

Xavier Guchet

MÉDECINE PER- SONNALISÉE VER- SUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTER- NATIVE



Xavier Guchet

MÉDECINE PERSONNALISÉE VERSUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTERNATIVE

Sommaire



- 1 – Introduction
- 2 – Médecine personnalisée : une expression à bannir ?
- 3 – Au-delà des divergences, les mêmes visées holistiques
- 4 – Une même conception « neutraliste » de la technique
- 5 – La triple confusion conceptuelle de la médecine personnalisée
- 6 – Les processus axiologiquement orientés de l'individuation biopsychosociale humaine
- 7 – Conclusion

La médecine personnalisée est devenue le nouvel horizon des politiques de santé à l'échelle internationale. Pourtant, un certain flou règne au sujet de sa définition, de son périmètre et de ses concepts directeurs, ce qui a été et reste source de malentendus. En quoi la biomédecine actuelle peut-elle valablement se dire « personnalisée », alors qu'elle consiste avant tout à adapter ses diagnostics et ses thérapies au profil moléculaire des patients, grâce notamment aux nouvelles technologies d'acquisition et de traitement des données massives (en particulier les données de séquences génétiques) ? À la médecine personnalisée en son acception moléculaire, pour laquelle des expressions alternatives jugées plus consensuelles s'imposent de plus en plus (médecine individualisée, médecine de précision), s'oppose ainsi la médecine centrée sur la personne qui revendique une approche holistique du patient. Cette opposition revient en définitive à rappeler que la médecine doit certes améliorer ses outils de diagnostic et d'intervention thérapeutique, mais qu'elle a aussi et surtout affaire à des personnes qui ne peuvent pas être considérées simplement comme des corps-objets.

Cet article entend démontrer qu'une telle dualité de perspectives – médecine personnalisée ou plutôt individualisée et de précision versus médecine de la personne –, loin de clarifier la situation, introduit davantage de difficultés qu'elle n'en résout. Elle laisse en effet inanalysé un ensemble de présupposés et de confusions conceptuelles qui empêchent de clarifier les valeurs directrices et les finalités de la biomédecine à l'ère dite postgénomique. L'article propose ainsi de dégager et d'examiner ces présupposés et ces confusions.

Personalized medicine has recently become the new horizon of healthcare policies worldwide, but it has also given rise to misunderstandings and conflicting debates due to the lack of clear definitions and appropriate framing. Personalized medicine is mainly defined as the tailoring of diagnosis and therapies to the genetic profile of each patient, both enhanced by considerable improvements of technologies for acquiring and processing large amounts of data. Is personalized medicine the right term however, considering that it focuses on signaling pathways at the molecular level, where undoubtedly persons as such cannot be found? The rival expression « person-centered medicine » has been coined to avoid any ambiguity: on the one hand, molecular biomedicine improved by high-throughput molecular technologies is more legitimately labelled « individualized » or « precision » medicine, while on the other hand « person-centered medicine » is considered the only authentic personalized medicine insofar as it focuses on the patient as a whole. Far from overcoming the misunderstandings and conflicting views at stake in current debates on future medicine however, this divide between personalized and person-centered medicine gives rise to new difficulties and proves to be misleading. Conceptual confusions remain underinvestigated and undermine current attempts to clarify core issues of biomedical research and biomedicine today. This paper intends to highlight these confusions.

Mots clés: Biomarqueur, biosocial, environnement, exposome, milieu, normativité vitale, technique, valeur

Key-words: Biomarker, biosocial, environment, exposome, milieu, vital normativity, technology, value

1 – Introduction

Alors même que la médecine dite « personnalisée » est devenue le nouvel horizon programmatique des politiques de santé à l'échelle internationale, un certain flou règne au sujet de sa définition, de son périmètre et de ses concepts directeurs. Dans son acception dominante bien que restrictive, elle désigne la possibilité, grâce aux nouvelles technologies haut débit du séquençage des nucléotides, de l'analyse des biomolécules et de la bioinformatique, d'adapter finement les diagnostics et les thérapies au profil moléculaire (surtout génétique) des patient(e)s. Toutefois, loin d'afficher des buts clairs et univoques, les discours qui promeuvent cette conception moléculaire, voire génomique, de la médecine personnalisée, dissimulent mal les divergences d'interprétations et les conflits de valeurs entre les acteurs concernés – autorités de santé, médecins, associations de patients, industriels. Paradoxalement, tandis que la personnalisation des

diagnostics et des thérapies apparaît comme une dimension constitutive de toute pratique médicale (la médecine n'est-elle pas depuis toujours, par essence, « personnalisée » ?), la promotion depuis quinze ans de la médecine personnalisée à base moléculaire a singulièrement brouillé la situation, et a rendu incertaine la compréhension même de ce qu'est la « personnalisation » en médecine. En effet, parce qu'elle est étroitement dépendante de technologies pour l'acquisition massive de données moléculaires, de modèles statistiques et bioinformatiques pour interpréter ces données, la médecine personnalisée en son acception actuelle paraît confirmer le diagnostic du philosophe Lucien Sève : « le personnel a pour support de l'impersonnel » (Sève 2006, p. 117) – ce qui a fait naître de profonds malentendus, en particulier chez les patients. Interrogée en 2013 par l'Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST) dans le cadre d'un audit sur la médecine personnalisée, la

philosophe Anne Fagot-Largeaut explique ainsi sans ambiguïté : « alors que le patient s'attend à une relation de proximité avec son médecin, un sentiment de frustration est à craindre. Il peut être renforcé par l'exigence de numérisation de tous les paramètres individuels, si bien que le patient a l'impression qu'on ne considère plus en lui qu'un amas de chiffres... Paradoxalement, la publicité faite pour la médecine personnalisée tombe dans un contexte où l'on aspire à un contact plus personnel, voire à une empathie du médecin, qu'on ne trouve ni ne rencontre plus. [D'après le professeur A. Fagot-Largeaut], 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 ».

Une opposition tranchée a au demeurant fini par structurer les débats : entre une individualisation des diagnostics et des traitements sur la base du profil biologique moléculaire des individus (*personalized medicine*), et une approche selon laquelle la seule signification acceptable de la médecine personnalisée est d'être une « médecine de la personne » et du soin avant tout (*person-centered medicine*), point d'entente possible à ce qu'il semble.

Cet article entend discuter la médecine personnalisée sous l'angle des ambiguïtés et des malentendus qu'elle suscite. Il s'agit en particulier de montrer que l'opposition de la *personalized medicine* et de la *person-centered medicine*, qui paraît situer clairement l'enjeu du débat ainsi que le choix d'expressions alternatives pour lever ces ambiguïtés – comme médecine individualisée ou médecine de précision – ne font en réalité qu'aggraver le risque de confusion¹. Par-delà ces efforts sémantiques qui n'atteignent pas l'essentiel, il convient plutôt de se demander si ces deux perspectives sur la médecine personnalisée – la perspective moléculaire et la perspective « centrée sur le patient » – ne sont pas en réalité subrepticement complices, notamment en ceci qu'elles revendiquent toutes les deux une approche holistique du patient. À partir de là, il s'agit d'examiner les présupposés et les confusions graves qui sous-tendent cette solution commode d'une dualité de perspectives, et qui la conduisent dans une impasse. Au final, il s'agit de faire un pas de côté par rapport à cette fausse solution, et de soutenir qu'aussi paradoxal et contre-intuitif que cela puisse paraître, le vrai problème est peut-être moins dans l'incapacité de la *personalized medicine* à se référer à un sens jugé authentique de la personne – définie avant tout par sa transcendance à l'égard de tout domaine de déterminations positives (notamment le domaine des processus biologiques) – que dans son incapacité à redéfinir les relations entre la personne et, précisément, ses sous-basements biologiques. Se rassurer en réaffirmant la dualité conceptuelle, bien connue depuis Locke, de l'individu et de la

personne, n'est-ce pas en effet risquer de ne pas pouvoir porter le regard sur les relations entre les deux – entre la dimension individuelle biologique et la dimension personnelle de l'existence humaine – et sur la façon dont ces relations sont reconfigurées à l'ère de la biomédecine postgénomique fondée sur le traitement des méga-données ? En d'autres termes – telle est la thèse soutenue dans cet article – la *personalized medicine* ne pêche pas prioritairement par sa conception biaisée de la personne, mais par sa conception insuffisante de l'organisme.

Or, une analyse des manquements conceptuels de la *personalized medicine* s'impose avec d'autant plus d'urgence, que les technologies qu'elle promeut sont désormais utilisées en routine clinique, et le seront très certainement de plus en plus. Il ne s'agit plus simplement d'un horizon de promesses.

2 – Médecine personnalisée : une expression à bannir ?

