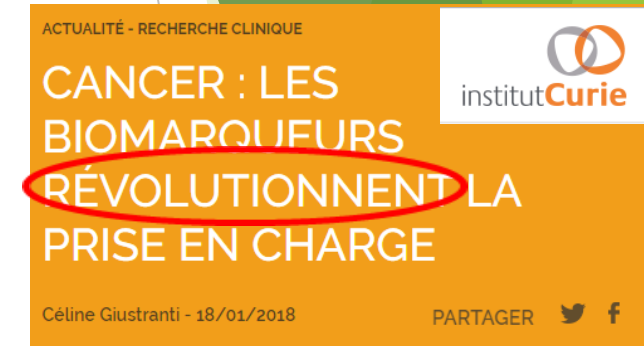
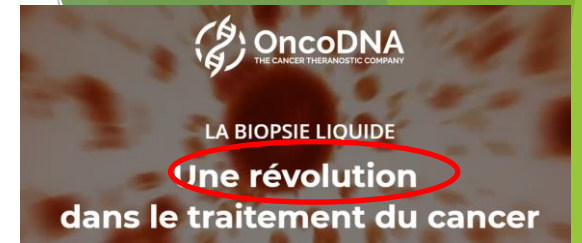


Tests sanguins de dépistage du cancer Nouveaux leurres de la médecine personnalisée, sources de profits et de surmédicalisation

Gerard Delépine, Salwa Alkhallaf, Nicole Delépine

Depuis quelques mois, on assiste dans les médias grand public à la promotion de nouveaux tests

- ▶ Des **affirmations utilisant des superlatifs** tels que : « une **avancée majeure** sur le terrain du dépistage, « *le test sanguin qui révolutionne le dépistage et le traitement* », « **un pas de géant dans la lutte contre le cancer** », « la découverte très en amont de la maladie permettra de la traiter bien plus facilement, et souvent de la guérir, grâce à un **traitement médical court ou un acte chirurgical limité**. » Un « nouveau **test sanguin révolutionnaire** » suscitent l'espoir,
- ▶ D'autant plus que ces espoirs sont présentés comme des vérités établies.



Cancer : la biopsie rendue inutile par un nouveau test sanguin

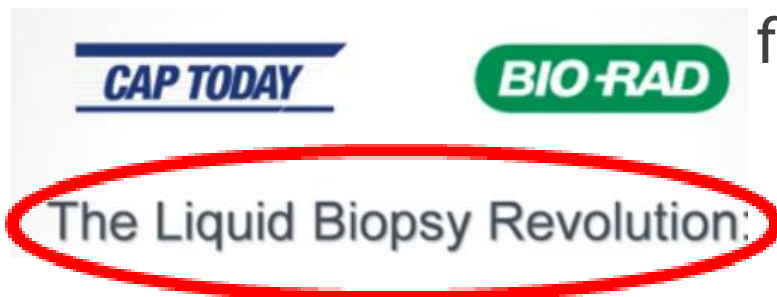


Cancer du poumon : Patricia se prémunit avec une prise de sang

> Société | Florence Méréo | 22 novembre 2016, 7h00 | MAJ : 22 novembre 2016, 9h34 | 5



fake



Doctissimo Santé

Cancer : une prise de sang aussi efficace qu'une biopsie

La science érigée en religion par les marchands du temple

(Dessin librement inspiré de la fresque de la chapelle Sixtine et tiré du blog de B Labrique)

