostic biologique, qui se sont largement ignorées jusqu'à peu. D'un autre point de vue, certains industriels craignent que la fragmentation des cadres nosologiques ne conduise à une généralisation des niches de développement des médicaments avec des marchés trop petits pour assurer un retour sur l'investissement. À cet argument, on peut opposer que la détection précoce des maladies à un stade présymptomatique conduira à une généralisation de la chimioprévention et donc à un marché plus large qu'aujourd'hui<sup>15</sup>.

Une autre conséquence intéressante est la possibilité de renaissance d'anciennes molécules abandonnées pour leurs effets indésirables ou leur manque d'efficacité dans la population générale. Une meilleure sélection sur la base de critères de

prédictivité, d'efficacité et d'innocuité pourrait leur redonner une seconde jeunesse, à un faible coût de développement<sup>19</sup>.

Enfin, la méthodologie des essais cliniques destinés à valider des thérapeutiques ou des diagnostics personnalisés devra être modifiée pour tenir compte des caractéristiques nouvelles de cette approche<sup>20</sup>. Actuellement, les essais ont pour objectif de valider l'intérêt comparatif d'une intervention en mesurant la variation d'un nombre très réduit de paramètres (idéalement un seul) chez un très grand nombre de sujets inclus dans l'essai, ce qui conditionne la sensibilité et la puissance de l'essai. Les outils statistiques utilisés se fondent sur la nature de la distribution du paramètre dans la population et testent une hypothèse nulle (d'équivalence entre les populations) qu'ils acceptent ou rejettent. Les conclusions de l'essai ne sont extrapolables qu'aux patients qui partagent les mêmes caractéristiques que les volontaires inclus et ne tiennent donc pas compte de leur diversité<sup>21</sup>. Ces essais sont dits grand « n », petit « p »,  $n$  étant le nombre de sujets et  $p$  le nombre de paramètres mesurés. Dans le cas des essais applicables à l'évaluation de la médecine personnalisée, en particulier ceux qui vont utiliser des biomarqueurs composites de nature génomique, tels que des profils d'expression (approche « omique » : transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc.), on est dans une situation à petit  $n$ , grand  $p$ , dont l'analyse statistique et la généralisation des résultats requièrent des outils radicalement différents des précédents, de nature algorithmique ou non linéaire et utilisant pour la plupart les méthodes de l'intelligence artificielle (*machine learning*, réseaux neuronaux, modèles stochastiques, etc.)<sup>22,23</sup>. Le recours à un plan expérimental n'incluant qu'un seul patient soumis de manière itérative et aléatoire à l'intervention (*N-of-1 clinical trial*) est également possible<sup>24</sup>.

### **Impact sur la santé publique et sur l'économie de la santé**

Les répondants les plus sceptiques sur l'avenir de la médecine personnalisée ont souvent invoqué les coûts économiques associés à son développement, en prenant l'exemple des thérapies ciblées en oncologie. Les nouvelles thérapies ciblées, qu'elles soient issues des biotechnologies ou de la chimie organique classique, ont pour objectif, avec un certain succès, d'améliorer l'efficacité en ciblant un mécanisme spécifique de la maladie, mais leur coût croissant va contraindre les organismes payeurs à s'assurer de l'efficacité réelle, sur le plan individuel, des thérapeutiques prescrites. Cela souligne la nécessité de disposer de biomarqueurs permettant de classer les patients en répondeurs et non-répondeurs potentiels, et à ne prendre en charge que les répondeurs. La détermination de ces biomarqueurs sera exigée logiquement (elle l'est déjà aux États-Unis) préalablement à la prescription de ces thérapies ciblées et en échange de la prise en charge financière par l'organisme payeur<sup>25</sup>. Le coût de l'acte thérapeutique en sera d'autant augmenté, mais on peut estimer qu'au total, la diminution du nombre de patients traités à tort et le nombre moindre d'effets toxiques compenseront largement cet accroissement et pourront même générer un gain sur le coût unitaire de l'essai<sup>26</sup>. Il faudra attendre le résultat des études médicoéconomiques de comparaison coût-efficacité (*comparative effectiveness research*) pour avoir des données

plus objectives<sup>27-29</sup>. L'importance du coût du développement de la médecine personnalisée et de sa durée peuvent conduire à s'interroger sur la pertinence de cet investissement.

