



**HAL**  
open science

## Médecine de précision et Evidence-Based Medicine : quelle articulation ?

Élodie Giroux

► **To cite this version:**

Élodie Giroux. Médecine de précision et Evidence-Based Medicine : quelle articulation ?. *Lato Sensu, revue de la Société de philosophie des sciences*, 2017, 4 (2), pp.49-65. 10.20416/lrsrps.v4i2.683 . hal-01998831

**HAL Id: hal-01998831**

**<https://hal.science/hal-01998831>**

Submitted on 13 Feb 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

*Élodie Giroux*

---

# MÉDECINE DE PRÉCISION ET EVIDENCE-BASED MEDICINE : QUELLE ARTICULA- TION ?

Élodie Giroux

# MÉDECINE DE PRÉCISION ET EVIDENCE-BASED MEDICINE : QUELLE ARTICULATION ?

## Sommaire



- 1 – Introduction
- 2 – Précisions sur l'Evidence-Based Medicine
- 3 – En quoi la médecine de précision en oncologie questionne-t-elle l'EBM ?
- 4 – Limites des thérapies ciblées
- 5 – Vers une intégration renforcée des connaissances statistiques et mécanistiques : évolution de l'essai clinique en cancérologie
- 6 – Conclusion

L'Evidence-Based Medicine (EBM) et la médecine personnalisée (MP) ont une ambition commune : réduire l'écart entre les résultats de la recherche biomédicale et leur application en clinique. Toutefois la MP est souvent présentée comme un « nouveau paradigme » pour la médecine, comme l'avait d'ailleurs été l'EBM dans les années 1990. Elle recouvre beaucoup de projets différents mais au cœur de la plupart d'entre eux, on retrouve la prétention d'une meilleure prise en compte des spécificités individuelles que ne le permettrait l'EBM avec son approche populationnelle et statistique. Dans cet article, nous concentrons notre attention sur la MP en cancérologie : elle concerne essentiellement un ciblage des traitements à partir de caractéristiques moléculaires des patients. Ce ciblage est rendu notamment possible par la meilleure connaissance des mécanismes moléculaires des cancers. Il conduit à une stratification en sous-groupes plus restreints de patients et met en difficulté l'évaluation classique des thérapies promue par l'EBM, en particulier, les essais cliniques randomisés qui reposent sur des cohortes de grande taille. Mais la meilleure connaissance des mécanismes et la plus grande précision des thérapies pourraient rendre ces essais moins nécessaires. Assistons-nous avec la MP à une revanche de la culture physiopathologique et mécaniste sur celle statistique et empiriste au sein de la recherche clinique ? Notre objectif est de mettre en évidence ce qui, pour cette MP déjà effective, conduit à des changements épistémologiques dans la manière de considérer ce qui compte comme type d'information et de preuve en médecine, en particulier dans le champ de l'évaluation thérapeutique. Nous défendons l'idée que la MP, loin de pouvoir se passer des approches statistiques et place en réalité l'EBM face à de nouveaux défis. Elle la conduit à renforcer l'articulation et l'intégration des données statistiques et mécanistes pour une meilleure prise en charge de chaque patient.

Evidence-Based Medicine (EBM) and Personalized Medicine (PM) share a common goal: reducing the gap between the results of biomedical research and their clinical application. PM is, however, often presented as a "new paradigm" for medicine, just as EBM was in the 1990s. It covers a wide variety of projects but the core idea that generally unites them is the ambition of better taking account of individual specificities than did EBM with its statistical and population-centred approach. In this article, I concentrate on PM in cancerology, the essence of which is to target treatments based on the molecular profile of the patient. This targeting is made possible by gaining better knowledge about the molecular mechanisms of cancers. The classification of patients as a function of their molecular profile entails the creation of patient sub-groups. This creates a problem for the traditional evaluation of therapeutic treatment promoted by EBM, in particular the use of randomized trials using sizeable cohorts. But a better understanding of the mechanisms and the greater precision of treatments could reduce the need for these trials. Does PM thus represent the revenge of a physio-pathological and mechanistic culture in clinical research against the statistical and empirical one of EBM? My objective is to show how current practices of PM leads to epistemological changes in our estimation of what count as relevant types of information and proof in medicine, in particular in the field of therapeutic evaluation. I defend the idea that PM, far from obviating the need for statistical approaches and the search for correlations, ultimately poses new challenges for EBM. PM drives EBM to strengthen the articulation and the integration of statistical and mechanistic data with a view to providing a better service for each patient.

**Mots clés:** médecine personnalisée ; médecine systémique des 4P ; médecine de précision ; cancérologie ; mécanisme ; statistique ; Evidence-based Medicine ;

**Key-words:** personalised medicine ; P4 systems medicine ; precision medicine ; oncology ; mechanism ; statistics ; Evidence-based Medicine

## 1 – Introduction

Les développements de la génomique et d'autres sciences moléculaires, mais aussi de nouvelles technologies de séquençage et de mesures de données individuelles (e-santé), conduisent à la promotion d'une médecine dite « personnalisée » (MP). Cette promotion envahit le champ de l'économie et de l'industrie pharmaceutique, les institutions de santé et

les agendas politiques et sociaux, et ce, aussi bien au niveau étatique qu'au niveau européen et international<sup>1</sup>. La MP est cependant très diversifiée dans ses dénominations et projets sous-jacents : médecine stratifiée, médecine systémique des 4P<sup>2</sup>, médecine de précision, médecine individualisée, centrée sur le patient, etc<sup>3</sup>. Toutefois, la plupart des courants partagent l'idée que des données individuelles, essentiellement

1 - Un rapport européen souligne que la médecine personnalisée est appelée à « jouer un rôle sans cesse croissant dans l'avenir des systèmes de santé » et à susciter des transformations radicales en ce qu'elle représente « 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 ». European Science Foundation. Personalized medicine for the European citizen. [www.esf.org](http://www.esf.org), Strasbourg, novembre 2012.

2 - Le concept de « médecine des 4P » a été introduit au début des années 2000 par l'Américain Leroy Hood et d'emblée associé à la notion de « médecine systémique ». La médecine dite « systémique » associe les approches des sciences de la vie à celles des sciences de l'information. Intrinsèquement interdisciplinaire, elle intègre les données biologiques et médicales à des modèles mathématiques et informatiques, dans le but de comprendre les mécanismes sous-jacents aux maladies et développer de cette façon de nouvelles stratégies de prévention, de diagnostic et des traitements personnalisés. L'approche systémique est caractérisée par le fait qu'elle est intégrative : intégration multi-échelle spatio-temporelle de l'ensemble des niveaux du moléculaire à la qualité de vie/symptômes en passant par le cellulaire, le clinique et le fonctionnel.

3 - Beaucoup a été écrit sur la diversité de ces dénominations. Bien que chacune recouvre des nuances et distinctions importantes, « médecine personnalisée » est toutefois la dénomination la plus fréquente et dont on peut considérer qu'elle constitue le terme générique recouvrant l'ensemble des diverses acceptions (Pokorska-Bocci et al. 2014). Pour une analyse philosophique plus approfondie, voir (De Grandis and Halgunset 2016 ; Guchet 2016)

moléculaires – plus précises et plus nombreuses – permettront de traiter et prévenir les maladies de manière plus individualisée, et donc plus efficace, au sens où le rapport coût-bénéfice d'un traitement ou d'une prévention serait largement amélioré. La MP se démarquerait alors de l'*Evidence-Based Medicine* (EBM) qui négligerait quant à elle l'hétérogénéité inter-individuelle et privilégierait les résultats moyens. Certains parlent de « révolution » et de « changement de paradigme » (Hood, Balling et Auffray 2012 ; Paci et al. 2013).

En effet, depuis la fin des années 1990, l'EBM est le paradigme dominant de la recherche clinique et du transfert de ses résultats dans la pratique. L'EBM vise l'établissement de preuves fondées sur des faits dans le cadre d'une culture qu'on peut appeler, à la suite de Tröhler (2012), « statistico-analytique ». On y raisonne de manière probabiliste à partir de comparaisons de données cumulées sur des groupes de patients. Elle consiste en la hiérarchisation de niveaux de preuve à partir de l'aptitude des méthodes d'évaluation à répondre à certaines questions de recherche, en particulier l'efficacité et la sécurité de traitements ou d'interventions thérapeutiques (Evidence-Based Medicine Working Group 1992). Cette hiérarchisation donne la primauté aux résultats obtenus dans l'essai clinique randomisé (ECR) plutôt que dans le cadre d'études d'observation, de l'expertise clinique ou de raisonnements mécanistiques réalisés à partir de quelques cas (Howick 2011)<sup>4</sup>.

Or, pour nombre de médecins, l'EBM, avec l'ECR comme « étalon or », échouerait à développer un outil pertinent pour la décision clinique (Daly 2005). L'ECR est critiqué par les médecins comme par les philosophes à cause du problème de l'extrapolation de résultats d'effets moyens (*efficacy*) obtenus sur des populations très sélectionnées (et donc peu représentatives), à une autre population et à un individu singulier, par exemple (Tonelli 1998 ; Cartwright et Munro 2010). La question concerne ici davantage sa validité externe (*effectiveness*) que sa validité interne, c'est-à-dire le degré selon lequel les résultats peuvent être extrapolés au-delà du contexte de l'étude<sup>5</sup>. Par ailleurs, un ECR est long (environ 5 ans) et coûteux et il nécessite le recrutement d'un grand nombre d'individus pour l'obtention de résultats statistiquement significatifs. Cette lourdeur freinerait l'accès à l'innovation, en particulier en oncologie où de nombreuses nouvelles molécules qui apportent un espoir d'alternative thérapeutique attendent d'être testées. Surtout, l'ECR ne permettrait pas de prendre en compte les variabilités inter-individuelles au niveau génétique et environnemental dans l'effet des traite-

ments (Duan, Kravitz et Schmid 2013). Un traitement inefficace pour un groupe peut cacher une grande hétérogénéité au niveau inter-individuel : le traitement peut être très efficace pour certains individus<sup>6</sup>.

A *contrario*, la MP, en recueillant et utilisant davantage de données individuelles pour la thérapeutique, le diagnostic et le pronostic, semble placer plus clairement l'individu au centre de la production des savoirs de la médecine. En cancérologie, domaine dans lequel la MP est la plus développée aujourd'hui et sur lequel nous nous concentrons dans cet article, ce qu'on appelle plus couramment la « médecine stratifiée » ou la « médecine de précision », désigne d'importants changements dans la thérapeutique : on passe de médicaments universels (« *one size fits all* ») à des « traitements ciblés » à partir de caractéristiques individuelles du patient (« le bon traitement, au bon patient, au bon moment »). Ceci est rendu possible par la facilitation de l'accès au profil génétique des tumeurs pour chaque individu et par la meilleure connaissance des mécanismes moléculaires des cancers<sup>7</sup>. Ces thérapies agissent en effet sur le *mécanisme* même de la production de la tumeur (Nardini, Annoni et Schiavone 2012)<sup>8</sup> et orientent vers une redéfinition moléculaire des cancers. Le nombre de patients par sous-groupes de maladies s'en trouve réduit.

Or la réduction du nombre de patients traités pour la même cible met en difficulté les modalités de l'évaluation thérapeutique que privilégie l'EBM : les preuves statistiques obtenues à partir de cohortes de grande taille dans le cadre de la logique fréquentiste des ECR<sup>9</sup>. Mais la meilleure connaissance des mécanismes et la plus grande précision des thérapies pourraient rendre ces essais moins nécessaires (Sharma et Schilsky 2011). Le « nouveau paradigme » que constituerait la médecine personnalisée dans le cadre de la médecine de précision serait-il un retour à un idéal mécanistique selon lequel nous pourrions connaître la (ou les) cause(s), le « déterminisme prochain » au sens de Claude Bernard, de la maladie de chaque patient ? Assistons-nous avec la médecine de précision à une revanche de la culture physiopathologique et mécanistique sur celle empiriste et statistique au sein de la recherche clinique ? Dans quelle mesure cette médecine fondée sur davantage de connaissances mécanistiques et de données précises sur l'individu relativise-t-elle les approches populationnelles et incertaines de la statistique et de l'EBM ?

L'objectif de cet article est d'examiner la pertinence de cette

4 - Pour plus de détails sur cette hiérarchie, voir [www.gradworkinggroup.org](http://www.gradworkinggroup.org).

5 - La « validité interne » d'une étude est le degré auquel ses résultats s'avèrent corrects pour l'échantillon des patients étudiés. Voir par exemple (Fletcher, Fletcher et Fletcher 2012).

6 - Pour une synthèse des critiques de l'EBM, voir notamment (Bluhm and Borgerson 2011).