C'est devenu un lieu commun de souligner le caractère à la fois pléonastique et ambigu de l'expression « médecine personnalisée ». D'une part, la médecine est par essence et traditionnellement un art personnalisé, considérant qu'aucun patient ne peut être subsumé sous des catégories générales, et que le diagnostic aussi bien que la thérapie sont fondés sur la prise en compte des caractéristiques singulières de chacun. Les médecins n'ont pas attendu les connaissances issues du *Human Genome Project* et, depuis une dizaine d'années, de la biologie des systèmes, pour savoir que leurs patients ne sont pas tous identiques face à la maladie et à la réponse thérapeutique. Une médecine « impersonnelle » est *a priori* un dévoiement et non une option. Pléonasmes donc. D'autre part, la médecine personnalisée, en sa signification aujourd'hui dominante de médecine « potentialisée » par les technologies d'acquisition et de traitement des données moléculaires², semble gagnée par un objectivisme poussé à son acmé, puisqu'elle situe son discours et ses pratiques au niveau des mécanismes moléculaires des pathologies – c'est-à-dire à un niveau où l'on ne voit pas très bien en quoi il pourrait encore être question de la personne proprement dite. Ambiguïté par conséquent.

L'expression de médecine personnalisée est au demeurant très peu utilisée dans la littérature médicale avant la toute fin des années 1990. En son acception de médecine moléculaire, elle est mentionnée pour la première fois dans un article de 1999 paru dans le *Wall Street Journal*, puis republié quelques mois plus tard dans la revue médicale *The Oncologist* (Langreth et Waldholz 1999). Un médecin canadien l'emploie tou-

1 - Cet article porte sur l'opposition prétendue de la médecine personnalisée fondées sur les technologies « -omiques », et des approches *person-centered* qui ne remettent pas en cause la validité du paradigme dit biomédical. Autrement dit, cet article ne traite pas des médecines alternatives ou en tout cas de médecines qui se situent en marge de ce paradigme – médecines chinoise, ayurvédique etc... Il s'agit pour la *person-centered medicine* d'élargir le paradigme biomédical pour le rendre plus robuste (mais comme nous le verrons avec la même logique intégrative de « facteurs »), et non de se situer dans un autre paradigme

2 - Séquenceurs ADN dits de nouvelle génération, à très haut débit ; biopuces à très haute densité et multiplexées pour la détection des biomolécules et l'étude de leur activité ; algorithmes de biostatistique et modèles bioinformatiques pour conférer une signification biologique et médicale à ces données etc.

tefois en 1971, dans un article dont le titre parle de lui-même : « *Can Personalized Medicine Survive ?* » (Gibson 1971). Ce médecin s'inquiète à l'époque de l'éviction probable, à brève échéance, du médecin qui a une relation authentiquement personnalisée avec ses patients, c'est-à-dire du médecin de famille qui connaît les histoires de vie de chacun d'entre eux, au profit d'une médecine technoscientifique et surspécialisée qui laisse peu de place à l'écoute des personnes. La médecine personnalisée est évoquée ici comme une médecine du passé, en train de disparaître. Depuis la fin des années 1990, la médecine personnalisée est plutôt associée aux idées de révolution, de changement de paradigme, de futur de la médecine, de promesse, de programme proactif destiné à la faire advenir grâce aux technologies d'acquisition et de traitement des méga-données. En moins de trente ans, le renversement de signification est donc total.

L'article de 1999 portait sur l'activité d'un consortium réunissant une dizaine d'industriels de la pharmacie, IBM, Motorola, cinq centres de recherche académiques aux États-Unis, ainsi qu'un organisme privé britannique, le *Wellcome Trust* (un acteur important du *Human Genome Project*), associés pour cartographier les principaux polymorphismes d'un seul nucléotide, ou SNPs (prononcer « snips ») – il s'agit d'une classe de variants génétiques qui revêt une grande importance au sens où certains de ces variants permettent de prédire, statistiquement, la réponse d'un patient (bonne ou mauvaise) à certaines classes de médicaments. Il convient de souligner que l'existence de corrélations entre profils génétiques et médicaments, ce que l'on appelle la pharmacogénomique, a été établie dès les années 1950 (Motulsky 1957 ; Kalow 1962). Il ne s'agit pas d'une découverte du *Human Genome Project* et de la médecine personnalisée moléculaire de la fin des années 1990. Cela étant dit, le programme de séquençage du génome humain a donné une impulsion à ces recherches de corrélations, et la cartographie d'environ un million et demi de SNPs (les plus communs) est établie au début des années 2000. « Personnaliser » la médecine signifie par conséquent avant tout classer les patients en différentes catégories, suivant qu'ils possèdent ou non telle caractéristique génétique qui les rend éligibles ou inéligibles à tel traitement. Comme on le voit, il s'agit moins de concevoir des médicaments pour chaque patient pris individuellement, que de constituer des classes de bons ou de mauvais réponders à des traitements existants ou en développement – les promoteurs de la médecine personnalisée parlent plus volontiers à ce sujet de « médecine stratifiée », et non de véritable médecine personnalisée. Celle-ci est ainsi plutôt de l'ordre d'une promesse, d'un horizon programmatique, ce qui justifie bien sûr une forme de course en avant qui draine des crédits de recherche très importants, notamment en oncologie mais pas seulement (les maladies cardio-vasculaires, les maladies neurodégénératives et le diabète, c'est-à-dire - avec les cancers - les quatre classes de pathologies chroniques à prévalence croissante dans les sociétés développées, sont les principales concernées

par la médecine personnalisée).

La médecine personnalisée, telle qu'elle s'est imposée en tout cas dans la sémantique des politiques de santé et des stratégies industrielles, semble ainsi aux antipodes d'une médecine véritablement centrée sur le patient en tant que personne. Une expression alternative à ce fait été mise en avant pour contrebalancer la conception moléculaire de la médecine personnalisée : la *person-centered medicine*. La médecine de la personne, ou médecine centrée sur la personne, par opposition à la médecine personnalisée, entend quant à elle remettre effectivement le patient au cœur des systèmes de soins, en l'invitant à exprimer ses préférences subjectives et ses valeurs dans la décision médicale. Il est important de préciser que ce concept de médecine de la personne n'est pas nouveau ; il remonte aux années 1940 et a donné lieu depuis à de nombreux travaux pour définir un nouveau paradigme médical, faisant alternative au paradigme dit biomédical, en visant l'intégration des données biologiques mais aussi des données du patient dans des modèles holistiques – citons à ce sujet l'approche *person-centered* d'E. Balint (Balint 1969), le modèle biopsychosocial de G. L. Engel (Engel 1977), ou encore le *person-centered integration diagnosis* (PID) de J. E. Mezzich (Mezzich 2010). Le PID fournit au médecin, qui est lui-même une personne, un cadre et une méthodologie destinés à lui permettre de poser un diagnostic sur la personne dans son ensemble - sur sa maladie mais aussi sur les aspects positifs de son état de santé. Le patient doit avant tout être soutenu dans ses efforts pour réaliser ses projets de vie. Du point de vue du PID, le médecin doit considérer la personne qui consulte comme un acteur essentiel de sa propre santé. Il convient de préciser qu'en aucun cas le PID ne rejette les progrès de la pharmacogénomique ; il entend cependant mieux articuler, dans un modèle épistémique plus consistant, le paradigme biomédical et tout ce qui, de la personne, ne rentre pas dans ce paradigme mais qui participe pourtant à son état de santé. La *person-centered medicine* organise en outre sa conférence internationale (la première s'est tenue en 2007) et des revues spécialisées lui sont dédiées. Elle ne se limite pas à quelques revendications généreuses sur la nécessité de « réhumaniser » la médecine, son ambition étant plutôt de proposer des modèles épistémiques et méthodologiques robustes pour intégrer tous les facteurs affectant la santé des individus.

