

Malgré les avantages indubitables qu'elle génère, la médecine « personnalisée » soulève de nombreuses questions éthiques et philosophiques. Elle nous informe que nous sommes tous des malades potentiels, une notion dont nous avons pourtant déjà conscience. Elle nous offre une multitude de données, mais des informations que nous ne saurons pas analyser nous-mêmes et qui seront susceptibles d'être utilisées par d'autres, à bon comme à mauvais escient. Elle repose sur de l'« impersonnel », ces statistiques bioinformatiques et technologies moléculaires qui risquent de décharger à la fois les individus et les responsables politiques et de santé dans les démarches de prévention. Enfin, il y manquera toujours cet aspect subjectif inhérent à la médecine classique, celle qui ne se soucie pas uniquement de diagnostiquer ou de traiter, mais aussi d'accompagner.

Quels sont, actuellement, les avantages et les risques en balance dans cet essor de la médecine personnalisée et quelles en sont encore les lacunes ?

COLLECTION SANTÉ PERSONNALISÉE

- 1 Santé personnalisée : tous des malades en puissance ?
- 2 Enjeux éthiques et philosophiques de la santé personnalisée
- 3 Percées des recherches cliniques : entre promesses et réalités
- 4 Les biobanques, carrefours de la médecine du futur
- 5 Un nouveau système de santé pour encadrer une nouvelle médecine
- 6 La chirurgie du gène : vers une nouvelle humanité ?



2

OLIVIER
DESSIBOURG **MÉDECINE
PERSONNALISÉE, OU
IMPERSONNALISÉE ?**

Entretien avec
SAMIA HURST-MAJNO
& XAVIER GUCHET

S
A
N
T
ÉP
E
R
S
O
N
N
A
L
I
S
É
E

VOLUME 2

Enjeux éthiques et philosophiques
de la santé personnalisée

VOLUME 2

**Enjeux éthiques et philosophiques
de la santé personnalisée**

Préface	7
Introduction du livre	11
Biographies	21

CHAPITRE 1

Vers une nouvelle médecine holiste	23
---------------------------------------	----

CHAPITRE 2

L'avènement du « patient en puissance »	55
--	----

CHAPITRE 3

Nouveaux cadres pour défis inédits	85
---------------------------------------	----

Conclusion	107
Aller plus loin	113

A, C, G et T : la médecine du futur s'écrira avec ces quatre lettres, celles qui composent l'ADN, la molécule constituant notre patrimoine génétique à tous. C'est ce qu'assurent les tenants de ce domaine en pleine expansion qu'est la « médecine personnalisée » (ou « médecine génomique », ou encore « de précision »). Mais celle-ci ne l'a-t-elle pas toujours été ? Les soins et traitements ne sont-ils pas déjà prodigués par un praticien à une seule personne, en fonction de ses propres maux et du diagnostic posé ? Cette vision, encore correcte, entre désormais dans des dimensions inédites grâce aux apports de nouvelles technologies, biomédicales et informatiques.

D'abord, la capacité sans cesse améliorée de séquencer le génome (l'ADN) de chaque personne permet de plonger dans ses rouages biologiques les plus intimes pour y lire ses origines, ses traits, mais aussi ses risques de maladies ou sa propension à bénéficier au mieux d'un traitement

pharmacologique particulier. Ensuite, des avancées successives dans les techniques de mesure des molécules présentes dans l'organisme (telle la spectrométrie de masse) permettent de tirer un portrait beaucoup plus fin du métabolisme humain. Par ailleurs, l'avènement de capteurs biologiques et de dispositifs électroniques miniaturisés et ubiquitaires (montre, vêtements connectés, puces sous-cutanées, etc.) autorise l'enregistrement, sur la durée, de quantité de données relatives aux paramètres corporels vitaux (pouls, tension artérielle, etc.). Enfin, le traitement de ces « *big datas* » toutes combinées, par le biais d'algorithmes d'intelligence artificielle de plus en plus puissants, permet de déceler des corrélations entre données brutes et implications médicales, puis d'aboutir à des recommandations de santé personnalisées que les médecins seront bientôt incapables de poser seuls.

Ces révolutions, désormais accessibles au plus grand nombre, vont démocratiser

la médecine, celle-ci devenant plus proactive et préventive que réactive, autant qu'elles vont profondément modifier les pratiques médicales. Les patients seront invités à gérer leurs propres données biologiques et à se transformer en manager de leur santé. Le personnel médical devra redéfinir son rôle autant que ses formations. Les firmes pharmaceutiques verront leur modèle d'affaire bouleversé par la nécessité de produire des médicaments appelés à être de plus en plus ciblés, donc fabriqués en moindre quantité. Tandis que l'industrie du bien-être et du maintien de la santé va se développer. Les systèmes et les politiques de santé devront s'adapter. Devant cette médecine prédictive, maintes questions sociales et éthiques se poseront, tout citoyen n'étant plus bien portant a priori, mais plutôt un malade qui s'ignore – pour reprendre la formule de Jules Romains dans *Knock*. Ni malade ni en bonne santé, chacun(e) sera contraint(e) de s'appréhender dans une logique probabiliste. Et bientôt,

à l'aide des nouvelles techniques développées en 2012 en laboratoire (nommées « Crispr »), les « chirurgiens du gène » pourront simplement corriger ces défauts génétiques à la source de ces pathologies.

Ce sont toutes ces transformations et leurs implications, ces promesses et les attentes parfois irréalistes qu'elles portent, ces enjeux devant une composante humaine cruciale pour chacun, la santé, que cette collection de six livrets veut explorer, à travers des interviews des spécialistes internationalement reconnus.

Introduction du livre

De personnalisée, cette nouvelle médecine, se basant surtout sur des informations génétiques, biomoléculaires ou statistiques pour optimiser les traitements de chacun, n'en aurait – selon certains – que le nom, tant le concept même de « personne » tel que l'ont défini la théologie (à travers les écrits des Pères de l'Église), la philosophie, le droit ou même la métaphysique se voit bousculé à l'aune de ce que permettent les puissants outils actuels d'analyse du vivant. « En quoi une médecine fondée sur la capacité technologique à acquérir, à stocker et à traiter des données est-elle « personnalisée » ? Ne s'agit-il pas plutôt d'une intensification de la médecine scientifique qui repose plus que jamais sur de l'impersonnel : des technologies de pointe, des algorithmes statistiques, des modèles informatiques ? », s'interroge Xavier Guchet, professeur de philosophie des techniques à l'Université de Technologie de Compiègne, dans son récent essai¹, ainsi que dans la longue interview croisée de ce livre. Qu'on l'appelle « personnalisée », ou « de précision », cette approche inédite et mécanistique du corps humain et de son fonctionnement, de la maladie, des thérapies, de la relation patient-soignant, observée à travers les lorgnettes de la philosophie et de l'éthique, soulève des questions importantes dont on mésestime parfois les contours et les ramifications, qui s'étendent au-delà des individus eux-mêmes.

1 « La médecine personnalisée. Un essai philosophique », Editions Les Belles Lettres, 2016, 427 pages

Des risques que des entités, telles des assurances-maladie ou des sociétés de recherche de personnel, s'approprient et exploitent les données génétiques de tout un chacun pour optimiser leurs activités lucratives et transférer les risques sur leurs clients, la plupart des spécialistes de l'éthique n'ont pas une peur démesurément grande. Ces questions peuvent être réglées par des lois ; beaucoup le sont déjà actuellement. Ce qui ne veut pas encore dire qu'il faille dévoiler au grand jour et sans précaution ses propres particularités génétiques ou ses défauts métaboliques. De manière générale, « nous aurions tous des vies beaucoup moins intéressantes si elles se déroulaient en permanence sous le regard de tous », avise Samia Hurst-Majno, directrice de l'Institut d'éthique biomédicale de l'Université de Genève.

Les modalités d'accès à des thérapies personnalisées probablement fort coûteuses, du fait de la contrainte de les produire chacune en quantité limitée, n'iront pas sans faire débat. Dans ce cas, il appartiendra surtout aux décideurs de mettre en place un cadre socio-économique ne décourageant pas les entreprises pharmaceutiques de s'engager dans ces recherches, tout en assurant que chaque citoyen pourra bénéficier de cette médecine du futur.

Avant même d'en arriver là, la démarche visant à établir ces données biologiques d'un nouveau genre chez

une personne, qui ne constituent toutefois le terreau de cette médecine personnalisée que lorsqu'elles sont évaluées après avoir été mêlées à des myriades d'autres, porte en elle maints enjeux à réflexion. Le patient veut-il tout savoir de ce que ses gènes pourraient révéler, même par exemple s'il est porteur d'une mutation induisant une pathologie contre laquelle la médecine est impuissante? Souhaite-il que ses proches soient informés? Mais alors dans quels buts, et avec quels droits: simplement les alerter, ou leur permettre de se positionner par rapport à cette problématique, voire les inciter à aider la recherche médicale dans sa lutte contre l'affection concernée? Bref, à quel moment l'autonomie de chacun à décider pour lui-même de connaître son propre patrimoine génétique (et peut-être de prendre des mesures préventives adéquates) s'avère-t-elle trop détrimentaire à la nécessaire solidarité envers autrui, au système de santé et ses coûts faramineux? Une chose est certaine: il est indubitable que la responsabilité des patients envers leur propre santé ira croissante.

Mais les patients comprendront-ils tous de manière claire qu'un diagnostic génétique s'apparente moins à l'annonce d'une maladie qu'à la communication d'un risque? À l'inverse, se pourrait-il que l'acte de la consultation médicale, à l'avenir, soit motivé davantage par les probabilités pour un patient d'être malade que par la simple survenue de symptômes?

« Il est indubitable que
la responsabilité des patients
envers leur propre santé
ira croissante. »

Holisme Selon Wikipedia, « holisme » est un néologisme forgé en 1926 par l'homme d'État sud-africain Jan Christiaan Smuts. Le holisme est « la tendance dans la nature à constituer des ensembles qui sont supérieurs à la somme de leurs parties, au travers de l'évolution créatrice. » Il se définit donc globalement par la pensée qui tend à expliquer un phénomène comme étant un ensemble indivisible, la simple somme de ses parties ne suffisant pas à le définir. De ce fait, la pensée holiste se trouve en opposition à la pensée réductionniste qui tend à expliquer un phénomène en le divisant en parties.

L'avènement, avec les bulletins génétiques de santé de la médecine personnalisée, de « patients en puissance » – des personnes en bonne santé mais se sachant, volontairement ou non, à risque de souffrir un jour de telle ou telle affection – augure un nouveau paradigme médical dans lequel les médecins et les soignants eux-mêmes devront redéfinir leur rôle.

Ceci puisqu'un troisième acteur se sera glissé dans le colloque jusque-là bilatéral ayant lieu au cabinet médical : des algorithmes d'analyses et de diagnostic capables de faire parler toutes les données recueillies sur un patient. Que celles-ci soient biologiques, mais aussi environnementales, sociologiques, familiales, voire politiques : des modèles de plus en plus intégratifs, ou **holistes**, incluant des mesures de tous ces aspects, tentent d'aboutir, sous le couvert de cette médecine dite personnalisée, à une approche totalisante et exhaustive de la personne, expliquent en substance Xavier Guchet et Samia Hurst-Majno. Mais alors « comment faire réémerger la personne derrière cette approche médicale, qui paradoxalement en fait une identité absolument abstraite, un point dans un nuage de points ? Faut-il repenser le rôle de la médecine en faisant du médecin un médiateur, un interlocuteur parmi tous les spécialistes qui recueillent et interprètent les données ? Doit-il être un homme-orchestre qui sait à la fois interpréter les résultats du séquençage du génome et de toutes les données, et

Bioinformatique La bioinformatique est une discipline née du croisement de la biologie et de l'informatique. Elle consiste à tirer profit des extraordinaires capacités informatiques actuelles pour stocker (dans d'immenses bases de données), analyser, présenter, modéliser, interpréter les données biologiques, afin de mieux comprendre les phénomènes biologiques.

en plus parler à la personne ?, se demande l'immunologiste Jean-Claude Ameisen, président d'honneur du Comité consultatif national d'éthique dans un rapport à l'Assemblée nationale française². Cela amène à s'interroger sur un risque paradoxal, pas si étonnant que cela, de dépersonnalisation liée à l'approche de la médecine personnalisée. Au fond, la véritable singularité de la personne, son histoire, ses espoirs, ses craintes, apparaissent comme une gêne, une interférence avec un processus qui a justement essayé d'établir un profil type par rapport aux groupes où on l'a rangé. » « Il ne s'agit pas là d'une médecine qui se rapproche de la subjectivité du patient et de sa reconnaissance comme individu unique, précieux et irremplaçable », résume Samia Hurst-Majno.