7 - Pour une analyse philosophique de l'évolution de la connaissance sur les mécanismes du cancer depuis les années 1970 et les tensions entre approches réductionnistes et anti-réductionnistes, voir (Bertolaso 2016).

8 - Dans les articles et travaux présentant l'importance de la recherche de thérapies ciblées, l'intérêt d'une approche pharmacologique beaucoup plus attentive aux mécanismes est quasiment systématiquement mis en avant.

9 - On distingue dans le champ des probabilités l'approche fréquentiste, qui repose sur une conception des probabilités fondées sur la fréquence d'événements et la loi des grands nombres, de l'approche dite bayésienne qui repose quant à elle sur théorème de Bayes et ne requiert pas la répétition d'événements. Les ECR ont été initialement conçus dans le cadre d'une approche fréquentiste, nous y reviendrons plus en détail par la suite.

vision qu'on retrouve plus ou moins explicitement formulée dans une partie de la littérature scientifique relevant de la MP. Dans la manière de se démarquer de l'EBM, on note des différences entre le projet des 4P, plus au stade de promesse, et celui effectif des thérapies ciblées ou de la médecine de précision. La critique de l'EBM et de ses résultats qui valent « en moyenne » est quasi-systématique dans les articles défendant la médecine des 4P (Hood et Friend 2011 ; Hood et Flores 2012 ; Hood 2013). Elle est plus implicite dans les publications concernant les thérapies ciblées. L'insistance porte ici davantage sur l'idée d'un « changement de paradigme » d'une médecine symptomatique vers une médecine causale (voir par exemple Paci et al. 2013)<sup>10</sup>, autrement dit, sur l'importance qu'on accorde à la connaissance des mécanismes dans le développement et l'évaluation des thérapeutiques (Nardini, Annoni et Schiavone 2012), et sur une relativisation du rôle de l'ECR classique dans l'évaluation (Sharma et Schilsky 2011)<sup>11</sup>.

Or des auteurs (Dion-Labrie et al. 2008 ; de Leon 2012) ont déjà montré qu'opposer la MP et l'EBM n'a pas vraiment de sens : elles partagent le même objectif de rendre la clinique plus efficace. À partir d'une analyse centrée sur la cancérologie, nous voulons montrer que la médecine de précision conduit avant tout à rééquilibrer la part du raisonnement mécanistique dans l'EBM et lui impose de nouveaux défis pour l'évaluation des niveaux de preuve et l'intégration de différents types de preuve. Nous commencerons (partie 1) par apporter quelques précisions sur l'EBM pour écarter certains malentendus sur ses insuffisances dans l'aide qu'elle vise à apporter à la décision clinique pour le traitement de l'individu. Nous examinerons ensuite (partie 2) les changements qu'introduit la médecine de précision en cancérologie et ce qui l'amène à relativiser ou questionner l'EBM. Nous verrons (partie 3) que les thérapies ciblées confrontent à leur tour à des limites qui témoignent de la nécessité d'articuler des connaissances théoriques et mécanistiques à des connaissances statistiques. À partir d'une analyse de l'évolution des essais cliniques en cancérologie, nous montrerons alors (partie 4) que, plutôt que de relativiser l'EBM, la médecine de précision la conduit à renforcer l'intégration des approches et des connaissances mécanistiques et statistiques.

## 2 – Précisions sur l'*Evidence-Based Medicine*

### 2.1 Négligence de l'individu

L'EBM est accusée de négliger l'individu en donnant la suprême

matie à des résultats moyens basés sur des études randomisées réalisées sur un grand nombre d'individus (Tonelli 1998; Bluhm and Borgerson 2011). Elle est alors associée à une forme de connaissance statistique et probabiliste, entendue comme une approche conjecturale et empirique qui éloigne de l'individu puisqu'on raisonne à partir de populations.

Or il convient tout d'abord de rappeler que ce mouvement est né dans les années 1990 pour faciliter le transfert des données issues de la recherche vers la pratique clinique et le soin du patient. Il prend sa source dans le constat d'un trop grand écart entre les avancées de la recherche biomédicale et la clinique. L'objectif est de permettre et faciliter « l'usage consciencieux, explicite et judicieux des meilleures preuves disponibles dans les décisions qui concernent le soin de patients singuliers » (Sackett et al. 1996). En ce sens il y a une grande proximité entre la visée de l'EBM et celle que se donne la MP (Dion-Labrie et al. 2008). Toutes deux s'inscrivent dans ce qu'il est devenu courant d'appeler « recherche translationnelle » dont l'objectif est de dépasser le trop faible impact de la recherche sur la clinique. Par ailleurs, pour ce qui concerne l'approche populationnelle et statistique, la MP n'est pas en reste puisqu'elle repose aussi sur le recueil et l'analyse de données en grand nombre, notamment dans le cadre des grandes études d'épidémiologie génétique (Genome Wide Association Studies) mais aussi avec la visée de recueil d'un grand nombre de caractéristiques d'un même individu, et ce pour un grand nombre d'individus.

En réalité, l'assimilation de l'opposition entre approches clinique et statistique à celle entre approches individuelle et populationnelle repose sur une vision trop restrictive des statistiques. S'il est vrai que la statistique d'Adolphe Quételet au 19<sup>e</sup> siècle était centrée sur la recherche de l'Homme Moyen et visait à gommer les différences inter-individuelles les interprétant comme autant d'écarts ou d'erreurs par rapport au type moyen, la statistique et l'épidémiologie ne sauraient être réduites à cette approche. L'épidémiologie moderne et l'EBM ont leurs racines dans le développement de la statistique inférentielle au tournant du 20<sup>e</sup> siècle. Dans cette statistique, il s'agit moins de gommer les différences que de les analyser et de les comparer (Giroux 2008 ; Giroux 2012)<sup>12</sup>. La moyenne y est assortie de sa variance, c'est-à-dire la variabilité autour d'elle ; la variation n'est plus appréhendée comme un écart ou une erreur par rapport à la norme. Daniel Schwartz, mathématicien qui a largement contribué au développement de l'épidémiologie moderne en France, décrit bien la statistique comme un mode de penser permettant une forme de connaissance de l'individualité (Schwartz 1999). C'est précisément

10 - « L'apport de la MP repose essentiellement sur le changement de paradigme qu'elle propose en passant d'une médecine symptomatique à une médecine causale, qui s'appuie sur la compréhension des mécanismes réels du processus tumoral » (Paci et al. 2013, p. 36).

11 - Ces points sont aussi présents dans la médecine des 4P mais celle-ci a une visée de changement plus radical en proposant de se centrer sur la santé et d'être proactive et non plus seulement réactive. Dans tous les cas, les reproches ou insuffisances de l'EBM sont liés au fait qu'elle néglige l'hétérogénéité inter-individuelle et que l'ECR n'est plus adapté.

12 - L'épidémiologie moderne est née au lendemain de la seconde guerre mondiale, de l'intégration de ses méthodes et outils d'analyse et a contribué à l'identification de facteurs de risque différenciant les individus dans leur besoin de prévention. Ceci a conduit à une individualisation de la prévention. Il est possible de dégager des profils de risque à partir du regroupement de facteurs de risque d'une même maladie (Giroux 2013). Une stratégie individuelle de prévention permet de cibler les individus les plus à risque et d'éviter de traiter des individus qui en ont moins besoin (Rose 1992). Ce profilage ressemble beaucoup à l'esprit d'une bonne partie de la MP dans sa visée de stratification.



parce qu'elle permet une analyse de la variabilité qu'elle est pertinente en médecine.

Il reste cependant vrai que se pose le problème de la place que l'on accorde à l'hétérogénéité inter-individuelle dans l'évaluation des thérapeutiques. L'ECR nous donne avant tout une mesure globale d'efficacité du traitement pour la population d'étude, un effet moyen (*efficacy*), dans le but d'évaluer sa supériorité par rapport à un autre traitement en termes de bénéfice-risque avant sa mise sur le marché. Mais en privilégiant l'effet moyen, on passe à côté de variabilités inter-individuelles dans la réponse au traitement que la pharmacogénomique contribue de son côté à mettre en évidence. La différence, qu'il s'agit de mettre en évidence dans ce *design* d'étude, est celle entre le groupe expérimental et le groupe contrôle, chacun pris comme des tous. Ainsi, ce n'est pas l'approche statistique en tant que telle qui pose problème, mais le présupposé jugé trop inadéquat d'une certaine homogénéité statistique de la réponse au traitement (de Leon 2012). Cependant, ce présupposé est requis pour rendre possible l'évaluation comparative d'un traitement dans le contexte de l'ECR.

Par ailleurs, on ne saurait réduire l'EBM à la recherche de résultats moyens. Cette mise entre parenthèses des différences inter-individuelles à l'intérieur des groupes comparés dans l'ECR est conçue comme un moindre mal pour obtenir une évaluation significative de la différence de réponse entre les groupes et un résultat global et comparable. Dès le début, les promoteurs de l'EBM ont bien conscience de cette limite de l'ECR et décrivent l'importance de réaliser par ailleurs d'autres types d'essais qui se focalisent sur cette hétérogénéité comme l'essai clinique dit « de taille 1 » ou «  $n = 1$  » dans lequel un seul individu est comparé à lui-même pour l'évaluation de l'effet de deux traitements (Guyatt et al. 1986; Guyatt et al. 1990). Mais ce type d'essais est complexe à mettre en place et surtout ne le peut que pour des traitements et pathologies de longue durée. En tout cas, il est emblématique d'une focalisation sur l'individu puisqu'il s'agit de le considérer comme sa propre référence et de le comparer à lui-même (traitement répété, alternativement et en double aveugle, par le médicament et par un placebo). Or l'essai «  $n = 1$  » est aujourd'hui promu comme « la stratégie par excellence de l'individualisation de la médecine » dans une publication de la revue *Personalized Medicine* (Lillie et al. 2011).

## 2.2 Approche statistique versus approche mécanistique ?

Il est aussi régulièrement reproché à l'EBM, et plus généralement aux approches visant à mettre en évidence des associations statistiques, de n'être qu'une « boîte noire » qui laisse dans l'ignorance quant aux causes véritables des phénomènes (Vandenbroucke 1988). En effet, dans les ECR on peut rester agnostique quant au mécanisme par lequel agit le traitement testé. On s'appuie sur la puissance statistique du test pour

identifier une association ou différence positive entre les effets des traitements comparés. À cette approche, on oppose la connaissance du mécanisme reliant la cause et l'effet, qui est alors revendiquée comme délivrant la connaissance du lien causal et pouvant mieux garantir la fiabilité d'une extrapolation des résultats d'une étude épidémiologique ou d'un ECR à d'autres individus que ceux de l'étude (Cartwright et Munro 2010; Cartwright 2012).

De plus, la hiérarchie des preuves qu'instaure l'EBM est perçue comme un rejet du raisonnement physiopathologique et mécanistique (Clarke et al. 2013). Or si l'expertise clinique et le raisonnement physiopathologique sont en effet relativisés, ils ne sont pas pour autant exclus. Il convient de rappeler que l'EBM est née du constat de l'insuffisance de la seule expérience du médecin et du raisonnement physiopathologique pour garantir une prise en charge optimale des patients. La rhétorique du groupe de Canadiens était sans doute trop révolutionnaire quand ils parlaient de « nouveau paradigme » et d'inversion totale de la hiérarchie ; ils ont d'ailleurs nuancé par la suite leur propos (Sackett et al. 1996). Mais l'idée de fond était bien de développer un esprit critique dans le jugement clinique et de faire en sorte que les résultats de la recherche biomédicale et clinique – qu'ils reposent sur des données mécanistiques ou des associations statistiques – puissent avoir un impact sur la pratique clinique. Par ailleurs, et surtout, il est illusoire de vouloir trop séparer et isoler ces différents types d'approches ou de culture – mécanistique et statistique – au sein de la médecine (Joffe 2011; Tröhler 2012). Un essai repose par exemple sur des hypothèses causales sous-jacentes qui sont souvent d'ordre mécanistique. Le *design* même de l'essai repose sur un certain nombre de connaissances ou de présupposés mécanistiques d'arrière-plan, de même que son analyse et son interprétation (La Caze 2011; Clarke et al. 2014, p. 346).

Il reste que de l'esprit de l'EBM à sa mise en pratique, il y a des écarts et il est vrai que la hiérarchie a tendance à être interprétée de façon rigide au point d'effacer à la fois la pluralité et la relativité des types de preuve, l'ECR et la méta-analyse s'imposant alors comme les seules sources de preuves valides. Toutefois, cette interprétation rigide de la hiérarchie est aujourd'hui interrogée et tend à être relativisée. Et il convient de distinguer les preuves qui concernent la validité interne pour laquelle l'ECR semble le plus pertinent de celles qui concernent la validité externe. La part du raisonnement mécanistique au sein de l'EBM fait l'objet d'abondantes discussions philosophiques. Plusieurs philosophes et médecins défendent une « EBM + » dont l'objectif est d'améliorer la façon dont l'EBM gère les données et les preuves issues d'approches mécanistiques (Clarke et al. 2014). Certains défendent la complémentarité de ces deux types de preuve (celle mécanistique et celle issue des associations statistiques) au sein de l'EBM et de la recherche biomédicale en général (Russo et Williamson 2007).

