

## Les promesses de la médecine personnalisée

Xavier Guchet

### Introduction : une pluralité de promesses

Devenue en quelques années le nouvel horizon des politiques de santé dans les pays développés, la médecine personnalisée repose sur la promesse de diagnostics, de pronostics et de thérapies adaptés au profil moléculaire, en particulier génétique, de chaque patient. Les outils actuels de génotypage et de détection de biomolécules très haut débit (séquenceurs à ADN de nouvelle génération, biopuces à très haute densité notamment) fournissent en effet une très grande quantité de données sur des cohortes pouvant aller jusqu'à plusieurs milliers de personnes, dans le cadre des grandes études d'association ou *Genome Wide Association Studies* (GWAS). Le développement de ces technologies a rendu possible le passage d'une approche par gène candidat à une approche de type *Whole-Genome Sequencing* (WGS) : désormais, au lieu de formuler une hypothèse sur un gène déterminé, de séquencer ce gène unique et d'essayer de corrélérer une mutation sur ce gène à un processus biologique (survenue d'une pathologie, mauvaise réponse à un médicament etc.), il s'agit d'acquérir un grand nombre de données sur un grand nombre de gènes, puis de faire tourner des algorithmes de biostatistique et de bioinformatique afin de faire ressortir des pics statistiques, indiquant des corrélations potentiellement intéressantes. Les GWAS visent ainsi à caractériser les fréquences alléliques de nombreux gènes dans le groupe des patients et dans celui des contrôles, afin de détecter quels allèles varient de façon significative d'un groupe à l'autre. L'objectif affiché de ces études est de corrélérer la présence de certains variants génétiques, que l'on appelle alors des biomarqueurs, et a) la survenue d'une pathologie, b) l'évolution favorable ou défavorable de cette pathologie, et/ou c) la capacité d'un patient donné à bien ou mal répondre à un traitement. Idéalement, les approches *whole genome* font espérer que bientôt, la prise en charge de chaque patient pourra être *customisée* en fonction de ses caractéristiques moléculaires : les génomes individuels seront intégralement séquencés, les patients seront orientés vers les thérapies ciblant spécifiquement les variants génétiques dont ils seront porteurs (André & al., 2011).

La médecine a d'ores et déjà profondément transformé sa nosographie : aujourd'hui, des maladies comme les cancers sont considérées comme des pathologies de la signalisation moléculaire, c'est-à-dire des altérations affectant les cascades de signaux intracellulaires qui activent les fonctions biologiques de la cellule. Cette approche en termes de voies de

signalisation intracellulaires a contribué à redessiner le paysage du pathologique : ainsi, le cancer du poumon est désormais sept ou huit cancers dont les mécanismes moléculaires sont très différents, appelant des stratégies thérapeutiques elles aussi différentes ; a contrario, deux cancers cliniquement différents (un cancer du poumon et un cancer colorectal par exemple) peuvent impliquer des voies de signalisation identiques ou similaires, susceptibles d'être traités par les mêmes molécules d'intérêt. La nosographie ne dépend plus de la localisation de la maladie dans l'organisme, mais de ses caractéristiques moléculaires (Proffitt, 2010).

Promesse de diagnostics et de thérapies *customisés* à l'échelle moléculaire, la médecine personnalisée est aussi présentée comme une panacée supposée résoudre ce qui est diagnostiqué comme une crise de l'innovation pharmaceutique (Accenture, 2007). En effet, l'augmentation du coût des essais cliniques randomisés, les taux d'attrition élevés en phases II et III des essais, incitent de moins en moins les industriels de la pharmacie à se lancer dans le long et hasardeux processus de mise au point de nouveaux médicaments. Dans ce contexte, l'introduction de biomarqueurs dans les essais cliniques peut contribuer à relancer l'innovation. Une molécule peu efficace sur l'ensemble des patients peut en effet se révéler efficace sur une fraction seulement de ceux-ci – par exemple chez les patients porteurs d'un certain variant génétique. Ainsi, un anticancéreux de la famille des inhibiteurs de tyrosine kinase, le Crizotinib, est-il prescrit chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules chez lesquels une fusion de deux gènes déterminés est détectée (ce qui représente 4% du nombre total de patients). Seuls les patients porteurs de cette mutation génétique ont été inclus dans l'essai clinique du Crizotinib. Le processus de validation du médicament s'en est trouvé considérablement accéléré : la molécule a été enregistrée par la FDA en deux ans seulement (en 2011).

D'un point de vue de santé publique, la médecine personnalisée est aussi la promesse d'une diminution des effets indésirables des médicaments (AFSSAPS, 2007). Ceux-ci sont en effet jugés responsables de près de 5% des hospitalisations en Europe et en Amérique du Nord. L'association d'un médicament et d'un test pharmacogénétique, donnant des indications sur la capacité d'un patient à bien ou mal répondre à ce médicament, doit contribuer à résoudre ce problème en affinant les prescriptions thérapeutiques.