Selon le sociologue britannique Nikolas Rose, qu'aime citer Xavier Guchet, les plus grands progrès en santé publique durant ces deux derniers siècles ont été réalisés en adoptant la stratégie du « *one-size-fits-all* », à l'exemple des vaccins. Tout l'inverse, en somme, de ce que préconise la médecine personnalisée, qui repose en réalité sur l'impersonnel (des statistiques, de la [bioinformatique](#), des technologies moléculaires). C'est ce changement de paradigme, point de bascule vers un nouvel horizon médical parfois annoncé comme inéluctable, qu'il est essentiel de questionner.

2 <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/rap-off/i1724.pdf>



Olivier Dessibourg est journaliste scientifique. Responsable de la rubrique Sciences&Environnement au quotidien suisse Le Temps pendant 12 ans, il écrit aujourd'hui pour divers médias (Le Temps, Le Monde, New Scientist, La Recherche). Physicien et enseignant de formation, passionné de photographie, il donne des cours de journalisme scientifique dans diverses hautes écoles de Suisse. Lauréat de plusieurs prix de journalisme scientifique, il est président de l'Association suisse du journalisme scientifique (www.science-journalisme), et délégué suisse à la Fédération mondiale de journalisme scientifique.

Voir ses publications sur www.olivierdessibourg.ch

Xavier Guchet est professeur d'université à l'Université de Technologie de Compiègne, où il enseigne depuis 2015 la philosophie et l'éthique des techniques. Auteur de *Les sens de l'évolution technique* (Léo Scheer, 2005), de *Pour un humanisme technologique. Culture, technique et société dans la philosophie de Gilbert Simondon* (Presses Universitaires de France, 2010) et de *Philosophie des nanotechnologies* (Hermann, 2014), il consacre ses recherches aux enjeux épistémologiques et éthiques des technologies contemporaines. Son dernier ouvrage, *La Médecine personnalisée : un essai philosophique* (Les Belles Lettres, 2016) questionne la tension entre une médecine ultratechnologique, qui confère une signification moléculaire à la personne, et une médecine du soin, centrée sur le patient.

Samia Hurst-Majno est bioéthicienne et médecin, consultante d'éthique clinique et directrice de l'Institut Éthique, Histoire, Humanités à la Faculté de médecine de Genève. Ancienne présidente de la Société Suisse d'Éthique Biomédicale, elle en édite la revue *Bioethica Forum*. Elle est aussi vice-présidente du Comité exécutif du Council for International Organizations of Medical Sciences et membre du Ethical Legal Social Issues advisory group du Swiss Personalised Health Network, de la Commission nationale d'éthique dans le domaine de la médecine humaine et du Sénat de l'Académie Suisse des Sciences Médicales. Avant de rejoindre Genève, elle a été Fellow au Département de Bioéthique des National Institutes of Health (NIH) à Bethesda de 2001 à 2003. Ses recherches portent sur les enjeux éthiques de la pratique clinique, de la recherche, et des politiques de santé, en particulier les questions touchant à l'équité et à la protection des personnes vulnérables.

CHAPITRE 1

Vers une nouvelle médecine holiste

Polymorphisme (ou variant, ou mutation) On appelle polymorphisme (des mots grecs *poly* (plusieurs) et *morphê* (forme)) les formes différentes d'un même gène. Ce phénomène résulte de mutations génétiques. Les polymorphismes expliquent la diversité génétique observée dans la population, et répondent la plupart du temps à un besoin d'adaptation de l'organisme à un environnement donné. La variété des groupes sanguins (A, B, AB,O) comme les motifs variables sur le pelage des félins sont dus à des polymorphismes.

Pharmacogénomique Selon un site spécialisé*, la pharmacogénomique est l'étude des variations des effets (toxiques ou thérapeutiques) des médicaments sur la base d'une analyse des informations contenues dans le génome entier d'un individu. Les études pharmacogénomiques portent aussi bien sur les variations interindividuelles des séquences génétiques elles-mêmes que sur les variations de l'expression des gènes. Par contraste, le terme «pharmacogénomique» est utilisé depuis les années 50 pour désigner les recherches portant sur des gènes spécifiques susceptibles d'expliquer l'existence de variations dans la manière dont un individu répond à un médicament (en termes d'effets secondaires ou d'efficacité clinique, principalement).

* www.omics-ethics.org/fr

« Médecine de précision », « médecine personnalisée », voire « médecine génomique » ou encore « santé personnalisée » : que dit à l'éthicienne et au philosophe une telle hésitation à nommer cette ère qui s'ouvre de la médecine ?

Xavier Guchet Le terme « médecine personnalisée » apparaît dans les années 1990, alors que se concrétise l'idée de mieux comprendre les corrélations entre le profil génétique des patients et leur capacité à bien ou mal répondre à un traitement médicamenteux. L'existence de ces corrélations n'est pas une découverte récente puisqu'elle remonte aux années 1950. En revanche, le Projet Génome Humain des années 1990 a donné une nouvelle impulsion à leur étude. C'est une époque durant laquelle les entreprises pharmaceutiques se lancent dans la cartographie des **polymorphismes** (ou **mutations**) génétiques, visant à permettre cette démarche discriminatoire. Dans un sens restreint et originel, la médecine personnalisée, c'est donc la **pharmacogénomique**. Dès l'an 2000, elle revêt d'autres significations, plus ou moins larges, et qui incluent parfois la « quantification de soi » à l'aide de différents systèmes de mesures miniaturisés, notamment électroniques. Puis survient le terme de « médecine de précision. »

Quelle expression est la plus appropriée ? C'est l'enjeu du débat actuel, qui fait s'opposer deux concepts, générant un énorme malentendu. Car les scientifiques ont continué à utiliser et promouvoir le terme de « médecine personnalisée » dans un contexte scientifique où il se serait avant tout agi de parler de technologies génétiques et moléculaires. Or, on a affaire à deux référentiels très différents. D'un côté, l'avènement de nouveaux outils d'analyse du génome permet d'étudier dans le détail les voies métaboliques de signalisation dans l'organisme afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique. De l'autre, il y a cette idée que cette médecine garde le souci de placer le patient au cœur des systèmes de santé, en se souciant de son contexte psychosocial. Pour annihiler ce malentendu – qui reste très présent, perturbant parfois le dialogue entre scientifiques et médecins – d'aucuns ont décidé que dans le premier cas, on parlerait de « médecine de précision » ; ce terme a beaucoup gagné en popularité grâce à la *Precision Medicine Initiative* lancée par Barack Obama en 2015³. Et que la « médecine personnalisée » serait l'expression pour décrire le second cas.

Or, j'ai deux reproches à faire à cette tentative de solution, qui vise à ôter le caractère polysémique de l'expression « médecine personnalisée ». La première est de ne pas clarifier la situation autant qu'elle le prétend. Car d'une certaine manière, parler de « médecine de précision » insinue que la médecine habituelle est imprécise. Pourtant, un médecin faisant fonds sur son expérience et sa connaissance des patients pose un diagnostic et un pronostic qui peuvent être très précis. Le colloque singulier entre lui et eux peut donc aussi être décrit comme relevant d'une « médecine de précision ». S'il s'agit au final de substituer un malentendu par un autre, je ne vois pas l'intérêt.

La deuxième raison est peut-être la plus importante. Selon moi, « médecine personnalisée » est une expression très polysémique qui recouvre des acceptions très différentes chez les différents acteurs (patients, proches, soignants, médecins, scientifiques). Cet aspect de polysémie n'est pas uniquement négatif, il a aussi pour vertu d'obliger les uns et les autres à clarifier leurs valeurs et leurs buts. À travers ce concept à géométrie variable et les malentendus qu'il véhicule désormais à l'ère de la génétique, chacun est sommé de clarifier sa propre vision de ce que doit être

la médecine : quelle est la finalité de vouloir « connaître » mon génome, si je le fais séquencer ? Dans quelle mesure dois-je participer à, voire militer pour la diffusion de ces technologies dans la routine clinique ? « Médecine personnalisée » est peut-être un terme flou et insatisfaisant, il oblige néanmoins chaque acteur à se demander quelle conception de la « personne » sous-tend la vision de la médecine qu'il défend.

Samia Hurst-Majno Cette clarification est d'autant plus importante que cette frontière posée entre « médecine personnalisée » et « médecine de précision » se floute. L'amalgame entre ces dénominations est dû au fait que – oui – la médecine se transforme en une tentative de se montrer de plus en plus précise dans le diagnostic, de tendre vers l'établissement, pour chaque patient, d'un agrégat de facteurs de risque personnalisés. Or, cette démarche se fait, c'est un grand paradoxe, à partir d'immenses bases de données populationnelles que l'on entrecroise pour aboutir aux spécificités individuelles.

Xavier Guchet En effet, la « médecine de précision » se fait de plus en plus systémique, elle prétend inclure d'autres niveaux de complexité

« Médecine personnalisée est peut-être un terme flou et insatisfaisant, il oblige néanmoins chaque acteur à se demander quelle conception de la « personne » sous-tend la vision de la médecine qu'il défend. »

Exposome (parfois aussi enviroptome) Est défini comme exposome l'ensemble des expositions d'un organisme (durant sa vie entière, y compris fœtale) à des facteurs environnementaux externes non génétiques. C'est souvent sur sa base que se fonde désormais l'identification de risques sanitaires.

que celui du simple génome et des voies moléculaires. Sont ainsi apparus les concepts d'« **exposome** » ou d'« **environome** », censés décrire tous les facteurs et éléments de son environnement (nourriture, polluants, conditions de vie, etc.) auxquels un patient est exposé durant sa vie, même fœtale. Des concepts pourtant définis de manière vague, mais qui sont susceptibles d'être traités à l'aide d'outils de quantification, d'intégration, d'utilisation de données massives. On voit même apparaître dans l'exposome le rôle des convictions politiques, les « valeurs humaines », etc. Tous ces éléments qui composent une sorte de liste à la Prévert sont mis dans le même panier, et contribuent à attribuer une très forte prétention holistique à la « médecine de précision », qui se veut alors capable d'intégrer ce qui est plus traditionnellement associé à un regard centré sur le patient. Autrement dit, l'opposition entre « médecine de précision » et « médecine personnalisée » ne passe plus en une vision réductionniste respectivement holistique de la médecine – dans les deux cas, il y a une quête de la globalité, une volonté de ressaisir le tout du patient, dans toutes ses dimensions.

Samia Hurst-Majno Cela signifie qu'au fond, le contraste posé entre ces deux visions de ce

qu'est cette nouvelle médecine ne dit pas encore tout à fait tout. La nouvelle « médecine personnalisée », avec l'aide des techniques d'analyses les plus récentes, intègre de plus en plus le souci de considérer le patient dans son contexte. Malgré cela, elle ne dit encore rien sur la compréhension du vécu subjectif de la maladie, de la souffrance dont chacun d'entre nous fait l'expérience différemment. Je rappelle souvent ce merveilleux texte de l'écrivain autrichien Rainer Maria Rilke qui s'indigne que l'on compare son cancer à celui d'autres malades, alors qu'il insiste pour dire que c'est le sien, à lui seul. Il est intéressant de noter que ce malentendu parcourt l'histoire de la médecine : mes collègues de l'Université de Genève ont montré, grâce une étude de consultations médicales épistolaires datant du XVIII^e siècle, que les plaintes des patients de ne pas être entendus par leur médecin ne sont pas du tout un fruit de la médecine contemporaine⁴. Même si c'est effectivement aujourd'hui que cette observation se confirme le mieux : avec la médecine de précision ou personnalisée, même la prise en compte et l'étude de mon accompagnement médical, de mon contexte personnel, de mes habitudes,

de mon métier, de ma situation sociale, de mes préférences personnelles, se fait par le biais de méthodes scientifiques aussi objectives que possibles. Or il manque toujours l'aspect subjectif. On peut imaginer que l'on devienne capable de déterminer, sur la base des vastes bases de données, absolument tous les facteurs de risque, et de poser un diagnostic sans même plus avoir besoin de parler au patient. On peut même imaginer que l'on acquière la possibilité de lui prouver le caractère infondé de ses propres dires en se basant sur des connaissances acquises de manière bien plus fiable avec les technologies modernes. Cependant, rien de cela n'invaliderait la médecine telle qu'on la connaît actuellement. Une médecine qui, théoriquement, ne se soucie pas uniquement de diagnostiquer et de traiter ou de prévenir la maladie, mais aussi d'accompagner une personne malade à travers le besoin, la souffrance, le sentiment de finitude.