En ce qui concerne la durée, certaines études estiment que, même dans une discipline comme la cancérologie, où l'approche médecine personnalisée est aujourd'hui la plus développée, il faudra attendre 2050 pour en voir le plein effet<sup>28</sup>. Sur le plan scientifique, la plus ou moins grande rapidité du succès dépendra des choix stratégiques. Actuellement, la priorité est donnée au ciblage du contingent néoplasique des tumeurs malignes, qui est intrinsèquement instable sur le plan génomique et chromosomique et donne obligatoirement lieu à l'émergence de résistances; le choix d'autres stratégies, dites d'endiguement, ciblant le stroma tumoral ou l'immunité antitumorale, pourrait être plus pertinent<sup>30</sup>. Sur le plan économique, certains s'interrogent sur la disproportion entre les coûts des nouvelles thérapies anticancéreuses ciblées (plusieurs dizaines de milliers de dollars ou d'euros) et les gains de survie (quelques mois)<sup>31</sup>.

Il faut donc engager une réflexion sur l'intérêt économique et sociétal de la médecine personnalisée en général<sup>3,29</sup>. Un certain nombre d'arguments apparaissent d'ores et déjà. Pour les industries de la santé, la réduction de la taille et de la durée des essais cliniques est un facteur de diminution du coût unitaire de l'essai, mais ce gain risque d'être annulé, voire renversé, par la multitude d'essais à réaliser du fait de la fragmentation nosologique.

L'industrie du diagnostic, soutien indispensable de la découverte et du développement de compagnons diagnostiques, est constituée en général d'entreprises de taille moyenne et donc de capacité d'investissement bien inférieure à celle de l'industrie pharmaceutique<sup>26</sup>. Par ailleurs, elle maîtrise mal le processus des essais cliniques, qui permettraient de valider l'utilité clinique de ces outils diagnostiques. Il est probable que l'on assistera prochainement à un rapprochement fonctionnel et capitalistique de ces deux branches des industries de santé. Pour aller plus loin, il faut replacer la médecine personnalisée dans le contexte historique du dernier siècle. L'amélioration de l'état de santé et l'allongement de la durée de vie dans les pays développés, du XIX<sup>e</sup> siècle aux années 1950 résultent essentiellement de l'amélioration de l'état sanitaire et nutritionnel des populations et assez peu de l'efficacité des thérapeutiques (si l'on fait exception des vaccins et des antibiotiques). À partir de 1950, l'introduction de nouvelles classes thérapeutiques (antihypertenseurs, normolipémiants, antidiabétiques, antidépresseurs, antiasthmatiques, anti-inflammatoires, etc.) ont fait diminuer considérablement la morbidité et, dans une moindre mesure, la mortalité liée aux principales maladies chroniques au prix d'une accentuation de leur chronicisation. La qualité de vie des patients chroniques, en particulier, ne s'est que partiellement améliorée. La forte croissance d'une population âgée et souffrante explique en grande partie le déséquilibre des budgets de santé des pays développés. L'avènement de la médecine personnalisée n'a d'intérêt économique pour les budgets publics que si l'investissement initial dans la recherche publique (qui devra être important) laisse augurer une amélioration réelle de la qualité de vie et donc de la force productive des populations âgées, permettant au gouvernement de leur demander légitimement de prolonger leur temps de contribution à la richesse nationale par l'allongement de la durée du travail.