Devenue *molecular-based*, la médecine personnalisée est par conséquent riche de promesses intéressant tous les acteurs de la santé. Or, après dix ans de discours optimistes, deux constats s'imposent.

Premièrement, à cette conception technoscientifique de la médecine personnalisée qui considère la personne, semble-t-il, sur une base purement moléculaire, de nombreuses

critiques ont opposé ce qui apparaît comme la seule définition valable d'une médecine vraiment personnalisée : une médecine de la personne, priorisant la relation de soin par rapport aux promesses des technosciences ; une médecine qui est par conséquent un art avant tout, soucieuse des problématiques psychosociales et des préférences des patients qu'il s'agit de traiter comme des sujets et non comme des corps-objets. *Personalized Medicine* versus *Personalized Care* (Cornetta, Brown, 2013), médecine personnalisée versus médecine de la personne, science médicale versus art médical : la médecine moléculaire personnalisée semble ainsi raviver un vieux débat qui a accompagné le développement de la médecine scientifique depuis le XVIII<sup>e</sup> siècle (Reiser, 1978).

Deuxièmement, les promesses de la médecine personnalisée moléculaire tardent à se concrétiser. Le passage en routine clinique des recherches sur de nouveaux biomarqueurs diagnostics, pronostics, prédictifs ou pharmacogénétiques, mais aussi sur les thérapies ciblant des altérations moléculaires spécifiques, présente en effet plus de difficultés que prévu. Si l'on ressasse à l'envi les *success stories* de l'Herceptin et du Gleevec – deux molécules ciblant respectivement la surexpression d'une protéine membranaire (HER2) détectée chez certaines patientes atteintes de cancers du sein métastatiques et de cancers de l'ovaire, et une protéine de fusion impliquée dans les leucémies myéloïdes chroniques – force est de constater qu'en dix ans très peu de nouvelles molécules de thérapie ciblée ont été enregistrées par les autorités de régulation. Le bilan des GWAS est jugé mitigé (Delpech 2011) : la différence de fréquence de l'allèle associé à la pathologie entre les sujets atteints et sains est souvent très faible, et conduit à un risque relatif souvent peu supérieur à 1 ; les *loci* qui apparaissent corrélés à la maladie sont toujours très nombreux, sans compter qu'il ne s'agit souvent pas des mêmes *loci* suivant les équipes de recherche ; les variants génétiques qui ont des effets suffisamment importants pour pouvoir être détectés ne sont que la partie émergée de l'iceberg et n'expliquent qu'une petite fraction seulement du phénotype ; l'hypothèse selon laquelle les variants communs expliquent les phénotypes communs a révélé ses limites (les variants rares, voire orphelins, jouent un rôle essentiel dans la survenue de maladies multifactorielles comme les cancers, or ces variants sont plus difficilement détectables en routine clinique) ; il est en outre souvent difficile de distinguer les variations moléculaires d'intérêt (dites *driver* ou *contributor*) de celles qui ne sont que du « bruit » au niveau génétique (variations génétiques dites *passenger*) ; il convient également de souligner la forte variabilité géographique et ethnique des profils génétiques, les GWAS risquant ainsi de conduire à la caractérisation de *loci* liés non pas à une maladie, mais à une sous-population particulière. Par ailleurs, quand bien même un bon biomarqueur d'association, caractérisé par un odds ratio élevé, serait

identifié dans une GWAS, cela n'en ferait pas pour autant un bon biomarqueur diagnostic, pronostique ou prédictif utilisable en routine clinique (Pepe & al., 2004). Enfin, *last but not least*, la validité et l'utilité cliniques d'un biomarqueur dépendent fortement du contexte clinique dans lequel ce biomarqueur est utilisé : sa pertinence n'est pas la même suivant qu'il s'agit d'un service spécialisé ou d'un service d'urgence par exemple.

En première analyse, la difficulté de la médecine personnalisée à tenir ses promesses tiendrait par conséquent à des raisons d'ordre épistémique, touchant d'une part la complexité de la biologie humaine et la difficulté à établir des corrélations significatives et robustes, et d'autre part le hiatus entre le processus validation des biomarqueurs d'un côté et l'hétérogénéité des contextes cliniques dans lesquels ils doivent être utilisés de l'autre (Hedgecoe, 2005) - c'est-à-dire entre l'*efficacy* ou validité de laboratoire, et l'*effectiveness* des résultats ainsi validés lorsqu'il doivent s'appliquer au monde réel de la clinique. Cette situation devrait inviter à la modestie et inciter à admettre effectivement que la seule « médecine personnalisée » possible réside dans la relation de soin, et non dans la mise en œuvre de technologies aussi performantes qu'on voudra.