Outre le diagnostic et le traitement des maladies – que vous citez – la médecine personnalisée ne porte-t-elle pas en elle une dimension supplémentaire, celle de « créer des maladies », en identifiant et en quantifiant chez des personnes pourtant saines, dans leur génome, leurs risques de souffrir, un jour, de telle ou telle pathologie qui pourrait longtemps passer

inaperçue? N'y a-t-il pas là un changement profond de perspective, voire un paradoxe?

Samia Hurst-Majno On peut avoir l'impression, en observant ces développements, que le terme de « maladie », qui fut un jour clair, devient soudain ambigu. En fait, ce terme n'a jamais été réellement univoque. Ce terme de « maladie » est utilisé par tout le monde, tout le temps, et l'on part du principe qu'on en connaît le sens exact. En fait c'est loin d'être le cas. Les exemples de maladies dont on n'est pas certain qu'elles en soient réellement abondent. Suis-je malade si je souffre? Toutes les souffrances ne découlent pas de maladie; par exemple, lorsque je viens de courir un marathon et que j'ai mal aux muscles. Certaines maladies ne font pas souffrir, comme certains cancers à leurs débuts. Certaines, telle l'hypertension artérielle, sont en fait des facteurs de risque. Mais peut-on alors réellement dire que ce ne sont « pas des maladies » dès lors qu'il y a des modifications biologiques et que celles-ci sont corrélées à un risque accru? La notion de maladie telle qu'elle est utilisée pour partie dans le langage courant aujourd'hui est souvent en fait justement une « situation de risque accru ». Le terme de maladie manque de clarté dans son utilisation. Plutôt que des maladies,

« La notion de maladie
telle qu'elle est utilisée pour
partie dans le langage
courant aujourd'hui est souvent
justement une « situation
de risque accru ». »

Phénotype Le phénotype définit l'ensemble des caractères observables chez un individu, issus de l'expression des gènes, mais aussi dû à l'épigénétique (voir plus loin).

Variant, ou polymorphisme, ou mutation On appelle polymorphisme (des mots grecs poly (plusieurs) et morphê (forme)) les formes différentes d'un même gène. Ce phénomène résulte de mutations génétiques. Les polymorphismes expliquent la diversité génétique observée dans la population, et répondent la plupart du temps à un besoin d'adaptation de l'organisme à un environnement donné. La variété des groupes sanguins (A, B, AB, O) comme les motifs variables sur le pelage des félins sont dus à des polymorphismes.

on va créer, avec la médecine personnalisée, des identifications supplémentaires de facteurs de risque. La médecine génétique et prédictive correspond à l'identification de situations à risques dans lesquelles, parfois, une prise en charge va être considérée comme indiquée afin d'abaisser ce niveau de risque. Cela ne veut pas dire que la personne était malade ou qu'elle sera mieux portante après ; on aura simplement modifié son niveau de risque.

Xavier Guchet Je pense également que l'expression « créer de nouvelles maladies » n'est pas appropriée. Le réel défi relève de l'augmentation de l'hétérogénéité des cas : plus on creuse, avec ces nouveaux outils technologiques, pour mettre en évidence des corrélations, des nouveaux variants associés à tel processus physiopathologique ou tel **phénotype** — l'ensemble des traits et caractères exprimés par les gènes —, plus on se rend compte que la diversité de ces corrélations est grandissante. L'espoir est alors de pouvoir amoindrir cette hétérogénéité en nivelant toute action au niveau génétique. Mais c'est un espoir souvent déçu : on ne sait souvent comment faire tant les corrélations sont faibles. En fait, le risque relatif lié aux **variants** découverts d'induire une pathologie est souvent

très faible. Dès lors, lorsqu'il s'agit de passer à des considérations cliniques, à un pronostic et un diagnostic, voire à des prescriptions thérapeutiques, cela pose de gros problèmes.

De quel ordre ?

Xavier Guchet Si une corrélation se révèle extrêmement forte entre un variant génétique et un phénotype, il est parfois possible de poser un diagnostic, puis d'entreprendre une stratégie thérapeutique relativement sûre pour inverser la donne. Or, lorsque de vastes études observent pour un même phénotype un très grand nombre de variants impliqués, mais avec pour chacun une contribution extrêmement faible, et que ces polymorphismes ne sont pas les mêmes suivant que vous êtes Normand, Grenoblois, Lausannois, Est- ou Ouest-européen, etc., la décision diagnostique et thérapeutique concernant un patient devient très délicate.

Samia Hurst-Majno Lorsque le lien entre l'information obtenue et le risque pour la personne devient ténu ou très incertain, les médecins ne savent pas quoi dire aux gens. Il est parfois même difficile d'affirmer que leur risque concernant une maladie a augmenté faible-

« Lorsque le lien
entre l'information obtenue et
le risque pour la personne
devient ténu ou très incertain,
les médecins ne savent pas
quoi dire aux gens. »

Evidence based medicine (Médecine fondée sur les preuves) Selon un article publié dans le *British Medical Journal**, qui l'a décrite à ses débuts, la « médecine fondée sur les preuves » (*evidence based medicine*, en anglais) relève de « l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles pour la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient, [...] une pratique d'intégration de chaque expertise clinique aux meilleures données cliniques externes issues de recherches systématiques ».

* www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2349778/?tool=pubmed

ment, tout simplement parce que les données statistiques ne sont pas assez riches pour en avoir la certitude.

Justement : la médecine actuelle est dite « fondée sur les preuves » (en anglais, on parle d'*Evidence based medicine*, ou EBM), elle repose sur le postulat d'une grande homogénéité statistique des sujets ou objets considérés dans les études qui font ensuite référence. La médecine personnalisée, elle, accorde au contraire une grande importance à l'hétérogénéité statistique, puisqu'elle avoue par exemple une grande variabilité des réponses individuelles aux traitements généraux, précisément parce que nous réagissons tous différemment à un médicament selon notre génome, notre organisme. Faut-il dès lors refondre les socles de la médecine ?

Samia Hurst-Majno L'EBM repose effectivement sur un postulat d'homogénéité, mais elle intègre en fait aussi la reconnaissance d'une diversité. En effet, dans l'application des connaissances qu'elle génère, est prévue une séquence d'étapes permettant au soignant de se demander si son patient est véritablement semblable au cas standard décrit dans les études. Si ce n'est pas le cas, il doit tenir compte de cette différence. Dans la médecine personnalisée, à l'inverse, on accorde effective-

ment une grande importance à l'hétérogénéité des patients. En même temps, ne vise-t-on pas une autre forme d'homogénéité ? Par exemple, on s'éloigne d'une comparaison des cancers selon l'organe d'origine mais on recherche des points communs dans les empreintes biologiques de ce cancer sur tous ces organes – on traque donc bien des dénominateurs communs. Avec la médecine personnalisée, on constate qu'il y a déjà maints cancers qui sont mieux classés en fonction des résultats du séquençage génétique des cellules tumorales plutôt qu'en fonction de l'organe qu'ils affectent. C'est tant mieux, si cela peut améliorer les traitements. Plutôt que de s'éloigner de l'homogénéité, on a, cela dit, simplement changé de catégorisation.

Xavier Guchet Oui. Mais il y a une autre dimension à cette importante question. Cet argument de l'homogénéité opposée à l'hétérogénéité des patients s'inscrit dans l'histoire de la « fabrique » des savoirs biomédicaux puisque, en nourrissant cette opposition entre médecine personnalisée et EBM, il joue sur le ressort de la rupture de l'une par rapport à l'autre. Or, il s'agit de se méfier des rhétoriques de rupture, de changement de paradigme, qui relèvent très souvent d'une certaine économie des pro-

« Il s'agit de se méfier
des rhétoriques de rupture,
de changement de paradigme,
qui relèvent très souvent
d'une certaine économie des
promesses, mais qui
résistent souvent peu à une
analyse historique. »

Biomarqueur Selon l'Inserm français, un biomarqueur est une molécule (enzyme, hormone, métabolite...), voire un type de cellule, dont la présence ou la concentration anormale dans le sang ou les urines signale un événement ou un statut physiologique particulier.

messes, mais qui résistent souvent peu à une analyse historique. Oui, la médecine personnalisée apporte ceci de novateur qu'elle traque certains biomarqueurs chez un patient, lui permettant de bénéficier d'un traitement peut-être plus ciblé. Et encore : l'utilisation des biomarqueurs dans les essais cliniques ne date pas d'hier. Mais jusqu'à preuve du contraire, les essais cliniques demeurent la clé de voûte de la validation des nouvelles thérapies. Ils sont en train d'évoluer, mais leur processus n'est pas encore entièrement remis en cause pour la validation d'un nouveau médicament. Par ailleurs, il convient de discuter de cette distinction artificielle entre approches moyennées (pour l'EBM) et approches soi-disant individuelles (pour la médecine personnalisée), puisque la démarche consistant à stratifier une population de patients en fonction de la présence de certains paramètres est finalement présente dans les deux approches. Avec le recours aux biomarqueurs, les strates sont simplement plus restreintes dans la médecine personnalisée. Mais même à l'intérieur de ces mêmes strates, on moyenne ! L'ère de la médecine totalement personnalisée, qui définit absolument pour chaque patient un médicament propre à soigner son mal uniquement, n'est pas encore arrivée.

Thérapies «off label» Toute prescription de médicaments qui ne correspond pas à l'indication première reconnue par les autorités d'enregistrement selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une prescription dite *off-label* (hors label). Selon la *Revue Médicale Suisse**, l'utilisation hors AMM est répandue dans toutes les spécialités de la médecine et peut figurer dans des recommandations de prise en charge. Elle s'avère même incontournable pour les populations « orphelines » de la recherche (maladies rares, enfants, personnes âgées ou femmes enceintes). La prescription off-label est légale, mais engage la responsabilité du médecin.

* www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-165/La-prescription-off-label

Cela dit, on peut citer certains essais cliniques innovants, comme l'étude française SAFIRO1⁵, datant de 2014. Elle a consisté à considérer des échantillons biopsiques tumoraux obtenus chez 407 femmes atteintes d'un cancer du sein avancé et à y analyser de façon étendue le génome métastatique. Elle a permis, pour 55 d'entre elles, d'identifier un traitement ciblé en phase de développement clinique. Les résultats montrent l'intérêt de procéder à une analyse étendue du génome de la tumeur, plutôt que de se restreindre à la traque de quelques polymorphismes les plus courants. Un autre essai, nommé SHIVA⁶, a toutefois conclu qu'une approche trop personnalisée se révèle décevante et peu efficace. Il a inclus 195 patients atteints d'un cancer métastatique. Certains patients recevaient, en fonction de leur profil moléculaire, des **thérapies ciblées « off label »** (autrement dit, des médicaments qui n'ont à l'origine pas été validés pour l'affection concernée traitée), tandis que d'autres suivaient une thérapie habituelle prescrite par leur médecin. Les résultats ont montré

5 [www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70611-9/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70611-9/abstract)

6 [www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00188-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00188-6/abstract)

Biobanque Les biobanques sont de vastes structures collectant, conservant et permettant l'analyse d'échantillons biologiques de toutes sortes (génomique, tissus, fluides, etc.) d'un très grand nombre d'individus ; elles servent ainsi à la recherche scientifique.

que le premier groupe n'était pas clairement avantagé par rapport au second. L'essai SHIVA tend ainsi à remettre en question l'idée que les approches par stratification en fonction de biomarqueurs ne présentent pas un intérêt systématique et indiscutable. Ce qui me fait dire que je ne vois pas encore une franche rupture entre médecine personnalisée et *Evidence based medicine*.