Quant à l'expression de « médecine personnalisée », même si elle reste encore très utilisée, la tendance actuelle est plutôt de suggérer de l'abandonner et de lui préférer d'autres expressions supposées moins ambiguës, comme « médecine de précision » ou « médecine individualisée ». La situation semble ainsi clarifiée, sur la base d'une distinction conceptuelle que l'expression « médecine personnalisée » aurait eu tendance à faire oublier, et qu'il faudrait rappeler avec insistance : la distinction de l'individu et de la personne. « Médecine individualisée » semble en effet mieux convenir : l'indi-

vidu est un concept familier des biologistes, fortement lié en outre au développement des statistiques et en particulier, au XIX^e siècle, aux travaux des biométriciens pour qui les variations interindividuelles doivent être considérées dans leur positivité propre³ (c'est-à-dire qu'elles ne consistent pas seulement en écarts par rapport à une norme de référence). A contrario, la personne est historiquement un concept de la théologie, du droit, de la philosophie morale et politique et de la métaphysique, mais non un concept de la biologie et des statistiques. Employer l'expression de médecine individualisée pour parler d'une médecine qui entend adapter finement ses diagnostics et ses thérapies aux profils moléculaires, notamment génétiques, des patients, voilà qui ne devrait gêner personne et faire consensus. L'expression de médecine personnalisée pourrait alors être réservée à la *person-centered medicine*, c'est-à-dire à une médecine centrée sur la subjectivité du patient pris comme un tout, à visée holistique donc. Le partage des tâches peut être solidement établi : les nouvelles technologies du diagnostic et de l'analyse moléculaires permettent de ressaisir l'individu, y compris les aspects non strictement biologiques de l'individualité (les déterminants psychologiques, sociaux notamment) ; la personne excède quant à elle la somme des déterminants constitutifs de l'individualité, elle prescrit à la médecine un horizon éthique auquel aucune technique ne donne accès. La médecine des technologies « -omiques⁴ » renforce ses prises sur l'individualité, tandis que la *person-centered medicine* a affaire à la personne véritable, au-delà de tout risque de réification. La médecine centrée sur la personne est orientée par des valeurs éthiques. La médecine individualisée, ou de précision, désignerait quant à elle un secteur particulier de la recherche biomédicale, concerné par le développement et la mise au point de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques dont l'adaptation fine aux caractéristiques biologiques de chaque patient ferait espérer une plus grande efficacité des systèmes de santé. La clarification repose ainsi sur le rappel de la distinction des fins et des moyens, selon une conception dite instrumentaliste de la technique : le médecin s'adresse à des personnes aujourd'hui comme hier, mais sa pratique, inchangée quant à sa signification générale, deviendrait plus individualisée ou précise grâce aux nouveaux outils mis à sa disposition par les acteurs de la biomédecine. Tandis que la médecine personnalisée serait minée par une forme assez radicale de réductionnisme (comment la personne pourrait-elle se laisser ressaisir par des technologies de diagnostic et d'analyse moléculaires ? Absurde !), la séparation de la médecine individualisée ou de précision d'un côté, et de la médecine centrée sur la personne de l'autre, c'est-à-dire des moyens techniques d'un côté et des fins éthiques de l'autre, permettrait de lever toutes les ambiguïtés.

À y regarder de plus près cependant, cet effort de clarifica-

MÉDECINE PERSONNALISÉE VERSUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTERNATIVE

tion dans les buts et les moyens de la médecine actuelle, par le rappel de la distinction liminaire entre concept dont la signification est biologique - l'individu - et concept à valeur éthique - la personne - introduit le risque d'une nouvelle confusion, ce qui fait planer un doute sur la capacité de ce partage des rôles entre médecine individualisée et médecine de la personne à lever les malentendus.

3 – Au-delà des divergences, les mêmes visées holistiques

En effet, aux critiques émanant des tenants de la *person-centered medicine*, accusant en substance la *personalized medicine* de réductionnisme moléculaire voire génétique, il est possible d'objecter que celle-ci se réclame elle aussi, désormais, d'une approche holistique. Un risque de confusion porte par conséquent sur cette revendication d'holisme, de part et d'autre, et sur la pluralité des significations qui lui sont attachées.

Il est couramment admis aujourd'hui que les maladies chroniques dites multifactorielles, à forte prévalence dans les sociétés industrialisées à population vieillissante (principalement cancers, maladies cardiovasculaires, diabète, maladies neurodégénératives), ne peuvent pas s'expliquer au niveau du seul génome et des cascades de signaux intracellulaires commandés par les gènes : une place très importante doit être faite, dit-on, à « l'environnement » - un terme qui recouvre un spectre très large, un continuum de facteurs et de processus, depuis les mécanismes épigénétiques qui régulent l'expression des gènes jusqu'aux facteurs extérieurs comme l'exposition à des polluants divers dans l'eau, l'air ou la nourriture, en passant par les modifications post-traductionnelles qui changent l'activité des protéines ou la dérégulation de voies métaboliques. Après une période à forte tendance géocentrique, au début des années 2000, marquée par le privilège accordé à l'identification des polymorphismes nucléotidiques uniques et les grandes études d'associations visant à identifier des corrélations statistiquement significatives entre profils génétiques et phénotypes pathologiques (les *genome-wide association studies*, ou GWAS), les discours sur la médecine personnalisée sont désormais dominés par la conviction qu'il est nécessaire de développer des approches systémiques, et d'intégrer des données très hétérogènes et multi-échelles. Même si les technologies du séquençage des nucléotides ont vu leurs performances s'accroître considérablement ces dix dernières années – ce qui explique en bonne partie l'intérêt que continuent de présenter les études pangénomiques –, aux GWAS s'ajoutent désormais d'autres études de type « -WAS » de plus en plus nombreuses, portant sur

3 - « Dans une interprétation populationniste plutôt que typologique des statistiques, ce qui importe c'est la dispersion autour de la moyenne et non la moyenne comme résumé du tout. L'écart n'est pas un écart contingent par rapport à une moyenne ou norme typique. Il est la variabilité qu'il faut étudier » (Giroux 2006, p. 249)

4 - L'expression « -omiques » désigne l'ensemble des approches qui visent à établir des corrélations entre certaines caractéristiques phénotypiques, comme la survenue de pathologie ou encore la capacité de bien ou de mal répondre à des médicaments, et des caractéristiques biologiques mesurables. Un préfixe est rattaché au suffixe « -omique », par ex. gén-omique, transcript-omique, proté-omique etc., pour indiquer le niveau biologique où les données sont acquises : la séquence d'ADN, les transcrits ARN, les protéines, etc.

les différents niveaux de complexité du vivant. En particulier, l'intégration des facteurs environnementaux dans des modèles d'interactions moléculaires complexes passe désormais par le développement des *exposome-wide association studies* (les EWAS). Le terme d'exposome a été proposé en 2005 par l'épidémiologiste moléculaire et directeur de l'*International Agency for Research in Cancer* à Lyon, Christopher Paul Wild (Wild 2005), qui défendait à l'époque (et défend toujours) la nécessité d'un rééquilibrage de la recherche en cancérologie – laquelle selon lui accordait alors un privilège quasi-exclusif aux gènes – en direction de ces fameux facteurs environnementaux. Le constat est le suivant (et il est encore celui de Rappaport et al. en 2010) : tandis que l'étude des facteurs de risques génétiques des maladies a bénéficié d'avancées très significatives dans le domaine du séquençage des génomes et des puces de génotypage, l'épidémiologie moléculaire doit à son tour développer de nouveaux outils performants pour quantifier l'exposition environnementale. Le diagnostic de Dean P. Jones va dans le même sens : dans le contexte du *Human Genome Project* et dans les années qui ont suivi la publication de la première séquence du génome humain, en 2003, des efforts considérables ont été fait pour améliorer les technologies de séquençage et d'assemblage des fragments de séquences, afin de corriger les nombreuses erreurs que contenait initialement ce génome de référence. En revanche, les technologies pour l'analyse des petites molécules sont restées en souffrance – une carence que le développement des outils de la protéomique (notamment les spectromètres de masse à très haute résolution) doit permettre de surmonter (Jones 2016).

Pour Wild, l'exposomique vient s'ajouter aux « -omiques » existantes et peut en tirer profit – la génomique bien sûr, mais aussi la transcriptomique, la protéomique ou encore la métabolomique. Dans un papier plus récent (Wild 2012), Wild précise ce que recouvre le concept d'exposome : tout ce qui est non génétique. Il distingue trois niveaux : interne, externe spécifique et externe général. L'exposome comprend des processus internes, comme le métabolisme, la morphologie, la flore intestinale, l'activité physique, le vieillissement, etc. ; il comprend aussi des expositions externes spécifiques – expositions aux radiations, à des agents infectieux, à des polluants chimiques. Ces facteurs externes spécifiques incluent aussi le style de vie (consommation d'alcool ou de tabac), les expositions en milieux professionnels, les traitements médicaux ; enfin, l'exposome comprend des expositions externes générales, au titre des influences psychologiques, sociales et économiques qui s'exercent sur l'individu (capital social, éducation, stress, situation financière, environnement urbain ou rural, etc.). L'exposome se caractérise donc par son extrême hétérogénéité et aussi par son aspect dynamique ; il change constamment, ce qui pose des problèmes méthodologiques épineux : comment le mesurer ? Peut-on vraiment le quantifier en continu, durant toute la vie d'un individu, ou bien ne faut-il pas plutôt le mesurer par intervalles, aux périodes

