Médecine de précision, médecine personnalisée : de quoi parle-t-on et où en sommes-nous?

46ème journée de la société française de sénologie et de pathologie mammaire au Palais de Congrès/Bordeaux

Elodie Giroux

Professeure de philosophie de la médecine

Université Jean Moulin Lyon 3

& Institut de Recherches Philosophiques de Lyon

elodie.giroux@univ-lyon3.fr

Médecine personnalisée/médecine de précision (MP)…

① De quoi s'agit-il ?

② Impact de la MP…

a) …sur la conceptualisation de la maladie
b) …sur la recherche clinique

③ Problèmes et enjeux philosophiques

a) La MP est-elle possible?
b) La MP est-elle souhaitable?

Médecine personnalisée: de quoi s'agit-il ?

- **Promotion depuis plus de 25 ans :**
  - industrie pharmaceutique, institutions de santé, agendas politiques, économiques et sociaux

- ***Personalized medicine for the European citizen*, 2012**
  - « une nouvelle approche pour classer, comprendre, traiter et prévenir les maladies sur la base de données et d'informations prenant en compte les différences biologiques et environnementales entre les individus »

- **Diversité des dénominations : « médecine personnalisée »** mais aussi…
  - stratifiée
  - de précision
  - génomique
  - systémique
  - des 4P (Personnalisée, Prédictive, Préventive, Participative),
  - de la personne, centrée patient, etc.

Plurivocité du terme « personnalisée »

(1) Cibler et adapter le traitement à la biologie individuelle
- médecine stratifiée et médecine de précision
  - « Bon traitement, au bon patient, au bon moment, à la bonne dose »… thérapeutique personnalisée

(2) Soigner la personne dans sa globalité
- Médecine centrée sur le patient, médecine holistique/systémique, de la personne, etc.

(3) Responsabiliser
- Patient participatif, biotechnologies connectées, e-santé, etc.

(4) Libéraliser, privatiser
- Quantified-self, médecine des 4P

« Médecine personnalisée » : une dénomination contestée

- Pléonasme?

- Ambigu et trompeur?
  - profil génomique
    - plutôt que personne (préférer « médecine génomique »)
  - strates de population (sous groupes)
    - plutôt qu'individus (préférer « médecine stratifiée »)

Origines de la médecine de précision

- **Origine dans la pharmacogénomique**
  - mise en corrélation de profils génétiques et de médicaments (dès les années 1950)
- **Liens avec le projet Génome humain**
  - GWAS : Genome Wide Association Studies
  - Puis EWAS : études interaction génome-environnement
- **Nouveau dans les procédés techniques plus que dans les intentions**
  - Génomique et séquençage : données « -omiques »
  - Bio-informatique et E-santé : facilitation de la collecte de données massives en vie réelle
- **Procédés au service de traitements plus précis et plus efficaces**
  - meilleure prise en compte de l'hétérogénéité inter-individuelle
  - meilleure compréhension de certains mécanismes de maladie au niveau moléculaire

Médecine de précision
et thérapies ciblées en oncologie

- **Contexte thérapeutique:**
  - Traitements : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie cytotoxique à forts effets secondaires *VS traitement ciblé cytostatiques*

- **CIBLE (*dans l'idéal*)** :
  - « causal » : agit de manière **spécifique** sur **un maillon du mécanisme moléculaire**
  - n'apporte de bénéfices ***que*** chez certains patients identifiés par un biomarqueur prédictif (déterminé par un test compagnon).

- **Ciblage** rendu possible par l'identification de
  - mutations fréquentes dans certains cas de cancer *(corrélations statistiques // GWAS)*
  - *mécanismes* moléculaires du développement de la tumeur

- **Avantages promis**
  - moins d'effets secondaires, meilleure efficacité
  - possibilité de plus fortes doses

Herceptin et cancer du sein: exemple paradigmatique de thérapie ciblée

- **Quoi?**
  - Labo Roche, FDA: 1998
  - Récepteur oncogénique HER2 contrôle la croissance tumorale
  - surexprimé sur cellules d'adénocarcinome mammaire chez certaines patientes dites « HER2+ »
  - **Herceptin** : anticorps qui se fixe sur ce récepteur HER2 et inhibe la croissance tumorale contrôlée par ce dernier.

