

Marie Darrason et Élodie Giroux

ÉDITORIAL /
EDITORIAL

NUMÉRO SPÉCIAL SUR
LA MÉDECINE PERSON-
NALISÉE /
SPECIAL ISSUE ON PER-
SONALIZED MEDICINE





Marie Darrason et Élodie Giroux

ÉDITORIAL / EDITORIAL

NUMÉRO SPÉCIAL SUR LA MÉDECINE PERSONNALISÉE / SPECIAL ISSUES ON PERSONALIZED MEDICINE

L'expression de « médecine personnalisée » a connu depuis le début du XXI^e siècle un succès certain, que ce soit dans les articles de recherche biomédicale, du côté des agendas politiques et des financements de la recherche ou auprès du grand public. Toutefois, un certain flottement et même des controverses sont suscités par la diversité des projets et des significations que recouvre l'usage de cette expression : médecine centrée sur la personne ? Médecine holistique ? Médecine de précision ? Médecine des systèmes ? Médecine des 4P (Prédictive, Préventive, Personnalisée, Participative) ? Présentée parfois comme une révolution, une rupture dans l'histoire de la médecine, la médecine personnalisée renvoie à des évolutions bien réelles du système de santé (développement des données de masse, apport de la génomique et des -omiques, accélération de la vitesse et diminution du coût du séquençage, essor de systèmes de surveillance de la santé de l'individu), mais sert aussi à exprimer des espoirs et des attentes quant à de nouvelles pistes de recherche et quant au développement de médicaments innovants (comme les anticorps monoclonaux, les thérapies ciblées, etc.).

L'objectif de ce numéro spécial est de clarifier les significations prêtées à la « médecine personnalisée », de démêler la réalité des progrès thérapeutiques des déclarations programmatiques et d'explicitier les enjeux et défis éthiques, épistémologiques et historiques dont elle est devenue le symbole.

Les trois premiers articles explorent pourquoi et comment définir la médecine personnalisée : faut-il choisir parmi les significations que cette expression peut prendre dans différents contextes ou bien faut-il au contraire partir des réalisations pratiques ou encore des racines historiques de ce phénomène pour mieux en comprendre les ambiguïtés ?

Ainsi, Ruth Chadwick, dans « What's in a name : conceptions of personalized medicine and their ethical implications », présente dix significations du terme de personnalisation : 1) la personnalisation comme individualisation, 2) la conception de la médecine centrée sur la personne, 3) la perspective holiste, 4) la capacité à surveiller sa propre santé, 5) la possibilité de prescrire en prenant en compte les données génomiques, 6) la stratification des patients, 7) l'adaptation des traitements et des conseils de prévention au génome d'une personne, 8) l'adaptation des traitements au génome d'une personne en prenant en compte l'épigénome, 9) l'adaptation des traitements à la lumière d'une information multi-omique,

ou encore 10) l'analyse des données en grand nombre à propos d'une personne. L'exploration de ces différentes significations met en évidence la diversité des enjeux épistémologiques et éthiques que recouvre le terme de « personnalisation » et la diversité des acteurs impliqués par ces enjeux. Ainsi, il ne s'agit ni de proposer une définition stricte de la médecine personnalisée ni de suggérer un changement de terminologie (comme celles de médecine stratifiée, médecine de précision, médecine de la personne) – deux attitudes qui nécessiteraient un choix probablement réducteur entre ces différentes significations. L'objectif de cette contribution est plutôt de déplacer notre attention des questions de terminologie à la réalité des enjeux de l'évolution actuelle de la médecine, qui touchent aussi bien la transformation de la relation médecin-malade, l'accès aux données de santé toujours plus importantes collectées sur les individus (lesquelles ? Par qui ? Pour quoi ? Pour qui ?) et le développement de traitements innovants dans un contexte de technologies -omiques.