Ayant précisé les critiques que l'on peut légitimement adresser à l'EBM dans son projet de faciliter l'intégration des résultats de la recherche dans la décision clinique individuelle, nous pouvons désormais nous tourner vers la médecine personnalisée, plus particulièrement la médecine de précision en oncologie, et spécifier ce qui l'amènerait à se démarquer de l'EBM.

### 3 – En quoi la médecine de précision en oncologie questionne-t-elle l'EBM?

Les déplacements qu'opère la médecine de précision en cancérologie sont essentiellement liés à une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires du cancer (Bertolaso 2016). Cette meilleure connaissance a permis le développement de nouveaux traitements et une modification de leur nature et de leur mode d'action. Voici ce qu'écrivent Paci et ses co-auteurs de l'Institut Gustave Roussy : « La médecine stratifiée ou médecine de précision correspond à une médecine qui soigne une pathologie mieux caractérisée au niveau des mécanismes cellulaires et moléculaires. Il s'agit de traiter un cancer dont on a identifié une cible responsable du processus qui génère la tumeur par un traitement dit 'ciblé' » (Paci et al. 2013, p. 34). Or ces changements questionnent les standards de l'évaluation thérapeutique.

#### 3.1 Une thérapeutique fondée sur une meilleure connaissance des mécanismes de la maladie

Pour comprendre la dimension « révolutionnaire » associée aux thérapies ciblées, il convient de préciser le contexte de prise en charge dans lequel elles s'inscrivent en cancérologie. En effet, elles apportent d'importants et nouveaux espoirs à des patients, essentiellement ceux à un stade métastatique de la maladie, pour lesquels très peu de possibilités thérapeutiques existent. Au moment de l'introduction de ces thérapies ciblées, il existe trois principaux types de prise en charge qui ne s'excluent pas nécessairement mais peuvent être utilisées de façon complémentaire : la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. La radiothérapie et la chimiothérapie sont très toxiques et agissent principalement sur les mécanismes de prolifération de la tumeur. Il s'agit de ralentir le développement de la maladie. La chimiothérapie détruit généralement de manière non spécifique toutes les cellules qui ont un potentiel de division élevé. Elle agit aussi sur des cellules normales, en particulier celles qui se renouvellent rapidement, comme les cellules de la moelle osseuse ou de la muqueuse intestinale. Les effets secondaires sont donc très importants. Tout l'enjeu est alors de trouver le bon équilibre bénéfice-risque entre l'optimisation du contrôle de la tumeur et le contrôle de la toxicité.

Les progrès dans la connaissance biologique des cancers avec

le séquençage rapide et complet du génome des tumeurs ont permis l'identification d'anomalies moléculaires au principe du processus du développement même de la tumeur. Ceci a conduit premièrement au développement de thérapies moléculaires « ciblées » qui agissent au niveau des causes mêmes de la maladie dans le but d'interrompre au moins l'un des mécanismes qu'elle exploite pour son maintien ou son expansion. Certaines de ces thérapies bloquent par exemple une voie de signalisation censée être cruciale pour la prolifération cellulaire, l'angiogenèse, la dissémination métastatique, etc. Deuxièmement, alors que les traitements étaient développés pour un type de cancer défini par l'organe primaire atteint (sein, pan-créas, poumon, etc.), ces thérapies ciblées agissent au niveau d'anomalies qui peuvent être présentes dans différents types de cancers. Elles seraient efficaces pour différents types de cancers et la classification histologique habituelle serait dès lors remise en cause.

Cette approche « ciblée » repose sur une modification importante de la conception et du développement des médicaments. L'Annexe scientifique du guide méthodologique de la Haute Autorité de Santé sur le Test compagnon associé à une thérapie ciblée (2014) parle de « ciblage par construction », c'est-à-dire que la cible est recherchée par le développeur au moment même de la conception ou synthèse du traitement. Les traitements sont orientés vers des cibles moléculaires impliquées dans leur mécanisme d'action et font intervenir une liaison entre le médicament et sa cible : il s'agit alors du « ciblage d'un maillon du mécanisme par lequel agit le traitement, maillon indispensable à ce mécanisme et non ubiquitaire, par exemple, sur une cible moléculaire n'existant pas chez tous les patients en fonction de ses variantes génétiques »<sup>13</sup>.

De plus en plus de cibles moléculaires sont identifiées et, parmi les différentes thérapies ciblées déjà approuvées, on trouve une diversité de mode d'action. Les *antiangiogéniques* ciblent les vaisseaux alimentant la tumeur plutôt que les cellules elles-mêmes. Ce mécanisme d'action les rendrait efficaces contre différents types de cancers. On trouve aussi les *inhibiteurs de tyrosine kinase* (ITK), ceux qui portent le suffixe en *inib* comme l'Imatinib (ou Glivec indiqué depuis 2001 dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique pour laquelle aucun traitement n'était efficace) et le Géfitinib, qui bloquent l'activité tyrosine kinase des voies de signalisation intra-cellulaire. Les ITK ciblent des protéines majeures du processus de multiplication et de mort cellulaire (Paci et al., 2013, p. 38). Les *anticorps monoclonaux* (identifiables par le suffixe 'mab') ont un mécanisme d'action souvent dirigé contre des récepteurs oncogéniques placés à la surface des cellules tumorales. Avec l'Imatinib, le Trastuzumab (ou « Herceptine ») développé par le laboratoire Roche et enregistré par la Food and Drug Administration (FDA) en 1998 est un exemple emblématique du succès de ces thérapies. Il a été développé pour les patientes atteintes de cancer du sein,

13 - Annexe Scientifique, Test compagnon associé à une thérapie ciblée, HAS (2014) p. 19.

porteuses du récepteur oncogénique HER2/neu, surexprimé sur les cellules d'adénocarcinome mammaire. Le Trastuzumab dirigé contre le domaine extracellulaire de ce récepteur inhiberait la croissance tumorale contrôlée par ce dernier.

Les avantages de ce ciblage sont très prometteurs : ces nouveaux traitements sont à la fois plus spécifiques et moins toxiques. Certaines thérapies ciblées, qui ont été approuvées, ont permis des gains de survie non négligeables, en particulier le Trastuzumab (Herceptine) pour le cancer du sein et l'Imatinib (Glivec) pour la leucémie myéloïde chronique (Paci et al., 2013, p. 37-39). Toutefois, il convient de souligner d'emblée qu'elles peuvent également entraîner des effets indésirables sévères<sup>14</sup>.

L'essentiel de ce qu'on appelle la médecine personnalisée en cancérologie consiste donc en une amélioration de la prise en charge des patients qui repose sur le ciblage du traitement sur la base de caractéristiques moléculaires de leur tumeur. La *cible*, dans le premier sens du terme, désigne la cible moléculaire, mais une thérapie ne sera *ciblée* que si elle permet de repérer les patients porteurs de cette cible moléculaire. *Cibler* signifie alors ici *discriminer et stratifier*. Et pour qu'une thérapie puisse être ciblée, il faut pouvoir identifier par un test dit « compagnon »<sup>15</sup> les patients qui sont porteurs de cette cible et pour lesquels le traitement devrait donc être efficace. Le Trastuzumab par exemple est en effet associé à un ou plusieurs tests qui permettent l'évaluation de la surexpression de HER2/neu au niveau de la tumeur de patientes atteintes de cancer du sein. Aussi, la thérapie ciblée n'a-t-elle de sens qu'en étant associée à un tel test qui conditionne l'utilisation du traitement. C'est pourquoi les auteurs de l'Annexe déjà citée considèrent que la « thérapie ciblée » au sens strict (dans ce qu'on pourrait ici considérer comme un second sens associé à la notion de *ciblage* comme permettant la *stratification*) désigne un « traitement qui n'a démontré de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif détecté par un test compagnon ». Mais alors, encore convient-il de pouvoir démontrer la « validité clinique » du test ainsi que son « utilité clinique »<sup>16</sup> pour le patient (Ioannidis and Khoury 2013).

### 3.2 Relativisation de l'évaluation clinique et des preuves statistiques classiques

Le mode d'action plus précis du traitement ciblé, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes du cancer, constituerait en soi un gage de plus grande efficacité. L'importance

d'obtenir des preuves statistiques selon le schéma classique issu de l'EBM serait relativisée. En particulier, on assiste à une relativisation (1) de l'importance de la phase de test de l'efficacité proprement dite (l'ECR classique ou la phase III) et (2) de la recherche de preuve de l'utilité clinique du test compagnon qui rend possible le ciblage.

(1) Comme nous l'avons souligné précédemment, l'essai clinique randomisé (ECR) est considéré comme l'« étalon or » dans la hiérarchie des méthodes d'évaluation clinique pour l'approbation de nouveaux médicaments. Un traitement expérimental y est comparé avec le traitement standard pour identifier les différences cliniques pertinentes à partir d'un critère de jugement prédéfini (idéalement, la survie globale sur au moins 5 ans). Cette phase III est déterminante pour une Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament (AMM)<sup>17</sup>. Elle succède à trois autres phases préparatoires : la *phase pré-clinique* ou l'étude sur l'animal de la molécule de sa structure et de son effet sur les cellules ; la *phase I* qui évalue la tolérance et vérifie l'absence d'effets indésirables chez un tout petit nombre de sujets sains ou de patients en impasse thérapeutique (phase essentiellement sécuritaire) et la *phase II* qui vise à déterminer la dose optimale et ses éventuels effets indésirables (sur 100 à 300 sujets malades). La phase III qui s'effectue sur de plus grandes cohortes de patients est la phase la plus coûteuse et la plus longue (elle dure en moyenne un minimum de 5 ans). C'est en particulier cette phase qui est mise en question dans le cadre des thérapies ciblées, pour sa faisabilité mais aussi pour sa nécessité.

En effet, les thérapies ciblées confrontent à des problématiques méthodologiques comparables à celles déjà soulevées par les maladies rares ou la faible participation des patients. Si le recrutement des patients était déjà un problème dans les essais classiques en cancérologie (moins de 5% des patients adultes atteints de cancer participent), la situation est bien plus problématique dans les essais ciblés puisque seul le petit échantillon « positif » parmi les testés peut participer. Ceci a renforcé la nécessité de mettre en place des plateformes pour des essais multi-centriques et de partager les données entre centres anti-cancéreux sur le territoire français et au niveau international. Mais certains considèrent que du fait du ciblage, cette phase III sur de grandes cohortes ne serait plus nécessaire (Sharma and Schilsky 2011). Des preuves d'efficacité seraient données dès la phase II du fait de la plus grande précision et de la sélection qui augmentent la différence dans l'effet du traitement. Il est vrai que cette phase

14 - L'Erlotinib, par exemple utilisé pour certains cancers bronchiques, peut entraîner des effets secondaires digestifs (diarrhées, nausées) ou cutanés (rashes, acné) parfois très importants.

15 - Le test compagnon est défini comme ce « test diagnostique permettant de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée ». Annexe Scientifique, Ibid., p. 6-7.

16 - L'« utilité clinique » d'un test désigne l'aptitude à améliorer le devenir clinique des patients en événements cliniques mesurables, et à apporter une valeur ajoutée en termes d'optimisation de décision de traitement et en corollaire de stratégie thérapeutique. Elle est à distinguer de la « validité analytique » et de la « validité clinique » (aptitude d'un test à prédire avec précision et fiabilité le phénotype clinique d'intérêt). Voir Annexe Scientifique, Ibid.

17 - Les agences de régulation comme la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) requièrent deux essais cliniques positifs de phase III comme preuve de sécurité et d'efficacité d'un médicament avant d'autoriser l'accès aux patients.



II - nous le verrons - tend dans les essais ciblés à prendre la forme d'une petite phase III. Plus généralement, ces preuves dépendraient moins de la puissance des grands nombres (Nardini et al. 2012)<sup>18</sup>.