critiques, la naissance, la puberté, etc. ? (Wild 2012 ; Rappaport et al. 2010). L'exposomique semble par conséquent, soit dissoudre le concept d'organisme dans l'idée d'un continuum d'interactions moléculaires depuis le génome jusqu'à l'environnement extérieur, soit le considérer, comme le font Rappaport et al., comme une sorte de microcosme, une traduction fidèle de l'environnement global (externe spécifique et externe général). Rappaport et al. proposent en effet une définition de l'exposome un peu différente de celle de Wild : plutôt que de dissocier l'environnement, comme le fait Wild, en interne, externe spécifique et externe général, les auteurs soulignent que les effets toxiques sont toujours médiatisés par des éléments chimiques intracorporels, qui altèrent les voies métaboliques. Il paraît ainsi raisonnable selon eux de définir « l'environnement » comme l'environnement interne d'un corps, et les « expositions » comme l'ensemble des éléments chimiques biologiquement actifs dans ce corps. Les expositions ne se limitent donc pas aux polluants dans l'air, l'eau ou la nourriture, elles incluent aussi les produits chimiques qui résultent des processus du corps (inflammation, stress oxydatif, peroxydation lipidique, infections, etc.). L'étude de l'exposome peut se concentrer sur ces éléments chimiques présents dans le corps, qui d'une manière ou d'une autre répercutent l'effet des polluants extérieurs. Il existe donc deux approches possibles de la quantification (Rappaport et al. 2010 ; Rappaport 2011) : l'approche *bottom-up*, d'une part, qui vise à mesurer tous les constituants chimiques présents dans une source extérieure de l'exposome d'un sujet donné, pour en suivre la cascade d'effets jusqu'au niveau intracellulaire ; l'approche *top-down*, d'autre part (préconisée par Rappaport et al.), qui vise à mesurer tous les constituants chimiques dans le sang d'un individu (voir aussi Rappaport et al. 2014).

Il semble par conséquent qu'une conception radicalement holiste de l'individu soit devenue le paradigme standard de la médecine personnalisée en son acception moléculaire même, ce que confirme la définition de l'exposome par le CDC américain : « The exposome can be defined as the measure of all the exposures of an individual in a lifetime and how those exposures relate to health. An individual's exposure begins before birth and includes insults from environmental and occupational sources. Understanding how exposures from our environment, diet, lifestyle, etc. interact with our own unique characteristics such as genetics, physiology, and epigenetics impact our health is how the exposome will be articulated ». Même si Wild distingue les deux finalités de la médecine personnalisée d'une part et de l'épidémiologie au service de la santé publique d'autre part, l'exposomique étant davantage tournée vers la seconde, il n'en demeure pas moins que l'étude de l'exposome doit couronner l'ensemble des « -omiques » et vise l'intégration la plus complète des méga-données qui en sont issues, avec des bénéfices escomptés dans la clinique, en vue de faire advenir la médecine personnalisée (« exposome technologies [will] provide feedback for therapeutic interven-

tions and personalized medicine», Rappaport et al. 2010). Plusieurs projets sont en cours (EXPOsOMICS ; *Human Early-Life Exposome*-HELIX ; EnviroGenomarkers), placés sous le signe de la médecine personnalisée, et consistent en bonne partie en une recherche de nouveaux biomarqueurs d'exposition au moyen des technologies « -omiques » - séquençage et puces de génotypage, mais aussi spectrométrie de masse, puces à protéines, etc. (Wild 2005, 2012 ; Rappaport et al. 2010 ; Espín-Pérez A. et al. 2014). Le projet EXPOsOMICS illustre bien la visée holistique et totalisante, à l'échelle individuelle, de ces nouvelles approches en épidémiologie : en exploitant les données d'études de court et de long termes, les méthodes et instruments existants pour mesurer l'exposition, les analyses « -omiques » sur échantillons biologiques, le projet vise à caractériser de manière exhaustive les relations entre les expositions externes et les profils moléculaires d'ensemble des individus (Vineis et al. 2016). Une question de recherche prioritaire du projet est de déterminer si l'intégration des mesures de l'exposition externe et des données « -omiques » peut renforcer le raisonnement causal, en permettant de mieux comprendre la séquence temporelle exposition-perturbation de la signalisation biologique-commencement de la maladie. Comme le soulignent Vineis et al. (2009), « intermediate biomarkers directly or indirectly represent events on the continuum between exposure and disease. Intermediate biomarkers can provide important mechanistic insight into the pathogenesis of environmental diseases ». L'individu se trouve bien ressaisi dans un continuum d'événements en cascade qu'il convient au maximum de ressaisir dans leurs détails moléculaires, combinant approches corrélationnistes (*Exposome-Wide Association Studies*, sur le modèle des GWAS) et approches mécanistiques, ce qui pose le problème épineux de savoir comment traduire en ces termes moléculaires des facteurs auxquels il est justement difficile d'assigner des corrélats moléculaires directs (comme le stress, le bruit, l'effet des champs magnétiques, Peters et al. 2012).

Un nouveau concept est venu s'ajouter récemment à l'exposome, l'environtome (Özdemir, 2015), dont la définition prétend à la même exhaustivité que l'exposome et est lui aussi explicitement mis sous le signe de la médecine personnalisée : « We define "environtome" as the entire complement of elements external to the human host, from microbiome, ambient temperature and weather conditions to government innovation policies, stock market dynamics, human values, political power and social norms that collectively shape the human host spatially and temporally ». L'on peut se demander au demeurant pourquoi ce nouveau concept, quel est son apport réel en comparaison de l'exposome – d'autant plus que les auteurs ne citent pas Wild et ne discutent pas le concept d'exposome pour s'en démarquer. Une réponse possible pourrait être que l'environtome est encore plus large que l'exposome puisqu'il inclut non seulement tous les facteurs qui concernent la sphère existentielle propre d'un individu

donné, y compris les moins « biomarqueurables » comme le stress ou le bruit, mais aussi des aspects parfaitement généraux comme une certaine politique, les dynamiques du marché etc. L'exposome est donc un concept pour ainsi dire indéfiniment extensible, il est à la limite impossible d'établir a priori le décompte exhaustif de tout ce qu'il comprend.

Contre toute attente, la balle est désormais dans le camp de la *person-centered medicine*, sommée de se justifier sur un point crucial : en quel sens son holisme se distingue-t-il de celui qui sous-tend le développement actuel de la médecine personnalisée, dans le sens de ces approches intégratives globales agrégeant des données hétérogènes ? L'opposition entre la *personalized medicine*, rabattue sur les expressions de médecine individualisée ou de médecine de précision, et la *person-centered medicine* perd en clarté. La première met l'accent sur une approche de type moléculaire, elle culmine dans l'exposomique qui ne se limite certes pas à agréger les données « -omiques », mais qui accorde néanmoins à celles-ci une importance particulière ; la seconde insiste au contraire sur la nécessité d'intégrer dans des modèles robustes toutes les dimensions du patient, le biologique bien sûr, mais aussi le psychologique et le social, les valeurs de la personne. De part et d'autre cependant, la même prétention à l'holisme. En effet, même si les tenants de l'exposomique soutiennent le caractère central des technologies moléculaires pour la compréhension des liens entre expositions et maladies, l'étude de l'exposome ne passe pas pour autant uniquement par l'intégration des données moléculaires « -omiques », elle recourt également aux méthodes et aux outils qui ont été développés pour le *Personal Exposure Monitoring*, notamment aux questionnaires sur les parcours biographiques, sur les styles de vie ; elle intègre également des données satellitaires permettant de mieux appréhender la distribution spatiale des polluants dans l'air, ou encore des données de géolocalisation via les smartphones munis d'accéléromètres, fournissant des indications sur les activités et les déplacements des personnes (Vineis et al.). En somme, la ligne de partage entre *personalized medicine* et *person-centered medicine* ne recouvre certainement pas le clivage du réductionnisme et de l'holisme, ni même celui de la médecine comme science et de la médecine comme art : la *person-centered medicine* ne se limite pas à réaffirmer la centralité du colloque du médecin et du patient ; comme la *personalized medicine*, elle milite pour une réorganisation d'ensemble des systèmes de santé, l'adoption d'un nouveau paradigme médical et de nouveaux outils diagnostics.