Le propos de cet article n'est certainement pas de contester que la dimension technoscientifique de la médecine (*cure* en anglais) doit rester finalisée par la relation de soin (*care*) (Mino, 2015). Il s'agit toutefois de montrer que cette opposition classique entre une médecine technoscientifique d'une part, faisant miroiter toutes sortes de prouesses en matière de *cure*, et une médecine plus humaine, traitant les malades comme des sujets et non comme des corps-objets, priorisant la relation de soin (*care*) sur la technique, n'épuise pas la polysémie du concept de médecine personnalisée et la pluralité de ses horizons d'attente antagonistes. Au-delà de la dichotomie entre la médecine personnalisée moléculaire, que les discours officiels présentent le plus souvent comme un grand programme multi-acteurs et proactif homogène, et la médecine comme pratique de soin, cette polysémie passe en effet dans la médecine moléculaire elle-même, dans ses concepts et dans ses outils. La diversité des contextes épistémiques et technologiques de la médecine personnalisée se traduit par la pluralisation des significations qu'y revêt le concept de « personne », or cette pluralité épistémologique est indissociable de prises de position en valeur elles aussi concurrentes (Le Roux, à paraître) : le télescopage entre des horizons d'attente antagonistes, et des régimes de promesses qui ne s'accordent pas bien, ne se résume pas seulement à la dualité de la médecine comme science et de la médecine comme art ; ce télescopage insiste aussi dans la médecine moléculaire elle-même.

La thèse que défend cet article est que les problèmes d'ordre épistémique qui sont venus contrarier les promesses de la médecine personnalisée depuis dix ans, ne suffisent pas à expliquer les difficultés de la « translation » à la clinique des outils du diagnostic moléculaire et des thérapies ciblées. Celles-ci s'expliquent aussi par l'existence de conflits de valeurs qui ne sont pas toujours explicités. L'accomplissement des promesses de la médecine personnalisée ne passe donc pas seulement, et sans doute pas prioritairement, par la course en avant vers davantage de technologies très haut débit, de *big data*, d'algorithmes de traitement de données et de raffinement des modèles statistiques, mais aussi par la clarification de ces conflits de valeurs et par la constitution d'arènes pluralistes dédiées à leur expression. Le propos de l'article consiste à préciser dans quelle mesure la multiplicité des significations que revêt le concept de « personnalisation » dans la médecine technoscientifique actuelle constitue la caisse de résonance de ces choix indissociablement épistémiques et axiologiques.

### Deux concepts de la médecine personnalisée : le personnel-moléculaire et le personnel-subjectif

Si la personnalisation des diagnostics et des thérapies signifie, on l'a vu, que la médecine peut désormais s'appuyer sur de puissants outils d'analyse moléculaire, l'expression de « médecine personnalisée » évoque aussi non pas une médecine moléculaire mais une médecine de la personne (*person-centered medicine*), prenant en compte les patients dans toutes leurs dimensions existentielles – physique bien sûr, mais aussi psychologique, familiale, professionnelle. La médecine personnalisée apparaît alors comme une médecine censée privilégier la relation de soin sur les prouesses technoscientifiques. Entre ces deux acceptions de la médecine personnalisée, le personnel-moléculaire et le personnel-subjectif, pas d'incompatibilité de principe certes, mais peut-être un défaut d'articulation qui risque de déboucher sur des malentendus et *in fine* sur des frustrations. La philosophe Anne Fagot-Largeault, interrogée sur la médecine personnalisée par l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques (OPECST, 2013), exprime bien la situation :

La publicité faite pour la médecine personnalisée tombe dans un contexte où l'on aspire à un contact plus personnel... qu'on ne trouve ni ne rencontre plus. Ceci génère une frustration chez les malades qui croient que la "médecine personnalisée" comblera cette attente, leur apportera un accueil plus chaleureux, plus individualisé, et c'est faux.

La médecine personnalisée n'est donc pas seulement confrontée au problème des déceptions au regard des promesses initiales – la « translation » des outils d'analyse moléculaire de la recherche vers la routine clinique (*from bench to bedside*) tardant en effet à se produire ; la médecine personnalisée est aussi confrontée, en première analyse du moins, au télescopage entre deux régimes d'attente, entre deux horizons de promesses qui ne s'accordent pas bien.

Cette polysémie du concept de « personne » se traduit par des divergences d'interprétation chez les patients eux-mêmes. Une enquête (Gray & al., 2012) conduite auprès de 69 patients a ainsi mis en exergue la discordance des définitions de la médecine personnalisée : il s'agit pour certains d'une individualisation des traitements sur la base de tests génétiques, pour d'autres de la capacité des patients à participer aux décisions médicales, pour d'autre encore la « personnalisation » de la médecine renvoie au soin visant une personne déterminée, ou encore à la possibilité d'être en contact constant avec son médecin généraliste. Ces définitions hétérogènes s'organisent par conséquent autour d'une grande polarité : d'un côté, une « personnalisation » dans le sens d'une généticisation, d'une individualisation à la fois des maladies et des traitements à l'échelle moléculaire ; d'un autre côté, une « personnalisation » dans le sens d'une meilleure prise en compte de la situation, des besoins et des préférences du patient dans le processus de soin.