Pour l'investissement privé, la fragmentation extrême du marché conduira à une remise en compte radicale du modèle actuel de développement économique basé sur la recherche de *blockbusters* (plus d'un milliard de dollars ou d'euros de chiffre d'affaires) administrables en posologie fixe à des populations de plusieurs millions de patients (Approche unique). Cela amènera probablement à reconsidérer les règles qui régissent actuellement la détention et l'exercice de la propriété intellectuelle et pourrait conduire les industriels à privilégier le ciblage commercial des populations solvables à hauts revenus<sup>28</sup>. De même, les assureurs privés pourraient être tentés d'utiliser les profils génétiques pour sélectionner des adhérents à faible risque<sup>3</sup>. Le développement de la médecine personnalisée est donc clairement lié à des choix politiques et sociétaux. À l'échelon du monde, il n'est pas sûr que le développement de la médecine personnalisée soit le choix le plus pertinent pour les économies émergentes ou en voie de développement, qui pourraient (devraient?) choisir de concentrer leurs investissements de santé sur la réduction des fléaux de santé publique qui affectent leurs populations (alcoolisme, tabagisme, diabète, maladies infectieuses, etc.) en utilisant les méthodes traditionnelles éprouvées qui ont réussi dans les pays développés<sup>32</sup>.

Dans les pays développés, les retours sur investissement envisageables peuvent être très différents et même être négatifs selon l'investisseur (industrie pharmaceutique, industrie du diagnostic, assurances) et les différents scénarios de développement<sup>33</sup>. Une solution serait une coopération, très en amont du développement, des différentes parties prenantes<sup>34</sup>.

### **Impact sur la formation des professionnels de santé et l'éducation du patient**

Tous les répondants ont bien perçu l'importance de ce point. La formation initiale devra être profondément remaniée et porter sur la compréhension des structures, des fonctions et des dysrégulations des réseaux biologiques, indépendamment des pathologies d'organe<sup>35</sup>. La biologie systémique (intégrative) sera au cœur de cet enseignement<sup>36,37</sup>.

Les professionnels déjà formés devront s'engager dans une remise à jour considérable de leurs connaissances et modifier leur pratique en conséquence. Il est probable que ce sera là un obstacle majeur au développement de la médecine personnalisée<sup>38</sup>.

L'éducation des patients sera tout aussi importante dans l'optique d'une télémédecine, où médecins et patients accéderont aux mêmes bases de données et où s'ouvriront des forums de discussion publics ou privés (patient-médecin)<sup>15</sup>.

### **Nécessité d'une intensification de la recherche translationnelle**

La quasi-totalité des répondants ont identifié comme principaux obstacles au développement de la médecine personnalisée le manque de données sur l'utilité clinique et le rapport coût/efficacité, le manque d'information quant à l'effet sur la mortalité, la morbidité, la qualité de vie, le coût des essais cliniques et la perception sociétale de ce type de médecine<sup>34,39</sup>. Tous ces obstacles ne peuvent être levés que par une intensification de la recherche translationnelle, qui

semble être le maillon faible de la recherche bioclinique, en particulier à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris.

Pour convaincre les différentes parties prenantes (médecins, patients, agences de régulation, organismes de remboursement) de l'intérêt de la médecine personnalisée, il est indispensable que soit justement appréciée, sur le plan individuel, l'intrication des facteurs génétiques, du style de vie et des facteurs environnementaux nécessaire pour déboucher sur l'élaboration d'algorithmes décisionnels opérationnels. En particulier, il est probable que le principal obstacle viendra des organismes de remboursement<sup>25</sup>. L'autre obstacle est plus grave et d'ordre conceptuel. La relation génotype-phénotype n'est pas linéaire, mais dynamique et complexe<sup>40</sup>. Elle dépend des interactions fonctionnelles avec les autres gènes et l'environnement. Le degré d'expression des produits des gènes et donc de leur manifestation phénotypique n'est pas prédictible actuellement à l'échelon individuel, sauf pour les traits monogéniques. Cela a bien été démontré, en particulier pour les maladies cardiovasculaires et, d'une manière plus générale, pour toutes les maladies complexes et communes (diabète de type 2, asthme, psychoses, obésité, etc.)<sup>41-43</sup>.