À ces raisons d'ordre méthodologique, il faut ajouter la pression à la fois du côté des patients, des médecins et des industriels, pour accélérer l'accès à l'innovation quand la maladie en est à un stade métastatique et sans alternative thérapeutique. Philippe Amiel (2012) a bien montré que ces patients sont davantage prêts à prendre des risques et sont moins exigeants sur la question de la sécurité et la toxicité dans l'équilibre bénéfice-risque pour participer à ces essais. Dans ce contexte, on tend à accorder plus d'importance à la preuve d'efficacité sur celle de la sécurité. Mais c'est alors la manière dont on gère et traite l'incertitude liée aux médicaments qui est en question. Plus fondamentalement, c'est le consensus entre méthodologistes, agences de régulations et intérêts financiers sur lequel s'est bâtie la régulation de l'évaluation clinique depuis les années 1960 qui est interrogé. Il était en effet essentiellement fondé sur l'importance de la taille de la population. David Teira (2016) montre bien que ce consensus sur l'importance du grand nombre se justifie *méthodologiquement* dans le cadre du point de vue fréquentiste au fondement des essais cliniques (Teira 2011)<sup>19</sup>, mais pas seulement : d'un point de vue *économique*, la population potentiellement traitée par le nouveau médicament testé doit être suffisamment importante pour garantir une viabilité financière pour l'industrie pharmaceutique. Et par ailleurs, sur le plan *réglementaire*, le pouvoir des agences de régulation dépend du soutien de la population dans nos démocraties et donc de la protection qu'elles apportent aux consommateurs.

Or, le contexte a changé. Dans les années 1960, on cherchait avant tout la protection des consommateurs et notre connaissance des mécanismes biologiques par lesquels un traitement agit sur une pathologie comme le cancer était encore très pauvre. Les résultats des tests statistiques étaient alors les seules preuves solides que nous pouvions obtenir pour évaluer les effets des thérapies (Teira 2016). Depuis 1992, la réglementation américaine de la Food and Drug Administration (FDA) cherche à accélérer l'approbation de ces thérapies<sup>20</sup>. Ce fut par exemple le cas du Gefitinib pour les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) à un stade avancé qui fut approuvé en mai 2003 à

partir de résultats d'essais sur la base d'un critère de substitution pour l'évaluation de l'efficacité clinique : le taux de réponse de la tumeur plutôt que la survie globale (Sharma and Schilsky 2011; Teira 2016)<sup>21</sup>. Certaines thérapies ciblées ont même été approuvées sans données d'essais de phase III dans sa forme classique (Tsimberidou et al. 2009). Ce fut le cas du Crizotinib pour les patients adultes atteints de cancer du poumon et présentant une translocation du gène ALK en 2011 à partir de deux essais positifs avec un seul bras, c'est-à-dire sans bras contrôle (Vaidyanathan 2012). Il y a alors pour contrepartie l'exigence d'une phase IV renforcée. Cette phase post-marketing est une phase d'observation par le suivi à long terme d'un traitement alors que le traitement est autorisé. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives. Dans ce cadre, elle tend à devenir une sorte de substitut *in vivo* de la phase III. Or, cette phase n'évalue pas la même chose qu'une phase IV. La phase IV évalue plutôt l'efficacité clinique (*effectiveness*) que la supériorité de l'efficacité du traitement sur un autre traitement (*efficacy*), c'est-à-dire que quand un ECR a eu lieu qui donnent des résultats d'une bonne validité interne, elle vérifie leur validité externe.

(2) On observe par ailleurs une tendance à faire l'économie d'une évaluation clinique du test associé à la thérapie ciblée. C'est ce que soulignent les auteurs de l'Annexe Scientifique du guide méthodologique de la H.A.S. sur le test compagnon associé à une thérapie ciblée (2014). Les concepteurs des thérapies ciblées ont tendance à considérer comme évident que le traitement ne sera valable que pour les répondeurs du test. Il ne serait pas nécessaire de réaliser des études cliniques de comparaison. L'absence d'effet chez les patients négatifs serait implicitement démontrée sur la base de données pré-cliniques et/ou d'un rationnel biologique théorique considéré comme supérieur à ce qu'on pourrait appeler le « rationnel statistique ». Or, les auteurs de cette Annexe pointent l'importance et le risque du « ciblage à tort » ou « pseudo-ciblage » lié à un excès de confiance des concepteurs de ces thérapies dans le « rationnel mécanistique ».

Nous l'avons vu dans la première partie, la relativisation des données et associations statistiques est très présente dans les critiques de l'EBM et dans le débat sur la place des données mécanistiques pour l'inférence causale en médecine. L'approche statistique et probabiliste que privilégie l'EBM

18 -Teira (2016) montre bien que ceux qui défendent une évolution des standards de l'évaluation clinique dans le contexte des thérapies ciblées s'appuient sur des arguments mécanistiques pour la justifier : « Avec des thérapies conventionnelles, si un petit essai détecte un effet de taille, on ne peut pas conclure sur le fait que cet effet provient réellement du traitement ou d'une coïncidence aléatoire : par exemple, la singularité de l'échantillon testé. Avec des thérapies ciblées, notre connaissance causale de la biologie de la tumeur nous permet d'expliquer pourquoi un effet de taille est survenu dans un groupe de patients si petits. En d'autres termes, notre connaissance biologique d'arrière-plan devient aussi importante et pertinente que la preuve statistique fournie par la phase III d'un essai pour établir la sécurité et l'efficacité d'un traitement. » (Notre traduction)

19 - « Nous avons besoin d'une taille d'échantillon qui garantit qu'il y a seulement une très faible probabilité d'observer un hasard statistique, un effet du traitement dû aux caractéristiques spécifiques de l'échantillon de patients qui ne ré-apparaîtra pas dans l'essai s'il est répliqué » (Teira 2011). Sur l'histoire des essais cliniques randomisés et leur origine fréquentiste, voir (Teira 2011).

20 - Du côté européen (EMA), des autorisations conditionnelles de mise sur le marché ont aussi été réalisées.

21 - Précisons toutefois ici que le Gefitinib fut d'abord autorisé comme une thérapie ciblée au sens premier du terme où elle vise une cible moléculaire (l'autorisation vaut initialement pour une population non sélectionnée de patients réfractaires à la chimiothérapie et atteints de cancer du poumon non à petites cellules). Ce n'est que plus tard que le Gefitinib deviendra une « thérapie ciblée » au sens strict et secondaire précédemment défini avec une sélection de patients traités à partir d'une caractéristique génomique prédictive d'une réponse positive.

ne serait nécessaire que, faute de mieux, dans l'attente d'une meilleure connaissance des mécanismes précis de la maladie ou du déterminisme prochain au sens de Claude Bernard. Un des implicites ici est qu'une connaissance thérapeutique correctement déduite de ce qui cause mécaniquement la maladie marchera forcément. S'il y a des échecs, le problème concerne la théorie ou le modèle mécanistique (Tröller 2012). Or, outre qu'il faut nuancer cette indépendance présupposée des approches statistiques d'un côté et mécanistiques de l'autre, il convient de relativiser les avancées prêtées à des connaissances considérées comme mécanistiques et notamment à la précision qu'on leur attribue. La multiplicité des types de cible identifiée et la diversité des modes d'action précédemment évoquée nous laissent déjà deviner que la meilleure compréhension du détail des mécanismes du développement de la maladie au niveau moléculaire confronte à une grande complexité des processus. Cette complexité est telle que l'on ne saurait éviter de devoir tester empiriquement et statistiquement la pertinence d'un modèle mécaniste et sa stabilité. Ainsi, ces avancées mettent bien plutôt en évidence la nécessité renforcée d'articuler les connaissances mécanistiques à de l'évaluation statistique et clinique.

## 4 – Limites des thérapies ciblées

Nous l'avons vu, une thérapie ciblée repose sur l'identification préalable d'un marqueur présumé prédictif de l'efficacité de ce traitement. C'est le test diagnostique appelé « test compagnon » qui permet de sélectionner les patients censés être les seuls susceptibles de tirer un bénéfice d'une thérapie ciblée. Or, les thérapies sont loin d'être aussi « ciblées » au sens strict (traitement n'apportant de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif déterminé par un test compagnon). Et le mécanisme du développement des cancers est loin de pouvoir ressembler à une succession d'événements moléculaires avec un enchaînement aussi linéaire, déterminé et stable qu'un certain enthousiasme vis-à-vis de la médecine de précision pourrait le laisser penser.

### 4.1 Ce qu'ont révélé certaines données statistiques et cliniques

Des études cliniques ont montré (1) qu'il n'est pas si évident de pouvoir se passer de l'essai en phase III, et (2) qu'il existe des cas où le traitement pourrait bien se révéler efficace malgré l'absence de réponse positive au test compagnon et (3) d'autres où la présence attestée de la cible ne suffit pas pour que le traitement soit efficace. Les situations (2) et (3) contreviennent au sens strict de la thérapie ciblée.

#### 4.1.1 Peut-on vraiment se passer de l'essai de phase III ?

Après les approbations accélérées de thérapies ciblées par la FDA, il y a eu des cas où, suite à des essais cliniques ultérieurs, ces thérapies ont finalement dû être retirées et réévaluées. Ce fut par exemple la situation du Gefitinib précédemment évoquée : des essais de phase III réalisés après l'approbation en mai 2003 à partir d'un critère de substitution (taux de réponse de la tumeur) ont montré que cette thérapie n'améliorait pas la survie globale des patients visés. La FDA a alors retiré son approbation en juin 2005<sup>22</sup>. Il apparaît que se passer de la phase III pour la mise sur le marché d'un traitement n'est pas sans risque quant au niveau de preuve de l'efficacité de ce dernier (Ioannidis et Khoury 2013).

Mais se pose aussi et surtout la question du niveau de preuve et de l'interprétation clinique de résultats statistiquement significatifs obtenus à partir de petites cohortes de patients. De fait, la représentativité et la diversité de tels échantillons est nécessairement moindre avec un nombre inférieur de patients testés. Adoptant une posture critique concernant ces évolutions, Ioannidis et d'autres auteurs montrent qu'on tend à tort à déconnecter la significativité statistique (le fameux petit « p ») de la question de la puissance statistique (Ioannidis 2008). Ces résultats statistiquement significatifs s'avèrent en réalité difficiles à reproduire s'il n'y a pas une cohorte de taille appropriée (Teira 2016). Comme le souligne Ioannidis et ses co-auteurs, l'importance des effets estimés dans de tels essais tend à se réduire ensuite dans les méta-analyses (Pereira, Horwitz et Ioannidis 2012). Ce qui revient à dire que les effets tendent à s'atténuer, voire à disparaître, à mesure que la taille de l'échantillon s'accroît.

#### 4.1.2 Non nécessité de la réponse positive au test pour une efficacité

Par ailleurs, plusieurs traitements se sont révélés actifs chez des patients marqueurs négatifs. Le Cetuximab est une thérapie ciblée qui fut conçue pour le traitement des cancers colorectaux de patients porteurs du récepteur EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), récepteur oncogénique que le traitement inhibe. Or, l'analyse des données de certains essais montre que 25% des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique identifié « EGFR négatif » pourraient répondre au Cetuximab. Par ailleurs, le Trastuzumab (ou Herceptine), conçu initialement pour les patients atteints de cancers du sein qui sont porteurs du biomarqueur HER2/neu pourrait bien aussi être efficace pour les patients HER2-négatifs. Ceci a été montré à partir d'informations collectées dans une étude sur des patientes atteintes du cancer du sein et HER2-positives (Ithimakin et al. 2013). Certaines des patientes de l'étude auraient été classées de façon erronée comme HER2-positives. De ce fait, les cancers étaient traités avec l'Herceptine alors qu'elles étaient en réalité HER2-négatives. Or, ces

22 - Il fut toutefois par la suite montré dans deux essais prospectifs que ce médicament est supérieur à la chimiothérapie pour les patients qui ont les mutations EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Ceci conduisit finalement à approuver à nouveau ce médicament mais cette fois seulement pour les patients CBNPC porteurs de la mutation EGFR, c.à.d. comme une « thérapie ciblée » dans les deux sens du terme « ciblé » précédemment évoqués (Sharma and Schilsky 2012)..

femmes ont retiré autant de bénéfices que celles diagnostiquées avec le statut HER2-positif. Ces deux exemples remettent en question la nature *ciblée* de la thérapie au sens *strict* de thérapie qui permet une discrimination entre répondeurs et non répondeurs.

Pour expliquer cette relativisation du ciblage, on peut incriminer la précision du test et la performance de nos outils diagnostiques : les patients en question seraient de faux négatifs. Il convient en effet de souligner que les résultats de ces tests sont soumis à la même incertitude que tout test diagnostique : il y a des faux positifs et des faux négatifs. À cette incertitude liée à la précision de tout test, il faut ajouter qu'il y a plusieurs techniques de tests pour l'évaluation d'un même biomarqueur et qu'on est ici dans une classification qui n'est pas binaire mais par degrés<sup>23</sup>. Ainsi, pour ces deux exemples, ce n'est pas forcément la pertinence du ciblage d'une molécule spécifique qui est remise en cause<sup>24</sup> mais plutôt la notion de « thérapie ciblée » au sens strict de la stratification-discrimination en répondeurs positifs et négatifs<sup>25</sup>.