Cette ambiguïté du concept de « médecine personnalisée » suscite au demeurant des inquiétudes. Une enquête conduite en Grande Bretagne en 2007, intitulée *Public Engagement and Personalized Medicine*, a en effet révélé les craintes des citoyens en lien au fait, pour eux et leurs familles, d'être porteurs d'un gène de prédisposition à une pathologie, ou encore la crainte d'être stigmatisé dans l'accès à des services tels que l'assurance, les demandes de prêts, la couverture des soins médicaux, l'emploi<sup>1</sup> (ces inquiétudes ne sont au demeurant pas inédites et spécifiques de la médecine personnalisée, elles se sont déjà exprimées dans les débats sur le programme génome humain au cours des années 1990). Les citoyens participant à l'enquête ont également exprimé leur doute concernant la capacité sociale et financière des individus à opter pour un mode de vie conforme aux préconisations de la médecine moléculaire. Les politiques de santé prennent-elles suffisamment en compte la distorsion entre les promesses de la médecine personnalisée et les conditions socio-économiques réelles qui permettraient leur réalisation ? Les inquiétudes exprimées dans cette enquête portent en définitive sur la question de la responsabilité : la médecine personnalisée ne va-t-elle pas de pair avec une

---

<sup>1</sup> Voir aussi par ex. Feldman, 2011 : « survey data suggest that a significant number of people fear that they will suffer from genetic discrimination if they allow their genetic material to be sampled and analyzed. »

responsabilisation accrue des individus, sommés d'adopter le bon style de vie, et ceci bien au-delà de leur capacité sociale et financière à assumer effectivement ces nouvelles responsabilités à l'égard de leur propre santé ? Cette surresponsabilisation de l'individu à l'égard de son état de santé peut au demeurant faire craindre que la maladie et sa prise en charge seront de moins en moins considérées comme l'affaire de la collectivité dans son ensemble (Rose, 2013).

L'inquiétude au sujet des moyens financiers, révélée par cette enquête de 2007, introduit à une question épineuse de la médecine personnalisée, qui là encore semble mettre en tension les progrès de la médecine moléculaire et les évaluations subjectives des priorités en matière de santé publique. Cette question est celle de l'allocation des ressources des politiques de santé, véritable caisse de résonance des conflits de valeurs qui s'expriment au sujet de la médecine personnalisée (Fleck, 2012). En effet, les thérapies ciblant des altérations moléculaires spécifiques ont un coût très élevé (par exemple, environ 70000 \$ par patiente et par an pour l'Herceptin aux États-Unis). Or, le bénéfice aux patient(e)s de ces traitements, en termes de taux de survie, n'est souvent pas probant : quelques semaines ou quelques mois tout au plus, au-delà desquels apparaissent des résistances aux traitements. Il y a certes des réussites stupéfiantes, comme le Gleevec qui cible une protéine mutée impliquée dans les leucémies myéloïdes chroniques : cette forme de leucémie, à très forte mortalité jusqu'à la fin des années 1990, est aujourd'hui bien soignée. Toutefois, dans l'ensemble, les thérapies ciblées ne conduisent généralement pas à des améliorations aussi spectaculaires de la survie. Dans ces conditions est-il éthiquement et politiquement légitime, demande le philosophe Leonard Fleck, d'affecter des sommes aussi considérables à la médecine personnalisée, au détriment d'autres volets de la politique de santé publique ? Les systèmes de santé pourront-ils supporter le coût de cette médecine, dès lors que le traitement ciblé des maladies multifactorielles passe le plus souvent par l'administration non pas d'une molécule mais de cocktails de molécules (ce qui bien sûr alourdit d'autant le coût de ces traitements), et qu'en outre le périmètre de prescription de ces différentes thérapies peut toujours s'élargir au-delà des pathologies pour lesquelles elles ont été initialement validées ? Ainsi, une recherche récente (Ithimakin et al. 2013) tend à montrer que l'Herceptin pourrait être efficace dans *tous* les cancers du sein, et non seulement dans les cancers du sein métastatiques surexprimant HER2. On imagine le surcoût qui résulterait d'un enregistrement par les autorités de régulation de cet élargissement du périmètre d'administration de l'Herceptin...

La médecine personnalisée semble par conséquent renvoyer à deux concepts antinomiques de la « personne », le personnel-moléculaire qui sous-tend la course en avant

vers davantage de diagnostics de précision et de thérapies ciblées, et le personnel-subjectif qui revendique l'évaluation de cette médecine moléculaire au regard de valeurs comme la prise en compte de la subjectivité des patients, des inégalités sociales dans l'accès aux soins ou encore du critère de justice dans l'allocation des ressources. Deux registres nettement séparés donc, que les politiques de santé peuvent tout au plus juxtaposer en proposant des dispositifs *ad hoc* ajoutés, de l'extérieur, à la médecine *evidence-based* – il en va ainsi par exemple des soins de support en cancérologie (La Ligue contre le cancer, 2009), « à côté » des traitements médicaux proprement dits, consistant à répondre aux problématiques de patients confrontés à des difficultés sociales et psychologiques (comment réapprendre à se nourrir après un traitement anticancéreux très lourd ; comment retrouver l'envie de prendre soin de soi etc.).

