

# Une vision épistémologique de la place des anti-angiogéniques en oncologie

Joseph Gligorov

Service d'oncologie médicale, APHP Tenon-APREC, 75020 Paris

[<Joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>](mailto:Joseph.gligorov@tnn.aphp.fr)

## Préambule

Traitement des tumeurs solides par le bevacizumab : aide ou obstacle ? C'est ainsi que l'on pourrait traduire le titre de l'éditorial de Dan Hayes dans le *JAMA* du 2 février dernier [1] faisant lui-même suite à la méta-analyse de Ranpura sur la mortalité associée au bevacizumab chez les patients atteints de cancer [2]. C'est également l'objet de cette réflexion dans un contexte d'évaluation où, étrangement, se mêlent des considérations fondamentales, cliniques, économiques et, au final, peut-être tout simplement méthodologiques et éthiques...

Le questionnement en science est non seulement nécessaire mais constitue l'essence même du progrès, mais tous ceux qui se sont intéressés à cette question, et en particulier les philosophes, vous diront que la quête de la vérité rend avant tout modeste et écarte du dogme.

Posons le problème et essayons d'aborder la question de l'intérêt des anti-angiogéniques en cancérologie d'un point de vue épistémologique. J'entends donc comme une étude critique de la méthode scientifique et des formes logiques d'évaluation de l'impact de ces traitements. D'un point de vue popperien on peut résumer donc cette approche épistémologique en trois étapes que sont l'induction (observation de cas singuliers permettant de fonder une hypothèse voire une théorie), la vérification ou encore mieux corroboration (vérification de cette hypothèse dépendante des tests employés) et enfin la réfutation d'une hypothèse [3].

## Induction

Il existe bien plus qu'une observation de cas permettant de supposer une place potentiellement importante de l'approche anti-angiogénique en cancérologie. Si tout le monde ancre l'histoire en 1971 avec Folk-

man [4], les premiers écrits (ce qui ne veut pas dire les premières hypothèses) sur la vascularisation spécifique des tumeurs remonte à Virchow en 1863 [5] suivi des expériences (et du papier) de Goldman publié dans le *Lancet* en 1907 [6]... Ces détails peuvent vous paraître futiles, mais il y a dans l'histoire des hommes une propension toute particulière à oublier, pour ne pas dire à réécrire l'histoire, et l'éditorial de Hayes s'inscrit à mon sens dans cette bien triste et décevante démarche. Les faits sont donc établis depuis quelques années : il existe des études démontrant un bénéfice de l'utilisation des anti-angiogéniques en cancérologie et, contrairement à l'analyse de cet éditorial, tout ne débute pas par le cancer du sein ou le cancer colorectal en situation adjuvante mais avec le cancer rénal [7] et le cancer colorectal en situation métastatique [8] avec, dans le premier cas, certes un modèle potentiellement intéressant du point de vue anti-angiogénique, et dans le second cas un gain en survie qui s'inscrivait dans la prolongation des bénéfices obtenus avec l'oxaliplatine et la camptothécine. Bref, si Hayes souhaite poser la question légitime de l'intérêt pharmacoeconomique du bevacizumab, de son absence d'intérêt à ce jour en situation adjuvante, ou des difficultés de communication entre l'ODAC et la FDA, c'est son droit, mais l'histoire dit que les premiers résultats des anti-angiogéniques en cancérologie entraînent un enthousiasme justifié et permirent la caractérisation d'une nouvelle classe thérapeutique : celle des médicaments ciblant la vascularisation tumorale. N'est-ce pas ce qui s'est passé avec de nombreux anticancéreux dont le spectre d'activité potentiellement étendu entraîna leur évaluation rapide et large dans de nombreuses situations cliniques ?

Dès les premières publications, des cas de complications thromboemboliques ou de progression tumorale à l'arrêt de traite-

**Tableau. Risque relatif de survenue d'un événement indésirable fatal pour bevacizumab associé à la chimiothérapie vs chimiothérapie seule.**

Source	No. of Events/Total No. of Patients		RR (95% CI)	Favors Control	Favors Bevacizumab	P Value
	Bevacizumab	Control				
Miller <i>et al.</i> 2005	0/215	2/229	0.21 (0.01-4.41)	←		.32
Kabbinavar <i>et al.</i> 2005	4/100	7/104	0.59 (0.18-1.97)			.39
Miles <i>et al.</i> 2010	10/499	7/231	0.66 (0.26-1.71)			.40
Rini <i>et al.</i> 2008	3/366	4/349	0.72 (0.16-3.17)			.66
Kabbinavar <i>et al.</i> 2003	2/67	1/35	1.05 (0.10-11.13)			.97
Herbst <i>et al.</i> 2007	4/78	2/42	1.08 (0.21-5.64)			.93
Reck <i>et al.</i> 2009	29/659	13/327	1.11 (0.58-2.10)			.76
Saltz <i>et al.</i> 2008	14/675	10/694	1.44 (0.64-3.22)			.38
Van Cutsem <i>et al.</i> 2009	26/296	16/287	1.58 (0.86-2.87)			.14
Miller <i>et al.</i> 2007	2/365	1/346	1.90 (0.17-20.81)			.60
Hurwitz <i>et al.</i> 2004	1/393	0/397	3.03 (0.12-74.17)			.50
Johnson <i>et al.</i> 2004	8/67	1/32	3.82 (0.50-29.26)			.20
Kelly <i>et al.</i> 2010	23/524	6/526	3.85 (1.58-9.37)			.003
Giantonio <i>et al.</i> 2007	4/521	0/285	4.93 (0.27-91.26)			.28
Escudier <i>et al.</i> 2007	3/337	0/304	6.32 (0.33-121.79)			.22
Sandler <i>et al.</i> 2006	15/427	2/440	7.73 (1.78-33.59)			.006
<b>Overall</b>						
Fixed-effects model	148/5589	72/4628	1.46 (1.09-1.94)			.01
Random-effects model	148/5589	72/4628	1.49 (1.02-2.17)			.04

