

Pourquoi la génétique humaine a-t-elle besoin des sciences humaines et sociales ? Le cas de la FHU du GIMI-CHU de Dijon

REVUE MÉDECINE ET PHILOSOPHIE

Sarah Carvallo*, Aline Chassagne**, Jean-Philippe Pierron***

*Professeure en philosophie des sciences à l'Université Franche Comté, membre du laboratoire Logiques de l'agir, et membre de la FHU,
**Chercheuse associée au Laboratoire de Sociologie et d'anthropologie de l'université Bourgogne Franche Comté et ingénieure d'étude et de recherche au CHU de Besançon,

***Professeur de philosophie à l'Université de Bourgogne, membre de L'UMR Georges Chevrier et directeur de la Chaire Valeurs du soin

RÉSUMÉ

L'introduction récente du séquençage haut débit du génome détermine une situation complexe marquée du sceau de l'accélération ; elle pose des problèmes éprouvés par les patients, les médecins ou les chercheurs à partir d'expériences de pratique clinique ou de recherche. Ces pratiques situées suscitent un besoin de réflexivité souvent difficile à assumer dans l'urgence de l'action et la segmentation encore forte des métiers. La Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) TRANSLAD Bourgogne Franche Comté constitue une structure pluridisciplinaire et plurielle pour encadrer l'arrivée du séquençage haut débit dans le soin. Ne préjugant pas de ses objets, fonctions ou champs, elle se situe d'abord en situation d'écoute des difficultés rencontrées par les médecins, les chercheurs, les patients et les familles pour essayer de formuler la question sous-jacente et enquêter sur les éléments permettant de comprendre l'expérience des acteurs impliqués et de chercher ensemble à qualifier le problème, voire à ouvrir des pistes d'action ou de recherche. Trois dimensions sont ici particulièrement développées : anthropologique et sociologique, épistémologique, éthique.

MOTS-CLÉS : pluridisciplinarité ; accélération ; décalage ; réflexivité ; déontologie ; bioéthique ; syndémie ; soin.

Introduction

Depuis les années 1970, la génétique a profondément renouvelé la manière de comprendre et pratiquer la médecine. Certes, l'on peut débattre de la radicalité de cette transformation : constitue-t-elle un changement de nature ou de degré ? En l'insérant dans une histoire longue de la médecine, on repère en effet d'autres ruptures fortes – cognitives ou technologiques – qui désormais font partie de la routine médicale : la pratique usuelle de l'anatomie par dissection au XIV^e siècle, l'introduction des statistiques entre le XVII^e et le XIX^e siècle qui souleva des débats immenses sur leur nécessité, leur pertinence et leur statut scientifique ; la découverte

des microbes et le développement des mesures de prophylaxie au XIX^e siècle. Nul doute que la génétique ne fasse bientôt partie des procédures normales de la prévention, du diagnostic et du soin. Comme chaque transformation, le développement rapide de la génomique pose des questions nouvelles, face auxquelles les réponses traditionnelles demeurent obsolètes. Ces questions relèvent de plusieurs ordres : anthropologique, épistémologique, social, éthique, économique, politique. Elles traversent les frontières disciplinaires et appellent des méthodes de recherche innovantes toujours soucieuses des enjeux pratiques – thérapeutiques et sociaux – qui se profilent dans un avenir proche.