Il n'est bien sûr pas question ici de contester le bien-fondé de ces soins de support, ou d'autres types de dispositifs d'aide aux personnes qui doivent retourner à la vie « normale » après les traitements. Toutefois, à s'en tenir à cette dualité de registres, la médecine personnalisée se réduit finalement à deux régimes d'attente qui ne s'articulent pas vraiment : d'un côté, attente d'une médecine moléculaire multipliant les miracles du type Gleevec ; de l'autre côté, attente d'une médecine qui ne traite pas les patients comme des « amas de chiffres », pour reprendre la formule de Fagot-Largeault. En somme, la médecine personnalisée ne ferait que retrouver la vieille problématique de la médecine comme science et de la médecine comme art, dont le défaut d'articulation avait déjà été pointé par Canguilhem dans son essai sur le normal et le pathologique de 1943 (Canguilhem, 1966). Rien de nouveau sous le soleil, aucun renouvellement des problèmes. Le terme « médecine personnalisée » ne serait qu'un slogan à la mode destiné à fédérer tous les acteurs de la santé aujourd'hui, chercheurs, cliniciens, associations de patients, industriels, autorité de régulation, sur la base d'un mot-valise laissant finalement inchangée la distorsion entre une médecine indifférente aux normativités des sujets et des sujets désirant une médecine qui les traite comme tels. Malentendu total entre les acteurs donc.

### La visée « d'actionnabilité » et ses limites

Il est cependant possible de proposer une autre lecture de la médecine moléculaire personnalisée, d'y voir autre chose qu'un grand programme mobilisateur fonctionnant à la promesse. La médecine personnalisée est indéniablement, il n'y a pas lieu de le nier, un tel programme multi-acteurs et proactif, survendant la promesse de ce que les acteurs eux-mêmes appellent « l'actionnabilité » (Nelson, Keating, Cambrosio, 2013) illimitée du biologique en



vue d'éradiquer les maladies – ce qui est censé lui assurer des financements conséquents. Toutefois, une analyse du mode d'existence des objets-phares de cette médecine, les biomarqueurs, indique que ceux-ci sont constitutivement ambivalents : cibles actionnables pour une médecine moléculaire traitant le corps comme une pure matière de technique, aux antipodes de la pratique médicale comme soin à la personne, ils apparaissent aussi comme des manifestations du caractère intotalisable des processus biochimiques du vivant, y compris dans la pathologie, faisant échec précisément à cette visée « d'actionnabilité » illimitée.

Selon la définition (consensuelle) qu'en ont donné les *National Institutes of Health* américains en 1998, un biomarqueur est une « caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments ». Il existe plusieurs classes de biomarqueurs, utilisés en recherche pour l'identification de molécules candidates susceptibles de devenir de nouveaux médicaments, dans le design des essais cliniques randomisés pour stratifier les cohortes de patients, dans le diagnostic, le pronostic ou le suivi thérapeutique, mais aussi afin d'aider à la décision en matière de prescriptions médicamenteuses. Un biomarqueur peut être un fragment d'ADN délété ou amplifié, une translocation chromosomique voire le polymorphisme d'un seul nucléotide, il peut également s'agir d'une protéine mutée ou surexprimée présente à la surface de certaines cellules, ou à l'intérieur des cellules, ou dans le sang. Il peut aussi s'agir d'un métabolite.

Le biomarqueur est par conséquent une entité moléculaire d'intérêt, donnant prise à l'intervention technique c'est-à-dire à « l'actionnabilité ». Une protéine mutée le long d'une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la division de la cellule, peut être ciblée ou « actionnée » par une molécule capable d'inhiber son activité. Il en va ainsi des inhibiteurs de tyrosine kinase, considérés depuis les années 1980 comme très prometteurs en cancérologie, qui bloquent l'activité kinase de protéines activant des voies de signalisation. Une autre classe de molécules anticancéreuses, les anticorps monoclonaux, ciblent quant à elles les domaines extracellulaires de récepteurs présents à la surface des cellules (Herceptin est ainsi un anticorps monoclonal qui bloque la fixation d'un facteur de croissance sur son récepteur spécifique, HER2). Dans tous les cas, il s'agit donc d'empêcher l'activation de protéines. Or, l'efficacité de ces thérapies ciblées est le plus souvent probabiliste. Deux patients chez qui la même cible « actionnable » est détectée répondront différemment aux molécules d'intérêt. En outre, le plus souvent des résistances aux traitements apparaissent après quelques semaines ou quelques mois. Une tumeur cancéreuse est ainsi un véritable organisme adaptatif, hautement résilient, capable « d'inventer » des stratégies pour contrer les

traitements et les rendre inefficaces. Dans les deux cas, la médecine des biomarqueurs est une médecine qui n'en finit pas de chercher de nouvelles cibles. Un anticorps monoclonal ou un inhibiteur de tyrosine kinase peuvent empêcher l'activation d'une voie de signalisation dérégulée par une mutation du récepteur du facteur de croissance épidermal (ou EGFR, il s'agit d'une protéine transmembranaire), toutefois une mutation sur un autre gène, le gène KRAS, peut maintenir dans un état constamment activé la protéine RAS située en aval sur la même voie de signalisation : celle-ci reste donc activée malgré l'administration des thérapies anti-EGFR. L'état d'une autre protéine, PTEN, doit aussi être pris en considération, et ainsi de suite. On n'en finit donc pas de suivre les biomarqueurs le long d'une chaîne ouverte, d'un système de renvoi indéfini de molécule à molécule, expliquant que « l'actionnabilité » d'une cible conduit toujours à un résultat probabiliste, fonction de l'état d'un nombre indéfini d'autres molécules.