Toutefois, l'incertitude et l'imprécision des tests ne suffisent pas à expliquer ces résultats : nous le verrons dans ce qui suit, l'ensemble des indéterminations qui entourent les différentes opérations conduisant au ciblage dans la pratique clinique, mais aussi la complexité des mécanismes du cancer, sont ici en cause. En tout cas, ces données relativisant le ciblage suffisent pour que les auteurs de l'Annexe déjà citée défendent l'importance fondamentale, non seulement de tester par des études statistiques de comparaison l'efficacité du traitement sur les patients ciblés, mais aussi et surtout de s'assurer de la validité et de l'utilité clinique du test. Il s'agit d'évaluer statistiquement le marqueur au même titre que le traitement, et de manière synchrone avec lui. Seule cette démonstration permettrait de ne pas traiter inutilement des patients chez lesquels le traitement serait inefficace et, à l'inverse, de ne pas entraîner de perte de chance par l'identification d'un marqueur, non ou peu prédictif, en excluant des patients d'un traitement qui leur apporterait un bénéfice<sup>26</sup>. Le problème cependant est qu'il s'avère difficile de trouver des biomarqueurs qui permettent à une thérapie d'avoir les propriétés de la « thérapie ciblée » au sens strict. D'ailleurs, peu de biomarqueurs ont été approuvés par la FDA à ce jour.

Ainsi, puisque le traitement ciblé est associé à un test com-

pagnon, à l'incertitude de l'efficacité du traitement ciblé, on ajoute l'incertitude associée à tout test d'identification. On s'éloigne de l'exactitude et de la précision espérées dans un idéal mécanistique bernardien.

#### 4.1.3 Non suffisance de la présence de la cible pour garantir une efficacité du traitement ciblé

Des essais cliniques dits histologiquement « agnostiques », c.-à-d. des essais qui prennent en compte l'altération moléculaire indépendamment du type et de la localisation du cancer et de son histologie, ont été réalisés. Ils se fondent sur le constat que des altérations moléculaires identiques peuvent se retrouver dans différentes localisations tumorales et pourraient donc, par analogie, obtenir les mêmes effets avec les mêmes traitements et donc être candidates à ces derniers. Une telle approche pourrait conduire à un démembrement des cancers et une redéfinition moléculaire de ces derniers. Or, ces essais, tels que SHIVA (Institut Curie) ou MOST (Centre Léon Bérard), qui proposent une thérapie ciblée en fonction du profil génomique de la tumeur à des patients en échec thérapeutique et dans le cadre de prescriptions qui n'ont pas nécessairement obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché<sup>27</sup> donnent des résultats relativement décevants (pour SHIVA, voir Le Tourneau et al. 2015). Cela révèle que la présence de la cible ne saurait suffire pour garantir l'efficacité, même dans les cas où les thérapies testées ont été préalablement validées pour la même cible dans certains cancers.

#### 4.2 Ce qu'ont révélé certaines données statistiques et cliniques

Les données statistiques relativisant les promesses du ciblage témoignent du fait qu'une meilleure connaissance des mécanismes impliqués ne saurait suffire à garantir une meilleure efficacité des traitements. Même si les thérapies ciblées sont à première vue prometteuses en termes d'efficacité du fait qu'elles interviennent davantage sur le maillon du mécanisme producteur du cancer, ces mécanismes se révèlent être pluriels, instables et d'une grande variabilité en fonction des différents contextes histologiques. La limite de la prédiction qu'on peut tirer de notre connaissance des mécanismes en termes d'efficacité de traitement n'est sans doute pas que d'ordre épistémique au sens d'une limite due à l'incomplétude de notre connaissance actuelle. La complexité de la dynamique du fonctionnement cellulaire - qui dépend étroitement de son environnement et dont les composantes inte-

23 - Différents laboratoires et tests se baseront sur différentes règles et seuils pour classer un statut en positif et en négatif. Il y aura nécessairement des cas frontières et incertains. Par exemple, on dispose d'au moins deux techniques pour évaluer le statut HER2 à partir d'un prélèvement par biopsie de la tumeur. L'immunohistochimie (IHC) évalue la quantité de la protéine HER2 présente dans les cellules cancéreuses. L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) évalue le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses. Si les résultats de l'IHC ne sont pas clairs, on peut avoir recours à la FISH pour obtenir un résultat plus sûr, et vice versa. Dans le cas de l'IHC, on note les résultats sur une échelle de 0 à 3+ (0 ou 1+ : taux normal ; 2+ : légère surexpression – on fera un autre test comme FISH pour confirmer le statut ; 3+ : la tumeur est jugée positive).

24 - Nous le verrons : pour Herceptine par exemple, et dans les cas des femmes HER2-négatives qui retireraient un bénéfice de ce traitement, ce sont bien toujours les récepteurs surexprimés du facteur de croissance, qui sont ciblés mais il s'agit alors des cellules souches.

25 - Je remercie Xavier Guchet pour la discussion éclairante sur ce sujet.

26 - Pour les auteurs de cette Annexe, la démonstration de l'utilité clinique d'un test diagnostique implique trois aspects (voir p. 26) : (1) le marqueur identifié par le test doit modifier l'effet du traitement (existence d'une interaction « marqueur/traitement »), (2) le traitement doit être efficace chez les patients marqueur positif, (3) le traitement doit être sans intérêt clinique chez les patients marqueur négatif.

27 - En effet, ces autorisations ont jusque-là associé un traitement avec une altération moléculaire d'un cancer donné et non pas un traitement avec l'altération moléculaire quel que soit le type de cancer dans lequel cette dernière se trouve.

ragissent - ainsi que l'irrégularité des phénomènes et des mécanismes eux-mêmes (Plutynski 2013 ; Bertolaso 2016), nous font pencher pour une limite plus foncière (Badcott 2006 ; Ioannidis 2009). En effet, les mécanismes pourraient bien ne pas avoir la stabilité et la régularité qu'on leur prête.

Premièrement, les données statistiques précédemment évoquées et d'autres données issues d'études biologiques nous amènent à constater une grande évolutivité et hétérogénéité moléculaire des tumeurs entre les patients mais aussi pour un même patient dans l'espace et le temps (Billaud 2012). Dans l'exemple du Trastuzumab précédemment évoqué (à propos de la non-nécessité de la réponse positive au test pour une efficacité), c'est en fait l'évaluation de la quantité de HER2 (surexpression de la protéine) dans la tumeur primaire qui n'est pas suffisante pour classer le patient : on a constaté que certaines métastases peuvent être HER2-positives alors que la tumeur primaire ne l'est pas. Un biomarqueur peut être absent de la tumeur primaire mais présent pour un site métastatique secondaire qui a acquis une amplification de HER2/neu (Catenacci 2015). Ceci expliquerait que des patients HER2-négatifs puissent, à partir d'un test sur un prélèvement de la tumeur primaire, être au final répondeurs. La question du type de prélèvements à effectuer et surtout de leur fréquence rend la complexité de la prise en charge clinique encore plus grande.

Deuxièmement, on observe des phénomènes de résistance, ou des phénomènes sans doute « dus à des mécanismes de contournement des voies de signalisation cellulaire bloquées par les récepteurs ciblés par ces médicaments » (Paci et al., 2013, p. 43). De nouvelles mutations se développent vite et la thérapie ciblée peut rapidement perdre de son efficacité. On assisterait à un phénomène comparable à celui de la résistance aux antibiotiques. La thérapie ciblée pourrait bien ne tuer que les clones susceptibles, tout en laissant les cellules adaptatives et résistantes générer un renforcement de la résistance à la molécule utilisée. Il y aurait des sous-clones résistants de cellules cancéreuses qui préexisteraient au traitement (Tursz et Bernards 2015). Ainsi, le mécanisme postulé pour la conception du médicament peut bien être un mécanisme fragile. Il est en tout cas plus complexe *in vivo* : des mécanismes de compensation ou la présence de mécanismes alternatifs susceptibles d'interagir peuvent modifier l'effet attendu ou prédit par le modèle mécanistique.

Il est en effet nécessaire de prendre en compte le « problème de masquage » : qu'un mécanisme supposé relie A et B n'empêche pas que d'autres mécanismes opèrent en réalité entre A et B (Clarke et al. 2014). Toujours dans le cas du Trastuzumab, le fait que la surexpression d'HER2 puisse être médiatisée autrement que par l'amplification du gène correspondant est un bon exemple de cette situation. En effet, pour expliquer que des patientes négatives au test ont malgré tout

retiré des bénéfiques, les chercheurs de l'étude précédemment citée ont mis en évidence que chez ces patientes, on trouve des cellules souches cancéreuses qui surexpriment la protéine et sont donc bien en réalité HER2-positives (Ithimakin et al. 2013). Or, les cellules souches ne fabriquant qu'un petit nombre de cellules dans la tumeur, l'évaluation de la quantité d'HER2 dans cette dernière ne suffit pas pour classer la tumeur comme HER2-positive. Mais surtout, pour les cellules souches, l'augmentation de l'expression de HER2 ne serait pas due à une amplification génique mais serait liée à l'activation du facteur de transcription NF-kB via le récepteur au RANK ligand.

Ainsi, les difficultés rencontrées dans l'extrapolation de modèles mécanistes révèlent l'importance d'obtenir des informations statistiques sur une relation présumée causale. Ces dernières peuvent compléter les données mécanistiques et résoudre les problèmes de la complexité et du masquage (Clarke et al. 2014). Il est illusoire de considérer que la connaissance des mécanismes de la maladie supprime - ou même résout - le problème de l'extrapolation de résultats moyens d'une étude à des individus (Howick, Glasziou et Aronson 2013). Cette partie a permis d'illustrer les va-et-vient et interactions entre approches mécanistiques et statistiques. Les données statistiques et cliniques conduisent à réexaminer ce qu'il en est *effectivement* du mécanisme présumé. Ces deux types de connaissance interagissent. Dès lors, la médecine de précision repose sur des avancées dans nos connaissances sur les mécanismes moléculaires des cancers, mais ces avancées, loin de rendre l'évaluation clinique statistique secondaire, la rendent plus nécessaire. L'introduction de nouvelles hypothèses mécanistiques crée de nouvelles zones d'ombre que les études statistiques et cliniques permettent de contrôler ou de circonscrire. Il reste que la médecine de précision conduit à intégrer davantage les approches mécanistiques et statistiques, ce qui pourrait modifier la conception classique de l'évaluation clinique, et notamment la suprématie des approches fréquentistes au sein de l'EBM.

## 5 – Vers une intégration renforcée des connaissances statistiques et mécanistiques : évolution de l'essai clinique en cancérologie

Le schéma classique du développement d'un médicament depuis ces vingt dernières années a particulièrement évolué dans le cadre de la cancérologie (Keating et Cambrosio 2011 ; Nelson et al. 2014). Nous voulons montrer que cette évolution de l'essai clinique illustre le renforcement de l'intégration des connaissances de type mécanistique et statistique<sup>28</sup>.

28 - Pour Nelson et al. (2014), ces changements conduisent à des essais qui deviennent des « systèmes expérimentaux » où l'adjectif « expérimental » renvoie à l'identification de mécanismes dans le style de recherche de laboratoire en biologie. Mais la notion d'« expérimental » recouvre de multiples significations (on considère bien que l'ECR est « expérimental » par opposition aux études observationnelles). Il nous paraît plus pertinent d'analyser ces évolutions comme une intégration renforcée des approches mécanistes et statistiques.



### 5.1 Davantage de données biologiques intégrées dans les essais

Plusieurs évolutions des essais ciblés illustrent un renforcement du recours à des données biologiques et mécanistiques.

#### 5.1.1 Évolution des critères de jugement

Le critère de jugement, généralement un indicateur clinique (la survie globale), joue un rôle clé dans un essai clinique puisque c'est de lui que dépend l'évaluation de l'efficacité. L'évolution et les débats sur le choix des critères de jugement les plus appropriés dans le cadre des essais ciblés témoignent de l'importance prise par des considérations mécanistiques. En effet, jusqu'à l'arrivée des thérapies ciblées, les critères de jugement généralement utilisés étaient principalement la survie globale et/ou la réduction de la taille de la tumeur. Or, une thérapie ciblée a plutôt tendance dans son action à ralentir la croissance de la tumeur plutôt que de la réduire comme dans le cas d'une chimiothérapie, même si cela peut aussi être le cas. Il apparaît alors nécessaire d'ajuster les critères de jugement clinique au mécanisme d'action du traitement ciblé et de privilégier des critères comme la survie sans progression ou la stabilisation de la maladie. Toutefois, si la pertinence d'une substitution de ces critères à celui de la réduction de la tumeur apparaît acquise, c'est moins le cas pour la survie globale. La survie sans progression en particulier est un critère très dépendant du contexte et laisse non précisées la nature et l'importance des bénéfices cliniques attendus d'un report de la progression (Pignatti et al. 2015). On voit bien ici que l'évaluation de l'équilibre risque-bénéfice est bien plus complexe que la simple observation d'un résultat jugé statistiquement significatif et que la prise en compte des changements dans le mode d'action des traitements fait place à des considérations mécanistiques dans l'évaluation de la signification clinique d'un résultat.