Maël Lemoine, dans son article « Neither from words, nor from visions : understanding P-medicine from innovative treatments », plutôt que de distinguer et analyser les multiples acceptions et projets sous-jacents à la médecine personnalisée et leur impact sur la pratique médicale, se demande ce qui rend un projet de personnalisation si pertinent pour un si grand nombre d'acteurs. L'idée de fond est qu'il convient de partir des développements, des innovations et des technologies actuelles appliquées en clinique pour rendre compte de ce qu'il en est de la médecine personnalisée, qu'il propose de baptiser plus généralement « médecine-p ». Si l'on adopte cette démarche, la médecine-p se caractérise alors par l'usage massif de biomarqueurs, par le recours à la biologie systémique, à des traitements innovants, aux données en grand nombre et par un nouveau paradigme du soin. Dans ce contexte, la molécularisation et la mise en calcul de la maladie sont les deux piliers de cette médecine. Maël Lemoine montre que le succès de ces approches repose principalement sur des traitements innovants et, en particulier, les anticorps monoclonaux qui sont décrits comme archétypiques de la médecine-p.

Delphine Olivier dans « Personnaliser la prévention. Etude du projet de médecine prédictive d'Emanuel Cheraskin » s'intéresse au projet aujourd'hui oublié de « médecine prédictive » proposé par un dentiste américain, Emanuel Cheraskin, dans les années 1960-1970. Il s'agit avant tout d'un

projet de médecine préventive qui s'appuie sur la connaissance des singularités biologiques de l'individu. L'objectif de cet article est double. D'abord, en décrivant un projet de médecine prédictive qui s'intéresse aux singularités de l'individu biologique mais ignore volontairement l'essor concomitant de la génétique, l'auteure met en lumière d'autres origines historiques du concept de médecine personnalisée, qui sont rarement discutées. Par ailleurs, le projet de Cheraskin est décrit dans sa dimension essentiellement prospective et pragmatique, une dimension que l'on retrouve de manière fréquente dans certains discours contemporains de la médecine personnalisée, en particulier dans les discours des tenants de la « médecine des 4P (Personnalisée, Prédictive, Préventive, Participative) ». L'auteure propose ainsi de nouveaux outils pour analyser les discours contemporains sur la médecine personnalisée, en insistant sur la nécessité de faire la part entre le caractère programmatique de certains discours et la réalité d'innovations thérapeutiques qui entrent peu à peu dans la routine médicale.

Les trois articles suivants explorent trois dichotomies souvent employées pour décrire la médecine personnalisée : (1) médecine personnalisée *versus* médecine de la personne (2) médecine de précision *versus* médecine fondée sur les preuves ou *Evidence-Based Medicine* et enfin (3) médecine de précision *versus* médecine des systèmes. C'est une manière de préciser et d'interroger l'effectivité des évolutions en cours.

Ainsi, Xavier Guchet dans « Médecine personnalisée *versus* médecine de la personne : une fausse alternative » reprend la question de la place de la personne dans cette médecine. Dans cette nébuleuse de projets que recouvre l'expression « médecine personnalisée », on assiste à une tendance à durcir une opposition entre une « médecine post-génomique » qui se focaliserait sur les caractéristiques individuelles au niveau moléculaire au détriment d'une prise en compte globale de la personne et de son environnement et « une médecine de la personne » qui, elle, serait holiste. Or cet article démontre la vanité, le risque et même l'erreur d'une telle opposition. Elle conduit à occulter un certain nombre de confusions et de pré-supposés communs à ces deux approches : dans les deux cas, on reste pris dans une forme de dualisme stérile qui passe à côté de la présence, entre le génome et l'environnement, de ce *tertium quid* créateur de valeurs et porteur de normativité qu'est l'organisme. Ces approches partagent d'une part une même conception neutraliste, intellectualiste et instrumentaliste de la technique qui est abordée comme un ordre de réalité vidé de toute référence à des valeurs et, d'autre part, une triple confusion portant sur les concepts d'environnement, de milieu et de valeur. L'analyse de la notion d'exposome, notion au cœur de la médecine personnalisée qui repose sur les technologies -omiques et qui se veut holistique, permet à l'auteur de mettre en évidence ces confusions. C'est l'oubli du vivant qui se loge dans ces approches : il y est perçu comme un pur produit de diverses influences et processus et « non pas comme un co-créateur de sa propre réalité ». Xavier Guchet défend alors l'importance de faire place à une pensée de la normativité du vivant à ce niveau moléculaire et de penser

la personne comme cette activité ininterrompue de « mise en compatibilité » des conditions organiques et techniques de l'existence comprises comme deux registres de valeurs.