- **Efficacité?**
  - diminue les rechutes d'1/3 sur des maladies opérées (traitement adjuvant)
  - mais concerne seulement… 15-20% des cancers du sein (tumeurs HER2+).

- **Évolutions récentes (entre autres) vers prise en compte de la complexité**
  - conjugués anticorps-médicaments (ADC) : combinaison anticorps et agent cytotoxique (chimio)
  - catégorie « HER2-low » en lien avec efficacité de l'ADC *Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu/T-DXd)* pour ces tumeurs

Plurivocité de « personnalisée »

(1) Cibler et adapter le traitement à la biologie individuelle
- médecine stratifiée et médecine de précision
  - « Bon traitement, au bon patient, au bon moment, à la bonne dose »… thérapeutique personnalisée

(2) Soigner la personne dans sa globalité
- médecine holistique/systémique, de la personne, etc.

(3) Responsabiliser
- Patient acteur, e-santé, etc.

(4) Libéraliser, privatiser
- Quantified-self, médecine des 4P

La médecine systémique des 4P : vers une médecine scientifique *et* plus *holistique*?

- **Biologie systémique :** convergence biologie moléculaire et théorie des systèmes
  - processus dynamique VS. composant-statique
  - interaction et non linéarité
    - organisme pensé comme un réseau d'interactions
  - multidimensionalité et modélisation mathématique

- **Médecine (systémique) des 4P** : (Leroy Hood)
  - Biologie systémique + *visée pratique clinique + données environnementales +* ***révolution numérique***
    - « démystifier la maladie et quantifier la santé »
    - *« Digital twins »*

➢ *Promesses (idéologie utopique) plus que réalité?*

« Médecine de précision » et « médecine systémique des 4P » : caractéristiques communes

- slogan
  - Soigner LE MALADE plutôt que la maladie
- évolution de nos classifications de maladie
  - *de la clinique (symptômes) vers la biologie et les CAUSES*
- critique de l'EBM
  - Population vs. individu?
  - d'une médecine *evidence-based* à *biologically-based?*
- importance donnée
  - aux données individuelles en grand nombre
  - aux outils mathématiques et computationnels
  - à la prédiction et à « l'actionnable »

Plan

① De quoi s'agit-il ?

② Impact des MP

a) sur la conceptualisation de la maladie

b) sur la recherche clinique et biomédicale

③ Problèmes et enjeux philosophiques

a) La MP est-elle possible?

b) La MP est-elle souhaitable?

(a) conceptualisation de la maladie (1) ontologie

Nature de la maladie? historiquement: oscillation entre conceptions :

- entité VS processus
- ontologique (maladie : chose ou lésion localisée) VS. physiologique ou dynamique (maladie : déséquilibre/perturbation)