#### 5.1.2 Les biomarqueurs

La grande nouveauté des essais ciblés est que le patient testé doit être porteur du biomarqueur qui prédit une bonne efficacité (dans le cas du test sur l'Herceptine, il doit y avoir surexpression de HER2). Les patients sont donc sélectionnés à partir de caractéristiques moléculaires. Une caractéristique biologique comme une altération moléculaire est ici mise en lien avec un aspect clinique : la réponse potentielle du patient à un traitement qui cible cette altération. Et elle permet d'obtenir des résultats statistiquement significatifs plus rapidement. Comme le montre David Teira (2016), la sélection des patients à partir de biomarqueurs, si l'on parvient à un consensus sur leur validation, pourrait en outre réduire les risques de biais dans les essais ciblés : la population est en effet plus précisément définie que dans les essais conventionnels grâce à l'identification des profils génétiques. Aussi peut-on dire que les données biologiques prennent de plus en plus de place au cœur de l'essai, accélérant le rôle critique du passage d'une phase à l'autre.

### 5.2 Une plus grande articulation entre les types de connaissance

#### 5.2.1 Un brouillage des frontières entre phases précoces et phase de test statistique (phase III)

Avant de tester statistiquement l'efficacité des traitements en phase III sur une grande cohorte d'individus, on réalise ce qu'on appelle des essais précoces pour s'assurer de leur *sécurité* : la toxicité est testée en phase I ; on cherche ensuite, en phase II, à déterminer les bons seuils de dose dans un équilibre risque-bénéfice optimal. Dans les deux cas, il s'agit de données d'observation directe sur un petit nombre de cas. Les essais précoces constituent d'une certaine façon l'interface avec le laboratoire et préparent la phase de preuve statistique d'efficacité proprement dite.

Or, on observe dans les essais ciblés un resserrement des phases I, II et III et un certain brouillage de leurs frontières. L'évaluation de la toxicité tend à être déjà une évaluation statistique de l'efficacité. D'une part, les données d'observation sur quelques cas se sont avérées insuffisantes pour l'évaluation de la toxicité et ont requis le recours à des données et preuves de type statistique et, d'autre part, la plus grande confiance dans l'efficacité liée au modèle mécaniste de l'action de la thérapie testée a encouragé un passage plus rapide à un test statistique sur un plus grand nombre de patients. En effet, pour la plupart des nouvelles molécules des thérapies ciblées, on ne parvient pas à mettre en évidence de relation dose-réponse simple et à dégager un seuil de toxicité. Il a alors été jugé nécessaire de recruter un plus grand nombre de patients dès la phase I.

L'exemple du développement du Glivec (Imatinib), thérapie ciblée pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique, est emblématique sur ce point. Keating et Cambrosio (2011, p. 317) montrent bien que le Glivec étant d'une très faible toxicité, les études pré-cliniques en laboratoire n'ont pas permis de suggérer une quelconque limite supérieure pour la dose. Par suite, il est apparu nécessaire pour l'étude de phase I de diviser les patients en un grand nombre de sous-groupes différents (14 groupes) pour pouvoir tester un large spectre de doses. De plus, puisque les études pré-cliniques suggéraient, selon des critères mécanistes, une grande efficacité du Glivec, cela a encouragé le recrutement de nombreux patients dès les phases I et II<sup>29</sup>. Par suite, la phase I tend ici à s'apparenter à une phase II. Par ailleurs, et sans doute par conséquent, la phase II tend de son côté à être réalisée comme une petite phase III. Dans le cas d'un essai, toujours pour le Glivec, 532 patients furent enrôlés en phase II (étude généralement menée sur 100 à 300 patients maximum) et la randomisation fut déjà introduite. On comprend mieux que la phase III puisse être relativisée ou en tout cas interrogée dans sa nécessité (voir 3.1.1.).

#### 5.2.2 L'émergence de la phase « 0 »

Il nous semble que l'émergence d'une « phase 0 » dans le do-

29 - On retrouve ici la tension entre efficacité et sécurité précédemment évoquée et la tendance à accorder la primauté à la recherche d'efficacité dans le contexte de la cancérologie.



maine des essais en cancérologie, une nouvelle phase de la recherche clinique entre le laboratoire et la phase I (Keating et Cambrosio 2011, pp. 361-363), illustre particulièrement bien un renforcement de l'intégration de la recherche clinique et de la recherche biologique, de données statistiques et de données mécanistiques. La « phase 0 » consiste en des études réalisées à partir de doses micro ou sous-thérapeutiques (bien en dessous du niveau où la substance aura un effet clinique) dont l'objectif est d'observer le comportement du traitement dans un corps humain qui est alors utilisé comme un modèle et d'évaluer déjà s'il a un effet sur la cible moléculaire visée. On a ici recours par exemple à l'imagerie fonctionnelle et à des observations directes sur un cas pour s'assurer que le ciblage fonctionne bien au niveau de l'organisme. On peut alors vérifier empiriquement, grâce au suivi par l'imagerie, le chemin de la thérapie dans l'organisme et dépister d'éventuels phénomènes de masquage dans l'extrapolation du modèle mécaniste.

Cette phase 0 est une sorte de pont entre l'isolement d'un composant prometteur et son premier usage chez des êtres humains en phase I. Le corps humain malade se rapproche du laboratoire et tend à être préféré à des modèles animaux pour des explorations et investigations<sup>30</sup>. Un des enjeux de cette phase est d'éliminer plus vite des traitements qui ne fonctionneront pas et d'éviter ainsi de s'engager dans des phases I et II qui souvent n'aboutissent pas<sup>31</sup>. Les phases suivantes des essais sont alors lancées à partir de données pré-cliniques plus solides sur la pertinence du modèle mécaniste et la potentialité d'une efficacité du traitement. De manière générale, de plus en plus d'études biologiques satellites sont réalisées<sup>32</sup>. Celles-ci permettent une meilleure articulation des éléments de preuves mécanistes (qui disent la possibilité) et celles de type statistique (qui concernent l'efficacité réelle) dans l'évaluation d'un traitement.

### 5.2.3 L'exemple de l'approche histologiquement agnostique

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'essai clinique « histologiquement agnostique » SHIVA, dont le *design* est fondé sur la confiance dans le modèle mécanistique, a donné des résultats assez décevants. On les explique par la présence de mécanismes masqués : des facteurs non identifiés (Weiss 2015) ou des phénomènes de résistance. Une des solutions proposées est de tester plusieurs agents en combinaison pour pallier à la fragilité du mécanisme ciblé d'une part et aux phénomènes de résistance d'autre part (Le Tourneau

et al. 2015)<sup>33</sup>. La nécessité de combiner plusieurs thérapies se justifierait sur un plan mécanistique du fait de la grande complexité et du grand nombre possible de cibles et de voies de signalisation ou processus biochimiques impliqués dans tout type de cancer. La combinaison thérapeutique serait « la façon la plus logique de repousser et même de dépasser le développement de la résistance au traitement » (Groenendijk et Bernards 2014).

Ainsi, l'hypothèse mécaniste qui a conduit à proposer de nouveaux *design* d'essai est à son tour évaluée par les résultats statistiques de ces derniers qui amènent à formuler de nouvelles hypothèses mécanistes ou à affiner les hypothèses de départ. Il apparaît en tout cas qu'une « meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à l'hétérogénéité inter- et intra-patients, ainsi que de la résistance acquise ou héritée aux thérapies, est fondamentale pour l'avenir de la recherche biologique et le *design* de nouvelles générations d'essais » (Mendelsohn, Ringborg et Schilsky 2015, p. 933).

## 5.3 Vers une évolution des standards de l'évaluation thérapeutique pour faciliter l'intégration des données statistiques et mécanistiques ?

### 5.3.1 De nouveaux types d'essais

L'introduction de davantage de données issues de la biologie au cœur de l'essai, et en particulier la sélection à partir d'un biomarqueur, conduit à modifier le *design* des essais et à inventer de nouvelles formes (Berry 2015). La classification et la désignation de ces nouveaux types d'essais ne sont pas encore consensuelles, mais on retrouve fréquemment les catégorisations suivantes. Les essais dits de « première génération » appelés *basket trials* consistent à dépister une altération moléculaire pour différents types de cancer et à proposer la thérapie ciblée correspondante pour les patients qui en sont porteurs. Il y a autant de cohortes que de types de cancer. Par exemple, l'essai AcSé Crizotinib ouvert en juin 2013, promu par UNICANCER et coordonné par l'Institut Gustave Roussy s'intéresse à l'altération génétique d'au moins une des cibles du Crizotinib (ALG, MET ou ROS1) et a distingué 20 cohortes portant sur différents types de cancer. Mais ces essais sont peu rentables puisqu'on réalise le séquençage d'un très grand nombre de tumeurs (4000 tumeurs de patients fin 2014 pour AcSé) pour seulement quelques anomalies et au final peu de patients traités (100 patients ont reçu le Crizotinib fin 2014)<sup>34</sup>. On néglige aussi l'importance de l'hétérogénéité tumorale et la possibilité de la présence d'autres altérations qui pourraient faire l'objet d'une thérapie ciblée.

30 - Pour Nelson et al. (2014), les objets de l'essai et du laboratoire tendent à devenir les mêmes. Il n'y a plus besoin d'en passer par une connexion analogique ou métaphorique. Le patient lui-même est utilisé comme un système expérimental dans lequel il est possible d'étudier la réponse tumorale aux traitements plutôt que d'utiliser des modèles animaux. Des échantillons de différentes tumeurs peuvent être utilisés pour poser des questions concernant les différences biologiques à l'origine des différences de réponse à la chimiothérapie par exemple. Par suite, « le patient de l'essai devient un espace dans lequel des questions scientifiques peuvent être posées et un travail expérimental peut-être effectué ».

31 - Keating et Cambrosio rapportent que certains estiment jusqu'à 90% l'échec entre les phases I à III d'un composant testé, une perte notable de temps et d'argent (2011, p. 362).

32 - Voir par exemple European Alliance for Personalised Medicine, Innovation and patient access to personalised medicine, p. 82.

33 - Il convient de noter cependant que pour la plupart des thérapies ciblées produites récemment, on a déjà cherché à tester des combinaisons et ce, dès les phases précoces de leur développement. En effet, certaines des thérapies ciblées les plus efficaces comme l'Herceptine n'agissent pas comme des agents uniques. Prises comme telles, elles ne produisent que peu de réponses cliniques dans la phase II et ne démontrent une efficacité qu'en régime de multitraitements. Le Glivec est une exception en la matière.

34 - <http://www.unicancer.fr/rd-unicancer/le-programme-acse/essai-acse-crizotinib>, consulté le 30 septembre 2016

Des essais dits de « seconde génération » (la seconde génération de séquençage) comme les *umbrella trials* consistent à séquencer, grâce aux techniques haut débit, l'ensemble de la tumeur d'un patient et repérer les différentes altérations moléculaires pour un même cancer. Il s'agit alors de proposer le traitement ciblé adapté à l'altération moléculaire identifiée, même dans le cas où ce traitement n'a pas encore été autorisé pour le type de cancer dont le patient est atteint (on parle ici d'usage *off-label* ou hors AMM de la thérapie ciblée). C'est l'approche « agnostique » évoquée précédemment. L'essai PROFILER du Centre Léon Bérard de Lyon en est un exemple. D'autres essais reposent sur un principe comparable mais vont plus loin : ils se donnent pour objectif de tester l'utilité de la stratégie du ciblage qui se fonde sur la biologie de la tumeur de chaque patient (c'est-à-dire, en fait, l'utilité de la stratégie de médecine de précision) en la comparant à la stratégie classique basée sur la localisation tumorale. On parle d'*essai de « comparaison de stratégies »* ou d'*essai « preuve de concept »*. Les essais MOST du Centre Léon Bérard ou SHIVA de l'Institut Gustave Roussy en sont des exemples<sup>35</sup>. Ces deux dernières approches (*umbrella* et *preuve de concept*) sont présentées comme étant davantage centrées sur le patient puisqu'on prend en compte toutes les anomalies de la tumeur (et pas seulement une anomalie spécifique) pour repérer celles pour lesquelles on dispose d'une thérapie ciblée adaptée. Dans ce contexte, les essais n'évalueraient plus seulement des médicaments mais des algorithmes. Et pour tester des combinaisons de thérapies, les approches de biologie systémique sont mises à contribution : grâce à des algorithmes plus sophistiqués, elles permettraient d'affiner les prédictions de réponses à une combinaison de thérapies (Le Tourneau et al. 2015).