On considère que l'environnement interagit différemment selon la nature du trait génétique<sup>44</sup>. Son influence croît dans l'ordre suivant : 1- maladies monogéniques (mendéliennes) à pénétrance importante; 2- maladies paucigéniques où la pénétrance est variable; 3- maladies multifactorielles où les locus génétiques impliqués sont très nombreux (quelques dizaines). La contribution individuelle de ces locus est très faible (quelques pourcentages), et leur expression est fortement modulée par l'environnement. Dans ce dernier cas, il est clair que la contribution de la génétique à la prise en charge des patients ne peut être que très modeste. Dans tous les cas, une recherche de facteurs génétiques de ce type n'est proposable qu'aux fins d'une sanction thérapeutique ou d'un changement de style de vie efficace et réaliste<sup>45</sup>. Le caractère anxiogène de la révélation de facteurs de risque, par ailleurs mal étayés, doit toujours être pris en considération.

Toutes ces incertitudes et préoccupations éthiques ne peuvent être résolues que par un énorme effort de recherche translationnelle. Celle-ci souffre actuellement d'un manque de moyens et trop nombreux sont les chercheurs biocliniciens qui la jugent peu attractive et peu valorisante<sup>46</sup>. Ce type de recherche est effectivement complexe et intégratif, il mobilise des équipes multidisciplinaires (médecine, biologie, biostatistiques, économie, sociologie, psychologie, mathématiques, bioinformatique, éthique, épidémiologie, santé publique, etc.) et il procède par étapes codifiées. On distingue généralement cinq étapes<sup>47</sup>. La première (T1) est la démonstration du concept voulant qu'une découverte en biologie fondamentale puisse présenter un intérêt en clinique humaine. Elle correspond aux essais de phase un et deux de la recherche thérapeutique. Du côté des biomarqueurs, il s'agit d'évaluer leurs performances analytiques et de les valider cliniquement (démonstration d'une corrélation entre les variations du biomarqueur et une variable clinique : diagnostique, pronostique ou prédictive, sur un échantillon de la population indépendant et distinct de celui ayant conduit à émettre l'hypothèse de la corrélation). Cette étape cruciale conduit à réfuter un grand nombre d'hypothèses, d'où son surnom de vallée de la mort<sup>46</sup>. La deuxième étape,

T2, est celle de la démonstration de l'efficacité et de l'utilité cliniques. Aussi bien pour les thérapeutiques que pour les biomarqueurs, elle utilise la méthodologie des essais de phase trois (pour les biomarqueurs, on doit comparer l'efficacité de leur ajout aux procédures standards)<sup>47</sup>. En cas de succès, les résultats de ces essais seront à la base des indications. La troisième étape, T3, est celle de la dissémination de ces indications dans la pratique quotidienne et des recherches médico-économiques sur les conséquences de la dissémination. La quatrième étape, T4, s'accomplit au niveau populationnel et inclut les politiques de santé publique de prévention, de modifications du style de vie et de comportements. Enfin, la dernière étape, T5, est d'ordre sociétal, éducationnel et politique.

Cette complexité et ces difficultés expliquent pourquoi seuls 5 % des découvertes en sciences biologiques fondamentales conduisent à des applications débouchant sur le marché et seulement 1 % sont effectivement utilisées<sup>48</sup>.

### **Obstacles au développement de la médecine personnalisée**

Ils peuvent être classés en quatre catégories : économique, technologique, éducationnelle et conceptuelle. Chacun de ces aspects est examiné ci-dessous.

#### *Économique*

La perspective de segmentation du marché du médicament, la nécessité de repenser la méthodologie des essais cliniques et l'accroissement des coûts liés au codéveloppement d'un marqueur prédictif compagnon risquent de ne susciter qu'une attitude frileuse de la part de l'industrie pharmaceutique. Quant aux organismes payeurs, il serait dans leur intérêt de déterminer les domaines où une intervention ciblée et personnalisée aurait le plus d'effet sur l'économie de la santé. Mais le concept leur semble encore trop flou et trop peu mature. Ils devraient également coopérer avec les industries de santé (médicament, diagnostique, imagerie) pour indiquer leur volonté d'intervenir activement en faveur du développement d'une médecine personnalisée, par exemple en liant le remboursement du médicament à la prescription du test compagnon.