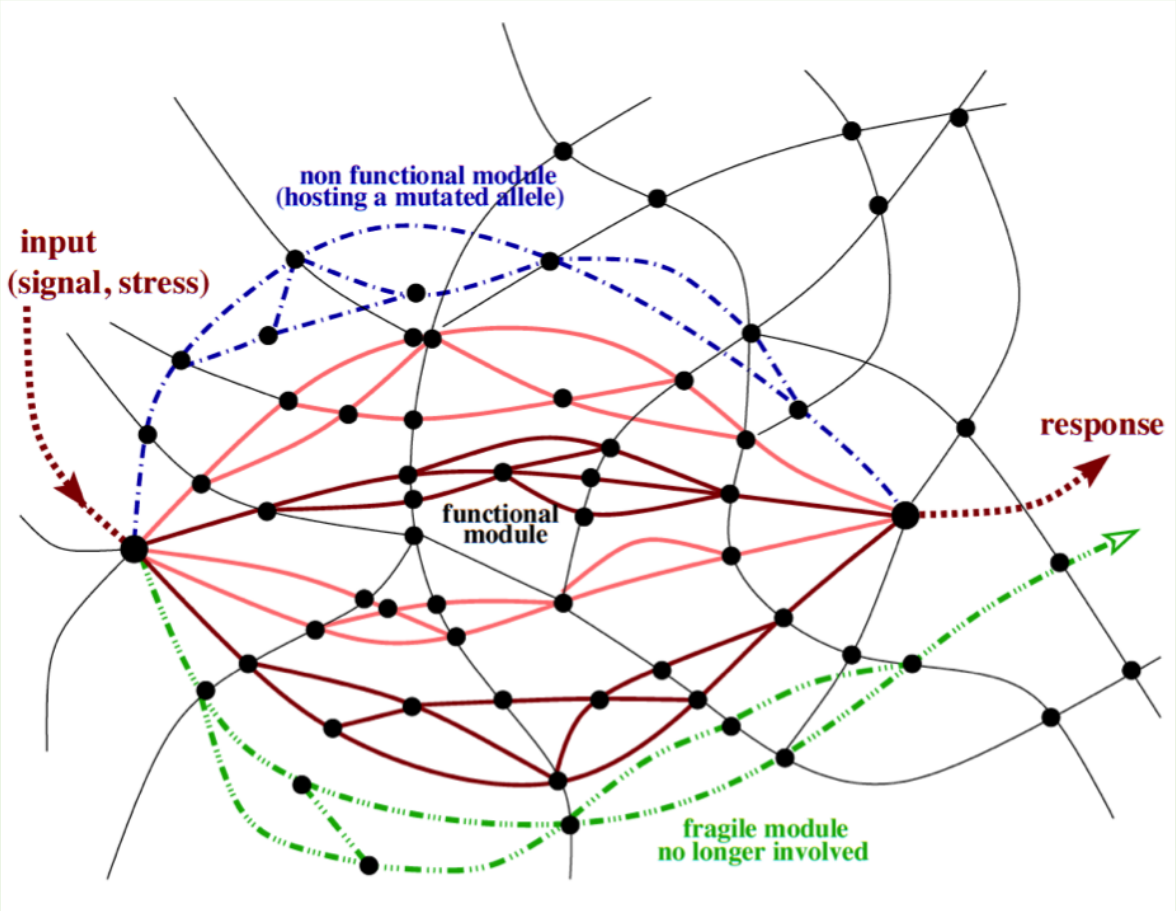
➢ médecine de précision

- altération d'un maillon d'une voie de signalisation moléculaire localisée
- approche mécanistique

➢ médecine systémique et *network medicine*

- perturbation de RESEAUX de cellules : notion de module fonctionnel (Barabasi et al. 2011)
- insistance sur dynamique temporelle et dimension processuelle
  - « Continuum d'états en réseau qui sont uniques dans l'espace et le temps pour chaque individu » (Hood & Flores, 2012)

In Debret et al. (2011)
Idiomatic outline of the individual functional sub-network whose dysfunction results in a disease, and associated molecular phenotype.



(a) conceptualisation de la maladie (2) nosologie

Vers un « démembrement des cancers »?

➢ sous-divisions

- Méd précision: **sous-catégories** en fonction gène muté ou surexprimé (ex: cancers du sein: HER2+/HER2-)
- Méd systémique : **stratification** à partir de réseaux de perturbation de cellules et transition

➢ ou révolution plus radicale?

- Med précision : redéfinition moléculaire : d'une nosologie des apparences (morphologie, histologie, etc.) vers une nosologie des mécanismes?
- Méd systémique : chaque individu devient sa propre référence pour la transition ***(principe de maladie unique?)***

Bilan de l'impact des MP sur la conceptualisation de la maladie et du diagnostic

- **ontologie ?**
  - les deux approches (ontologique et dynamique) coexistent.