La *person-centered medicine* concède au demeurant, sans trop de difficultés, que les technologies « -omiques » enrichissent sans discussion possible l'arsenal des techniques d'intervention sur les corps. Elle ajoute toutefois que, contrairement à ce que laisse entendre la *personalized medicine*, il n'est pas légitime de définir la personnalisation de la médecine par cette seule dimension d'individualisation des

diagnostics et des thérapies en fonction des profils moléculaires des patients : il convient avant tout de ne pas oublier que le patient est un sujet, un être autonome et rationnel, qui doit être traité comme tel. Ce disant, la *person-centered medicine* semble mettre l'accent sur une finalité indiscutable de la médecine, que personne ne contestera – qui en effet militerait pour une médecine traitant le patient comme une chose et non comme une subjectivité ? Pourtant, à y regarder de plus près, elle est aussi en danger de perpétuer un clivage ruineux bien relevé par le philosophe et psychiatre allemand Karl Jaspers : « le malade est reconnu, de manière tout à fait impersonnelle, comme étant un être de raison autonome... Le médecin s' imagine... qu'il s'adresse à une personnalité pour ainsi dire détachée... libre face à son corps qui, malade ou sain, fonctionnerait en toute indépendance » (Jaspers 1989). Alain-Charles Masquelet relève lui aussi l'insuffisance de cette pensée dualiste, « le malade est donc réel entre... un médecin dispensateur de techniques, au point d'être assimilé à un ingénieur en maintenance, et un malade que l'on campe d'emblée comme un sujet émancipé, rationnel et autonome » (Masquelet 2011, p. 55). D'un côté donc, un corps malade qu'il faut réparer, de l'autre un sujet autonome et rationnel qui demande à être informé de ce qui se passe dans ce corps, et qui demande à être un acteur à part entière de la décision médicale. Entre le corps objectivé et la personne posée comme une sphère séparée, la médecine n'a finalement affaire qu'à deux impersonnels. La *person-centered medicine* reprochait à la *personalized medicine* une conception finalement très impersonnelle de la médecine : retournons-lui sa critique et disons maintenant qu'elle n'est pas forcément en meilleure posture.

Il convient aussi de souligner que la *person-centered medicine* fait *mutatis mutandis* face aux mêmes difficultés d'ordre épistémique et méthodologique que la médecine personnalisée à visée systémique. Comme l'explique Anne Berquin : « Le modèle biopsychosocial présente également plusieurs limites. L'élargissement des paramètres pertinents en termes de santé au domaine psychosocial pose des problèmes d'évaluation et surtout de quantification des valeurs subjectives. Le modèle biopsychosocial reste dualiste, dans la mesure où il ne fait souvent que juxtaposer – et non réellement intégrer – paramètres biologiques, psychologiques et sociaux. En témoigne le fait que ces paramètres sont encore considérés comme appartenant à des catégories distinctes. Enfin, le modèle biopsychosocial reste réductionniste, dans la mesure où le nombre de paramètres pris en considération est limité, alors que le nombre et la variété des déterminants de la santé sont virtuellement infinis » (Berquin 2010).

Nous sommes donc dans une impasse, sans doute en raison du fait que les deux positions en présence, médecine personnalisée et médecine centrée sur la personne, ne dessinent pas une véritable alternative et sont plus complices qu'il n'y paraît. Au-delà de leur opposition affichée, elles partagent

MÉDECINE PERSONNALISÉE VERSUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTERNATIVE

en effet un même présupposé touchant leur conception de la technique, ainsi qu'une triple confusion portant sur les concepts d'environnement, de milieu et de valeur.

4 – Une même conception « neutraliste » de la technique

Les deux faux ennemis – *personalized medicine* et *person-centered medicine* – ont en effet la même conception instrumentaliste de la technique, c'est-à-dire que la technique est toujours considérée comme un ordre de réalité vidée de toute référence à des valeurs, comme un ensemble de moyens au service de finalités qui ne dépendent pas de ceux-ci. Corrélativement, elles rejettent les questions de valeur dans un concept de « personne » posé comme séparé, intemporel, absolu, allant de soi et supposé clair pour tous. Ici et là, c'est le même concept de « personne » qui est mobilisé, ou plutôt, pas plus ici que là, ce concept n'est vraiment examiné : ce n'est pas du tout un concept, c'est davantage un étendard, un terme incantatoire dont la charge de valeurs semble assurée par le fait-même de le prononcer. Au concept de personne semble ainsi être attachée une dimension de sacralité, qui fait d'ailleurs bon ménage avec l'idée d'une médecine très dépendante des sciences et des techniques les plus avancées. On comprend que le philosophe italien Giovanni Boniolo (Boniolo, De Anna et Vincenti 2007), très sensible à ces relents de sacralité, de croyances religieuses dont le concept de personne est selon lui inévitablement lesté, propose purement et simplement de se passer de ce concept source de tant de confusions, pour pouvoir discuter sereinement des développements technologiques en médecine.

Le philosophe Gilbert Simondon avait au demeurant très bien vu la compatibilité de fond entre le regard de sacralité et une certaine compréhension de la technique comme application des connaissances scientifiques, vidée de toute référence à l'ordre des valeurs, à l'opposé selon lui d'un vrai regard de technicité qui saisit au contraire les valeurs, les valences propres de la réalité auquel il s'applique – regard qui ne vaut justement que par sa capacité à appréhender ces valences, et à les respecter. « Le regard de sacralité saisit dans l'être, dans l'individu par exemple, une unité indissociable et homogène, en laquelle la partie est indissociable des autres parties, comme si la totalité était inanalysable. Une telle sacralisation de l'individu humain donne naissance à la notion de personne. Le regard technique saisit au contraire la pluralité latente des différentes parties de l'être, car la préoccupation opératoire fait de l'être, même individuel, une réalité à achever... Dans les jugements de valeur portés par la technicité, il y a... référence à la supposition implicite d'une intervention segmentaire possible pour réparer, améliorer ou optimiser l'être. Un être individuel vu techniquement... est à réparer de façon locale ; il est connu comme ce qui appelle le geste répa-

rateur » (Simondon 2014). Le regard de sacralité situe toute la valeur dans le terme idéal, la personne, qui est coupée de toute référence à l'ordre des processus constructifs apportés par la technique ; la technique n'a quant à elle pas de participation à cette sphère des valeurs, ce qui en définitive l'immunise contre toute forme d'évaluation axiologique : à moins d'être un chantre de l'anti-médecine à la manière d'Ivan Illich, posture radicale qui a somme toute peu d'adeptes, on ne critique pas les technologies « -omiques » ; tout au plus peut-on contester, comme le font les tenants de la *person-centered medicine*, que l'empilement des « -omiques » suffise à lui seul à rejoindre l'ordre éthique de la personne – toutefois personne ne soutient cela non plus, pas même les thuriféraires les plus convaincus de la médecine personnalisée moléculaire et des « -omiques », qui insistent au contraire, nous l'avons vu, sur la nécessité de modèles intégratifs, capables d'agrèger des données hétérogènes (données moléculaires, mais aussi données du patient). Dialogue de sourds donc, qui se trompe de registre et qui propose de fausses solutions.

Par ailleurs, en sus du fait que la conception neutraliste de la technique se traduit par la séparation entre celle-ci et tout ce qui a trait aux valeurs, le domaine des valeurs se trouve lui-même clivé en raison d'une triple confusion conceptuelle qu'il convient d'explicitier.

5 – La triple confusion conceptuelle de la médecine personnalisée

Les définitions de l'exposome ou de l'enviromtome, qui semblaient claires et précises à première vue, confondent en effet, d'une part, le concept sociologique et historique d'environnement et le concept de milieu auquel se rapporte tout être vivant, et d'autre part, le milieu au sens mécaniste et le milieu au sens biologique du terme. Cette seconde confusion est principielle et elle commande la première. Dans un article intitulé « le vivant et son milieu » (Canguilhem 1980), Canguilhem s'est en effet employé à retracer l'origine du concept de milieu et à montrer que celui-ci a d'abord reçu une signification mécaniste dans la physique de Newton, avant d'être élaboré comme un concept authentiquement biologique au XIX^e siècle. Il n'est pas exagéré d'avancer que la perspective holistique de la médecine personnalisée, et de l'exposomique qui la couronne, relève d'une conception plutôt mécaniste du milieu : en le définissant comme un continuum de processus et de facteurs qui exercent leur influence, depuis l'environnement immédiat du génome jusqu'aux facteurs psychosociaux les plus généraux, en passant par le microbiome ou les polluants atmosphériques, les tenants de l'exposome ainsi que de l'enviromtome conçoivent l'homme comme le point de convergence de facteurs hétérogènes, supposés contribuer pour un certain pourcentage au phénotype global (des propos