Dans « Médecine de précision et *Evidence-Based Medicine* : quelle articulation ? » Élodie Giroux s'intéresse plus particulièrement à l'impact de la personnalisation sur l'évaluation thérapeutique dont les standards sont depuis les années 1990 ceux de l'*Evidence-Based Medicine* (EBM) : ces derniers reposent sur des approches populationnelles, des comparaisons de grands groupes de patients et la mise en évidence d'effets moyens. L'article se concentre sur les thérapies ciblées en cancérologie et la molécularisation qui les a rendues possibles. Certains promoteurs de ces approches insistent sur le changement de paradigme qu'introduisent ces thérapies : elles seraient emblématiques d'une approche mécanistique et causale du cancer et pourraient remettre en question les approches statistiques et populationnelles sur lesquelles repose l'EBM, souvent aveugles à l'hétérogénéité inter-individuelle dans la réponse au traitement. S'il est évident que la médecine de précision, qui se fonde en grande partie sur le recueil de données en grand nombre, ne saurait se passer des statistiques, elle conduit cependant à interroger la méthodologie classique fréquentiste de l'essai clinique randomisé et les standards de l'évaluation et de la hiérarchie des preuves. L'article montre que plutôt que de remplacer l'EBM ou de la relativiser, l'évolution des traitements et des approches en cancérologie de précision conduit à repenser la hiérarchie des preuves en donnant plus de place aux données et preuves de type mécanistique et en intégrant de manière renforcée les approches et données mécanistiques et statistiques.

Marie Darrason dans « Médecine de précision et médecine des systèmes – la médecine personnalisée se trompe-t-elle de cible ? » discute les rapports qu'entretiennent deux faces de la médecine personnalisée, la médecine de précision et la médecine des systèmes, à travers le prisme du développement des thérapies ciblées en oncologie. La médecine de précision a permis l'essor des thérapies ciblées en oncologie, en se fondant sur le concept d'addiction oncogénique selon lequel certaines tumeurs sont dépendantes de l'activation d'un oncogène spécifique. En identifiant ces anomalies moléculaires, il serait possible de proposer une reclassification moléculaire du cancer et de faire correspondre à chaque type d'addiction oncogénique, identifiée par un biomarqueur, une thérapie ciblée spécifique. Si ce modèle a permis de grands succès thérapeutiques, les difficultés rencontrées, notamment l'apparition quasi inéluctable de résistances aux thérapies ciblées, amènent cependant à interroger sur ses limites. La médecine des systèmes, qui est fondée sur les concepts de robustesse et de redondance fonctionnelle, permet justement de mieux appréhender ces phénomènes de résistances aux thérapies ciblées, et propose de nouvelles pistes de recherche pour le développement de la médecine de précision.

L'ensemble de ces contributions permet ainsi de saisir que derrière les débats sémantiques sur ce que recouvre l'expression pour différents acteurs et différents contextes institu-

tionnels, la médecine personnalisée est l'objet d'enjeux épistémologiques et éthiques complexes qui méritent plus que jamais d'être questionnés et approfondis.

English version:

Since the beginning of the 21st century the term « personalized medicine » has been widely disseminated through biomedical research papers, political agendas, research funding proposals and, recently, amongst the general public. However, the diversity of projects and meanings implied by this term also raises some uneasiness and even some confusion: person-centered medicine? holistic medicine? precision medicine? systems medicine? P4 medicine (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory)? Sometimes introduced as a revolution, a breakthrough in the history of medicine, personalized medicine definitely refers to genuine changes in the health care system: big data development, inputs from genomics and various –omics, ever faster and cheaper sequencing techniques, and the rise of self-monitoring health systems. It also provides a way of expressing hopes and expectations about new research avenues and about the development of new therapies, such as monoclonal antibodies, targeted therapies, and so on and so forth.