De cette analyse du mode d'existence des biomarqueurs découlent deux constats.

Premièrement, les différences dans les modes d'existence et dans les usages des biomarqueurs cristallisent des différences connexes dans le concept de « personnalisation » en médecine moléculaire. Cette polysémie est par exemple fonction du type de biomarqueur envisagé (la « personnalisation » en médecine moléculaire ne revêt pas la même signification suivant que l'on s'occupe de biomarqueurs génétiques ou de biomarqueurs protéiques sanguins par exemple (Gion & al., 2012)), elle est aussi fonction de la stratégie retenue pour le design des essais cliniques randomisés (l'approche peut se faire soit en termes de stratification, c'est-à-dire d'identification d'un biomarqueur permettant de sélectionner les bons candidats pour l'essai en excluant les autres, soit en termes d'analyse étendue du génome tumoral des patient-e-s en vue d'identifier chez chacun-e des variants d'intérêt thérapeutique (Chadwick, 2014<sup>2</sup>)). En d'autres termes, à l'intérieur même des cadres épistémologiques et technologiques de la médecine personnalisée fondée sur les biomarqueurs, se déploient des conceptions concurrentes de la « personnalisation ».

Deuxièmement, ce caractère intotalisable des processus moléculaires de la vie, qui réintroduit l'idée d'une sorte de résistance ou de récalcitance du vivant, fait apparaître le corps à l'échelle moléculaire non pas comme un pur corps-objet passivement livré aux technosciences, mais comme un corps qui déjà à cette échelle infra-subjective et même infra-vitale, oppose sa normativité propre aux technosciences biomédicales. En contexte de biologie postgénomique, le corps « molécularisé » a changé de signification depuis les années 1990 et l'achèvement du programme génome humain : au corps « généticisé » dont parlait Rabinow à

---

<sup>2</sup> Voir aussi la conduite de l'essai SAFIR (1 et 2) à l'Institut Gustave Roussy, in André & alii, 2011.

l'époque (Rabinow, 1996), défini par la possession de certains variants génétiques constitutionnels pouvant déboucher sur de nouvelles constructions identitaires (ce que Rabinow a appelé « biosocialité »), s'est substitué un corps postgénétique conçu comme un corps plongé dans un chaos moléculaire mondialisé (Braun, 2007). Les régulations très complexes de l'expression génique (ce que l'on appelle l'épigénétique), le protéome, le métabolome sont des réseaux moléculaires fortement dépendants de « l'environnement », lequel est indissociablement biologique et social chez l'homme. Notre profil moléculaire nous singularise très fortement, or il se modifie tout au long de notre vie en lien avec les expositions de toutes sortes auxquelles nous sommes confrontés – exposition notamment aux pollutions diverses et variées. Nous sommes par conséquent plongés dans un environnement moléculaire complexe, ouvert, qui rend très difficilement discernable ce qui relève du soi et du non-soi (Carosella, Pradeu, 2010) - l'immunologie a même été amenée à se déprendre du caractère trop tranché de cette distinction -, du biologique et du social. La postgénomique vient ainsi appuyer la critique adressée par plusieurs biologistes (Lewontin 2003, Atlan 2011) au concept de « facteur de risque », suggérant que l'on pourrait établir une ligne de démarcation nette entre les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux, les facteurs psychosociaux etc. Le long des chaînes de renvoi de biomarqueur à biomarqueur, qu'est-ce qui compte exactement pour environnement ? Où passe la frontière entre ce qui compte dans le processus pathologique et ce qui ne compte pas ? Les processus biochimiques dont notre corps est le siège, y compris dans la pathologie, ne sont pas des circuits fermés mais ouverts, conduisant à situer les biomarqueurs dans des chaînes indéfinies de renvois, de réaction biochimique à réaction biochimique, de telle façon que ce corps postgénétique apparaît comme un *continuum* moléculaire depuis les expositions qui nous affectent en permanence jusqu'aux cascades de signaux qui activent les fonctions biologiques de la cellule. Il reste bien sûr possible de chercher à ressaisir ce *continuum* moléculaire indéfiniment ouvert dans le cadre de la médecine objectiviste, dominée par la visée de « l'actionnabilité » illimitée du biologique – c'est par exemple ce qui sous-tend certaines recherches relevant de « l'exposomique », visant à traduire ce tout de l'exposition dans un système de référence moléculo-mécaniste (Morange, 2012). Toutefois, les outils de diagnostic et d'analyse très haut débit donnent aujourd'hui accès à ce corps moléculaire intotalisable et indéfiniment ouvert dans l'espace et le temps : dans l'espace puisque nous ne pouvons pas faire un décompte définitif des processus qui nous affectent, et de leurs répercussions dans les processus biochimiques dont notre corps est le siège ; dans le temps puisque le plus souvent, nous ne pouvons pas identifier un point origine, un événement premier menant causalement