L'idée de tester des médicaments off label apparaît aussi dans ces projets futuristes qui consistent à comparer, grâce à de puissants algorithmes, votre profil moléculaire à ceux contenus dans d'immenses bases de données de [biobanques](#), et sur lesquels des molécules ont été testées efficacement. Ceci dans l'idée, éventuellement, en cas de similarité plus ou moins grande, d'expérimenter sur vous une version empiriquement adaptée de cette même molécule. L'intérêt est ici de ne plus passer par la case de la clinique. Dans ce cas, il s'agirait d'une rupture fondamentale puisque, selon la thèse que soutient l'historien et philosophe des sciences Maël Lemoine⁷, on court-circuiterait la phase de diagnostic.

7

www.ihpst.cnrs.fr/en/membres/membres-associés/lemoine-mael

Vous semblez minimiser les impacts de la médecine personnalisée. Celle-ci est tout de même perçue, surtout, comme une lame de fond qui va transformer l'« art médical », inéluctablement. Comment ne pas se laisser imprégner par ce discours ?

Samia Hurst-Majno La difficulté la plus importante est ici que la médecine personnalisée repose en grande partie sur des données probabilistes, et que ces dernières ne sont pas faciles à comprendre par tout un chacun. L'être humain, dans sa vie de tous les jours, perçoit mal son environnement et les informations en termes de risques quantifiables. En médecine personnalisée comme dans la vie courante, il s'agit de pouvoir faire comprendre ces notions par des images concrètes. Par exemple, si je me mets à marcher sur une corde raide au-dessus d'un précipice, j'encours – vous en conviendrez – plus de danger et je prends plus de risques que si je me promène au bord de ce gouffre. Pour revenir à la médecine, nous serons en mesure de mieux quantifier ce risque et de mieux différencier le risque d'une personne et celui d'une autre. Les moyens à disposition pour le faire sont effectivement la source d'un profond changement dans la façon de considérer la médecine, changement que tant les médecins que les patients ont

de la peine à appréhender. Cela ne veut cependant pas encore dire que l'art médical va changer autant que ça. Ne sont-ce pas plutôt, simplement, les techniques qui vont changer? L'oncologue aura bien de nouveaux outils à sa disposition, mais il verra en principe toujours s'asseoir devant lui un patient, avec qui il devra discuter.

Xavier Guchet L'aspect technique des choses a son importance. En réalité, ces techniques, génétiques, informatiques, algorithmiques sur lesquelles ont été investies d'immenses sommes d'argent, peut-être au détriment d'autres approches, ont un puissant effet performatif – leur adoption oriente les programmes de recherche. Si vous investissez massivement dans le séquençage des nucléotides, vous « encouragez » des programmes focalisés sur le génome, au détriment vraisemblablement d'autres approches. Certes, en visant à intégrer des niveaux de complexité du vivant toujours plus nombreux pour modéliser l'organisme, le déploiement de ces technologies permet de produire un riche savoir biomédical. C'est positif, tout le monde est d'accord sur ce point. Toutefois le focus sur le génome, accompagné par les développements technologiques associés, est sous-tendu

Séquençage à haut débit de nouvelle génération Le séquençage à haut débit de nouvelle génération regroupe un ensemble de méthodes développées à partir de 2005 environ, et qui permettent le séquençage de quantités massives d'ADN avec une très grande rapidité. En utilisant ces méthodes, il est possible de séquencer l'ensemble d'un génome humain en une journée, contre plusieurs semaines ou mois avec les techniques précédentes.

Biologie systémique La biologie systémique, ou biologie des systèmes, a pour but d'étudier et de décrypter les mécanismes fondamentaux qui commandent au fonctionnement dynamique et global d'une cellule en premier lieu. Elle vise à comprendre les interactions entre les différents éléments entrant en jeu (ADN, protéines, molécules, etc.).

par des choix théoriques discutables. Ainsi, le Plan Médecine France génomique⁸ se focalise fortement sur la compréhension du génome humain grâce au **séquençage à haut débit de nouvelle génération**, dans le but de découvrir un maximum de variants génétiques. Pourtant, on sait que, même en disposant de la séquence complète du génome d'une personne, on ne peut aujourd'hui que modérément agir pour sa santé. En outre, la course en avant au développement technologique, mesurée en performance des séquenceurs, est parfois un cache-misère qui évite de se poser la question de savoir quelle médecine nous sommes en train de promouvoir. Là encore, il est essentiel de clarifier les choix de valeurs.

Samia Hurst-Majno On peut aussi faire une autre lecture de tout cela. On observe petit à petit un changement de cible, tant on remarque qu'on n'arrivera pas à comprendre une maladie au travers du seul génome d'une personne. Une approche inspirée de la **biologie systémique** (qui cherche à intégrer différents niveaux d'informations pour comprendre comment fonctionne un système biologique)

vient désormais en appui à la médecine personnalisée. On vit une période de prise de conscience que les données, les datas, sont les nouvelles ressources naturelles, qui en font saliver plus d'un... Si tel est le cas, pourquoi ne pas s'en servir également au profit de la santé humaine ? L'objectif de pouvoir conseiller et aider à vivre mieux des personnes qui sont pourtant encore en bonne santé est non seulement consensuel, mais aussi assez bon. Cela dit, cette lecture a aussi une face sombre : si l'on observe, par analogie, ce que les hommes ont fait des ressources naturelles préalablement identifiées, il y a à nouveau de quoi s'inquiéter...

CHAPITRE 2

L'avènement du « patient en puissance »

Dans le sillage de la médecine personnalisée, il apparaît aussi que la définition même de la personne s'en trouve modifiée...

Xavier Guchet J'aime à dire que la médecine personnalisée détricote le concept de personne humaine autant qu'elle renouvelle notre compréhension de ce qu'elle est. On a vu que certains prétendent résoudre ce problème de définition de la médecine personnalisée en disant qu'il s'agit bien de la médecine centrée sur la personne, tandis que la médecine de précision touche spécifiquement aux questions de technologies moléculaires. À mon sens, simplement prendre acte de cette proposition est un peu court. Pour deux raisons. La première est que, comme on l'a évoqué, la médecine de précision prétend intégrer tous les niveaux de complexité qui façonnent la vie individuelle, jusqu'à son environnement – nous avons évoqué tantôt ces concepts d'exposome, d'environtome, qui, loin d'être des élucubrations, donnent aujourd'hui lieu à des projets de recherches financés à l'échelle européenne. Pour certaines, l'exposome va jusqu'à inclure les valeurs sociales, les logiques de marché, les choix politiques. Bref, tout ce qui n'est pas génétique. Tous ces concepts sont introduits dans des modèles soi-disant

intégratifs et robustes, à vocation prédictive, afin d'afficher bien haut cette volonté d'aller vers une modélisation de l'individu dans sa globalité. Cette ambition d'exhaustivité apparaît alors clairement, une ambition d'holisme qui, auparavant, était revendiquée par la médecine centrée sur la personne. Vu ainsi, le problème est moins de savoir quelle médecine est vraiment « personnalisée » que de s'interroger sur cette double revendication holistique de deux voies de la médecine supposément différentes : c'est là-dessus qu'il faut travailler.

Cela dit – deuxième argument – la médecine moléculaire est dominée par la recherche d'éléments d'actionnabilité. Autrement dit, on cherche à identifier des protéines, des molécules, des voies de signalisation dans l'organisme que l'on pourra cibler, inhiber. Il s'agit avant tout de pouvoir intervenir. Or, aussi paradoxal que cela puisse paraître, nous pouvons aussi considérer ces biomarqueurs moléculaires comme une manière inédite de comprendre l'être humain en tant que personne. On peut en effet se servir de ces outils pour questionner la façon dont nos sociétés, par exemple, produisent de l'inégalité sociale, et cela jusqu'au niveau moléculaire, lui-même altéré par ces inégalités. En résumé, les

Voies de signalisation cellulaires Les voies de signalisation cellulaires forment un système de communication complexe grâce auquel, par des processus biochimiques fondamentaux, les cellules parviennent à communiquer et interagir entre elles, afin de coordonner leurs activités. Des dysfonctionnements de certaines de ces voies de signalisation peuvent être à l'origine de pathologies comme le cancer, les maladies auto-immunes, ou le diabète.

conditions d'existence, l'environnement, le contexte social sont traduits dans les **voies de signalisation cellulaires** à travers moult cascades de facteurs biochimiques, qu'il « suffit » de lire. Autrement dit, on peut aujourd'hui documenter les inégalités sociales non seulement en observant le phénotype des patients, ou à l'aide de vastes études épidémiologiques, mais jusque dans la compréhension qu'on a des réseaux d'interactions moléculaires. Je trouve cette idée intéressante, car elle place la médecine de précision aux antipodes d'un domaine qui serait complètement gagné par l'industrie pharmaceutique. En fait, cela génère une médecine dont le rôle est exactement celui que le philosophe et médecin français Georges Canguilhem envisageait : rendre possible une critique de la société, une critique de ses valeurs qui, à un moment donné, peut entrer en conflit avec les besoins fondamentaux des êtres vivants.

Qu'est-ce que cela veut dire pour la redéfinition du concept de personne ?

Xavier Guchet On semble aujourd'hui être arrivé au point suprême, à l'acmé de cette tension entre une prétention holistique de la médecine et la perte de ce qui faisait le cœur de la

relation patient-médecin, soit l'adresse à la personne. Il faut savoir que, jusqu'au XVII^e siècle, l'essentiel du diagnostic et du choix thérapeutique se basait sur la parole du patient. Le médecin écoutait le patient, et 90 % du diagnostic était basé sur cette interaction. Ensuite sont apparus des instruments comme le stéthoscope, qui ont contribué à marginaliser la parole du patient dans la pose du diagnostic et du choix thérapeutique. Et aujourd'hui, on observe que c'est le médecin lui-même qui risque de se trouver marginalisé au profit des algorithmes d'analyse des données massives. Il y a donc une réelle tendance vers une médecine qui ne sait plus quoi faire de la parole et de la subjectivité de la personne qu'est le patient, et qui y substitue une volonté d'intégration de tout ce qui nous constitue.

Samia Hurst-Majno La personne, en éthique, n'est pas vraiment un concept qui peut être (re)défini par des manières biologiques de décrire le fonctionnement du corps humain. C'est d'ailleurs l'un des messages qui est enseigné aux étudiants en médecine dans les cours sur le statut de l'embryon. On parle beaucoup des différentes étapes du développement de ce dernier, et de celle qui constituerait « le » jalon principal. Or, une personne

n'est pas une entité biologique en ce sens-là. C'est un sujet de droits moraux. Dès lors, une personne reste une personne quelle que soit la façon dont on décrit et dont on prend en compte les paramètres de sa vie et de sa santé.

Malgré tout, sans toucher à cette idée de personne morale, certains aspects liés à la médecine personnalisée peuvent être lourds d'implications éthiques. En rejoignant Xavier Guchet, je parle de cette possibilité, de ce risque, ou de cet espoir – cela dépend du point de vue – d'évacuer complètement la subjectivité du patient dans l'anamnèse et l'examen. Si l'on arrive à un stade où les données massives (« *big data* ») permettent, avec quelques algorithmes bien placés, de connaître une personne véritablement mieux qu'elle-même – et il semblerait que Facebook soit déjà arrivé à ce stade –, cela signifie que le besoin clinique d'avoir accès à la subjectivité de la personne pourrait s'effacer. Cela ôte une partie de sa raison d'être à la relation thérapeutique, et du coup cela la fragilise.

Les définitions du « normal » et du « pathologique » se trouvent profondément remaniées dans la médecine personnalisée, puisque les diagnostics permettent

de prédire les maladies à venir, faisant de toute personne un « patient en puissance ». Comment gérer cette notion vertigineuse ?

Xavier Guchet Je ne sais pas si l'on peut dire que l'on est tous malades. Le concept de « *patient in waiting* » (selon l'expression anglaise) correspond à une boutade apparue dans un article en 2010. En réalité, il ne signifie pas simplement qu'on est tous, un jour, susceptible de devenir malade : cela, on le sait déjà, sans avoir recours à la médecine personnalisée... L'interprétation correcte est plutôt qu'à un moment donné, en fonction de l'état des connaissances, du type d'outils disponibles et de la capacité de précision de ces outils, il devient possible de découvrir un facteur de risque, une prédisposition qui nous exposera davantage à une pathologie. Le « patient en puissance » continuera ainsi à aller très bien. Mais suite à la découverte d'un variant corrélé à une pathologie, il saura simplement qu'il est prédisposé, davantage que d'autres personnes, à être concerné.