Par ailleurs, des essais virtuels ou analyses *in silico* voient le jour. Ils sont effectués au moyen de calculs complexes informatisés ou de modèles informatiques impliquant un ou plusieurs organismes vivants. Les auteurs du rapport pour l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques portant sur les enjeux de la médecine personnalisée soulignent que ces essais *in silico* conduisent à modéliser un patient. « Un modèle mathématique permet de déterminer les facteurs influençant les résultats positifs ou négatifs d'un essai et de mieux cibler les critères d'inclusion. On peut ainsi obtenir des informations avec 1 000 patients au lieu de 10 000 avec des délais de réalisation plus courts et des coûts considérablement abaissés. »<sup>36</sup>

35 - SHIVA inclut les patients atteints de tout type de tumeurs solides. Il est décrit comme un « essai de phase II randomisé de preuve de concept comparant l'efficacité d'un traitement basé sur le profil moléculaire de la tumeur versus traitement conventionnel chez des patients ayant un cancer réfractaire » (Le Tourneau et al. 2012). Une fois qu'on a dépisté chez des patients une altération qui peut faire l'objet d'une thérapie ciblée, une randomisation est effectuée entre un groupe qui reçoit la thérapie ciblée correspondante et un groupe qui reçoit le traitement classique (la chimiothérapie cytotoxique au choix du médecin référent).

36 - Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, « Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée », Rapport réalisé au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Rapport Assemblée Nationale n° 1724, Sénat n° 306 (2013-2014) - 22 janvier 2014, p. 84.

37 - Sur la distinction des différentes interprétations des probabilités voir (Martin 2011).

38 - Pour une discussion philosophique comparative entre essais fréquentistes et essais bayésiens : voir Teira 2011.

39 - Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics, Draft Guidance for Industry; 2010. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/DrugsGuidanceCompliance-RegulatoryInformation/Guidances/ucm201790.pdf>.

Ainsi, la logique des essais continue de se chercher et de nouvelles stratégies sont proposées pour s'adapter à la grande complexité des mécanismes des cancers (Catenacci 2015).

### 5.3.2 L'intégration d'approches bayésiennes

Comme on l'a vu précédemment, l'ECR est dans son origine de facture fréquentiste : la preuve statistique repose sur l'importance de la taille de la population (Teira 2011). L'approche bayésienne qui se fonde sur une tout autre conception de la nature même de la probabilité – conception épistémique subjective et non pas physique objective comme dans l'approche fréquentiste<sup>37</sup> – permettrait de gérer le dilemme de la taille et de réaliser des essais plus courts et plus efficaces en obtenant des résultats probants sans nécessairement recourir au grand nombre (Berry 2011)<sup>38</sup>. On tend donc à recourir à des approches bayésiennes pour les essais ciblés. Berry (2015), l'un des principaux défenseurs des essais bayésiens, plaide pour des essais plus rapides, plus petits et plus centrés. C'est une nécessité à ses yeux pour tester le grand nombre de nouveaux traitements en cancérologie et les divers types de combinaison et d'ordre possibles. Les futurs essais cliniques doivent tenir compte de la faible fréquence des maladies dans un contexte où ces dernières sont définies de façon plus précise et tendent à devenir une collection de maladies rares.

Les essais dits « adaptatifs » d'inspiration bayésienne apporteraient des solutions à certaines difficultés rencontrées (Ocana 2013). Ils utilisent les données accumulées durant l'étude pour en modifier le cours. Il peut s'agir par exemple d'un arrêt anticipé en cas de toxicité inacceptable ou d'un manque d'efficacité notable observé, d'une adaptation des doses et de l'ordre de prescription pour obtenir une meilleure relation bénéfice-toxicité, d'une plus forte intégration des différentes phases, ou encore du changement de la proportion de la randomisation (« randomisation adaptative », voir Berry 2015). Ces approches plus souples permettraient aussi d'intégrer plus facilement de nouvelles données mécanistiques au cours de l'essai. Il convient toutefois que, comme l'ont suggéré la FDA et son équivalent européen, l'Agence Européenne du Médicament (EMA), toutes les adaptations potentielles soient pré-planifiées et enregistrées avant que l'essai ne débute<sup>39</sup>. Et ces essais adaptatifs ont aussi leurs limites. La logistique et l'interprétation des résultats y sont notamment beaucoup plus complexes.

Par ailleurs, les méthodes de Monte-Carlo par chaînes de Markov (ou méthodes MCMC), des méthodes d'échantil-

lonnage à partir de distributions de probabilités appliquées dans le cadre de l'inférence bayésienne, pourraient être aussi pertinentes dans ce contexte. Ces méthodes constituent des estimateurs bayésiens qui permettent de mieux se centrer sur le patient. Mais alors comme le montre bien le statisticien et psychiatre Bruno Falissard, il s'agirait de changements profonds dans la conception de l'inférence en médecine<sup>40</sup>. L'évaluation de l'efficacité ne reposerait plus sur des démonstrations dans le style habituel de la démarche binaire (le nouveau traitement est-il ou n'est-il pas plus efficace que la thérapie conventionnelle ?) et hypothético-déductive des ECR fréquentistes, mais sur des estimations. À partir de la distribution d'un paramètre d'un individu avec une position et une dispersion, on pourrait prédire l'espérance de vie avec telle variance. Il s'agirait d'estimer, conditionnellement à ce que nous savons pour cet individu-ci et à l'aide des algorithmes, le type de traitement qui est susceptible d'être la meilleure option thérapeutique. Mais ces perspectives ouvrent des questionnements sur le raisonnement médical : est-ce à dire qu'on va se passer d'une preuve qui généralise avant de singulariser ? Qu'en est-il alors de ce type de scientificité ?

### 5.3.3 Vers une revalorisation des données observationnelles

Dans la hiérarchie de l'EBM, les données observationnelles sont aussi relativisées, comme le jugement expert et le raisonnement mécanistique, même si elles ont un niveau de preuve supérieur de ces derniers. Ceci n'a pas été sans susciter aussi des débats méthodologiques et épistémologiques, certains considérant que les données observationnelles sont tout aussi valides et probantes dans certaines circonstances que des données issues de l'essai clinique avec comparaison randomisée (Worrall 2002 ; Worrall 2007).

De fait, l'argument précédemment évoqué selon lequel la phase IV, phase observationnelle de surveillance qui évalue l'utilité clinique d'un traitement par observation directe en population générale, pourrait compenser une phase III randomisée réalisée sur une petite cohorte ou même, l'absence de phase III, s'inscrit dans ce débat. L'amélioration et la facilitation des possibilités de recueil des données – grâce notamment aux nouvelles technologies de la e-santé – permettent de constituer des bases de données qui fournissent des informations sur l'efficacité des traitements en « vie réelle »<sup>41</sup>. Les informations ainsi livrées sont plus représentatives que l'évaluation issue d'ECR sur des populations très sélectionnées et dont les résultats moyens sont difficiles à extrapoler. Mais il s'agit de preuves d'un autre type et qui sont complémentaires de celles qu'apportent un ECR : elles concernent la validité externe (*effectiveness*) et non pas la validité interne (*effica-*

*cy*) de l'essai et nous donnent donc plus particulièrement des informations sur l'efficacité clinique du traitement. Comme l'indiquent les auteurs du rapport sur les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée, « l'évaluation ne se ferait pas seulement au moment de l'enregistrement, mais tout au long de la vie du médicament »<sup>42</sup>. Dans ce même rapport, Bruno Falissard préconise d'ailleurs un système dans lequel on aurait une « pré-AMM » assez précoce, puis une prescription limitée à des centres experts (type CHU) qui permettrait de continuer l'évaluation avec un financement public.

Aussi, les nouvelles technologies et les données en grand nombre pourraient-elles contribuer à revaloriser l'importance de ces données observationnelles de plus en plus collectées en temps réel et donneraient des moyens d'optimiser les essais cliniques. Mais ce n'est pas sans soulever d'importants questionnements épistémologiques (fiabilité et comparabilité des données ainsi recueillies) et éthiques (surveillance généralisée ?), notamment du fait du flou induit entre recherche et pratique cliniques, entre recherche et soin.

## 6 – Conclusion

Nous avons tenté de montrer que loin d'être une évaluation par défaut, l'approche probabiliste et la mise en évidence d'associations statistiques dans le cadre de la recherche clinique restent nécessaires à la médecine de précision. En effet, elles apportent des données différentes et complémentaires de ce que l'on peut obtenir par une approche mécanistique. Si avec la MP certaines incertitudes sont réduites et si l'on gagne en précision et en efficacité dans le traitement, d'autres zones d'ombre et d'autres incertitudes apparaissent. En réalité, ce que l'examen de l'évolution de l'essai clinique en cancérologie révèle est qu'il devient plus clairement le lieu où interagissent étroitement les approches mécanistiques et biologiques et les approches statistiques et cliniques. L'essai acquiert plus précisément cette fonction d'articulation et d'intégration du laboratoire et de la clinique. Aussi, plutôt qu'une relativisation des approches statistiques et populationnelles, la médecine de précision témoigne-t-elle d'un renforcement de l'interdépendance et des interactions entre ces approches et celles mécanistiques au sein de la recherche thérapeutique.

Ainsi, opposer MP et EBM n'a pas vraiment de sens. Elles ont bien le même objectif : fournir au médecin les données les plus objectives et les mieux validées lui permettant de sélectionner le traitement le plus adéquat pour son patient. En ce sens, la MP ne saurait constituer un nouveau paradigme de la manière de rendre la clinique plus scientifique mais bien

40 - Communication le jeudi 4 février 2016 à Nantes lors d'une journée d'étude sur la médecine personnalisée et le Big Data organisée par Stéphane Tirard.

41 - Les nouvelles technologies de l'e-santé permettent de mesurer et recueillir de nombreuses données : l'heure du coucher, du réveil, l'activité cardiaque, la température corporelle, etc.

42 - Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte, *Les progrès de la génétique : vers une médecine de précision ? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée*, Rapport réalisé au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Rapport Assemblée Nationale n° 1724, Sénat n° 306 (2013-2014) - 22 janvier 2014.

plutôt un renforcement de ce mouvement déjà initié en au sein de l'EBM vers un réajustement de la place des données et approches mécanistiques, et plus généralement, un rééquilibrage de la hiérarchie des niveaux preuves.

## MÉDECINE DE PRÉCISION ET EVIDENCE-BASED MEDICINE : QUELLE ARTI- CULATION ?

### RÉFÉRENCES

- AMIEL, Philippe. 2012. *Des cobayes et des hommes*. Paris : Les belles lettres.
- BADCOTT, David. 2006. Some causal limitations of pharmacogenetic concepts. *Medicine, Health Care and Philosophy* 9, 307. [Article](#)
- BERRY, Donald A. 2011. Adaptive Clinical Trials: The Promise and the Caution. *Journal of Clinical Oncology*, 29, 606–609. [Article](#)
- BERRY, Donald A. 2015. The Brave New World of clinical cancer research: Adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. *Molecular Oncology* 9, Clinical Trials for Development of Personalized Cancer Medicine: 951–959. [Article](#)
- BERTOLASO, Maria. 2016. *Philosophy of Cancer - A Dynamic and Relational View*. Springer. [Livre](#)
- BILLAUD, Marc. 2012. L'hétérogénéité intratumorale. *M/S-Medicine Sciences* 28, 1116. [Article](#)
- BLUHM, Robyn, and BORGERSON, Kirstin. 2011. Evidence-Based Medicine. In GIFFORD, Fred (dir.), *Philosophy of Medicine*. Elsevier, 203-238. [Chapitre](#)
- CARTWRIGHT, Nancy. 2012. Presidential address: Will this policy work for you? Predicting effectiveness better: How philosophy helps. *Philosophy of Science*, 79, 973–989. [Article](#)
- CARTWRIGHT, Nancy, and MUNRO Eileen. 2010. The limitations of randomized controlled trials in predicting effectiveness. *Journal of evaluation in clinical practice*, 16, 260–266. [Article](#)
- CATENACCI, Daniel V. T. 2015. Next-generation clinical trials: Novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity. *Molecular Oncology*, 9, Clinical Trials for Development of Personalized Cancer Medicine, 967–996. [Article](#)
- CLARKE, Brendan, GILLIES Donald, ILLARI Phyllis, RUSSO Federica, and WILLIAMSON Jon. 2013. The evidence that evidence-based medicine omits. *Preventive Medicine*, 57, 745–747. [Article](#)
- CLARKE, Brendan, GILLIES Donald, ILLARI Phyllis, RUSSO Federica, and WILLIAMSON Jon. 2014. Mechanisms and the evidence hierarchy. *Topoi*, 33, 339–360. [Article](#)
- DALY, Jeanne. 2005. *Evidence-based medicine and the search for a science of clinical care*. Vol. 12. Univ of California Press.
- DE GRANDIS, Giovanni, and HALGUNSET Vidar. 2016. Conceptual and terminological confusion around personalised medicine: a coping strategy. *BMC Medical Ethics*, 17, 43. [Article](#)
- DION-LABRIE, Marianne, FORTIN M. C., HEBERT M. J., and DOUCET H. 2008. *Réflexions éthiques sur la médecine personnalisée: l'alliance de la science et de la médecine enfin réalisée?* *Revista Colombiana de Bioética*, 3, 33–56.
- DUAN, Naihua, KRAVITZ Richard L., and SCHMID Christopher H. 2013. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *Journal of clinical epidemiology*, 66, S21–S28. [Article](#)
- EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. 1992. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 268, 2420. [Article](#)
- FLETCHER, Robert H., FLETCHER Suzanne W., and FLETCHER