- **nosologie ?**
  - ni simple sous-division, ni révolution mais plutôt **plasticité des frontières nosologiques et modularité des catégories médicales**
    - de HER2+/HER2- à l'apparition de HER2-low
  - catégories co-produites en fonction des thérapeutiques et technologies diagnostiques : dépendent des outils, seuils, interprétations…
    - HER2-low // *Trastuzumab-deruxtecan*
  - catégories temporelles et dynamiques : un cancer change de statut au cours du temps
    - cancer HER2-low devient HER2-high sous pression thérapeutique

- **du diagnostic au pronostic/théranostic ?**
  - poids du théranostic dans la définition des catégories

(b) Impact de la MP sur la recherche clinique
(1) importance du mécanisme biologique

- **Évolution des essais cliniques**
  - **biomarqueurs** :
    - sélection des patients sur critère biologique : populations plus réduites
  - **relativisation phase III** : preuve statistique moins nécessaire?
    - sélection par biomarqueur augmenterait la différence dans l'effet du traitement et preuve mécanistique de son efficacité
    - AMM accélérée: pas de phase III, suivi renforcé de phase IV post-marketing
  - **nouveaux *designs* d'essais:**
    - essai histologiquement agnostique (SHIVA, MOST) : groupe d'étude non pas à partir du type de cancer mais du type d'altération moléculaire
    - essais adaptatifs et approches bayésiennes
    - essais *in silico* et importance donnée aux modèles animaux

- **D'une médecine *evidence-based* à *biologically-based?***
  - EBM : paradigme empirico-statistique
  - MP : revanche bio-mécanistique?

(b) Impact sur la recherche clinique
(2) retour de l'observationnel?

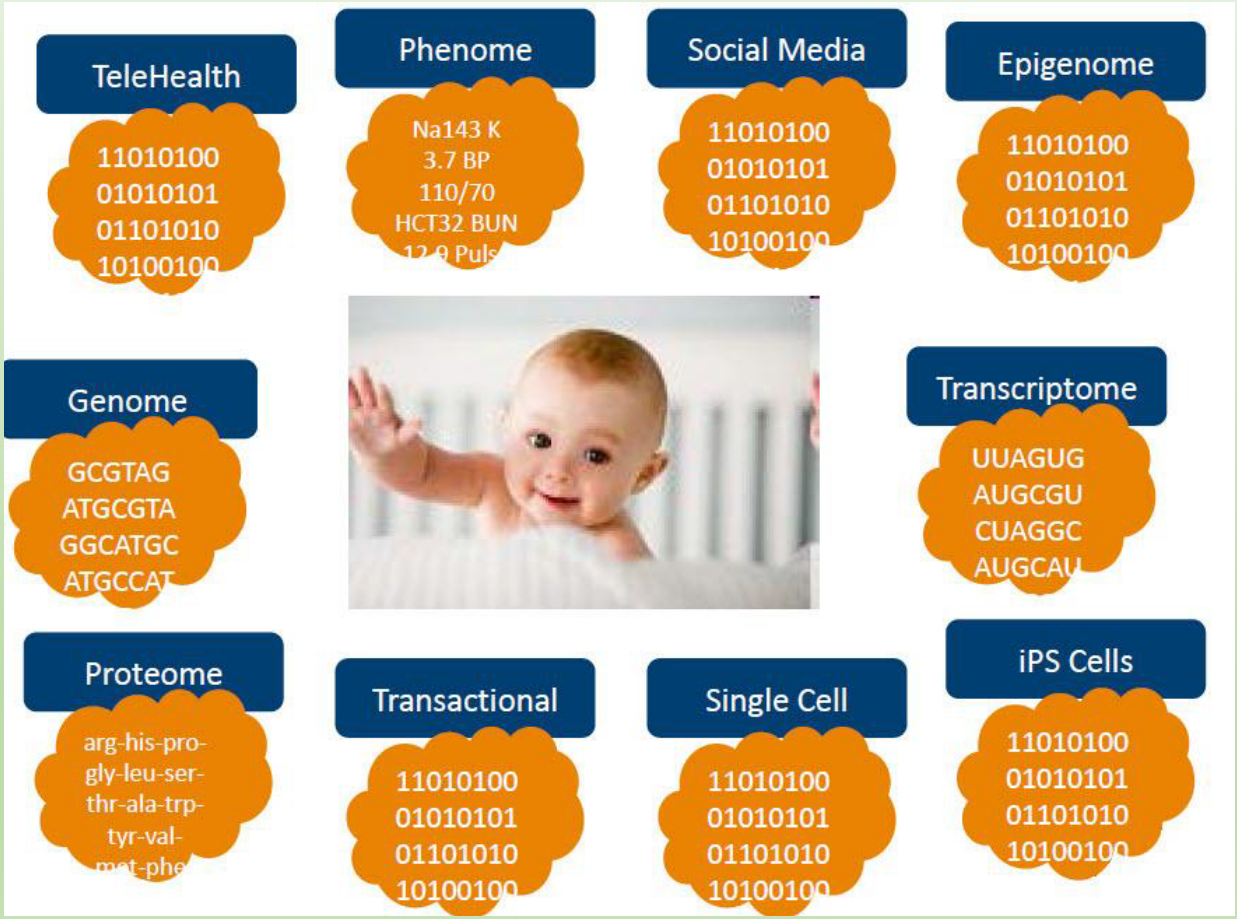
- **Données observationnelles moins probantes dans la hiérarchie de l'EBM :**
  - problème des biais de confusion