#### *Technologique*

Même si d'énormes progrès ont été accomplis dans certains domaines (séquençage à haut débit, dossiers médicaux électroniques, réseaux sociaux de patients, télémédecine), il subsiste des obstacles technologiques à franchir (par exemple la conception d'instruments microfluidiques de diagnostic, simples et robustes, permettant la surveillance en temps réel au lit du malade). D'une manière générale, un effort important d'adaptation de ces technologies à la réalité du terrain devra être entrepris.

#### *Éducationnel*

Il faut renforcer l'enseignement initial et postuniversitaire de génétique, génomique et pharmacogénétique médicales et l'étendre à tous les professionnels de santé. Il faut enseigner comment intégrer les données génomiques et cliniques sous une forme directement utilisable par les praticiens. Cette nouvelle dimension doit faire partie de

l'enseignement de la santé. De nouvelles techniques doivent être mises à disposition et enseignées aux patients souffrant de maladies chroniques pour leur apprendre à surveiller leur état, à s'autocorriger et à télétransmettre ces données à leur médecin. Tous les professionnels de la santé en cause doivent s'initier à l'ensemble de ces nouvelles techniques et apprendre à les maîtriser.

#### *Conceptuel*

La relation génotype-phénotype est complexe et non linéaire. L'influence des facteurs environnementaux, psychologiques, sociétaux et culturels est mal appréciée. Parmi les facteurs environnementaux, l'influence du microbiome est probablement sous-estimée (20 % des petites molécules endogènes sanguines sont d'origine microbienne, et leur composition varie énormément d'un individu à l'autre et, chez le même individu, d'une période à l'autre). Les recherches qui fondent la médecine personnalisée doivent donc impérativement élargir leur champ d'investigation (notion de médecine « P5 » : personnalisée, préventive, prédictive, participative et psychologique).

### **Conclusion**

Si l'on exclut la cancérologie (en particulier cancers pulmonaires, mammaires et colorectaux) et l'hématologie (en particulier l'oncohématologie), la pratique de la médecine personnalisée à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris en est à ses balbutiements, comme elle l'est dans la plupart des institutions hospitalières de la planète. D'une manière générale, l'apport de la médecine génomique à l'établissement de la prédictivité de la réponse aux thérapeutiques (pharmacogénétique) est plus solide que l'apport de facteurs géniques qui influencent le pronostic et permettent d'affiner le diagnostic. Les barrières au développement de la médecine personnalisée sont nombreuses et diverses (conceptuelles, économiques, éducationnelles, psychologiques, éthiques) et ne peuvent être levées que par une action concertée des parties prenantes (médecins, patients, hôpitaux, tutelles administratives, organismes payeurs, agences de régulation) soutenue par une volonté politique et une forte demande sociétale. Il est vraisemblable que cela prendra plusieurs décennies. Il n'y a donc aucune urgence à modifier les structures et la logistique des soins hospitaliers.

Par contre, le contexte de modération budgétaire amène obligatoirement à s'interroger sur le contrecoup économique du développement de la médecine personnalisée. Il est donc important de poursuivre la réflexion et de suivre l'évolution de cette nouvelle pratique en France et à l'étranger. La pratique de la médecine personnalisée reposant en grande partie sur la détermination de biomarqueurs, le recensement et le suivi de l'offre dans ce domaine aujourd'hui au sein de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris permettrait de suivre le développement de la médecine personnalisée dans les différentes disciplines cliniques autres que la cancérologie et d'en apprécier les répercussions économiques. Le soutien de la direction de la recherche clinique de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris à des projets de recherche translationnelle axés sur la démonstration de l'utilité clinique des biomarqueurs serait également bienvenu et serait un préalable indispensable aux études coût-efficacité. L'enjeu économique est important. Ces nouveaux

biomarqueurs doivent faire la démonstration qu'ils sont capables de générer globalement des économies par rapport aux marqueurs actuels. La problématique globale constatée par cette enquête locale ne diffère pas des conclusions de l'analyse de la littérature scientifique. Il est important que la communauté hospitalière française participe plus largement à ce débat.