du type « le génome, c'est x% du phénotype, l'environnement c'est y% » sont fréquents). Il s'agit bien d'une conception mécaniste du milieu, à rebours de celle défendue notamment par le biologiste Richard Lewontin (Lewontin 2003 [2001]) pour qui, entre les gènes et l'environnement, il faut introduire une « troisième hélice », un *tertium quid* : l'organisme conçu non pas comme un point de convergence de facteurs qui s'exercent mécaniquement, mais comme un centre d'activité qui pose des valeurs, et qui construit son milieu (notamment techniquement) en même temps qu'il se construit. Ce milieu, structuré par les valences qu'y introduit un organisme actif, devient alors, chez l'homme, environnement, et les valeurs structurantes de cet environnement peuvent entrer en conflit avec les valeurs proprement vitales du vivant humain. La distinction conceptuelle du milieu et de l'environnement est, comme on le voit, nécessaire pour bien poser cet enjeu de conflit toujours possible entre valeurs vitales et valeurs psychosociales. A contrario, sur la base d'une conception mécaniste du milieu, l'exposomique mêle les deux concepts d'environnement et de milieu, de même que l'enviromtome de Özdemir et al. qui met sur le même plan le microbiome, les normes sociales et les valeurs humaines. Quoique différente, la définition de l'exposome de Rappaport et al. (2010) conduit au même résultat : l'environnement sociologique et historique mais aussi le milieu externe, sont comme absorbés, du moins conceptuellement, dans le milieu interne, lequel ne connaît au demeurant pas ce partage entre les deux concepts de milieu. Cette double confusion n'est rendue possible en dernière analyse que par une opération préalable, consistant à définir, et l'environnement, et le milieu, à l'échelle où les technologies existantes peuvent justement les ressaisir comme continus : l'échelle des mécanismes moléculaires. Or, à cette échelle, il ne saurait en première analyse être question de normes et de valeurs, pas plus sociales que biologiques. Ainsi que le remarquait Georges Canguilhem dans son essai de 1943, le corps-objet ressaisi dans ses mécanismes moléculaires n'a aucun rapport avec les concepts normatifs du normal et du pathologique : « normal et pathologique n'ont aucun sens à l'échelle où l'objet biologique est décomposé en équilibres colloïdaux et en solutions ionisées » (Canguilhem 1966 [1943], p. 66) – nous dirions aujourd'hui décomposé en voies de signalisation intracellulaires.

En filigrane de cette double confusion qui grève le concept d'environnement cher à l'exposomique, se devine une troisième confusion, corrélative des deux précédentes, entre deux concepts de valeur : il y a d'un côté la valeur que l'on attribue à des variables, à des paramètres, et que l'on peut effectivement faire entrer dans des modèles à visée holistique. Ce type de valeur est situable dans une échelle de mesure, à des fins de quantification et de comparaison possible ; d'un autre côté, il y a la valeur qui se rapporte à une activité créatrice du vivant, la valeur vitale au sens de Canguilhem. Les critiques adressées à l'exposomique consistent d'ailleurs en bonne partie à reconnaître la nécessité d'introduire le *tertium quid*,

MÉDECINE PERSONNALISÉE VERSUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTERNATIVE

la troisième hélice dont parle Lewontin, l'activité de l'organisme, contre toute conception mécaniste des rapports entre le vivant et son milieu. Peters et al. (2012) soulignent ainsi les limites des technologies « -omiques » pour l'évaluation de l'exposition : d'une part, nous l'avons vu, il existe des facteurs d'exposition qu'il est difficile de faire correspondre à des biomarqueurs moléculaires (stress, etc.) ; d'autre part, il n'y a pas nécessairement de correspondance terme à terme entre un biomarqueur d'exposition externe et une concentration définie d'un biomarqueur interne ; enfin, les biomarqueurs associés à des expositions environnementales fournissent à la fois des indications pour une connaissance mécanistique plus poussée des cascades d'événements moléculaires impliquées, et des indications pour une meilleure compréhension des réponses physiologiques de l'organisme à ces expositions. En d'autres termes, la distinction entre les composantes externes et internes de l'exposome est difficile - voire impossible - à établir. Les changements dans l'expression génique peuvent être tout à la fois un effet de l'exposition externe se traduisant par une certaine concentration d'un biomarqueur interne, et la résultante d'une susceptibilité c'est-à-dire d'une prédisposition individuelle se traduisant par une certaine réponse de l'organisme (cf. aussi Buck Louis et Sundaram 2012). Les expositions externes qui affectent l'organisme sont indissociables d'une activité de l'organisme, ce qui invalide l'idée d'un continuum de nature mécaniste et d'un isomorphisme entre l'interne et l'externe. Peters et al. concluent que l'intérêt de l'exposomique réside dans l'étude de l'exposition des individus à des périodes critiques de la vie telles que la puberté, etc. c'est-à-dire à des périodes où l'organisme se crée de nouvelles valeurs vitales. Ainsi, loin de conduire au triomphe absolu de la conception mécaniste du milieu, l'exposomique incite plutôt à réintroduire dans les tentatives de quantifier l'exposition environnementale, l'activité qualitative, normative, de l'organisme. Miller et Jones (2014) peuvent alors proposer une définition plus large de l'exposome que celle de Wild : « the cumulative measure of environmental influences and associated biological responses throughout the lifespan, including exposures from the environment, diet, behavior, and endogenous processes ». La mesure des expositions n'est pas dissociable de l'étude des réponses biologiques.

Chez Canguilhem, les deux distinctions corrélatives du milieu au sens mécaniste et au sens biologique du terme d'une part, du milieu et de l'environnement socio-historique d'autre part, permettent de pointer l'existence toujours possible de conflits de normativités dans l'existence humaine, dont la médecine est en quelque sorte la caisse de résonance : entre la « normativité vitale », c'est-à-dire l'activité par laquelle le vivant (tout vivant) construit activement son milieu en l'organisant selon des valeurs vitales, y compris dans la maladie, et l'organisation de l'environnement social de l'homme *via* notamment la technique, il peut en effet y avoir télescopage et conflit. Pour reconnaître ces conflits de normativités possibles, il est nécessaire au préalable, toujours selon Canguilhem, de se

défaire de la conception intellectualiste de la technique qui reste la plus répandue. Cette conception stipule que la technique est tributaire des sciences, elle n'est que de la « science appliquée ». C'est au demeurant cette dépendance à l'égard des sciences qui est supposée lui assurer sa neutralité axiologique, selon le modèle linéaire bien connu : science-d'où technique-d'où applications socialement utiles. Dans ce modèle, les questions de finalités et de valeurs se posent en aval, lorsqu'il s'agit d'appliquer les connaissances scientifiques et leurs retombées techniques dans la société, et d'évaluer ces applications à l'aune d'un terme de référence transcendant : la « personne » justement. C'est finalement le concept de personne lui-même qui devient ambigu : il fait signe vers la totalisation des déterminants d'une existence individuelle dans des modèles holistiques, fournissant ainsi à la médecine personnalisée un horizon de signification jugé plus satisfaisant et pertinent que l'approche strictement géocentrique ; mais il fait signe aussi vers un ordre de signification transcendant, imposant des exigences éthiques inconditionnelles.

Cette scission entre, d'un côté, un continuum axiologiquement neutre qui englobe l'organisme et l'environnement psychosocial de l'individu (les valeurs psychosociales sont alors considérées de même nature épistémique que les valeurs prises par des variables biochimiques, et intégrables dans des modèles unifiés : nivellement et confusion donc), et, de l'autre côté, la réaffirmation d'un ordre éthique de la personne, résume bien en effet la visée de l'exposomique. Les technologies du diagnostic et de l'analyse moléculaires sont supposées intervenir dans un domaine de réalité rendu coextensif à l'ensemble de la réalité humaine, idéalement traduisible, via la recherche indéfinie de nouveaux biomarqueurs, en un continuum de mécanismes moléculaires recouvrant les niveaux interne, externe spécifique et externe général, à la fois milieu et environnement. Les questions éthiques ne se posent pas à cette échelle, mais uniquement quand il s'agit d'utiliser ces technologies, neutres en elles-mêmes, dans la pratique médicale. La personne est-elle respectée dans son autonomie ? Comment résoudre l'épineuse question de l'information au patient et *quid* du droit de ne pas savoir ? Que doit faire le médecin quand les connaissances scientifiques et les technologies disponibles lui permettent de détecter chez son patient une mutation génétique délétère, connue pour être impliquée dans des pathologies familiales (des cancers par exemple) : doit-il aussi informer les ascendants, les descendants, les collatéraux du patient ? Il s'agit d'une affaire de « bon » ou de « mauvais » usage des technologies, dont le critère d'évaluation doit être cherché dans un terme de référence transcendant : l'ordre éthique de la personne. Thèse de la neutralité axiologique de la technique et confusion de l'environnement et du milieu, avec pour corollaire l'exténuation de toute idée de « normativité vitale » : la médecine personnalisée et l'exposomique qui en constitue à certains égards l'acmé reposent sur ce socle de présupposés qui n'ont pas été questionnés comme ils le méritaient.