Un autre enjeu de réflexion est par contre qu'avec la médecine personnalisée, il devient difficile de repérer clairement le point d'origine d'une pathologie. On commence même

à se demander si c'est là un des buts à poursuivre, afin d'intervenir avant ce point de bascule. Il est très difficile de trouver des réponses à cette question, notamment pour des maladies neurodégénératives comme celle d'Alzheimer. D'autant que notre existence biologique, nos montages moléculaires sont toujours façonnés par notre environnement, ce qui permettrait ainsi de se retourner jusqu'à lui pour traquer cette origine pathologique... C'est pourquoi, selon moi, la médecine personnalisée devrait aussi être la médecine d'un renoncement, celui de faire une différence radicale entre le biologique et le social, ou l'environnemental, dans la genèse d'une maladie.

Samia Hurst-Majno Comme Xavier Guchet, je pense que « patient en puissance », on l'est déjà tous. On sait tous qu'un jour, on sera malade de quelque chose. On ne sait juste pas de quoi, ni quand.

Tout de même, avec la médecine personnalisée, il sera désormais possible de se projeter. Par exemple, l'identification des gènes mutés BRCA1 ou BRCA2 indique clairement un risque de souffrir d'un cancer du sein. N'y a-t-il donc pas un changement majeur dans la vision que chacun pourra se faire de sa santé ?

Xavier Guchet Vous citez en exemple des cas particuliers de cancers héréditaires, qui ne sont pas les plus fréquents...

Samia Hurst-Majno ... et des cas qui sont aussi évitables par des actions de prévention, comme des mastectomies. À nouveau, on arrive déjà à quantifier certains risques de souffrir un jour de pathologies. Par exemple, une prise de pression artérielle suffit à se projeter dans l'avenir et de considérer la possibilité d'avoir des problèmes cardiaques, et cela depuis très longtemps. De plus, il y a l'histoire médicale familiale, sur laquelle les médecins se basent largement déjà. Cela dit, tout est question d'échelle, plutôt que d'un changement de situation radicalement différent. Il y a véritablement un stade où le quantitatif devient qualitatif. Ce sont le nombre de personnes concernées et la nature voire la précision de l'information qui vont changer. Peut-être qu'un jour chacun pourra déterminer son propre risque de souffrir de telle ou telle maladie, alors que jusque-là ce même risque était généralisé sur une population, et modéré pour chacun par tel ou tel facteur. Le fait de personnaliser ce risque est un vrai changement.

« Peut-être qu'un jour
chacun pourra déterminer son
propre risque de souffrir
de telle ou telle maladie,
alors que jusque-là ce même
risque était généralisé sur une
population, et modéré pour
chacun par tel ou tel facteur. »

Exome L'exome est le nom donné au regroupement de toutes les parties codantes (pour des protéines) dans le génome. Il s'agit de la partie du génome qui est la plus directement liée au phénotype de l'individu, c'est-à-dire ses traits observables, mais aussi à ses qualités structurelles et fonctionnelles. L'exome représente 1,2 à 1,5 % du génome humain. L'analyse de l'exome peut être déterminante lorsqu'il s'agit d'identifier les raisons d'une pathologie.

Aujourd'hui, le problème est justement que nous n'en sommes pas là et que malgré cela, des sociétés commercialisent le séquençage d'exomes avec la promesse que les clients qui s'y soumettent pourront mieux prendre les devants, avoir un mode de vie adapté à leurs facteurs de risque, vivre plus longtemps et en meilleure santé. Cela fait rêver suffisamment de personnes pour que ces entreprises vivent, et apparemment plutôt bien. Or – comme dit plus haut – le grand public comprend mal la notion d'incertitude. Apparaît alors le syndrome de la boule de cristal, soit l'idée que si on annonce à quelqu'un un facteur de risque élevé, par exemple pour le cancer du sein, cette personne, croyant qu'elle va en mourir, aura peut-être l'impression – bien sûr à tort – d'être immunisée contre d'autres risques, qui peuvent avoir par contre des conséquences possiblement mortelles. Du point de vue éthique, il existe donc clairement des dangers dans la mécompréhension des informations médicales, autant que dans une prise de décision trop hâtive, basée sur la crainte d'un risque au poids en réalité moindre que d'autres risques.

Xavier Guchet Par ailleurs, il faut souligner que les biomarqueurs peuvent être porteurs d'ambiguïté, et avoir une signification ambivalente.

Un marqueur peut être lié à la surexpression d'une protéine à la surface d'une cellule tumorale, surexpression qui elle-même va être un facteur de pronostic aggravé ; il s'agit donc là d'un facteur de mauvais pronostic. Or, dans le même temps, ce même biomarqueur peut rendre la même personne plus réceptive à un traitement approprié. Au final, il s'agit, pour le même signal moléculaire, d'une indication d'une meilleure réponse thérapeutique.

Samia Hurst-Majno Enfin, l'on parle aussi ici de risques individuels. Mais il existe aussi des risques collectifs : nous avons tous le réflexe de catégoriser, et nous catégorisons aussi les gens. L'identification d'un variant ou d'un facteur de risque peut ainsi devenir une étiquette, que les gens s'auto-octroient : il existe des associations de patients, des communautés, des gens qui se regroupent sur cette base. Si l'on découvre que le variant n'est finalement pas un facteur de risque, ces personnes seront-elles exclues ? Et bien sûr il y a la catégorisation que nous faisons entre « malades » et « bien portants », qui détermine une foule de choses dans notre vie collective.

Une question aux facettes multiples concerne le droit, pour chaque patient, de vouloir être mis au courant,

dans le futur, des cas où la recherche viendrait à déterminer des corrélations entre une maladie et un variant génétique le concernant. Qui plus est si les scientifiques mettent au point un traitement. Où commencent et où s'arrêtent l'autonomie et la liberté de l'individu à faire usage de ce « droit de savoir » ?

Samia Hurst-Majno Sous l'angle éthique, chacun possède ce droit de connaître ses risques ou non, et ce droit à être mis au courant, ou non, des avancées futures. C'est un droit « a priori ». Ce n'est pas un droit imparable, qui ferait partie du noyau dur des droits humains, tel celui de ne pas subir la torture, mais un droit qui pourra être contrebalancé par d'autres intérêts, comme la plupart de nos droits peuvent l'être.

Quels intérêts ?

Samia Hurst-Majno Voici un exemple emblématique : si une personne est potentiellement porteuse d'un variant au sujet duquel la connaissance est encore incomplète, mais qui pourrait être précisée si on procède à l'analyse chez elle, aura-t-elle le droit de ne pas se faire dépister sachant que ses proches pourraient également être affectés par la même maladie liée à ce variant ? Je précise qu'il s'agit là d'un variant incertain. Car si c'est

un variant certain, ses proches ont déjà toute liberté de se faire tester par eux-mêmes. Mais la question devient plus concrète lorsque l'on aura besoin de son cas précis pour détailler ou étayer la corrélation entre une maladie et un variant possible. Alors, cette personne a-t-elle le droit de ne pas savoir si les intérêts d'autrui sont en jeu ? Il y a pesée d'intérêt à faire.

Ensuite – deuxième aspect éthique –, lorsqu'on dit « droit de savoir ou non », cela implique-t-il que l'on doive, en cas de renoncement, signer aujourd'hui pour ne jamais savoir, même dix ans plus tard ? En réalité, ce n'est pas ainsi que la question se pose. Lorsqu'on discute avec des personnes concernées par une telle analyse de risques génétiques, on se rend compte que la question n'est pas tant « Est-ce que je souhaite savoir ou non ? », mais « Quand vais-je souhaiter le savoir ? », ou « Comment vais-je intégrer cette information dans mon parcours de vie ? ». Les gens affichent vraiment cette temporalité dans l'envie de connaissance, notamment génétique. N'importe quel facteur de risque pourrait d'ailleurs être traité de la même façon. La question devient alors : « Quelles sont les décisions de vie que je veux prendre avant de savoir,

ou sans savoir, les résultats d'une éventuelle analyse génétique?», et les affirmations: «Oui je veux savoir, mais après un délai prévu, lors d'un stade de vie prévu, lorsque je voudrai avoir des enfants, ou après avoir eu des enfants.» Ou encore: «Je veux savoir avant de choisir ma profession, car je veux pouvoir me baser sur la connaissance de mes risques.» La réponse à ces questions peut varier fortement si on la situe aujourd'hui ou dans dix ans. Dès lors, il y a maints paramètres qui font qu'on doit s'attendre à ce que la décision des gens fluctue. Tout cela devient très imprévisible puisque les connaissances scientifiques vont elles aussi fluctuer au fur et à mesure que la signification des variants va changer. De même, notre propre position face au savoir biomédical va se modifier simultanément, mais pas nécessairement dans le même sens. La conclusion est que s'engager à l'avance est une très mauvaise idée.

Xavier Guchet Poser la question ainsi: «Devant une information génétique le concernant, le patient doit-il être informé?» est biaisé d'avance. Car il y a dans cette formulation une manière de vouloir subrepticement séparer ce que l'on sait être inséparable, à savoir les faits et les valeurs. On aurait d'un côté l'établis-

sement de données génétiques irréfutables par des techniques précises, comme le séquençage. De l'autre, la communication de ces données, avec dans leur sillage diverses réflexions éthiques. Et au final, on affirme l'autonomie décisionnaire absolue du patient. Je trouve cette vision très discutable, car d'abord cette dichotomie supposément claire entre faits et valeurs est contestable, tant ces faits et valeurs s'entrelacent. Ainsi, lorsque l'on développe des connaissances au niveau de certaines mutations génétiques, mais sans qu'il y ait de thérapies idoines, sans qu'il existe de paramètre actionnable, cela révèle beaucoup des choix de valeurs que fait une société de se mettre dans de telles situations d'impuissance, avec les conséquences que l'on peut imaginer. Par ailleurs, on sait que la manière de produire une information (un fait) s'avère elle-même très révélatrice des valeurs auxquelles on souscrit. Considérons le génome d'un patient: pour le «faire parler» et indiquer la propension de son propriétaire à souffrir de telle ou telle maladie, il faut faire tourner un algorithme bioinformatique probabiliste – cela ne correspond pas, comme on peut l'entendre ici ou là, à la «simple lecture d'un code génétique dans un livre». Cet algorithme construit son objet, fait des

choix, donne un poids plus ou moins grand à certains éléments de ces calculs, un paramétrage qui dépend lui-même des choix humains d'implémentation de l'algorithme. Au final, on livre au patient des données probabilistes : ses risques d'être affecté par telle ou telle pathologie. Mais lui dit-on que ces données dépendent des outils utilisés, pour lesquels certains choix ont été faits durant certaines étapes de leur mise en fonctionnement? Non. C'est pourquoi la question est mal posée. Selon moi, il s'agit d'une question davantage systémique. De même, une fois qu'un patient a accepté de confier à des buts de recherche ses échantillons biologiques (sang, tissus, etc.), ceux-ci ne lui appartiennent plus, il n'est plus en mesure de décider de leur sort : en fait, on considère que cet acte s'inscrit dans un problème collectif, social et politique, celui de la recherche scientifique pour le bien commun. Il en va de même avec les données génétiques : il y a une facilité, presque une malhonnêteté, à affirmer qu'en bout de course, face à un problème systémique qui reflète le fonctionnement d'un système entier de recherches, de financements, de choix de société, c'est simplement au patient de décider. Je ne dis pas bien sûr que le patient doit être

Épigénome et épigénétique L'épigénétique est la science qui étudie l'épigénome. L'épigénome caractérise toutes les modifications des caractères héréditaires qui ne sont pas dues à des altérations de la séquence d'ADN elle-même, mais peuvent tout de même être transmises lors des divisions cellulaires. L'épigénétique, au sujet de laquelle les recherches sont très récentes, correspond ainsi à l'ensemble des modulations de l'expression des gènes qui sont dues à notre comportement, à notre environnement, à notre nourriture.