## Annexe

Cet article comporte une annexe; elle est disponible sur le site Pharmactuel ([www.pharmactuel.com](http://www.pharmactuel.com)). Les personnes interviewées ont validé le résumé de l'entrevue et ont accepté sa publication.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

## Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

## Références

1. Abrahams E. Right drug–right patient–right time: personalized medicine coalition. *Clin Transl Sci* 2008;1:11-2.
2. Steele FR. Personalized medicine: something old, something new. *Pers Med* 2009;6:1-5.
3. Carlson RJ. The disruptive nature of personalized medicine technologies: implications for the health care system. *Pub Health Genomics* 2009;12:180-4.
4. Miles A. On a medicine of the whole person: away from scientific reductionism and towards the embrace of the complex in clinical practice. *J Eval Clin Pract* 2009;15:941-9.
5. Letarte N, Lavoie L, Sheehan N, Hurlimann T, Robb L, Lambert JP et coll. La pharmacothérapie personnalisée et la pharmacogénétique. *Pharmactuel* 2013;46:258-68.
6. Jørgensen JT, Winther H. The new era of personalized medicine: 10 years later. *Pers Med* 2009;6:423-8.
7. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363:301-4.
8. March R. Delivering on the promise of personalized healthcare. *Pers Med* 2010;7:327-37.
9. Tambuyzer E. Towards a framework for personalized healthcare: lessons learned from the field of rare diseases. *Pers Med* 2010;7:569-86.
10. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001;7:201-4.
11. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:184-7.
12. Guidi GC, Lippi G. Will "personalized medicine" need personalized laboratory approach? *Clin Chim Acta* 2009;400:25-9.
13. Al Mallah A, Guelpa P, Marsh S, van Rooij T. Integrating genomic-based clinical decision support into electronic health records. *Pers Med* 2010;7:163-70.
14. Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011;364:1144-53.
15. Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* 2001;19:491-6.
16. Jethwani K, Kvedar J, Kvedar J. Behavioral phenotyping: a tool for personalized medicine. *Pers Med* 2010;7:689-93.
17. Malik NN, Khan Y. Personalized medicine: potential impact on the biopharmaceutical industry. *Drug Discov Today* 2010;15:881-3.
18. Herscu P, Hoover TA, Randolph AG. Clinical prediction rules: new opportunities for pharma. *Drug Discov Today* 2009;14:1143-9.
19. Yan Q. Toward the integration of personalized and systems medicine: challenges, opportunities and approaches. *Pers Med* 2011;8:1-4.
20. Frueh FW. Back to the future: why randomized controlled trials cannot be the answer to pharmacogenomics and personalized medicine. *Pharmacogenomics* 2009;10:1077-81.
21. Kelley JM, Kaptchuk TJ. Group analysis versus individual response: the inferential limits of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials* 2010;31:423-8.
22. Marko NF, Weil RJ. Mathematical modeling of molecular data in translational medicine: theoretical considerations. *Sci Transl Med* 2010;2:1-6.
23. Catchpole DR, Kennedy P, Skillicorn DB, Simoff S. The curse of dimensionality: a blessing to personalized medicine. *J Clin Oncol* 2010;28:e723-4.
24. Berlin JA. N-of-1 clinical trials should be incorporated into clinical practice. *J Clin Epidemiol* 2010;63:1283-4.
25. Meckley LM, Neumann PJ. Personalized medicine: factors influencing reimbursement. *Health Policy* 2010;94:91-100.
26. Davis JC, Furstenthal L, Desai AA, Norris T, Surtaria S, Fleming E et coll. The microeconomics of personalized medicine: today's challenge and tomorrow's promise. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8:279-86.
27. Lyman GH, Hirsch B. Comparative effectiveness research and genomic personalized medicine. *Pers Med* 2010;7:223-7.
28. Taylor D, Al-Saeed E. Can (and will) governments afford personalized medicine? *Pers Med* 2010;7:587-95.
29. Dean CE. Personalized medicine: boon or budget-buster? *Ann Pharmacother* 2009;43:958-62.