Test for heterogeneity: Q = 20.441; P = .16; I<sup>2</sup> = 26.62

ment (notamment en cas de tumeurs sensibles...) ont été également rapportées [8].

## Vérification

L'éditorial de la *JAMA* fait donc écho à la méta-analyse de Ranpura[2] qui, partant de l'hypothèse de cas isolés d'effets toxiques graves, propose l'existence d'un risque de surmortalité lié au bevacizumab. Sous réserve des considérations méthodologiques de l'exploitation d'essais concernant des situations cliniques différentes, les résultats de la méta-analyse confirment les hypothèses initiales de sur-risque de toxicité et d'effet délétère ; cependant, en y regardant de près, ces conclusions résultent des essais dans lesquels le niveau d'efficacité n'a, de toute façon, pas conduit à l'enregistrement du traitement (tableau 1). En d'autres termes, oui, le bevacizumab peut être dangereux s'il est utilisé hors AMM ou RBU (Référentiel de Bon Usage) et/ou "dans les situations médicalement justifiées". Dont acte !

Cela doit-il modifier nos pratiques ? Je ne le pense pas. Cela peut-il modifier notre perception de l'intérêt de ce traitement ? Oui, par essence même. Si l'on explique à un enfant que les accidents de la route tuent chaque année, en France, plus de personnes que les armes à feu, est-il alors légitime de penser que la voiture est plus dangereuse que le pistolet ? En revenant à une approche méthodologique du questionnement médical et scientifique, et par analogie avec la philosophie en citant Ludwig Wittgenstein[10] je dirai que les controverses médicales sont dues à une

incompréhension de la structure logique du langage. Si la philosophie est clarification du langage, alors clarifions les questions concernant les anti-angiogéniques en cancérologie et mettons à jour les références au sens poppérien du terme.

## Réfutation

La première question est celle de l'efficacité et de l'intérêt des anti-angiogéniques en cancérologie. La réponse est globalement oui.

La seconde question est : pour qui ? Là, les choses deviennent plus difficiles et c'est le champ d'investigation qui nous attend. À ce jour, la réponse est : uniquement en situation métastatique et pour certains cancers. Pourquoi ? Il est possible que cette approche thérapeutique remette en question notre perception continue de la maladie cancérologique ; peut-être que, justement, le passage d'une situation non métastatique (dormante ?) à une situation métastatique implique l'activation de l'angiogénèse. Peut-être est-il illusoire de vouloir contrôler ce fameux switch angiogénique tant que l'instant où il apparaît ne peut être identifié. Par ailleurs, au sein même des cancers métastatiques, certains ne bénéficient pas des anti-angiogéniques comme d'autres ne bénéficient pas des chimiothérapies : d'où l'intérêt de poursuivre la recherche dans le domaine des facteurs prédictifs de réponse. La troisième question est celle de l'effet délétère des anti-angiogéniques. La méta-analyse de Ranpura nous donne à mon sens une réponse très claire : si les traite-

ments sont utilisés en dehors des indications et des contre-indications, ce travail ne répond pas à la question de l'effet délétère potentiel de l'arrêt du traitement (effet « rebond »). Dans ce cas, la question essentielle est celle de l'existence de cet effet selon le résultat initial obtenu avec l'anti-angiogénique. En d'autres termes, faut-il ou peut-on arrêter un traitement qui contrôlerait une voie importante de prolifération tumorale dans certains modèles ? Les exemples préalables de l'imatinib, des GIST ou des antiHER2 dans le cancer du sein devraient nous amener à plus de questions. Enfin, et cette question est loin d'être la dernière à ce jour, quid de l'impact médico-économique de l'utilisation de cette classe thérapeutique ? Mais je pense que vous l'aurez compris, mes préoccupations sont différentes et je laisse le soin à la société d'y répondre.

## Références

- Hayes DF. *JAMA* 2011 ; 305 : 506-8.
- Ranpura V, *et al.* *JAMA* 2011 ; 305 : 487-94.
- Popper K. *La logique de la découverte scientifique*. Payot, 1973.
- Folkman J. *N Engl J Med* 1971 ; 285 : 1182-6.
- Virchow R. *Die Krankhaften Geschwulste*. Hirschwald. Berlin, 1863.
- Goldman E. *Lancet* 1907 ; 2 : 1236-40.
- Yang JC, *et al.* *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-34.
- Hurwitz H, *et al.* *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42.
- Cacheux W, *et al.* *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 1659-61.
- Wittgenstein L. *Tractatus logico-philosophicus*. Gallimard, 1993.