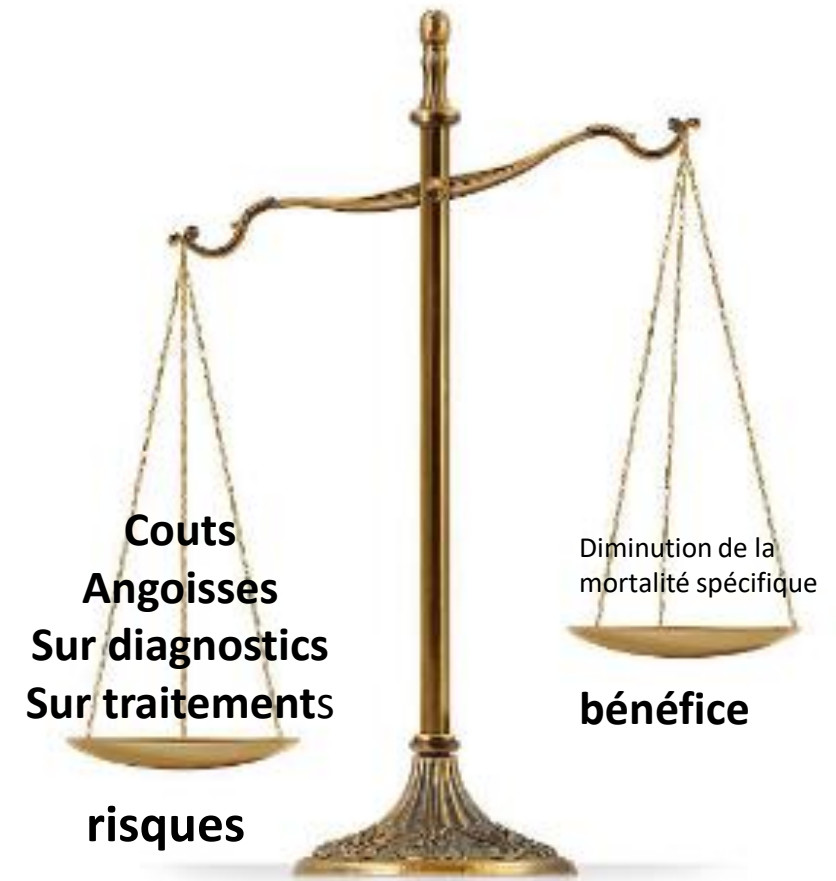
Le mythe : mes tests
prédissent ton avenir
et mes médicaments
ciblés te
permettront de le
modifier si besoin.



La consultation ORACLE fonctionne selon ce schéma à l'IGR. **Cependant pour les malades le bénéfice clinique est très discutable** car aucun des TKI utilisé dans cette situation n'a démontré qu'il était capable de guérir un seul malade ni de prolonger significativement ni même d'améliorer la qualité de sa survie...

L'expérience passée des dépistages des cancers devrait pourtant inciter à la prudence

- ▶ Qu'il s'agisse du dépistage des **sympathoblastomes** par le dosage urinaire des catécholamines
- ▶ du **cancer thyroïdien** par échographie
- ▶ du **cancer de la prostate** par les PSA
- ▶ du **cancer du cancer du sein**
- ▶ du **cancer colique**
- ▶ on se rend compte après de longues années d'espoir que **l'échec est patent**, du fait d'une **balance avantages/risques défavorable** pour les dépistés



Les tests sanguins de détection des risques de cancers sont déjà nombreux

- ▶ Les tests génétiques recherchant la prédisposition à certains cancers sévissent déjà depuis plusieurs années **sans que leur utilité réelle pour les dépistés n'ait été démontrée par des essais randomisés évaluant la mortalité toutes causes confondues**
- ▶ Ainsi la recherche des gènes BCRA, enferme les femmes dans un angoissant dilemme : ne rien faire ou subir « une chirurgie prophylactique » mutilante, ou prendre un traitement médical à vie et dans tous les cas vivre dans l'angoisse !
- ▶ **Beaucoup d'inconvénients et aucune diminution de mortalité toutes causes confondues !**



Les cellules tumorales circulantes (CTC)
se détachent d'une tumeur
et passent dans le sang.
Elles peuvent migrer vers d'autres
organes et entraîner le développement
de métastases.



L'ADNtc est l'ADN relâché
par les cellules tumorales
lorsqu'elles meurent
et qui se retrouve
dans la circulation sanguine.

BRCA1



BRCA2



La course à qui dépistera le plus a commencé

De nombreux tests sanguins :

1 cancer (le poumon) par le test ISET

4 par le test TEC-Seq,

5 par le gène ZNF154,

8 par le test Cancer SEEK,

13 par le futur test japonais micro ARN,

voire universel avec le Lymphocyte Genomic Sensitivity test (LGS test) en préparation.