Le clivage entre la médecine personnalisée et la médecine de la personne, ainsi que la fausse solution qui consiste à établir un partage des tâches entre la première d'une part, rebaptisée médecine individualisée ou de précision et à laquelle échoit la posture objectiviste, et la seconde d'autre part, recueillant la posture subjectiviste et le souci de « remettre le patient au centre du système de soins », ne font en définitive qu'entériner la séparation de l'homme comme être vivant, de l'homme comme être psychosocial et de l'homme à qui des valeurs éthiques inconditionnelles sont attachées. Les valeurs vitales au sens de Canguilhem sont occultées ; les valeurs psychosociales sont rabattues sur le concept de valeur au sens de quantification d'une variable – l'homme est conçu de ce fait comme un continuum biopsychosocial (sur la base d'une confusion de l'environnement et du milieu) et accessible aux techniques d'investigation à l'échelle moléculaire (croisées avec des techniques plus classiques d'enquête par questionnaires et avec des techniques plus récentes de géolocalisation notamment) ; les valeurs éthiques attachées à la personne sont en surplomb.

Au final, si la dualité de perspectives de la *personalized medicine* et de la *person-centered medicine* ne permet pas de lever les ambiguïtés qui fragilisent le concept de médecine personnalisée, c'est qu'un présupposé très lourd et commun aux deux points de vue n'est jamais questionné : à savoir, que les processus de l'individuation biologique humaine, à l'échelle moléculaire, ne sont pas en eux-mêmes orientés par des valeurs. Ces processus sont par ailleurs pensés comme opérant identiquement en chaque homme, leur altération pathologique après coup étant seule susceptible d'une analyse critique en termes de valeurs – s'il s'agit par exemple de dénoncer les inégalités sociales de santé, et notamment le fait que l'exposition à certains polluants toxiques affecte davantage les classes défavorisées que les autres. Les technologies d'analyse moléculaire peuvent apporter leur concours à ces études motivées par une intention critique, à l'instar par exemple du projet IBISS (Incorporation Biologique et Inégalités Sociales de Santé, 2013-2016), dont l'objectif est d'étudier, à l'échelle moléculaire, comment « les expositions psychosociales précoces modifient des processus biologiques impliqués dans le développement ultérieur de pathologies, la prévalence socialement différenciée de ces expositions pouvant alors en partie expliquer les inégalités sociales de santé observées ».

Or, cette conception d'un fonds biologique commun à tous les êtres humains (une donnée de l'espèce en somme), dont l'altération dans un contexte social déterminé a un commencement repérable, traçable au moins en droit, peut être mise en discussion.

MÉDECINE PERSONNALISÉE VERSUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTERNATIVE

6 – Les processus axiologiquement orientés de l'individuation biopsychosociale humaine

Au risque de simplifier à l'excès, cette conception consiste en effet à penser en termes de bifurcations à partir d'un état originaire non altéré. Où se trouve cet état originaire d'avant toute exposition et toute altération cependant ? Les tenants de l'exposomique sont cohérents lorsqu'ils étendent leur champ d'investigation en-deçà de la naissance proprement dite, et y incluent la vie fœtale, mais où faut-il donc s'arrêter ? Où le chercheur verra-t-il un panneau indicateur portant l'inscription : ne cherche pas plus loin, ici tu trouveras la première altération due à une exposition ? Les processus biologiques, chez l'homme, ne sont-ils pas du toujours-déjà-altéré, sans commencement net et sans origine absolue ? Loin que les différences entre les cultures et les sociétés humaines s'établissent après coup seulement, sur la base d'un fonds biologique universel et inchangé, ces différences sont constitutivement biosociales (*biosocial differentiation*, Lock et Nguyen 2010). La biologie chez l'homme n'est pas le non-ou le pré-social - elle est de part en part sociale, socialement et historiquement constituée, sans qu'il soit possible de tracer une ligne de démarcation nette entre ce qui vient du biologique et ce qui vient du social.

Le bon sens incite, - il est vrai - à penser qu'en tant qu'individus vivants, à l'échelle macroscopique de nos vies conscientes, psychologiques et sociales, nous sommes en quelque sorte le « produit » de la société dans laquelle nous vivons : à cette échelle se décèlent les inégalités sociales de santé, à cette échelle se fait sentir le besoin d'une médecine centrée sur la personne. À l'échelle moléculaire en revanche, les processus seront dits purement « naturels » : il n'y a rien de social dans les voies métaboliques, et à cette échelle une médecine individualisée à tous ses droits. En somme, le partage des tâches entre *individualized medicine* et *person-centered medicine* se justifierait par la séparation principielle du biologique et du social en nous, à des échelles différentes. Il n'est pas impossible cependant, aussi paradoxalement que cela puisse paraître, de renverser la situation : les processus sociaux différenciateurs opèrent toujours déjà à l'échelle des voies métaboliques, dans les processus moléculaires. Loin que le social opère dans le macroscopique de nos vies, laissant le « biologique pur » opérer dans les détails moléculaires, c'est au contraire à l'échelle moléculaire que la société vient mordre, déjà, sur les vivants que nous sommes, et c'est à l'échelle macroscopique, celle de l'organisme, que les normes sociales peuvent entrer en conflit avec une autre source de normes, celle que nous créons du fait même que nous restons des vivants.

Dans un article récent, M. P. Kelly et al. (2015) ont précisé-mis en avant la nécessité d'une conception des proces-

sus physiopathologiques mettant sur un plan d'égalité les aspects sociaux, comportementaux et biologiques, dans des modèles causaux qui n'ont pas à proprement parler pour but d'intégrer après coup ces aspects hétérogènes, pour la simple raison qu'ils reposent sur le refus de toute distinction et de toute séparation principielles entre eux : selon Kelly et al., il n'est en effet pas de bonne méthode de commencer par faire le départ entre le biologique, le comportemental et le social, pour se poser ensuite la question de leur intégration dans des modèles explicatifs robustes. Mieux vaut commencer par assumer l'unité ontologique de processus producteurs de la réalité humaine complète, et qui ne connaît pas ce partage des « facteurs ». La préconisation des auteurs retrouve par conséquent *mutatis mutandis* celles de Balint ou d'Engel dans les années 1970 et entend renouveler aujourd'hui la discussion sur le nécessaire dépassement du modèle dit biomédical qui commence justement par séparer les « facteurs » génétiques et les « facteurs » environnementaux, et qui de surcroît accorde un privilège aux aspects biologiques selon la dichotomie du « distal » et du « proximal ». Kelly et al. s'appuient sur les avancées récentes dans le domaine de l'épigénomique, pour illustrer la nécessité de ces modèles causaux dépassant le pluralisme principal des « facteurs ». En lieu et place d'une conception de l'individu comme point de convergence entre lesdits « facteurs », pondérés selon leur contribution supposée aux processus physiopathologiques, les auteurs proposent de réactualiser le concept phénoménologique husserlien de « monde de la vie », en élargissant toutefois la définition qu'en avaient donné les phénoménologues qui le rattachaient à la sphère subjective (chez Husserl en effet, la *Lebenswelt* reste ressaisie dans la perspective de la phénoménologie de la conscience transcendante) : selon Keller et al., le « monde de la vie » s'étend aussi aux aspects matériels, biologiques, au-delà par conséquent de la sphère égologique. Cette proposition théorique très stimulante a par conséquent le grand mérite de chercher à dépasser la conception mécaniste qui sous-tend les définitions courantes de l'exposomique, en réintroduisant ce concept de « monde de la vie » qui ne se laisse pas ressaisir dans les termes d'une conjonction de « facteurs » diversement pondérés. Il manque cependant à cette proposition d'assumer clairement que le « monde de la vie », à savoir le monde concret de chaque être humain, n'échappe aux relents mécanistes de l'exposomique qu'à la condition d'être rattaché à une activité de création de valeurs – ce que le concept canguilhemien de « normativité » permet précisément de faire. En effet, à défaut de ce rattachement, les modèles causaux même les plus soucieux de soutenir l'indistinction principale du biologique et du social dans les processus producteurs de l'être humain, notamment dans la maladie, risquent de continuer à voir dans cet être un pur produit de ces processus, et non un co-créateur de sa propre réalité – ce qui ne peut au final que conforter la répartition des tâches entre, d'un côté, des modèles causaux vidés de toute référence à la sphère des valeurs, et débouchant sur des perspectives d'intervention technique nouvelles, et de l'autre

MÉDECINE PERSONNALISÉE VERSUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTERNATIVE

côté la revendication d'une politique de santé priorisant des parcours de soins « centrés sur le patient ». Le biomédical d'un côté, le sociopolitique de l'autre. Les progrès dans les connaissances et les technologies biomédicales d'un côté, la réorganisation des systèmes de soins et la recherche « translationnelle » de l'autre côté. Faute d'appréhender le « monde de la vie » sous l'angle de l'activité créatrice et axiologiquement orientée d'un organisme que Canguilhem a qualifié d'« élargi », indissociablement biologique, social, comportemental, et agrandi par ses techniques, la perspective dichotomique séparant les « facteurs » génétiques (« *nature* » comme disent certains) et environnementaux (« *nurture* », selon les mêmes, voir Miller et Jones 2014) risque de sortir indemne de la critique.