- **Mais… nouveaux moyens de recueil des données individuelles et massives**
  - multidimensionnelles (clinicome, génome, exposome, intégrome)
  - sur le lieu de la clinique ou en vie réelle (« e-santé »)

- **Promesse de la médecine des 4P « démystifier la maladie » grâce à ces données**
  - Hood en 2013: « Dans 10 ans chaque patient sera entouré par un nuage virtuel d'un milliard de données et nous aurons les outils de réduire cette énorme quantité de données pluridimensionnelles en des hypothèses simples permettant d'optimiser le bien-être et d'éviter la maladie de chaque individu »

In Hood and Flores 2012

Representative examples of the billions of data points that will surround each individual in the near future.



Plan

① De quoi s'agit-il ?

② Impact de la MP

a) sur la conceptualisation de la maladie
b) sur la recherche clinique et biomédicale

③ Enjeux épistémologiques et éthiques

a) La MP est-elle possible?
b) La MP est-elle souhaitable?

(a) La MP est-elle vraiment possible?

(1)… limites des promesses des thérapies ciblées

- **Résultats cliniques restent limités**
  - petit nombre concerné, effets et durée d'efficacité limités, toxicité demeure (ex : cardiotoxicité du trastuzumab)

- **ECR ultérieurs à AMM accélérée ont conduit à des réévaluations**

- **Résultats essais histologiquement agnostiques modestes**
  - problème de l'accès réel des patients éligibles au traitement
  - la plupart des associations « biomarqueur – bénéfice » faibles…
    - … quand biomarqueur probabiliste (pas un *driver* unique)
    - …lorsque tumeur a une biologie hétérogène (cf. SHIVA)

➢ **En effet… fragilité du ciblage car… grande complexité de la dynamique du fonctionnement cellulaire**
  - Hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle
    - Une biopsie unique ne suffit pas…
  - Résistance acquise et évolution clonale
    - Contournements des voies bloquées. Mutations secondaires
    - Présence de sous-clones résistants de cellules cancéreuses

(a) La MP est-elle possible?