Ces questions générales mobilisent *hic et nunc* des ac-

teurs, des projets, des institutions particulières, qui constituent autant de points du réseau de la médecine en train de se transformer avec et par la génomique. La Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) TRANSLAD Bourgogne Franche Comté¹ constitue un de ces nœuds, qui rassemble généticien, pédiatre, médecin en santé publique, bio-informaticien, biostatisticien, biologiste, psychologue, économiste, sociologue, anthropologue, philosophe. Elle inclut aussi des représentants des usagers ou d'associations de patients dans son comité pédagogique ou son conseil scientifique. Elle constitue ainsi une structure intégrée à l'Institut de Médecine Génomique des CHU et Universités de Dijon et Besançon (GIMI), qui permet de mobiliser des ressources et acteurs pluriels au cœur des transformations des pratiques de soin à l'hôpital. Par son statut et sa composition, la FHU TRANSLAD prend donc au sérieux la nécessité de l'interdisciplinarité et de la pluralité des enjeux pour encadrer l'arrivée du séquençage haut débit dans le soin. Ne préjugant pas de ses objets, fonctions ou champs, elle se situe d'abord en situation d'écoute des difficultés rencontrées par les médecins, les patients et les familles pour essayer de formuler la question sous-jacente et enquêter sur les éléments permettant de proposer des pistes de réponses. A cet égard, elle suit une démarche pragmatique d'enquête au sens de Dewey ([1938] 1967) et elle répond à un besoin éprouvé par les acteurs impliqués d'une manière ou d'une autre en génomique. Si les chercheurs, praticiens ou patients rencontrent un problème, de quoi auraient-ils besoin pour essayer de le résoudre ? La génomique détermine une situation complexe, qui entrelace des liens tissés entre des personnes, des objets, des enjeux, des temporalités ; elle pose des problèmes éprouvés à partir d'expériences de pratique ou de recherche. Ces pratiques situées suscitent un besoin de réflexivité souvent difficile à assumer dans l'urgence de l'action et la segmentation encore forte des métiers. Il convient alors de prendre le temps et la peine de dresser un état des lieux, de comprendre l'expérience des acteurs impliqués et de chercher ensemble à qualifier le problème, voire à ouvrir des pistes d'action ou de recherche. Cet article décrit la logique et le fonctionnement de l'enquête pratiquée au sein de la FHU TRANSLAD en focalisant l'analyse sur trois types de questions correspondant à des besoins : anthropologique et sociologique, épistémologique, éthique. Non que ces trois enjeux s'avèrent plus importants que d'autres – par exemple,

¹ Les FHU (Fédérations hospitalo-universitaires) sont des structures répondant à un appel à projet lancé à l'échelle des CHU visant à créer des unités de recherche pluridisciplinaires entre les hôpitaux, l'INSERM, le CNRS et les universités. Trois FHU ont intégré une dimension génétique en lien avec leur thématique centrale (Neurogenycs à Strasbourg, SURFACE en Normandie, MARCHE à Marseille qui n'existe plus) ; seule la FHU Bourgogne Franche Comté est dédiée entièrement à la médecine translationnelle (TRANSL) concernant les maladies rares avec anomalies du développement (AD) dans le contexte du séquençage haut débit pangénomique pour le diagnostic et la recherche. <http://www.translad.org/> Elle regroupe trois centres de références maladies rares, deux centres référents sur les troubles du langage et des apprentissages, deux centres de ressource autisme, quinze services cliniques (pédiatrie et médecine adulte), une unité fonctionnelle d'innovation en diagnostic génomique des maladies rares, six laboratoires de recherche, deux centres d'investigation clinique. Ce qui représente une soixantaine de personnes. Des réunions, colloques et ateliers de travail permettent à l'ensemble des acteurs de se retrouver et travailler ensemble ; de plus petits groupes de travail interdisciplinaires se structurent de façon plus étroite autour de projets ou d'actions ; des formations interdisciplinaires sont proposées dans le cadre du DIU Médecine personnalisée. Les chercheurs en SHS sont systématiquement intégrés dans les études cliniques.

psychologiques, économiques ou épidémiologiques –, mais parce qu'ils illustrent déjà amplement la nécessité d'aborder les questions que soulève la génomique en faisant dialoguer médecine et sciences humaines.