Nutrigénomique La nutrigenomique est une discipline naissante consistant à élaborer des solutions nutritionnelles personnalisées en fonction du génome des individus, et de leur capacité (figurant sur leur ADN) à bien ou mal métaboliser certains aliments.

évincé de la décision le concernant! Je dis simplement que c'est, pour parler comme l'anthropologue Nikolas Rose et d'autres, «surrensabiliser» le patient que de lui poser une question aussi complexe de façon aussi lapidaire.

Quelles sont les conséquences éthiques et philosophiques de cette responsabilisation accrue des individus?

Xavier Guchet D'aucuns mettent l'accent sur cette responsabilisation accrue du patient en particulier face aux données **épigénétiques**, c'est-à-dire toutes les variables qui sont très sensibles à l'environnement, à un style de vie réversible, et qui au final commandent en partie l'expression des gènes. Ainsi, on voit apparaître des disciplines comme la **nutrigénomique**, prescrivant ce qu'il est bon de manger en fonction de son génome. On l'a dit, le patient est de plus en plus placé devant des choix de vie en lien avec les données issues du séquençage génétique. Est-ce un bien? Je n'en suis pas sûr. Essentiellement parce que cela tend à individualiser ou à centrer sur le patient des problématiques sociales et politiques, qui devraient être aussi posées au niveau de la collectivité, mais qui s'en trouvent

Direct to consumer genetic tests Les « direct to consumer tests » (DTC) (que l'on peut traduire par « tests en accès direct ») sont des tests (souvent génétiques) proposés par des sociétés privées aux consommateurs, sans encadrement médical ni réglementaire. Ils permettent l'identification d'un certain nombre de variants génétiques. Accessibles sur internet, ils sont interdits à la commercialisation en échoppe en Suisse.

dès lors dépolitisées et désocialisées car personnalisées à outrance. La médecine personnalisée intensifie le clivage entre d'une part, la technique et les promesses qu'elle fait miroiter, et de l'autre, les obligations qu'a une société envers ses membres.

À ce sujet, je souhaiterais évoquer deux études instructives. La première a été menée en Grande-Bretagne en 2007 déjà. Une soixantaine de personnes ont été interrogées sur les représentations qu'ils avaient des risques et des promesses de la médecine personnalisée. La question qui est revenue souvent, et qui est très intéressante, est la suivante : « C'est très bien si j'ai des connaissances qui me permettent d'agir sur ma santé. Encore faut-il que je sois en capacité à la fois culturelle et financière d'adopter le bon style de vie. Ainsi, je veux bien manger bio, encore faut-il que j'en aie les moyens. Comment faire ? » Vous comprenez comment, face à cette individualisation de la responsabilité d'être en santé, on revient à une question sociale et politique. La seconde étude, datant de 2013, a été menée auprès d'utilisateurs des technologies génétiques modernes, comme les tests génétiques directement accessibles sur internet (« *direct to consumer genetic tests* »

en anglais, ou DTC). Il a été établi que ces gens, face à leur profil de risques, à la prise de connaissance de certains traits phénotypiques en lien avec leur profil génétique, ne changeaient en fait absolument pas leur comportement ou leur style de vie. Ce qui n'a pas été sans poser beaucoup de questions sur l'utilité de ces tests, sur la pertinence à les autoriser.

Samia Hurst-Majno Il y a effectivement des personnes qui sont simplement curieuses, qui ne vont pas nécessairement vouloir se saisir de ces informations pour être sanitaire­ment plus « vertueuses ». Mais sinon, je sous­cris entièrement au fait que les gens puissent avoir plus de connaissances (génétiques ou autres sur eux-mêmes), et agir sur la base de ces connaissances pour améliorer leur propre santé. Il y a un aspect magnifiquement positif dans tout cela : cela augmente la liberté des gens, ce qu'ils peuvent faire, ce qu'ils sont capables de déployer dans leur vie, ce à quoi ils peuvent se préparer. On ne peut que saluer cette avancée. Mais il y a deux problèmes. Le premier est que l'on a tendance à penser que la capacité d'action doit forcément être soit individuelle, soit collective. Évidemment, l'un n'exclut pas l'autre. Les appels à la sécurité

routière ne nous font pas conclure qu'il est inutile d'entretenir les routes ; personne ne voit ici de contradiction entre les responsabilités individuelle et collective. L'idée que les gens soient davantage en charge de leur propre santé ne veut pas non plus dire que d'autres personnes à responsabilités (médecins, politiciens, etc.) doivent être moins en charge de protéger les circonstances, moyens et systèmes de soins à disposition. C'est là une première illusion qu'il est important d'éviter.

L'autre aspect déterminant est le suivant : lorsque l'on donne la liberté aux gens d'agir, il s'agit ensuite à la société d'assumer, en ne tentant pas alors d'imposer une seule voie d'action possible. Car cela reviendrait aussitôt à retirer aux gens d'une main ce qu'on leur a donné de l'autre. La question fondamentale est dès lors de savoir à quel point, lorsqu'une personne peut agir sur sa propre santé, elle est ensuite coupable de la maladie dont elle viendrait malgré tout à souffrir. Cela va bien au-delà de la promesse de simplement pouvoir agir ou non pour améliorer sa santé. Il y a ici aussi une illusion à éviter. En effet, tout d'abord, personne n'est entièrement responsable à lui seul pour sa santé, car la collectivité,

les autres, sont aussi responsables des conditions générales dans lesquelles chacun est amené à vivre. De plus, même si nous étions entièrement responsables, personne n'a dit qu'être malade était criminel, et qu'il serait juste de punir les personnes qui tombent malades alors qu'elles auraient été en mesure de l'éviter. Quand bien même il n'y aurait pas d'enjeu social de tomber malade – ce qui est faux –, on ne pourrait pas pour autant criminaliser la maladie.

Face à ces deux illusions – que nous sommes seuls responsables de notre santé et que la maladie serait blâmable ou criminelle –, nous nous comportons souvent comme si elles étaient vraies. Pourquoi ? Elles collent très bien avec cette fable que l'on se raconte tous au sujet de divers aspects de nos vies : la fable du « bonheur au mérite ». C'est peut-être simpliste de le dire comme cela, mais notre société nourrit ce mythe selon lequel notre situation dans la vie, notre profession, notre situation familiale, notre fortune, notre bonheur même seraient surtout, parfois même exclusivement, le résultat de notre mérite et de nos efforts. Or, ce n'est pas vrai. Pourtant, l'idée que la bonne santé s'obtient « au mérite » – c'est du moins la lecture que l'on peut

lire en filigrane de certaines promesses de la médecine personnalisée – cadre bien avec cette vision. Car plus on connaît les causes d'une maladie, plus on peut avoir l'impression qu'elles peuvent être sous le contrôle de l'individu. Dès lors, le concept de médecine personnalisée devient très attractif, et se voit accepté avec assez peu de regard critique par un grand nombre de personnes, les malades autant que les bien portants, les personnes plus ou moins éduquées. De plus en plus, les médecins l'entendent en consultation dans la bouche de leur patient : « Qu'ai-je fait de faux ? » C'est souvent le premier réflexe d'interpréter les choses de la manière suivante : « Je suis forcément coupable, puisque je suis malade et puisqu'on me dit qu'il faut prendre soin de sa santé. Et je n'ai pas réussi. » Tout cela rend le discours du mérite toxique, puisque le risque est de vouloir blâmer les malades plutôt que de leur porter secours. Il faudra donc ne jamais cesser de rappeler que les malades sont malades, mais ne sont pas coupables.

On annonce aussi déjà une ère où chaque enfant à naître verra son génome entièrement séquencé d'emblée, bien avant la naissance. Quels sont les enjeux dans ce genre de situation ?

Samia Hurst-Majno Les questions qui se posent sont : « Qui a le droit de savoir quoi sur un enfant à naître ? », et surtout « Comment faire pour garantir à cet enfant son propre droit de ne pas savoir ? » Le débat est en cours. Actuellement, la réponse la plus fréquente consiste en une réticence profonde à autoriser le séquençage complet prénatal précisément pour cette raison-là : garantir les droits de l'enfant à ne pas savoir.

Parmi les techniciens de la génétique, on considère pourtant que cette démarche va constituer bientôt une étape médicale inéluctable...

Samia Hurst-Majno Le fait qu'une option soit considérée comme inéluctable ne veut pas dire qu'il soit interdit d'être réticent à son endroit. Faut-il dès lors absolument interdire le séquençage prénatal ? Ou l'autoriser, mais faire bénéficier les données récoltées d'une sécurité absolue, et n'en admettre l'accès que sous des conditions très strictes ? Si l'on veut que les parents ne révèlent pas les résultats à l'enfant, soit il s'agit de leur faire confiance – mais tous les récipiendaires de ce genre d'informations ne seront peut-être pas dignes de la même confiance –, soit il faut l'interdire et le sanctionner. Ou alors, il ne faut pas divulguer

les données génétiques recueillies à qui que ce soit. Mais alors, pourquoi faire un séquençage ? Un détail doit être souligné ici, qui n'en est peut-être pas un : le séquençage d'un génome entier est en train de devenir plus facile et moins cher que le séquençage de gènes déterminés. Ce séquençage tend donc à devenir le moyen de choix pour identifier des variantes spécifiques. Mais si c'est là l'objectif, il n'y a aucune raison pour communiquer à quiconque les informations concernant le reste du génome. Il n'y a en réalité même pas besoin de les « extraire de la machine ».

L'American College of Genetic Medicine recommande pourtant de communiquer à tout patient les résultats de risques concernant 59 gènes dits « actionnables », quand bien même l'analyse génétique n'aurait été demandée que pour un seul...

Samia Hurst-Majno Oui. Mais les médecins ne sont pas obligés de les communiquer en cas de séquençage prénatal. Un gène qui indique qu'il vaudra mieux passer des mammographies dès l'âge de 25 ans n'est pas actionnable avant la naissance.

Xavier Guchet À nouveau, la question principale à se poser dans ce débat est vraiment :

«Le séquençage prénatal, pour quoi faire?», compte tenu de toutes les dimensions d'incertitude déjà évoquées. Par ailleurs, le diagnostic prénatal, on le réalise déjà, depuis longtemps, pour dépister certaines mutations. Ce n'est pas nouveau. L'amplification de la tendance est plutôt due à la mise à disposition de ces nouveaux outils plus rapides, plus performants, moins chers. Mais la question de la finalité reste posée. Sera-t-on amené à confronter les parents à davantage de situations d'avoir à choisir ou ne pas choisir une interruption volontaire de grossesse pour raisons médicales? Vers quels types de décisions, de situations, s'achemine-t-on?

Samia Hurst-Majno Il est vrai que c'est l'un des domaines où demeurent les situations les plus difficiles de la médecine, lorsque règne une grande incertitude. Ce sont des situations qui nécessitent souvent des entretiens réguliers d'approfondissement, et beaucoup de cette dimension dont on a déjà parlé: on ne peut pas livrer l'information aux patients et les laisser seuls.

CHAPITRE 3

Nouveaux cadres pour défis inédits

La médecine personnalisée chamboule la définition du patient (en puissance), de la maladie, de ses soins. Y a-t-il d'autres enjeux éthiques plus larges ?

Samia Hurst-Majno Lorsque l'on évalue les enjeux éthiques d'une technologie, il faut bien prendre conscience qu'il ne s'agit jamais que de cette seule technologie, mais aussi de ce qui survient lorsqu'elle est déployée dans un contexte particulier. Aucune technologie n'est totalement abstraite, hors sol. Les enjeux éthiques qui y sont associés concernent alors les droits et les devoirs que l'on a les uns vis-à-vis des autres. Parfois, ces enjeux sont mêmes les plus importants, et n'ont que peu à voir directement avec cette technologie. Ils concernent le droit à l'accès aux données générées, leur disponibilité en libre accès ou non, le caractère ubiquitaire ou non des applications qui en sont faites, l'impact sur des concepts sociaux comme la solidarité. Si nous avons l'impression de très bien connaître les risques de santé des uns et des autres, s'atténue alors fortement l'un des arguments de la mutualisation de ces risques dans les assurances médicales, argument qui veut justement que l'on ne peut prédire les besoins en santé de chacun. En réalité, l'éthique d'une technologie est comme un mode d'emploi. Pas comme une fiche

explicative standard qui servirait à construire le même meuble où que l'on soit dans le monde. Mais un mode d'emploi pour le déploiement dans notre contexte particulier d'aujourd'hui, qui changera donc d'un contexte à l'autre.