(1)… limites des promesses des connaissances mécanistiques…

Présupposés non questionnés des espoirs associés à une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires :

- mécanisme = connaissance certaine et extrapolable
- plus besoin de preuves statistiques

OR…. la connaissance des mécanismes ne supprime pas l'incertitude de l'extrapolation… ni la nécessité d'attester de l'existence d'un lien causal par des preuves statistiques

En EFFET : problèmes de masquage ou phénomènes de compensation

- Plusieurs mécanismes possibles entre A et B
- Interactions peuvent masquer les effets du mécanisme ciblé

➔Nécessité de preuves statistiques

➔complémentarité entre connaissances statistiques (*evidence-based*) et mécanistiques (*biologically-based*), entre EBM et MP

(a) La MP est-elle vraiment possible?
(2) Mythes associés au *Big Data*…

- **problème du stockage, de l'analyse et de l'interprétation des données**
  - Hétérogénéité (source et nature)
  - Modélisations multi-niveaux
  - incertitude inhérente à tout algorithme, etc.

- **multiplication des données ≠ meilleure explication et prédiction**
  - avoir un grand nombre de données ≠ avoir toutes les données !
  - avoir plus de données ≠ avoir plus de connaissance (… le bruit…)
  - ne résout pas les problèmes liés à l'extrapolation : nécessité de tester les modèles

Plan

① De quoi s'agit-il ?

② Impact de la MP

a) sur la conceptualisation de la maladie
b) sur la recherche clinique et biomédicale

③ Enjeux épistémologiques et éthiques

a) La MP est-elle possible?
b) La MP est-elle souhaitable?

(b) La MP est-elle souhaitable?
(1) Défis épistémologiques et cliniques

- **« Précision » ne signifie pas « certitude » : introduction de nouvelles incertitudes…**
  - **biologiques** : tumeur n'est pas une cible fixe, réponse dépend des tissus,
  - **techniques** : tests diagnostics : variabilité inter-laboratoires, qualité de l'échantillon, etc.
  - **interprétatives** : biomarqueurs probabilistes, multiplicité des altérations
  - **computationnelles** : opacité des algorithmes, biais des modèles d'apprentissage (enjeux de transférabilité), variables non prise en compte (interaction médicamenteuse, observance, etc.)

- **Comment ce qui est gagné en précision n'est-il pas perdu en sureté et reproductibilité du traitement?**
  - On ne cible pas une mutation mais un processus, qui dépend du contexte cellulaire
  - Précision analytique exige une sophistication interprétative (contextualisation biologique et clinique).

(b) La MP est-elle souhaitable?
(2) Défis épistémologiques et éthiques

➢ **Jusqu'où l'individualisation est-elle possible et souhaitable?**

- Peut-on se passer de catégories? De diagnostic?
- Peut-on éviter la tension inhérente entre généralisation et individualisation ?

- Doit-on centrer les systèmes de santé sur les patients?
- Qu'en est-il de la solidarité?
- Que devient le niveau populationnel d'analyse et d'action?

(b) La MP est-elle souhaitable? (3) Défis éthiques

- **personnaliser les traitements =/= personnaliser le soin**
  - … pas au détriment du soin
- **responsabilisation des individus par rapport à leur santé…?**
  - Jusqu'où libéraliser et dépolitiser la santé et nos systèmes de santé… ?
- **inégalités d'accès et justice en santé**
  - thérapies ciblées, séquençage, coût des tests et des traitements ne sont pas accessibles de manière égale
  - risque d'une médecine à deux vitesses
  - enjeu du coût croissant des innovations
- **logique d'économie des promesses et d'innovation ne prime-t-elle pas sur le bénéfice pour la population ?**
  - vers une approche plus responsable et démocratique de la recherche biomédicale?

Conclusion

➢Vers une science de l'individu?...

- de la précision analytique à la précision thérapeutique et clinique… : de nouvelles ambiguïtés et incertitudes
- + on augmente la connaissance des mécanismes, + on s'approche de la complexité, + on augmente la difficulté du transfert des connaissances et la nécessité du jugement clinique interprétatif!
- d'importants obstacles et défis épistémologiques et pas seulement techniques, réglementaires et éthiques

➢MP: un changement de paradigme pour la médecine ?