7 – Conclusion

Les débats conflictuels sur la médecine personnalisée, entre *personalized medicine* et *person-centered medicine*, ne font que raviver la dualité métaphysique du sujet coupé du monde et de la vie d'un côté, et du corps-objet, aujourd'hui « molécularisé », vidé de toute référence à la sphère des valeurs de l'autre. Le défi semble être de réaffirmer la subjectivité du patient, contre le supposé objectiviste qui sous-tend la *personalized medicine* et les technologies « -omiques ». Redisons à quel point cette focalisation sur la subjectivité manque un point essentiel, à savoir ce qu'il en est de la conception de l'organisme, le *tertium quid*, dans la médecine personnalisée. Ce face à face du corps-objet formant un continuum avec un environnement conçu de façon mécaniste, et du sujet autonome et rationnel, exclut en effet toute considération pour le vivant et sa normativité propre. À bien des égards, les concepts d'exposome et d'enviroptome portent à son acmé cet oubli du vivant.

L'introduction de ce *tertium quid*, et corrélativement la distinction claire entre l'environnement de l'homme et le milieu biologique, permet d'évaluer les valeurs de la technique et de la société dans laquelle ces valeurs se déploient, au regard des valeurs vitales. Réintroduire le vivant dans l'évaluation des technologies, ce n'est pas revenir à une posture douteuse consistant à rapporter le social au biologique, à considérer le second comme le terme de référence du premier ; c'est au contraire reconnaître que la vie humaine n'est pas celle de n'importe quel animal, que l'homme crée des valeurs qui ne sont pas dans le prolongement des valeurs vitales (le contraire donc d'une explication du social par le biologique), mais que ces valeurs sont le résultat d'une activité qui reste ancrée dans la vie. Ces valeurs ne sont donc des valeurs qu'au regard d'une vie dont elles ne sont pas le prolongement, mais qui les supportent malgré tout, et ceci dans tous les sens du terme : elle en est le support, et elle en subit les effets. Il serait alors concevable de situer l'ordre de la personne précisément

dans cet écart entre les conditions organiques et les conditions techniques de l'existence, entre les valeurs vitales et les valeurs que les techniques inscrivent dans le social – de définir la personne moins comme une réalité figée dans son essence, et moins comme le point d'aboutissement d'un processus historico-social seulement, ainsi que le suggère Lucien Sève, que comme une activité ininterrompue, et toujours précaire, de mise en compatibilité et en commensurabilité de ces deux registres de valeurs.

MÉDECINE PERSONNALISÉE VERSUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTERNATIVE

RÉFÉRENCES

- BALINT E. 1969. The Possibilities of Patient-Centered Medicine. *J. Roy. Coll. Gen. Practit.*, 17, 269-276
- BERQUIN, A. 2010. Le modèle biopsychosocial : beaucoup plus qu'un supplément d'empathie. *Rev. Med. Suisse*, 6, 1511-1513
- BONIOLO, G., DE ANNA, G. VINCENTI U. 2007. *Individuo e persona. Tre saggi su chi siamo*. Milano : RCS Libri S.p.A.
- BUCK LOUIS, G. M., SUNDARAM, R. 2012. Exposome: Time for Transformative Research, *Stat Med.*, 31(22), 2569-75 [Article](#)
- CANGUILHEM, G. 1966 [1943]. *Le Normal et le pathologique*. Paris : Puf [Livre](#)
- CANGUILHEM, G. 1980. Le vivant et son milieu. In *La Connaissance de la vie*. Paris : Vrin
- ENGEL, G. L. 1977. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science, New Series*, 196(4286), 129-136 [Article](#)
- GIBSON, W. M. 1971. Can Personalized Medicine Survive? *Canadian Family Physician*, 17(8), 29-88
- GIROUX, E. 2006. *Epidémiologie des facteurs de risque : genèse d'une nouvelle approche de la maladie*. Thèse de doctorat. Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne
- JASPERS, K. 1989. *Philosophie. Orientation dans le monde. Eclaircissement de l'existence. Métaphysique*. Paris, Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag
- JONES, D. P. 2016. Sequencing the Exposome: A Call to Action. *Toxicology Reports*, 3, 29-45 [Article](#)
- KALOW, W. 1962. *Pharmacogenetics, Heredity and the Response to Drugs*. Philadelphia: W. B. Saunders Co., West Washington Square, 5
- KELLY, M. P. et al. 2015. The Integration of Social, Behavioral and Biological Mechanisms in Models of Pathogenesis. *Perspectives in Biology and Medicine*, 57(3), 308-328 [Article](#)
- LANGRETH, R., WALDHOLZ, M. 1999. New Era of Personalized Medicine. Targeting Drugs for Each Unique Genetic Profile. *The Oncologist*, vol.4, n°5, 426-427
- LEWONTIN, R. 2003 [2001]. *La Triple hélice. Les gènes, l'organisme, l'environnement*. Paris : Éditions du Seuil
- LOCK, M., NGUYEN, V. K. 2010. *An Anthropology of Biomedicine*. John Wiley & Sons
- MASQUELET, A.-C. 2011. Le soin à l'épreuve de la cure. In DORON, C.-O. et al (dir.), *Soin et subjectivité*. Paris : Puf [Chapitre](#)
- MEZZICH, J. E. 2010. Person-centred integrative diagnosis: conceptual bases and structural model. *Can. J. Psychiatry*, 55(11), 701-708 [Article](#)
- MILLER, G.W., JONES, D.P. 2014. The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome. *Toxicol. Sci.*, 137(1), 1-2 [Article](#)
- MOTULKY, A. 1957. Drug Reactions, Enzymes and Biochemical Genetics. *JAMA*, 165, 835-837 [Article](#)
- ÖZDEMİR, V. et al. 2017. Personalized Medicine beyond genomics: Alternative Futures in Big Data – Proteomics, Environment and Social Proteome. *J Neural Transm*, 124(1), 25-32 [Article](#)
- PETERS, A. et al. 2012. Understanding the link between environmental exposures and health: does the exposome promise too much? *J. Epidemiol. Community Health*, 66, 103-105 [Article](#)

MÉDECINE PERSONNALISÉE VERSUS MÉDECINE DE LA PERSONNE : UNE FAUSSE ALTERNATIVE

- RAPPAPORT, S. M. et al. 2010. Environment and Disease Risks. *Science*, 330, 460-61 [Article](#)
- RAPPAPORT, S. M. 2011. Implications of the Exposome for Exposure Sciences. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 21, 5-9 [Article](#)
- RAPPAPORT, S. M. et al. 2014. The Blood Exposome and its Role in Discovering Causes of Disease. *Environmental Health Perspectives*, 122(8), 769-74 [Article](#)
- SÈVE, L. 2006. *Qu'est-ce que la personne humaine ? Bioéthique et démocratie*. Paris : La Dispute/Snédit
- SIMONDON, G. 2014. *Sur la technique (1953-1983)*. Paris : Puf
- VINEIS, P. et al. 2009. The Impact of New Research Technologies on our Understanding of Environmental Causes of Disease: The Concept of Clinical Vulnerability. *Environmental Health*, 8:54 [Article](#)
- VINEIS, P. et al. 2016. The Exposome in Practice: Design of the EXPOsOMICS Project. *Int. J. Hyg. Environ.*, 220(2), 142-151 [Article](#)
- WILD, C. P. 2005. Complementing the Genome with an «Exposome»: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 14, 1847-1850 [Article](#)
- WILD, C. P. 2012. The Exposome: from Concept to Utility. *International Journal of Epidemiology*, 41, 24-32 [Article](#)

HISTORIQUE

Article initialement soumis le 9 novembre 2016.
 Article révisé soumis le 16 février 2017
 Article accepté le 10 juillet 2017.

SITE WEB DE LA REVUE

sites.uclouvain.be/latosensu/index.php/latosensu/index

ISSN 2295-8029

DOI [HTTP://DX.DOI.ORG/10.20416/LSRSPS.V4I2.813](http://dx.doi.org/10.20416/LSRSPS.V4I2.813)

CONTACT ET COORDONNÉES :

Xavier GUCHET

Université de technologie de Compiègne
 BP 60319, rue du Docteur Schweitzer,
 60203 Compiègne Cedex

xavier.guchet@utc.fr



SOCIÉTÉ DE PHILOSOPHIE DES SCIENCES (SPS)

École normale supérieure

45, rue d'Ulm

75005 Paris

www.sps-philoscience.org