aux maladies multifactorielles comme les cancers ou Alzheimer. A rebours de la promesse « d'actionnabilité » illimitée du biologique, la médecine des biomarqueurs peut ainsi conduire à thématiser cette dimension d'intotalisabilité de notre profil moléculaire, dans l'espace et dans le temps, et *in fine* introduit à un questionnement de portée sociale et politique : si les conditions d'existence que me fait ma société se répercutent dans mon profil moléculaire, et si je dispose désormais des outils d'analyse moléculaire donnant accès à la réalité biochimique de ces répercussions, alors les connaissances auxquelles conduisent ces outils peuvent être les points d'appui d'une critique de cette société qui m'expose à ses polluants, au stress généré par les modes d'organisation du travail et de la vie collective auxquels elle me soumet etc.

Ressaisi sous le concept de « l'actionnabilité », le biomarqueur moléculaire est donc le concept-clé d'un grand programme effectivement saturé de promesses ; considéré comme voie d'accès à des processus intotalisables, à ce *continuum* biosocial, à cette répercussion de mes conditions d'existence historico-sociales dans mon profil moléculaire qui définissent le corps molécularisé postgénétique au sens de Braun, le biomarqueur apparaît plutôt comme un concept régulateur, introduisant au questionnement critique de ce qu'il faut bien considérer comme une nouvelle utopie de « l'actionnabilité » illimitée du biologique en vue de la Santé parfaite (Sfez 1995).

### Conclusion

L'on pouvait penser que le seul concept valable de médecine personnalisée était celui de médecine de la personne, de médecine centrée sur la subjectivité concrète des patients, priorisant la relation de soin sur les acquis des technosciences biomédicales. Or il apparaît désormais que ce clivage de *Personalized Medicine* (au sens de médecine moléculaire) et *Personalized Care* ne résume pas à elle seule la polysémie du concept de personne dans la médecine personnalisée. Cette polysémie passe aussi à l'intérieur de la médecine moléculaire elle-même, en mettant en tension des valeurs concurrentes attachées au concept de personnalisation : d'un côté la visée de « l'actionnabilité » illimitée du biologique, qui accentue le divorce entre une médecine technoscientifique objectiviste, consolidant son cadre de référence moléculo-mécaniste, et un art médical fondé sur le colloque du médecin et du patient pris comme un tout ; d'un autre côté une médecine moléculaire fondée sur une compréhension renouvelée du corps molécularisé, ouvrant précisément sur une critique de cette promesse « d'actionnabilité » illimitée.

Canguilhem avait clairement indiqué l'enjeu politique d'une réflexion sur l'épistémologie de la biomédecine de son temps : dans le télescopage entre le point de vue objectif de la médecine technoscientifique et le point de vue de la normativité vitale et des valeurs existentielles du patient, s'ouvre l'espace d'une critique possible des normes sociales du moment, et de la façon dont une société en vient à pousser certains de ses membres à se contenter d'une vie que Canguilhem qualifie lui-même de « médiocre » (Canguilhem, 1966, 73). Si l'articulation toujours problématique entre le biologique, l'existence humaine et les normes sociales ne peut sans doute plus être formulée aujourd'hui dans les termes de Canguilhem, comme cela a été souligné par plusieurs commentateurs (Morange 2008), il n'en demeure pas moins que Canguilhem nous lègue ce problème épineux : dans quelle mesure la médecine peut-elle continuer d'être le cadre à l'intérieur duquel les individus peuvent questionner les normes de leur société, et les conditions de vie que celle-ci leur fait ? Tel est sans doute le défi majeur de la médecine personnalisée. Au-delà de l'opposition classique entre une médecine scientifique impersonnelle et un art médical conçu comme un art du soin attentif aux subjectivités, la médecine des biomarqueurs peut ainsi contribuer à renouveler l'approche des maladies comme questions éthiques et politiques.

## Bibliographie

Accenture, *The Pursuit of High Performance through Research and Development. Understanding Pharmaceutical Research and Development Cost Drivers*, 2007. [www.accenture.com/Microsites/rdtransformation/Documents/PDFs/Accenture\\_In\\_Pursuit\\_of\\_High\\_Performance.pdf](http://www.accenture.com/Microsites/rdtransformation/Documents/PDFs/Accenture_In_Pursuit_of_High_Performance.pdf) (consultation 25.04.2015).

AFSSAPS, *Etude EMIR, Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque*, 2007. [www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf) (consultation 25.04.2015).

André Fabrice et al., « Biology-Driven Phase II Trial : What is the Optimal Model for Molecular Selection ? », *Journal of Clinical Oncology*, 2011, Vol. 29, N°10, p. 1236-1238.