L'un des environnements qui est touché au premier lieu est celui du rendez-vous entre le patient et son médecin, dont on attend, malgré tout, qu'il nous dise si on est malade ou non.

Xavier Guchet Les connaissances de la médecine personnalisée reposent sur des statistiques, sur des études de cohorte plus ou moins grandes. En réalité, ce dont on dispose aujourd'hui, ce sont avant tout des outils nous permettant de détecter un très grand nombre de variants, possiblement impliqués dans des processus physiopathologiques, mais, encore une fois, avec une certitude plus ou moins grande suivant les études. Dès lors se pose la question : que font le patient et le médecin face à de telles informations, sachant qu'elles peuvent être démenties ou confirmées plus tard ? Comment le médecin doit-il les expliquer ? Doit-il, au gré des nouvelles connaissances, systématiquement recontacter tous ses patients ? C'est une contrainte, un souci qui ira croissant au sein du corps médical.

Samia Hurst-Majno Ce d'autant plus que des patients tireront inévitablement des conclusions erronées sur la base de leur profil génétique qu'ils auront peut-être fait produire. Nos collègues de la médecine génétique ont tous des histoires de patients disant : « J'ai fait lire mon génome, qui montre que j'ai un risque faible de cancer du poumon. Donc je peux me mettre à fumer ? ». Évidemment, ce n'est pas ainsi que cela fonctionne. Depuis l'aube de la médecine, l'étude du déploiement de la maladie a été en tension avec une autre facette de l'art médical, qui est de communiquer au patient, d'obtenir entre le médecin et lui une alliance permettant d'implémenter le traitement. Aujourd'hui, je verrais donc moins une révolution dans le fait que la médecine de précision a de plus en plus de moyens pour comprendre la maladie, que dans celui que, si on a l'impression que cela suffit, on pourrait effectivement donner une consultation uniquement par ordinateur, en plaçant le patient face à la caisse de résonance des données. La personnalité du soignant servirait alors – dans l'idéal – de tampon entre lui et les aspects extrêmement objectifs et dépersonnalisants des connaissances scientifiques modernes. Face à l'évolution des moyens techniques, installer un tel tampon humain restera coûteux, mais

« Depuis l'aube de la médecine, l'étude du déploiement de la maladie a été en tension avec une autre facette de l'art médical, qui est de communiquer au patient, d'obtenir entre le médecin et lui une alliance permettant d'implémenter le traitement. »

c'est une nécessité absolue, sans quoi se perd la subjectivité du patient, dont la vertu diagnostique est de plus en plus remise en question mais dont l'importance pour la médecine est cruciale. Car – je le redis – la médecine ne sert pas seulement à guérir des maladies, mais aussi à ne pas être seul devant la détresse humaine. Avant de voir arriver dans la clinique la médecine de précision, précédée souvent d'un grand discours de certitudes et accompagnée d'une certaine automatisation du diagnostic, il faudra voir s'y intégrer les connaissances et les incertitudes qui y sont liées. À cela, les médecins doivent être formés, c'est une démarche qu'ils doivent « métaboliser ». Voilà tout un chapitre de réflexion en soi. Qui implique non seulement le médecin, mais aussi les soignants, les autorités, les communicateurs publics.

Xavier Guchet Lors de mes interventions en école de médecine, un aspect qui ressort m'étonne beaucoup aujourd'hui : c'est le flegme avec lequel ces futurs médecins disent que si dans dix ans les algorithmes font mieux qu'eux pour poser le diagnostic, eux feront autre chose, deviendront des coaches de santé. Il est surprenant de voir ainsi une profession accepter la remise en question de ses fondamentaux

sans sourciller. Ce genre de discours renforce pourtant la tendance pernicieuse qui prétend que les algorithmes vont nous délester des tâches les plus automatisables, répétitives et sans valeur ajoutée, afin que nous puissions nous concentrer sur l'essentiel, dans ce cas la relation avec le patient. Or, une telle assertion omet justement de voir que l'essentiel passe par le diagnostic, la discussion des résultats avec le patient, la construction de la relation de confiance.

Samia Hurst-Majno Pour ma part, je ne suis pas surprise. Vous dites : « si les algorithmes font mieux que nous. » Cela sous-entend : « ... font mieux que nous dans le diagnostic précis, l'indication de la prise en charge. » La nuance est de taille. Dès lors, je reformulerais la difficulté autrement : lorsque l'on dit que l'essentiel est le lien de confiance, on oublie que ce lien n'est pas une sympathie générique. Il porte sur un objet : il s'agit de la capacité et la compétence du soignant à identifier la maladie, et à administrer un traitement, de manière fiable et honnête. Le patient « a confiance » dans la mesure où tous ces critères sont respectés. Quel sera l'objet de sa confiance envers le médecin si c'est l'algorithme qui diagnostique et pose l'indication ?

Si l'algorithme diagnostique mieux, un médecin ne pourra rester digne de confiance pour un bon diagnostic qu'en se fiant à l'algorithme.

La question de la confiance en implique une autre, celle de la confidentialité des données, qui devrait être garantie...

Samia Hurst-Majno La confidentialité n'est pas une valeur qui a le vent en poupe aujourd'hui, même si elle est évidemment cruciale. Nous sommes dans une société qui prône la transparence. « Vous n'avez rien à craindre si vous n'avez rien à cacher », entend-on. Cependant, il est déterminant que certaines informations demeurent privées ; on aurait tous des vies nettement moins intéressantes si elles se déroulaient aux yeux de tous. La confidentialité nous permet de s'exprimer, d'exprimer notre individualité, d'expérimenter des façons d'être au monde en dehors du regard des autres. C'est particulièrement vrai en médecine, où l'on a des choses à cacher, les informations de santé en l'occurrence. Il y a une bonne raison à cela : ces informations peuvent radicalement changer l'image de quelqu'un et la manière dont il est traité. En effet, l'une des constantes humaines retrouvées dans toutes les sociétés, c'est le souci pour leurs

membres de pouvoir garder le contrôle sur leur propre réputation. Et lorsque l'on parle de données génétiques, c'est encore plus vrai, tant celles-ci peuvent concerner des aspects sur eux-mêmes que les gens ignorent encore. Le hic, c'est que les spécialistes de l'informatique nous disent que garantir une confidentialité absolue n'est vraisemblablement déjà plus possible : pour désanonymiser les éléments codés dans une base de données génétiques, il suffirait de croiser celle-ci avec plusieurs autres, qui contiendraient tout ou partie de ces mêmes éléments non codés. Concernant la génétique, il semble que ce soit pire encore : lorsqu'une frange suffisamment grande de l'humanité aura vu son génome séquencé, chaque génome pourra en quelque sorte être « déduit » simplement à partir des réseaux familiaux. On voit le paradoxe : d'un côté, la confidentialité nous importe au plus haut point, de l'autre, elle fuit de partout. Il y a un urgent besoin de réflexion à ce sujet.

Xavier Guchet Je me demande même s'il ne faudrait pas dépasser cette préoccupation sur la confidentialité. Qui est évidemment centrale, mais qui est finalement déjà bien réglée par des dispositions légales qui punissent

ceux qui procèdent à ces tentatives de désanonymisation des données protégées, ou qui les encouragent ou les financent. J'inclus ici les discussions récurrentes autour de l'appropriation que pourraient faire les assurances-maladies des données de leurs patients, pour peut-être leur refuser certaines couvertures : il n'y a pas de vide juridique en la matière. Et depuis toutes ces années où la médecine génétique existe déjà, nous n'avons pas constaté de dérives massives. Il s'agit là, à mon avis, de ce que j'appelle de l'éthique hypothétique : on se pose des questions sur d'éventuels événements ou implications à venir d'une technologie, on a l'impression de faire de l'éthique, et tout le monde est content. Analysons plutôt les écueils du présent, comme le fait Samia Hurst. Par exemple, la question du consentement éclairé est importante : quels sont les détails d'informations que le patient doit absolument connaître avant de signer un document stipulant qu'il lègue ses échantillons biologiques à une biobanque, sachant que les conditions avec lesquelles les biobanques sont gérées, stockent, organisent et codent leurs entrants, et permettent d'alimenter la recherche biomédicale, font elles-mêmes encore l'objet de discussions ?

« Quels sont les détails d'informations que le patient doit absolument connaître avant de signer un document stipulant qu'il lègue ses échantillons biologiques à une biobanque? »

Je crains par ailleurs que tous ces débats n'en occultent d'autres, de nature plus éthique, comme celui sur les « races », qui a ressurgi avec la médecine personnalisée. Aux États-Unis, des médecins disent sans ambages que ces avancées leur permettront de prescrire des médicaments en fonction de l'origine ethnique de leurs patients. De plus, certaines confusions, qui confondent les populations aux sens génétique et territorial des termes, ne sont pas toujours levées par les généticiens. Il serait regrettable, sous prétexte de se soucier d'abord d'une confidentialité personnelle certes peut-être mise à mal mais qui fait l'objet d'un balisage légal existant, de ne pas s'occuper de ces thématiques plus politiques mais fondatrices.

Admettons que la confidentialité des données devienne un concept vacillant à une époque où tout peut être hacké. En amont se pose la question de la propriété de ces informations. D'aucuns disent que chaque individu en est détenteur, d'autres affirment que l'on n'est pas propriétaire de son propre génome : d'une part parce qu'on l'a hérité de ses aïeux, de l'autre parce qu'il n'a aucune valeur s'il n'est pas utilisé avec d'autres dans de vastes études pour identifier des liens entre variants génétiques et maladies. Qu'en pensez-vous ?

Samia Hurst-Majno C'est une question passionnante. Il s'agit de ne pas confondre propriété et propriété intellectuelle. Mes gènes eux-mêmes, faits d'ADN, personne ne va venir vouloir me les prendre. Mais la séquence de leur lecture et la détermination d'un variant dans mon génome : m'appartiennent-elles ou appartiennent-elles à l'entreprise qui a développé et breveté la technologie pour les établir ? Et qu'en est-il des médicaments qui seront développés à partir de ces informations ? On comprend d'emblée que le génome n'est pas un bien comme les autres, et que les théories habituelles sur le concept de propriété s'appliquent mal. L'approche la plus traditionnelle du droit de propriété est le fameux *usus, fructus, abusus* latin. Autrement dit : je suis propriétaire d'un objet si j'ai le droit d'en user, d'en tirer un profit, des fruits, et d'en disposer (de le détruire par exemple). Concernant le génome, les droits d'usage et d'en glaner des fruits (aussi couplés sous le terme usufruit) peuvent être attribués, à un individu (moi-même par exemple) ou à une collectivité. Mais concernant le droit de destruction : la séquence de mon génome est techniquement impossible à détruire. Toute la réflexion devient délicate.

Par ailleurs, on a vu que les données, génétiques, ou autres, sont parmi les ressources de notre temps. Les exploiter implique d'abord de définir ce que l'on entend par là. En philosophie, «exploiter» implique une action parfois non consentie, qui peut être détrimentaire, et dont les risques ne sont pas répartis équitablement. Sinon, on parle de «transaction juste». Or, avec les données génétiques, cette définition est difficile à appliquer, car – on l'a vu – il est très ardu d'évaluer les risques et les bénéfiques pour les différents acteurs.

Les bénéfiques semblent pourtant évidents pour un groupe d'acteurs très intéressés par la médecine personnalisée : les firmes pharmaceutiques. Dans vos écrits, Xavier Guchet, vous affirmez même que «la médecine personnalisée actuelle est un étendard au service du biocapitalisme». Ou «le dernier avatar de la colonisation des sciences biologiques et médicales par le capitalisme». Et finalement, «une escroquerie.» En quoi?