- Grant S. 2012. *Clinical epidemiology: the essentials*. Lippincott Williams & Wilkins.
- GIROUX, Élodie. 2008. L'épidémiologie entre population et individu : quelques clarifications à partir de la notion de la pensée populationnelle'. *Bulletin d'Histoire et d'épistémologie des sciences de la vie*, 1, 37–52.
- GIROUX, Élodie. 2012. De l'épidémiologie de santé publique à l'épidémiologie clinique. *Bulletin d'Histoire et d'épistémologie des sciences de la vie*, 19, 21–43.
- GIROUX, Élodie. 2013. The Framingham study and the constitution of a restrictive concept of risk factor. *Social history of medicine*, 26, 94–112. [Article](#)
- GROENENDIJK, Floris H., and René Bernards. 2014. Drug resistance to targeted therapies: déjà vu all over again. *Molecular Oncology*, 8, 1067–1083. [Article](#)
- GUCHET, Xavier. 2016. *La médecine personnalisée: un essai philosophique*. Paris : Les Belles Lettres.
- GUYATT, G. H., KELLER J. L., JAESCHKE R., ROSENBLOOM, D., ADACHI J.D., and NEWHOUSE, M.T. 1990. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Annals of internal medicine*, 112, 293–299. [Article](#)
- GUYATT, G, SACKETT, D., TAYLOR, D. W., CHONG, J., ROBERTS, R., and PUGSLEY, S. 1986. Determining optimal therapy-randomized trials in individual patients. *The New England journal of medicine*, 314, 889–892. [Article](#)
- HOOD, Leroy. 2013. Systems biology and p4 medicine: past, present, and future. *Rambam Maimonides medical journal*, 4. [Article](#)
- HOOD, Leroy, BALLING, Rudi, and AUFRAY, Charles. 2012. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnology Journal*, 7, 992–1001. [Article](#)
- HOOD, Leroy, and FLORES, Mauricio. 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. [Article](#)
- HOOD, Leroy, and FRIEND, Stephen. 2011. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8, 184–187. [Article](#)
- HOWICK, Jeremy H. 2011. *The Philosophy of Evidence-based Medicine*. John Wiley & Sons. [Livre](#)
- HOWICK, Jeremy, GLASZIOU, Paul, and ARONSON, Jeffrey K. 2013. Problems with using mechanisms to solve the problem of extrapolation. *Theoretical medicine and bioethics*, 34, 275–291. [Article](#)
- IOANNIDIS, John P. A. 2008. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology*, 19, 640–648. [Article](#)
- IOANNIDIS, John PA. 2009. Limits to forecasting in personalized medicine: an overview. *International Journal of Forecasting*, 25, 773–783. [Article](#)
- IOANNIDIS, John PA, and KHOURY, Muin J. 2013. Are randomized trials obsolete or more important than ever in the genomic era? *Genome Medicine* 5, 32. [Article](#)
- ITHIMAKIN, Suthinee, DAY, Kathleen C., MALIK, Fayaz, ZEN, Qin, DAWSEY, Scott J., BERSANOBEGETY Tom F., QURAIISHI Ahmed A., et al. 2013. HER2 Drives Luminal Breast Cancer Stem Cells in the Absence of HER2 Amplification: Implications for Efficacy of Adjuvant Trastuzumab. *Cancer Research*, 73, 1635–1646. [Article](#)
- JOFFE, Michael. 2011. The gap between evidence discovery and actual causal relationships. *Preventive Medicine*, 53, Special Section: Epidemiology, Risk, and Causation, 246–249. [Article](#)
- KEATING, Peter, and CAMBROSIO, Alberto. 2011. *Cancer on trial: oncology as a new style of practice*. University of Chicago Press. [Livre](#)
- La CAZE, Adam. 2011. The role of basic science in evidence-based medicine. *Biology & Philosophy*, 26, 81–98. [Article](#)
- LE TOURNEAU, Christophe, BELIN, Lisa, PAOLETTI, Xavier, BIECHE, Ivan, and KAMAL, Maud. 2015. Precision medicine: lessons learned from the SHIVA trial – Authors' reply. *The Lancet Oncology*, 16, e581–e582. [Article](#)
- LE TOURNEAU, Christophe, KAMAL, Maud, TREDAN, Olivier, DELORD, Jean-Pierre, CAMPONE, Mario, GONCALVES, Anthony, ISAMBERT, Nicolas, et al. 2012. Designs and challenges for personalized medicine studies in oncology: focus on the SHIVA trial. *Targeted oncology*, 7, 253–265. [Article](#)
- DE LEON, Jose. 2012. Evidence-based medicine versus personalized medicine: are they enemies? *Journal of clinical psychopharmacology*, 32, 153–164. [Article](#)
- LILLIE Elizabeth O, PATAY Bradley, DIAMANT Joel, ISSELL Brian, TOPOL Eric J. et SCHORK Nicholas J. 2011. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Personalized medicine*, 8, 161–173. [Article](#)
- MARTIN, Thierry. 2011. Chapitre 2. De la diversité des probabilités. In KUPIEC Jean-Jacques, GANDRILLON Olivier, MORANGE Michel et SILBERSTEIN Marc (dir.), *Le hasard au cœur de la cellule*. Editions Matériologiques. 60. [Chapitre](#)
- MENDELSON, John, RINGBORG, Ulrik, and SCHILSKY, Richard. 2015. Innovative clinical trials for development of personalized cancer medicine. *Molecular Oncology*, 9, Clinical Trials for Development of Personalized Cancer Medicine, 933–934. [Article](#)
- NARDINI, Cecilia, ANNONI, Marco, and SCHIAVONE, Giuseppe. 2012. Mechanistic understanding in clinical practice: complementing evidence-based medicine with personalized medicine. *Journal of evaluation in clinical practice*, 18, 1000–1005. [Article](#)
- NELSON, Nicole C., KEATING, Peter, CAMBROSIO, Alberto, AGUILAR-MAHECHA, Adriana, and BASIK, Mark. 2014. Testing devices or experimental systems? Cancer clinical trials take the genomic turn. *Social Science & Medicine*, 111, 74–83. [Article](#)
- OCANA Alberto, AMIR Eitan, VERABADILLO Francisco, SERUGA Bostjan et TANNOCK Ian F.. 2013. Phase III trials of targeted anticancer therapies: redesigning the concept. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 19, 4931–4940. [Article](#)
- PACI, Angelo, BLETON, Benjamin, HAGGIAG MAZEAU, Dominique, and D'USSEL, Aude. 2013. *Médecine personnalisée et cancer*. Paris : IGR Press.
- PEREIRA, Tiago V., HORWITZ, Ralph I., and IOANNIDIS, John P. A. 2012. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA*, 308, 1676–1684. [Article](#)
- PIGNATTI Francesco, JONSSON Bertil, BLUMENTHAL Gideon



et JUSTICE Robert. 2015. Assessment of benefits and risks in development of targeted therapies for cancer—the view of regulatory authorities. *Molecular oncology*, 9, 1034–1041. [Article](#)

PLUTYNSKI, Anya. 2013. Cancer and the Goals of Integration. *Studies in History and Philosophy of Science Part C*, 466–476. [Article](#)

POKORSKA-BOCCI, Anna, STEWART, Alison, SAGOO, Gurdeep S., HALL, Alison, KROESE, Mark, and BURTON, Hilary. 2014. “Personalized medicine”: what’s in a name? *Personalized Medicine*, 11, 197–210. [Article](#)

ROSE, Geoffrey. 1992. *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press.

RUSSO, Federica, and WILLIAMSON Jon. 2007. Interpreting causality in the health sciences. *International studies in the philosophy of science*, 21, 157–170. [Article](#)

SACKETT, D L, ROSENBERG, W M, GRAY, J A, HAYNES, R B, and RICHARDSON, W.S. 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn’t. *BMJ (Clinical research ed.)*, 312, 71–72. [Article](#)

SCHWARTZ, Daniel. 1999. *Le jeu de la science et du hasard. La statistique et le vivant*. Paris : Flammarion.

SHARMA, Manish R., and SCHILSKY, Richard L.. 2011. Role of randomized phase III trials in an era of effective targeted therapies. *Nature reviews Clinical oncology*, 9, 208–214. [Article](#)

TEIRA, David. 2011. Frequentist versus Bayesian clinical trials. In GIFFORD Fred (ed.), *Philosophy of Medicine*. Elsevier. 255–297. [Chapitre](#)

TEIRA, David. 2016. Testing oncological treatments in the era of personalized medicine. In *Philosophy of molecular Medicine. Foundational Issues in Research and Practice*. London; New York:

#### HISTORIQUE

Éditeur pour cet article Alexandre Guay

Article initialement soumis le 29 octobre 2016.

Article révisé soumis le 15 février 2017.

Article accepté le 10 juillet 2017.

#### SITE WEB DE LA REVUE

[sites.uclouvain.be/latosensu/index.php/latosensu/index](http://sites.uclouvain.be/latosensu/index.php/latosensu/index)

ISSN 2295-8029

DOI [HTTP://DX.DOI.ORG/](http://DX.DOI.ORG/)



SOCIÉTÉ DE PHILOSOPHIE DES SCIENCES (SPS)

École normale supérieure

45, rue d’Ulm

75005 Paris

[www.sps-philoscience.org](http://www.sps-philoscience.org)

## MÉDECINE DE PRÉCISION ET EVIDENCE-BASED MEDICINE : QUELLE ARTI- CULATION ?

Routledge. 236–250.

TONELLI, M. R. 1998. The philosophical limits of evidence-based medicine. *Academic Medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges*, 73, 1234–1240. [Article](#)

TRÖLHER, Ulrich. 2012. Chapitre 1. Surmonter l’ignorance thérapeutique : un voyage à travers trois siècles. *Sciences & philosophie*, 31–53. [Article](#)

TSIMBERIDOU, Apostolia-Maria, BRAITEH, Fadi, STEWART, David J., and KURZROCK Razelle. 2009. Ultimate fate of oncology drugs approved by the us food and drug administration without a randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 6243–6250. [Article](#)

TURSZ Thomas et BERNARDS Rene. 2015. Hurdles on the road to personalized medicine. *Molecular Oncology*, 9, Clinical Trials for Development of Personalized Cancer Medicine, 935–939. [Article](#)

VAIDYANATHAN, Gayathri. 2012. Redefining clinical trials: the age of personalized medicine. *Cell*, 148, 1079–1080. [Article](#)

VANDENBROUCKE, J P. 1988. Is “the causes of cancer” a miasma theory for the end of the twentieth century? *International journal of epidemiology*, 17, 708–709. [Article](#)

WEISS, Glen J. 2015. Precision medicine: lessons learned from the SHIVA trial. *The Lancet Oncology*, 16, e580. [Article](#).

WORRALL, John. 2002. What Evidence in Evidence-Based Medicine? *Proceedings of the Philosophy of Science Association 2002*, 316–330.

WORRALL, John. 2007. Evidence in Medicine and Evidence-Based Medicine. *Philosophy Compass*, 2, 981–8211. [Article](#)

#### CONTACT ET COORDONNÉES :

Élodie Giroux

Institut de Recherche Philosophique de Lyon et

Université Jean Moulin Lyon 3,  
 Faculté de philosophie,  
 1 rue de l’Université,  
 69007 Lyon, France

[elodie.giroux@univ-lyon3.fr](mailto:elodie.giroux@univ-lyon3.fr)