Sociologie et anthropologie

Des chercheurs issus des sciences humaines et sociales participent à la FHU et contribuent au développement de certains axes, comme l'axe « humaniser », tout en s'engageant dans des projets de recherche, de leur conception à leur valorisation. Dans le cadre de la FHU et des recherches émergentes du collectif, les équipes médicales attendent souvent des sciences humaines et sociales une application de leurs méthodes et théories pour résoudre des problèmes, apaiser des tensions éthiques qui se posent au cours de la pratique clinique et vis-à-vis de certains objets. L'introduction récente du séquençage haut débit de l'exome², et plus récemment encore du génome, cristallise certaines tensions, qui semblent fécondes pour analyser les enjeux de la médecine génomique tant au niveau biologique, psychique que social. Si l'interdisciplinarité de la FHU a pour enjeu de formuler clairement un problème ancré dans la réalité du terrain hospitalier autour du séquençage des gènes et d'enquêter à plusieurs voix pour résoudre le problème et proposer des solutions, cette démarche ne va pas de soi.

Éclairer des rapports sociaux et culturels de la santé transformée par la génétique

Contrairement à la recherche clinique qui a comme objectif principal d'améliorer la prise en charge médicale du patient en développant de nouvelles stratégies thérapeutiques ou diagnostiques, la sociologie tout comme l'anthropologie « ne guérit pas, elle éclaire une partie des rapports sociaux et culturels entre un malade et ceux qui vont le soigner » (Godelier, 2011). Loin d'être en opposition, ces deux champs de recherche peuvent contribuer ensemble au développement des savoirs, au questionnement des pratiques et *in fine* produire des changements dans les systèmes de santé. L'intérêt de la socio-anthropologie est d'apporter un nouveau regard par rapport aux études épidémiologiques en utilisant d'autres supports méthodologiques, comme l'approche qualitative. Par ce nouveau regard, le monde médical attend une analyse des facteurs organisationnels, sociaux, environnementaux ou culturels qui irait au-delà de l'approche biologique de la maladie et de l'aspect psychologique de l'individu (Hubert, 1995). Parallèlement, cet accès au terrain est un espace privilégié pour les socio-anthropologues, pour analyser la médecine, le soin, la relation soignant/soigné au regard des concepts de leur discipline. L'amalgame de ces deux champs d'étude au sein d'une même recherche compose la difficulté du travail en interdisciplinarité. Le risque étant peut-être de solliciter le chercheur en sciences humaines comme un ingénieur maîtrisant une technique d'enquête (Bourdieu, 1997), ou encore, pour produire des données qui légitimeraient certains modes d'action plus que d'autres. Le chercheur doit en effet répondre à la fois à une requête qui émane du monde médical, et, aux exigences de sa discipline tout en maintenant une pensée critique sur ce qui l'entoure.

² L'exome désigne l'ensemble des parties codantes du génome, soit environ 20 000 gènes chez l'homme.

Ainsi, les différents champs disciplinaires composant la FHU tentent de répondre ensemble aux questions soulevées par l'introduction du séquençage au débit (SHD) et son usage dans un service de génétique. Cette innovation technologique introduit de nouvelles contingences à la fois vis-à-vis des personnes qui consultent dans des services de génétique, mais aussi des professionnels qui évoluent dans cet environnement³. Ces situations complexes, en prise avec la production d'informations génétiques multiples, dépassent la sphère médicale. En effet, ces données de nature génétique peuvent avoir des implications sur la trajectoire de santé, mais aussi sur les modes de vie, les relations familiales, les activités de temporalisation des individus, leurs projections, leurs rapports au corps. A partir de réunions menées autour du séquençage haut débit, une myriade de questions naquit au cœur de la FHU, dont celles de l'information et du consentement, de la prise de décision, de la transmission d'informations génétiques et de ses effets. En effet, comment recueillir un consentement éclairé ? Que dire aux patients qui consultent en génétique et à leur famille ? De quelle façon l'information peut-elle être loyale et claire ? Comment se construit la prise de décision des patients et de leur famille ? Quelles sont leurs attentes quant aux résultats possibles ? Quel niveau d'information révéler : les données pour lesquelles un traitement est possible, les données trouvées par hasard, les données de signification inconnue (c'est-à-dire dont la pathogénéicité n'est pas identifiable de façon univoque) ? A quel moment est-il opportun de rendre des résultats ? Le temps du médecin peut-il être synchronisé au temps du malade ? Comment les familles/personnes vivent-elles la consultation dédiée à l'interprétation des résultats ? Puis, cette information a-t-elle un effet sur leur identité ? Quelles émotions produit-elle ? De l'inquiétude, de la satisfaction, du soulagement, de l'incertitude... A-t-elle un impact sur les modes de vie ?