Et des tests urinaires

Les annonces de miracle et de révolution dont on nous abreuve mélangent **espoirs, foi et publicité marchande pour un marché qui fait saliver les investisseurs en bourse.**



J.P. MORGAN HEALTHCARE CONFERENCE

A revolutionary blood test that can detect cancer

Liquid biopsies **A \$20 billion market ready to explode.**

Recueil facile, analyse complexe, interprétation très incertaine

- ▶ L'analyse est complexe. Dans le sang de tout individu, on retrouve des fragments d'ADN circulants, et **tout bien portant présente des mutations.**
- ▶ **Il n'existe pas une mutation spécifique d'un cancer** mais une diversité considérable des mutations pour chaque cancer. Près de **200 oncogènes pour le cancer du sein.**
- ▶ **Pour chaque tumeur, l'hétérogénéité cellulaire est fréquente** entraînant un risque d'erreur qui rend incertaine l'utilité d'un traitement guidé par un marqueur biologique (Wei et al. 2016)
- ▶ Enfin **chaque mutation découverte n'indique pas l'existence d'un cancer**, mais peut constituer la trace d'un cancer éliminé par le système immunitaire ou seulement témoigner de l'augmentation du risque d'en souffrir un jour.



La fiabilité de ces tests est faible

- ▶ Si l'on en croit ses promoteurs, la biopsie liquide serait tout à fait fiable....
- ▶ Mais les auteurs d'une des études SEEK ont envoyé le sang de 40 patients à deux laboratoires distincts et ont obtenu **des résultats différents dans la moitié des cas.**
- ▶ Lorsqu'un **ADN tumoral est détecté**, il ne provient pas forcément d'une tumeur active
- ▶ Que faire d'un résultat positif d'un test peu fiable qui prétend détecter de nombreux cancers ?
- ▶ Le médecin prescripteur devra-t-il annoncer à son malade « le test laisse penser que vous souffrez d'un cancer, mais j'ignore lequel » Ou faudrait-il chercher ?



Réalité actuelle des tests

- ▶ A ce jour **aucun test de dépistage par biopsie liquide n'a apporté la preuve qu'il pouvait sauver une vie**
- ▶ Ces tests aboutissent à **beaucoup d'anxiété, d'examens inutiles, et exposent lourdement aux sur diagnostics et aux sur traitements** dommageables.
- ▶ Avant de prétendre que ces tests peuvent être utiles aux biens portants, des **essais prospectifs randomisés qui le démontreraient sont indispensables.**
- ▶ **En leur absence, la prudence s'impose** et les superlatifs dithyrambiques utilisés par certains chercheurs et journalistes pour les présenter confinent à la publicité mensongère et coupable. Mais on comprend cet enthousiasme, si l'on pense au **foudroyant succès commercial des tests non invasifs pour la trisomie 21 ...**

Le PrénaTest la société Lifecodexx au prix de **1250 € en Allemagne**. Le marché des tests prénataux non invasifs estimé à 563\$ million in 2014, devrait atteindre plus d'un milliard et demi en 2022 au terme d'une Croissance Annuelle de 17.6%

De l'espoir à la recherche de bénéfices

- ▶ Une fois le test mis au point, il suffit de lui assurer une **couverture médiatique trompeuse, voire mensongère pour le vendre tous azimuts**, profitant de la naïveté et le goût de l'immortalité du citoyen moyen !
- ▶ Le test ISET (qui n'a pas fait la preuve qu'il pouvait être utile aux malades) est facturé 486 euros, les tests BCRA de 300 à 5000 \$...
- ▶ **Les promoteurs des tests font le forcing en utilisant les médias et les associations de malades (parfois créées dans ce but) pour manipuler les citoyens afin d'obtenir le remboursement** par l'assurance maladie