30. Perret GY, Uzzan B. An anticancer strategic dilemma: to kill or to contain. The choice of the pharmaceutical industry in 2009. *Fundam Clin Pharmacol* 2011;25:283-95.
31. Malakoff D. Can treatment costs be tamed? *Science* 2011;331:1545-7.
32. Burke W, Burton H, Hall AE, Karmali M, Khoury MJ, Knoppers B et coll. Extending the reach of public health genomics: what should be the agenda for public health in an era of genome-based and "personalized" medicine? *Genet Med* 2010;12:785-91.
33. Leeder JS, Spielberg SP. Personalized medicine: reality and reality checks. *Ann Pharmacother* 2009;43:963-6.
34. Khoury MJ. Dealing with the evidence dilemma in genomics and personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:635-8.
35. Gurwitz D, Weizman A, Rehavi M. Education: teaching pharmacogenomics to prepare future physicians and researchers for personalized medicine. *Trends Pharmacol Sci* 2003;24:122-5.
36. Naylor S, Chen JY. Unraveling human complexity and disease with systems biology and personalized medicine. *Pers Med* 2010;7:275-89.
37. Siest G. Systems biology and personalized prevention. *Pers Med* 2009;6:265-8.
38. Salari K. The dawning era of personalized medicine exposes a gap in medical education. *PLoS Med* 2009;6:e1000138.
39. Conti R, Veenstra DL, Armstrong K, Lesko LJ, Grosse SD. Personalized medicine and genomics: challenges and opportunities in assessing effectiveness, cost-effectiveness, and future research priorities. *Med Decis Making* 2010;30:328-40.
40. Li C. Personalized medicine—the promised land: are we there yet? *Clin Genet* 2011;79:403-12.
41. van der Net JB, Janssens AC, Sijbrands EJ, Steyerberg EW. Value of genetic profiling for the prediction of coronary heart disease. *Am Heart J* 2009;158:105-10.
42. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, Guiducci C, Burt NP, Roos C et coll. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1240-9.
43. Lango H, Palmer CN, Morris AD, Zeggini E, Hattersley AT, McCarthy MI et coll. Assessing the combined impact of 18 common genetic variants of modest effect sizes on type 2 diabetes risk. *Diabetes* 2008;57:3129-35.
44. Goldman MA. The 6 billion genomes project. *Pers Med* 2010;7:219-21.
45. Hall WD, Mathews R, Morley KI. Being more realistic about the public health impact of genomic medicine. *PLoS Med* 2010;7:e1000347.
46. Waldman SA, Terzic A. Clinical and translational science: from bench-bedside to global village. *Clin Transl Sci* 2010;3:254-7.
47. Woodcock J. Assessing the clinical utility of diagnostics used in drug therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:765-73.
48. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani E, Ioannidis JP. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. *Am J Med* 2003;114:477-84.

## **Abstract**

**Objective:** To assess the perception and impact of the concept of personalized medicine in the different clinical disciplines in Paris's university hospitals.

**Background:** The concept of personalized medicine, which grew out of the genomic revolution, raises both great hope and many ethical, conceptual, organizational, and economic questions.

**Results:** Oncology and hematology are the two most advanced disciplines in this area, followed by cardiology, hepatology, and diabetology. A keyword search in a scientific database quantifying the hits combining "personalized medicine" and descriptors characterizing the different disciplines confirmed these rankings in the scientific literature.

**Discussion:** The discussion is used to identify the factors influencing the development of personalized medicine.

**Conclusion:** The professionals in Parisian hospitals are in a wait-and-see situation regarding personalized medicine. The pioneering disciplines are those logically expected (mainly oncology). Paris's university hospitals do not stand out from most other university hospitals.

**Key words:** Genomic medicine, personalized medicine, pharmacogenomics, predictive medicine, public health