This special issue clarifies the variety of meanings given to « personalized medicine », distinguishes between genuine therapeutic progress and fuzzy programmatic statements, and finally, explicates the ethical, epistemological and historical issues and challenges personalized medicine has come to embody.

The first three papers explore how and why personalized medicine should be defined: should we choose among the various meanings that this term can encompass, depending on various contexts; should we rather begin by analyzing what has been accomplished in practice; or, should we start from the historical roots of this phenomenon in order to better understand its ambiguities?

In that respect, Ruth Chadwick, in « What's in a name: conceptions of personalized medicine and their ethical implications », introduces ten meanings of the term « personalization »: personalization as 1) individualization, 2) person-centeredness, 3) holism, 4) enabling health self-monitoring, 5) genetically informed prescribing, 6) stratification of the patient population, 7) tailoring treatment and advice to the person's genome, 8) tailoring to the person's genome, read in the context of the epigenome, 9) tailoring medicine in the light of multi-omic information, and, finally, 10) analyzing 'big data' about a given individual. Exploring these various meanings highlights the diversity of epistemological and ethical issues associated with the term « personalization » and the diversity of actors implied by these issues. Thus, this paper suggests neither a strict definition of personalized medicine nor a change of vocabulary (such as stratified medicine, precision medicine, person medicine) as either option would imply an oversimplified choice between these various

meanings. The goal of this contribution is rather to shift our attention from terminology issues to genuine ones in today's medicine; the latter including changes in the doctor-patient relationships, such as access to big data (whose? by whom? what for? for whom?) and the development of innovative treatments in –omics context.

Maël Lemoine, in his paper « Neither from words, nor from visions: understanding P-medicine from innovative treatments », rather than distinguishing and analyzing multiple meanings and projects associated with « personalized medicine » and their impact on clinical medicine, asks what it is that makes the project of personalization relevant for such diverse actors. The point is that we should start from innovative developments and applied clinical techniques to describe what « personalized medicine » (which he calls « p-medicine ») really is. If we embrace this approach, p-medicine can be characterized by the massive use of biomarkers, the theoretical framework of systems biology, the rise of innovative treatments, the access to big data and a new paradigm of care. In this context, molecularization and computerization of disease are the two pillars of p-medicine. Maël Lemoine demonstrates that the success of these approaches mainly relies on innovative treatments and, especially, on monoclonal antibodies that are described as archetypal of p-medicine.

Delphine Olivier, in « Personnaliser la prévention. Étude du projet de médecine prédictive d'Emmanuel Cheraskin (Personalizing prevention. A study of Emanuel Cheraskin's project of predictive medicine) », deals with the nowadays forgotten project of predictive medicine promoted by the American dentist Emanuel Cheraskin during the 1960's-1970's. This was above all a project of predictive medicine that relies on the knowledge of the idiosyncrasies of biological individuals. The objective of the paper is twofold. First, by describing a project of preventive medicine that relies on the idiosyncrasies of biological individuals but willingly leaves out the contemporary rise of genetics, the author highlights some historical roots of the concept of personalized medicine that are seldom discussed. Moreover, the project of Cheraskin is described in its essentially prospective and programmatic dimensions, a recurring theme in much of the contemporary discourse on personalized medicine, especially by the proponents of « P4 (Personalized, Predictive, Preventive, Participatory) medicine ». The author thus provides new tools in order to analyze contemporary discourses on personalized medicine, while insisting on the necessity to distinguish between the programmatic dimension of some discourses and the reality of innovative treatments that are progressively integrated into day to day clinical practice.

The next three articles discuss the relevance of three dichotomies usually employed to describe personalized medicine: (1) personalized medicine *versus* person-centered medicine (2) precision medicine *versus* evidence-based medicine and finally (3) precision medicine *versus* systems medicine. This allows us to discuss the reality of ongoing changes.