- concerne le traitement (et non pas nécessairement la clinique et le soin)
- fragmentation des catégories nosologiques, + dépendantes des possibilités thérapeutiques et des tests et biotechnologies
- non pas revanche mécanistique sur EBM: plutôt l'intégration de diverses approches
- risque de négliger l'intérêt et l'efficacité d'interventions populationnelles

Références

- Barabasi et al. (2011), Network Medicine: a networb-based approach to human disease, Nature Reviews
- Canguilhem, G.. (1988). Le statut épistémologique de la médecine. *History and Philosophy of the Life Sciences*: 15–29.
- Debret et al. (2011) Genetic Susceptibility to a Complex Disease: The Key Role of Functional Redundancy, Hist. Phil. Life Sci., 33 (2011), 497-514
- Giroux E., (2020), La médecine personnalisée est-elle humaniste ?, *Archives de Philosophie*, 83-4, p. 59-82.
- Giroux E. (2017), Médecine de précision et Evidence-Based Medicine : quelle articulation ?, *Lato Sensu: Revue De La Société De Philosophie Des Sciences* 4 (2), p. 48-65.
- Giroux E. (2018) Enjeux normatifs de la médecine de précision, dans JP Pierron, D. Vinot, E. Chelle (dir.), *Les valeurs du soin : enjeux éthiques, économiques et philosophiques*, Vuibert, p. 57-70.
- GuchetX. (2016) *La médecine personnalisée, une approche philosophique*
- Hood, Balling, Auffray (2012), Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches, *Biotechnology Journal*, 992-1001
- Hood, Leroy. (2013). Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. *Rambam Maimonides medical journal* 4.
- Hood and Flores. (2012). A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *New Biotechnology* 29. Molecular Diagnostics & Personalised Medicine: 613–624.
- Loscalzo, J., Kohane, I., & Barabasi, A.-L. (2007). Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Molecular Systems Biology*, *3*, 124.
- Servant N. et al. (2014), Bioinformatics for precision medicine in oncology: principles and application to the SHIVA clinical trial, *Frontiers in Genetics*,, 5, 152

Merci de votre attention !

☺

… et pour échanger…

elodie.giroux@univ-lyon3.fr

Georges Canguilhem dans « Le statut épistémologique de la médecine » (1988)

… A propos de l'immunologie, nouvelle science de l'individu, en 1988…

« Il faut se garder ici d'une tentation, celle de croire avoir retrouvé, grâce aux progrès de la scientificité médicale, le malade individuel concret, que ces progrès mêmes ont mis entre parenthèses »

Limites des connaissances mécanistiques …limites des thérapies ciblées…

- **Résultats cliniques limités**
  - petit nombre concernés, effets limités, effets toxiques demeurent, etc.
  - résultats essais histologiquement agnostiques décevants

- **Complexité de la dynamique du fonctionnement cellulaire**
  - Hétérogénéité moléculaire spatiale et temporelle des tumeurs
  - Phénomènes de résistance (//antibiotiques)
    - Contournements des voies bloquées? Nouvelles mutations?
    - Présence de sous-clones résistants de cellules cancéreuses
  - Phénomènes de compensation
    - l'existence d'un mécanisme ne garantit pas que c'est ce dernier qui sera effectif
      - Plusieurs mécanismes possibles entre A et B
      - Interactions peuvent masquer les effets du mécanisme ciblé