Xavier Guchet En fait, je me fais là l'écho de propos que j'ai trouvés dans la littérature scientifique, sous la plume du philosophe Didier Sicard par exemple : ceux-ci montrent le caractère extrêmement crispé des débats autour de la médecine personnalisée lorsque l'on aborde

« En philosophie, « exploiter » implique une action parfois non consentie, qui peut être détrimentaire, et dont les risques ne sont pas répartis équitablement. Sinon, on parle de « transaction juste ». Or, avec les données génétiques, cette définition est difficile à appliquer, car – on l’a vu – il est très ardu d’évaluer les risques et les bénéfices pour les différents acteurs. »

Blockbuster Dans le domaine pharmacologique, le terme de blockbuster qualifie un produit, un médicament vedette, sous brevet, générant pour son fabricant de nombreux profits et un très important chiffre d'affaires, en général plus d'un milliard de dollars par an

ce volet pharmacoéconomique. J'aurais tendance à être plus nuancé. Depuis 15 à 20 ans, l'industrie pharmaceutique voit s'effriter son modèle du **blockbuster** (médicament générique fabriqué en très grande quantité, à large spectre de prescription, et rapportant des sommes énormes). Grâce au criblage permis par la médecine personnalisée dont elle a perçu les enjeux, elle mise donc sur le développement de nouveaux produits plus ciblés, mais fabriqués chacun en moindre quantité car destinés seulement à certains groupes de patients. D'aucuns affirment que des coûts de production plus élevés vont en découler, d'autres estiment que l'utilisation accrue des biomarqueurs comme point de départ pour ces travaux limitera les frais de développement et d'essais cliniques. Il s'agira d'observer les pratiques avant de conclure péremptoirement, même s'il semble évident que l'industrie pharmaceutique mise gros sur ce domaine en pleine émergence. Le modèle économique est encore très incertain. Ce que l'on peut dire, c'est que les thérapies ciblées ne constituent pas une alternative aux blockbusters : ce sont des méga-blockbusters ! L'Herceptin par exemple a déjà rapporté des milliards de dollars à la firme qui le fabrique et le commercialise, Roche. En outre, ce pro-

gramme de relance de l'innovation pharmaceutique est soutenu par les États, aucun d'entre eux ne voulant être distancé dans la compétition internationale.

Cela dit, une autre question m'intéresse particulièrement : celle du « *fair-share* » en anglais, ou « principe de justice ». C'est la question du rapport coûts-bénéfices pour l'ensemble de la société d'abord, et aussi, dans une moindre mesure, pour le patient, placé sur une vision à long terme. Avec le recul sur une ou deux décennies dont on dispose sur certains médicaments en oncologie, et à l'exception de quelques *success stories*, les thérapies ciblées, qui ne prolongent la vie que de quelques semaines ou mois, ne bénéficient-elles pas d'une allocation de crédits disproportionnés par rapport à d'autres problèmes qui ôtent encore massivement des vies, comme le manque d'accès aux soins de base ? Tant que l'on n'a pas répondu à cette question, à l'aide de métriques précises et d'une vision de santé publique, on restera dans l'économie des promesses liée à la médecine personnalisée.

D'un autre côté, on pourrait aussi se dire que la traque possible de certaines maladies (tel le cancer du sein) sur la base d'informations fournies par la médecine

« Les thérapies ciblées, qui ne prolongent la vie que de quelques semaines ou mois, ne bénéficient-elles pas d'une allocation de crédits disproportionnés par rapport à d'autres problèmes qui ôtent encore massivement des vies, comme le manque d'accès aux soins de base? »

Screening On appelle screening (ou dépistage de masse) la démarche qui consiste à chercher, au sein d'une population de personnes en bonne santé apparente, les signes avant-coureurs, notamment génétiques, d'une maladie avant qu'elle ne se déclare. Un exemple souvent cité est celui de la mammographie chez les femmes dès 50 ans pour détecter un cancer du sein à un stade précoce.

de précision (comme la détection des gènes mutés BRCA1 ou BRCA2) pourrait rendre le test génétique idoine obligatoire : cela permettrait de faire faire des économies massives aux systèmes de santé publique en repérant des problèmes (et donc coûts) avant qu'ils ne se concrétisent. Est-ce là une démarche envisageable ?

Samia Hurst-Majno J'en doute. J'aimerais alors beaucoup voir le protocole et les données de l'étude indiquant qu'il y a effectivement un avantage économique à agir ainsi. Cela semble illusoire de l'envisager, car d'une part le plan pour un tel dépistage massif a un coût énorme, d'autre part, il y aura l'illusion chez les personnes diagnostiquées comme non porteuses des gènes délétères qu'elles n'ont plus de risque d'être concernées. Avec comme conséquence une négligence des autres mesures des préventions ; dans le cancer du sein par exemple, la majorité des cas n'est pas due aux mutations BRCA1 ou BRCA2.

Concernant les *screenings* (dépistages de masse) dans la population, il existe des critères bien définis et consensuels quant aux occasions dans lesquelles cette démarche doit être adoptée, voire quand elle est indiquée :

il faut que le lien soit clair entre le marqueur et la maladie, il faut que l'on puisse effectivement prévenir la maladie, de manière à avoir un effet concret. Par ailleurs, un screening dit « obligatoire » ne l'est jamais au sens où l'on ferait de la prison si l'on s'y soustrayait. Le degré de contrainte joue un rôle dans l'acceptabilité ou non d'une mesure de prévention.

Conclusion

La médecine personnalisée est souvent présentée comme une solution aux crises actuelles que traversent les systèmes de santé (vieillesse des populations, croissance des coûts, augmentation des maladies chroniques, pénurie de nouveaux médicaments, etc.). Est-ce le cas ?

Xavier Guchet C'est un bien mauvais service à lui rendre que de la présenter ainsi. L'apport de nouveaux outils technologiques permet de beaucoup mieux connaître les gènes, leur expression, la modulation de celle-ci par notre environnement, notre style de vie. Tout cela est de nature à améliorer notre compréhension des processus physiopathologiques ; on ne peut nier les progrès faits depuis vingt ans en oncologie, le fer de lance de la médecine de précision. En revanche, la médecine personnalisée prend, à l'heure actuelle, tous les atours d'un cas d'école de cette économie des promesses, dont elle utilise tous les ressorts : nouveaux outils technologiques, précision accrue des analyses, ruptures dans les connaissances, et surtout personnalisation, et qui sert souvent des intentions politiques. La différence évidente, par rapport aux promesses véhiculées naguère dans d'autres domaines comme les nanotechnologies, c'est qu'ici elles résonnent davantage à nos oreilles puisque

la médecine personnalisée cible notre santé, notre vie.

Samia Hurst-Majno De mon côté, je me demande si la médecine personnalisée va aussi apporter les bonnes solutions aux vrais problèmes actuels: Comment simplifier la prise en charge médicale? Rendre plus efficaces les actes médicaux? Mieux gérer la polymorbidité et les dépendances, vrais défis liés au vieillissement? Par ailleurs, il s'agira de réfléchir aux implémentations concrètes, mais encore très lacunaires, des avancées de la médecine personnalisée.

La médecine personnalisée a aussi été présentée comme une pratique apte à combler le fossé entre une médecine de plus en plus technique et sa version humaniste. Qu'en est-il?

Xavier Guchet Il faut avant tout revenir de cette vision utopique totalisante selon laquelle une nouvelle médecine dotée d'outils d'analyse de toutes sortes, aptes à récolter des quantités de données diverses — génomiques, sociales, environnementales, nutritives, etc —, permettra d'obtenir une description exhaustive de la personne, et de sa santé. Il s'agit encore d'une vision déterministe à vocation

diagnostique et prédictive. Une personne, c'est avant tout un centre de constructions de valeurs, et non le point de convergence de « facteurs », génétiques, environnementaux, etc., qui s'exercent pour ainsi dire mécaniquement.

Samia Hurst-Majno L'espoir d'un fossé qui se comblerait relève d'un malentendu profond sur les objectifs de la médecine personnalisée. Probablement celui-ci est-il dû en partie à l'usage du terme « personnalisé » dans l'intitulé. En fait, il ne s'agit pas d'une médecine qui se rapproche de la subjectivité du patient et de sa reconnaissance comme individu unique, précieux et irremplaçable.

Je reviens à cette citation de Rilke qui souligne à quel point son cancer est le sien, irréductiblement. Le patient a besoin d'être reconnu dans son unicité. C'est un aspect que, de manière générale, la médecine peine à reconnaître. Je ne pense pas que la médecine personnalisée, telle qu'on l'a évoquée ici, soit incompatible avec cette sensibilité. Mais elle n'en est pour l'instant pas enceinte. Cela veut donc dire qu'il ne faudra cesser de rappeler, par tous les moyens, ce volet indispensable de la médecine qui est d'accompagner les humains devant leur finitude, la détresse, la

« Une personne,
c'est avant tout un centre de
constructions de valeurs,
et non le point de convergence
de « facteurs », génétiques,
environnementaux, etc.,
qui s'exercent pour ainsi dire
mécaniquement. »

mortalité, la souffrance. Un volet qui a été mis à mal différemment durant chaque époque (industrialisation de la médecine, manque de soignant, rémunération des actes médicaux plutôt que du temps de consultation, etc.). Un volet sur lequel donc la médecine personnalisée, tout en apportant le fol espoir de mieux soigner les gens, fait à son tour subir de nouvelles pressions, qu'il s'agira de gérer le moment venu.

Aller plus loin

Plateforme SantéPerso: www.santeperso.ch

Dossier complet et en accès libre sur le site du quotidien *Le Temps*
www.letemps.ch/dossiers/santepersonnalisee

Dossier «Génomique» sur le site de l'Institut national de la santé
et de la recherche médicale, INSERM (France)
[www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/
dossiers-d-information/les-tests-genetiques](http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/les-tests-genetiques)

Dossier de référence sur la médecine génomique
sur le site des National Institutes of Health américains
<https://ghr.nlm.nih.gov/>

Informations sur le Swiss Personalized Health Network:

Site internet officiel: www.sphn.ch/en.html

Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales
[www.sphn.ch/dam/jcr:79a93940-cee6-4c27-ba24-dcc22e0e3b87/
bulletin_assm_2016_1.pdf](http://www.sphn.ch/dam/jcr:79a93940-cee6-4c27-ba24-dcc22e0e3b87/bulletin_assm_2016_1.pdf)

Étude du TA-Swiss, centre d'évaluation des choix technologiques
www.ta-swiss.ch/fr/medecine-personnalisee/

L I V R E S & R E V U E S

CAMPUS: Lire entre les gènes. Magazine scientifique
de l'Université de Genève, no128, Mars 2017
[www.unige.ch/campus/files/3714/9009/4917/
Campus128_bis_BD_WEB.pdf](http://www.unige.ch/campus/files/3714/9009/4917/Campus128_bis_BD_WEB.pdf)

Genomics & personalized medicine:
what everyone needs to know, Michael Snyder, 2016, Ed. OUP USA
<http://snyderlab.stanford.edu/>

The personalized medicine revolution:
how diagnosing and treating disease are about to change forever,
Pieter Cullis, 2015, Ed. Greystone Books
[www.amazon.fr/Personalized-Medicine-Revolution-Diagnosing-Treating/
dp/1771640383](http://www.amazon.fr/Personalized-Medicine-Revolution-Diagnosing-Treating/dp/1771640383)

The creative destruction of medicine, Eric Topol, 2013, Ed. Basic Books
<http://creativestructionofmedicine.com/>

AVEC LE SOUTIEN DE L'INITIATIVE
LEENAARDS SANTÉ PERSONNALISÉE & SOCIÉTÉ

La possibilité de plus en plus grande de capter des données qui concernent la santé des individus, qu'il s'agisse de génétique ou du mode de vie, de les stocker et de les analyser, offre à la médecine des perspectives de diagnostic et de traitement inédites. Cette évolution, appelée santé ou médecine personnalisée, fait bien sûr progresser la pratique médicale en permettant la mise en place de traitements sur mesure. Mais en même temps, elle modifie en profondeur ce que l'on entend par médecine, santé et solidarité en mettant la prédiction au cœur de la démarche médicale.



CRÉDITS

Mise en page & Couverture
Adrien Moreillon, a--m.ch

© 2018 Planète santé / Médecine et Hygiène
Chemin de la mousse, 46
1225 Chêne-Bourg, Suisse

livres@planetesante.ch
www.planetesante.ch — www.medhyg.ch

ISBN 978-2-88941-045-3

ISBN epub 978-2-88941-052-1

Droits de traduction, de reproduction
et d'adaptation
réservés pour tous les pays