Atlan Henri, *Le Vivant post-génomique, ou qu'est-ce que l'auto-organisation*, Paris, Odile Jacob, 2011.

Braun Bruce, « Biopolitics and the Molecularization of Life », *Cultural Geographies*, 2007, 14, p. 6-28.

Canguilhem Georges, *Le Normal et le pathologique*, Paris, PUF, 1966 (2<sup>e</sup> éd.).

Carosella Edgardo, Pradeu Thomas, *L'Identité, la part de l'autre. Immunologie et philosophie*, Paris, Odile Jacob, 2010.

Chadwick Ruth, « The Ethics of Personalized Medicine : A Philosopher's Perspective », *Personalized Medicine*, 2014, 11(1), p. 5-6.

Cornetta Kenneth, Brown Candy Gunther, « Balancing Personalized Medicine and Personalized Care », *Academic Medicine*, 2013, Vol.88, N°3, p. 309-313.

Delpech Marc, « L'identification des biomarqueurs », *Revue du Rhumatisme*, 2011, 78, p. 161-164.

Feldman Eric, « The Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) : Public Policy and Medical Practice in the Age of Personalized Medicine », *J. Gen. Inter. Med.*, 2011, 27(6), p. 743-746.

Fleck Leonard, « Pharmacogenomics and Personalized Medicine : Wicked Problems, Ragged Edges and Ethical Precipices », *New Biotechnol.*, 2012, 29(6), p. 757-768.

Gion Massimo, « Guida all'uso clinico dei biomarcatori in oncologia : la prospettive », *Biochimica clinica*, 2012, Vol. 36, N°1, p. 40-45.

Gray Stacy et al., « Attitudes of Patients With Cancer About Personalized Medicine and Somatic Genetic Testing », *Journal of Oncology Practice*, 2012, Vol. 8, N°6, p. 329-335.

Hedgecoe Adam, *The Politics of Personalized Medicine : Pharmacogenetics in the Clinic*, Cambridge, Cambridge University Press, 2005.

Ithimakin Suthinee et al., « HER2 Drives Luminal Breast Cancer Stem Cells in the Absence of HER2 Amplification: Implication for Efficacy of Adjuvant Trastuzumab », *Cancer Research*, 2013, 73(5), p. 1-11.

La Ligue contre le cancer, *Les soins de support. Pour mieux vivre les effets du cancer*, 2009. [www.ligue-cancer.net/shared/brochures/soins-de-support-2009-08.pdf](http://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/soins-de-support-2009-08.pdf) (consultation 25.04.2015).

Le Roux Ronan, « Omic Wars for Cancer Biomarkers. Instruments and Commitments in Molecular Diagnostics », *Science & Technology Studies*, (à paraître).

Lewontin Richard, *La Triple hélice. Les gènes, l'organisme, l'environnement*, Paris, Seuil, 2003 [1998, 2000].

Mino Jean Christophe, « Cure et care, indissociablement », in Marin C., Worms F. (dir.), *A quel soin se fier ? Conversations avec Winnicott*, Paris, PUF, 2015, p. 71-79.

Morange Michel, « Retour sur le normal et le pathologique », in Fagot-Largeault A., Debru C., Morange M. (éd.), *Philosophie et médecine. En hommage à Georges Canguilhem*, Paris, Vrin, 2008, p.155-169

Morange Michel, *Les Secrets du vivant. Contre la pensée unique en biologie*, Paris, La Découverte, 2012 [2005].

Nelson Nicole, Keating Peter, Cambrosio Alberto, « On Being "Actionable" : Clinical Sequencing and the Emerging Contours of a Regime of Genomic Medicine in Oncology », *New Genetics and Society*, 2013, Vol.32, N°4, p. 405-428.

OPECST (Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Technologiques), *Les enjeux scientifiques, technologiques et éthiques de la médecine personnalisée*, février 2013.

Pepe Margaret Sullivan et al., « Limitations of the Odds Ratio in Gauging the Performance of a Diagnostic, Prognostic, or Screening Marker », *American Journal of Epidemiology*, 2004, Vol. 159, N°9, p. 882-890.

Proffitt Ann, « Profiles in Personal Cancer Therapy », *Bio.It World*, 2010. [www.bio-itworld.com/BioIT\\_Article.aspx?id=97660](http://www.bio-itworld.com/BioIT_Article.aspx?id=97660) (consultation 25.04.2015).

Rabinow Paul, « Artificiality and Enlightenment : From Sociobiology to Biosociality », in *Essays on the Anthropology of Reason*, Princeton, Princeton University Press, 1996.

Reiser Stanley Joel, *Medicine and the Reign of Technology*, Cambridge, Cambridge University Press, 1978.

Rose Nikolas, « Personalized Medicine : Promises, Problems and Perils of a New Paradigm for Healthcare », *Procedia. Social and Behavioral Sciences*, 2013, Vol.77, p. 341-352.

Sfez Lucien, *La Santé parfaite. Critique d'une nouvelle utopie*, Paris, Seuil, 1995.