➔ Nécessité de données et preuves statistiques

La médecine de précision en oncologie

Plusieurs définitions

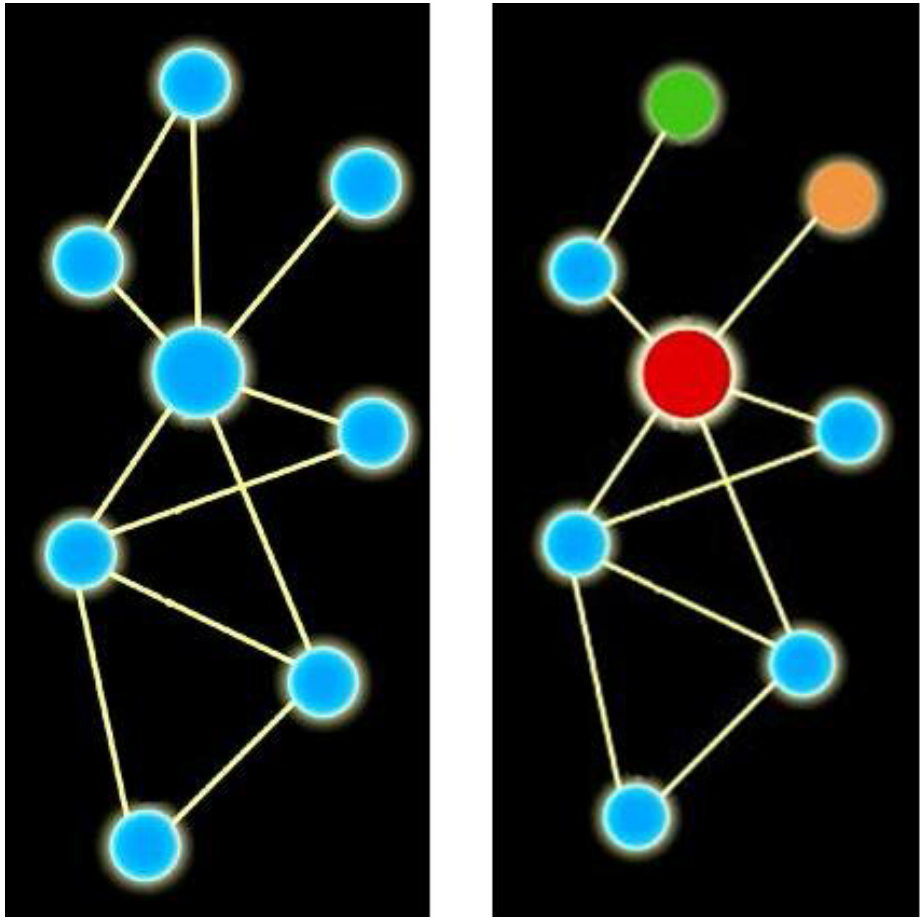
- **thérapies moléculaires ciblées** à partir d'un biomarqueur (indépendamment de la localisation tumorale?) – cf. Le Tourneau
- Traitement fondé sur la *biologie* plus que la *clinique*

Une réalité aujourd'hui déjà, MAIS…

- restriction cancers métastatiques,
- biomarqueurs en nb limité encore,
- grande hétérogénéité intra et inter-tumorale
- résultats mitigés des essais histologiquement agnostiques
  - Ex de SHIVA (Curie) et MOST (CLB) cf . Le Tourneau et al., Lancet, 2015: nécessité de prendre en compte les autres altérations moléculaires que celles ciblées pour une meilleure prédiction

Vers une approche systémique? (prise en compte de la complexité)

A schematic view of a normal (left) and disease-perturbed network (right).
In Hood (2013) : médecine systémique 4P



Dynamics of Pathophysiology

Diagnosis

Therapy

Prevention

Médecine stratifiée ?

- « **Dans la pratique (...) la médecine personnalisée ne signifie pas littéralement la création de médicaments ou de dispositifs médicaux spécifiques pour chaque patient.**
- Au contraire, il s'agit de la capacité de classer les individus dans des sous-populations selon qu'ils sont ou non susceptibles de développer une maladie particulière ou sensibles à un traitement spécifique.
- Des interventions à but préventif ou thérapeutique seront alors proposées uniquement à ceux qui pourront en bénéficier, épargnant ainsi les frais et les effets secondaires aux autres » (PCAST, 2008)

Médecine de précision?

Towards Precision Medicine (2012) **:**

- **Vers nouvelle classification** qui intègre les données multidimensionnelles mais en même temps se concentre sur les résultats issus de la biologie **moléculaire** qui permettraient de définir plus précisément la maladie

- espoir d'une classification moléculaire du cancer (plutôt que organique)