Beaucoup d'entreprises investissent en publicité lors des congrès récents

Cambridge Healthtech Institute's Seventh Annual

Circulating Tumor Cells and Liquid Biopsy

Enabling Molecular Medicine

February 20-22, 2017 | Moscone North Convention Center | San Francisco, CA
Part Of The 24th International Molecular Medicine Tri-Conference



ultivue



sunquest



OmniSeq



scienion



Covaris



PHILIPS

strattec



Covaris



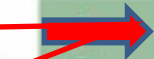
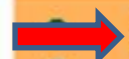

SYNTHIGO

TELCOR



Les raisons des propagandistes de ces tests et de leur mise sur le marché précipitée sont évidemment marchandes

- ▶ Il suffit de suivre le cours de la Bourse des firmes qui les proposent
- ▶ ! Google et Illumina ont créé en 2016 une société qui a levé 900 millions \$ pour développer le diagnostic précoce des tumeurs malignes.
- ▶ **Goldman Sachs estime le marché potentiel annuel de ces tests à 14 milliards \$, ajoute : « nous n'en sommes qu'au début ».**
estimation crédible dans la mesure où les promoteurs du SEEK test, commercialisé à près de 500 \$ estiment qu'il faudrait le pratiquer chaque année !

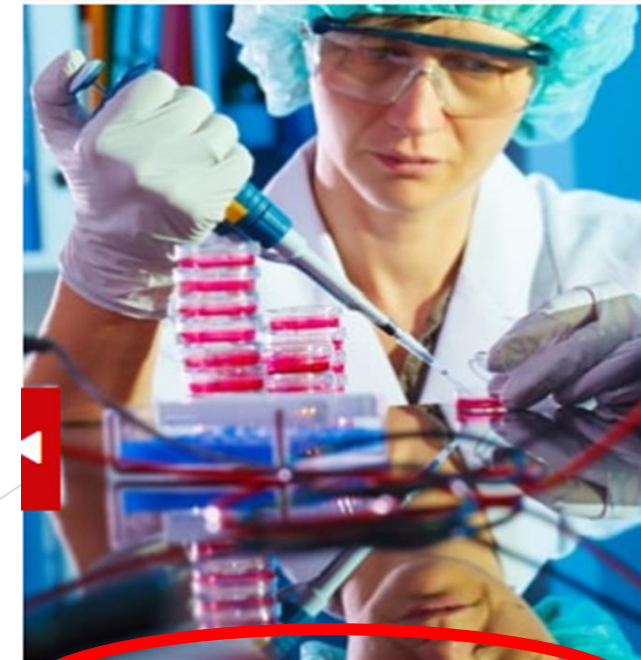
| Patient journey | Liquid Biopsy Application | | Scale of opportunity |
|---------------------|--|--|---|
| Health check | Early detection Dix milliards de dollars | Routine screen for presence of cancer-derived particles in healthy individuals |  \$10Bs <ul style="list-style-type: none">● Large patient base (100M+)● Low-cost recurring test |
| Patient work-up | Diagnostic aid | Test to inform diagnosis in suspected cases (e.g., pelvic mass, lung nodule) |  \$100Ms <ul style="list-style-type: none">● Niche patient base (100K)● Moderate cost, one-time test |
| Early-stage disease | Prognostic | Single test to support prognosis | |
| | Intervention outcome monitoring / MRD | Test to track response to intervention or detect minimal residual disease (surgery, radiation, adjuvant therapy) |  \$1Bs <ul style="list-style-type: none">● Large prevalent pool (10Ms)● Low-cost, recurring test |

De tous temps, les prophètes savent se faire rémunérer



Biopsie liquide : déceler le c

Et attirer les actionnaires, même s'ils se trompent et les trompent parfois comme cette publicité de 2013 destinée à les attirer



En 2015 le marché pourrait valoir au moins 40 milliards de dollars. © science photo - Fotolia.com

Les tests sanguins sont en effet capables de miracles pour leurs dirigeants

Elizabeth Holmes, « sang pour sang » arnaqueuse



En 2014 elle possédait 4,5 milliards de dollars en actions et a multiplié les couvertures de magazine, dont celle du New York Times Style

La société Theranos qui devait révolutionner la médecine en réalisant des tests sanguins à partir d'une simple piqûre sur le doigt a permis à Elizabeth Holmes d'être la première femme devenue milliardaire à 30 ans.