Indeed, Xavier Guchet, in « Médecine personnalisée *versus* médecine de la personne : une fausse alternative (Personalized medicine versus person-centered medicine: a false alternative) », discusses the place of the concept of person in such medicine. Among the diversity of projects implied by the term « personalized medicine », there is a tendency to exaggerate an opposition between « post-genomic medicine » that would focus on the molecular characteristics of the individual, without taking into account a global view of the person and his environment, and a person-centered medicine, that would be truly holistic. However, this article shows how futile, dangerous and even misleading this opposition is. It tends to overlook some confusions and premises that are common to these two approaches: in both cases, one remains stuck in a meaningless dualism, thus ignoring the existence of a *tertium quid* – the organism, that bears both values and normativity. On the one hand, these approaches share the same neutral, intellectual and instrumental conception of the technique which is considered as if it were completely devoid of values. On the other hand, they both make the same mistakes about the concepts of environment, milieu and value. The analysis of the notion of exposome, a concept at the heart of personalized medicine that relies on –omics technologies and that is usually advertised as embedding a holistic approach, sheds some light upon these mistakes. The problem of these approaches is to forget about the living: it is perceived as the pure product of diverse influences and not as « something that co-creates its own reality ». Xavier Guchet then defends the importance of insisting on the normativity of living at the molecular level and to consider the person as the continuous activity of making the organic conditions of existence compatible with the technical ones, these two sets of conditions being then considered as two regimens of values.

In « Médecine de précision et *Evidence-Based Medicine* : quelle articulation ? (Precision medicine and Evidence-Based Medicine: What connection?) », Élodie Giroux is more specifically interested in the impact of personalization on the therapeutic evaluation whose standards are those of Evidence-Based Medicine (EBM) since the 1990's. The latter relies on populational approaches, comparisons of large groups of patients and the demonstration of mean effects. The paper focuses on targeted therapies in oncology and the molecularization that made them possible. Some proponents of these approaches insist on the change of paradigm brought by

these therapies: they would be emblematic of a mechanistic and causal approach of cancer and could call into question the statistical and populational approaches on which EBM relies and that are frequently blind to inter-individual heterogeneity in response to treatment. While it is obvious that precision medicine, which partly relies on big datasets, cannot bypass the use of statistics, it still questions the frequentist methodology of the randomized controlled trial, the standards of evaluation and the hierarchy of evidence. The paper argues that, rather than replacing or relativizing EBM, the changes in treatments and approaches in precision oncology leads us to view differently the hierarchy of evidence, by giving more space to mechanistic evidence and by integrating mechanistic and statistical data and approaches.

Marie Darrason, in « Médecine de précision et médecine des systèmes – la médecine personnalisée se trompe-t-elle de cible ? (Precision medicine and systems medicine – does personalized medicine miss its target?) », discusses the links between two facets of personalized medicine, namely precision medicine and systems medicine, through the lens of targeted therapies development in oncology. Precision medicine has made the rise of targeted therapy in oncology possible by relying on the concept of oncogenic addiction, according to which certain tumors are dependent on the activation of a specific oncogene. Identifying these molecular changes would allow a new molecular cancer classification and to match each oncogenic addiction, identified by a biomarker, to a specific targeted therapy. While this model has greatly enhanced therapeutic successes, it has also met some difficulties, such as the quasi ineluctable apparition of resistance to targeted therapies, thereby raising questions about its very own limitations. Systems medicine, which is based on concepts of robustness and functional redundancy, precisely allows us to better comprehend these phenomena of resistance to targeted therapy and offers new research avenues for developing precision medicine.

Taken together, these contributions allow us to capture that, behind the terminological issues depending on various actors and contexts, personalized medicine is at the heart of complex epistemological and ethical issues that deserve more than ever to be debated and deepened.

SITE WEB DE LA REVUE
sites.uclouvain.be/latosensu/index.php/latosensu/index
ISSN 2295-8029
DOI [HTTP://DX.DOI.ORG/](http://DX.DOI.ORG/)
CONTACT ET COORDONÉES :

 Élodie Giroux
 Université Jean Moulin Lyon 3

elodie.giroux@univ-lyon3.fr

 Marie Darrason
 Université Paris 1

marie.darrason@gmail.com

SOCIÉTÉ DE PHILOSOPHIE DES SCIENCES (SPS)

 École normale supérieure
 45, rue d'Ulm
 75005 Paris
www.sps-philoscience.org