Elle a récolté plus de 700 millions de dollars "par le biais d'une fraude élaborée qui a duré plusieurs années » (d'après le SEC)

En 2018 Theranos et Elizabeth Holmes ont signé avec la SEC un accord amiable, aux termes duquel la dirigeante accepte de payer une amende de 500 000 dollars, cède le contrôle de l'entreprise et n'a pas le droit de diriger une entreprise cotée pendant dix ans.



ASCO 2017 : prudence!

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer:
American Society of Clinical Oncology and College of
American Pathologists Joint Review

“insufficient evidence of clinical validity and utility for the majority of ctDNA assays in advanced cancer. ..Evidence shows discordance between the results of ctDNA assays and genotyping tumor specimens and supports tumor tissue genotyping to confirm undetected results from ctDNA tests. ..There is no evidence of clinical utility and little evidence of clinical validity of ctDNA assays in early-stage cancer, treatment monitoring, or residual disease detection. ..There is no evidence of clinical validity and clinical utility to suggest that ctDNA assays are useful for cancer screening, outside of a clinical trial.” J Clin Oncol 36. © 2018 by American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists

Il n'existe aucune preuve d'utilité clinique de ces tests

- ▶ **ni pour les malades souffrant de cancers évolués**
- ▶ **ni pour le diagnostic précoce de récurrence**
- ▶ **ni pour le dépistage chez les sujets sains**

Des essais cliniques randomisés sont indispensables

En 2018 l'intérêt des citoyens bien portants

- ▶ **Est de ne pas utiliser ces tests** qui risquent de leur causer des angoisses insupportables, de les précipiter vers des examens inutiles et coûteux, vers des biopsies et procédures médicales invasives qui ne pourront leur apporter que des soucis ou des complications sans bénéfice réel.
- ▶ Un **dépistage n'est utile, éthique et acceptable, que s'il offre des solutions satisfaisantes aux personnes dépistées** avec **démonstration d'une balance avantage/risques favorable** par des essais prospectifs et randomisés de qualité.
- ▶ **Espérons que le ministère qui prétend lutter contre les actes inutiles se gardera de les rembourser, de même que les mutuelles.**

Pour l'instant nos confrères doivent être prudents et ne pas prescrire ces tests

A ce jour la FDA n'a validé qu'un seul test de biopsie liquide : celui de la recherche de la **mutation EGFR** pour choisir le traitement d'un cancer du poumon non à petites cellules (au risque d'erreurs liées à l'hétérogénéité tumorale) mais dans cette indication **l'intérêt est très limité** puisque cette recherche fait partie de l'analyse de la biopsie diagnostique et qu'aucun TKI proposé en cas de mutation EGFR n'est capable de prolonger significativement la survie.

Un médecin qui décide de traiter une possible récurrence sur le résultat d'une biopsie liquide **peut nuire à son malade en le sur traitant.**

Un médecin qui prescrit un traitement anticancéreux sur le résultat d'une biopsie liquide sans preuve histologique classique du diagnostic de cancer (comme nous le voyons déjà trop souvent pour le cancer du poumon, de la vessie ou de la prostate) **peut nuire à son malade et engage sa responsabilité personnelle en cas d'erreur de diagnostic.**

Le dépistage des cancers par biopsie liquide n'a, à ce jour, absolument pas fait la preuve d'une quelconque utilité clinique et **risque d'engendrer un taux colossal de surdiagnostics et de surtraitements.**

Sachons résister aux publicités trompeuses et parfois mensongères présentées par des chercheurs trop enthousiastes et des marchands malhonnêtes

- Stacy W. Gray : Internet marketing may accelerate the use of care based on genomic or tumor-derived data. However, online marketing may be detrimental if it endorses products of unproven benefit NCI J Natl Cancer Inst (2015) 107(5)