Autrement dit, ces questions correspondent à trois temporalités, celles de l'anticipation (avant de faire le test), celles du moment de la décision (accéder au test ou pas), puis celles liées aux effets induits par les résultats obtenus. Comprendre l'expérience des patients et des familles à ces différentes étapes peut permettre d'identifier les conditions d'information et d'accompagnement nécessaires pour anticiper la transition de la recherche aux soins pour que les patients puissent bénéficier de technologies innovantes dans de bonnes conditions.

La démarche engagée par la FHU se veut interdisciplinaire et ancrée dans la réalité des expériences des acteurs, au plus proche du vécu des malades. Par conséquent, le point de vue des patients/famille apparaît incontournable pour appréhender les attentes des malades et de leurs proches, ainsi que leurs expériences. Enquêter au plus près des personnes directement concernées permet d'atteindre leurs représentations de la situation⁴. Pour produire ce type de données, la méthodologie déployée mobilise des

techniques d'enquête compréhensive à partir de temps d'observation et d'entretiens qui ont été menés dans plusieurs services de génétique. L'observation des consultations permet d'analyser les interactions entre médecins et patients au cours de la présentation du SHD et de la prise de décision d'accéder au test. La description des relations, des questions, des doutes, des attentes des patients/familles aiguille parallèlement la formalisation de documents réglementaires, tels que les consentements ou les documents informatifs. La réalisation d'entretiens permet de comprendre le vécu personnel des patients/familles suite à des consultations de rendu de résultats, incluant un panel de résultats possibles en termes de diagnostic primaire et de données secondaires. Une fois les entretiens et les notes d'observation retranscrits, l'idée est d'analyser le discours en le triant par thématiques afin de rendre intelligibles les récits d'expériences tout en restant fidèles à la parole des patients/familles rencontrés. Ce travail d'analyse ne doit pas être précipité, il nécessite une certaine temporalité, animé par un travail de lectures et d'écritures successives, qui vient nuancer l'interprétation des données. Ce travail de maturation des résultats a pour objectif de mettre en évidence la singularité des personnes, leurs univers de sens, mais ne permet pas de présenter des résultats en termes de représentativité. L'intérêt d'une telle approche est certainement de pouvoir dévoiler les incompréhensions et les malentendus entre les mondes. Le socio-anthropologue peut dans ce sens être comme un traducteur des attentes et malaises des patients/familles, dans un monde où les mots sont difficilement accessibles aux personnes non-expertes.

Accélération générale et décalages temporels

Les différents acteurs de la FHU n'agissent pas toujours au regard des mêmes temporalités, mais peut-être qu'ils ont comme point commun de vivre une accélération du tempo. Il est vrai qu'en quelques décennies le domaine de la génétique a été traversé par plusieurs ruptures et découvertes : ainsi il semble intégré que les connaissances ont cette caractéristique d'évoluer, d'être obsolètes et remplacées rapidement. Aussi, le contexte national avec le plan France génomique montre un questionnement de la sphère politique à l'égard de la place de la génomique dans la société et de ses enjeux, notamment par le soutien apporté à des programmes de recherche, qui alimenteront les recommandations au niveau français. Enfin, le contexte international présente déjà de nombreuses recherches sur les enjeux du SHD, et des recommandations. Toutefois, les recherches concernent beaucoup les Etats-Unis et quelques pays européens et offrent généralement une approche épidémiologique et /ou économique. Les recherches de type compréhensif sont peu nombreuses comparativement aux recherches quantitatives.

Ce climat d'accélération continue produit plusieurs disjonctions temporelles (Lionel Pourtau, Agnès Dumas et Philippe Amiel, 2011) autour du SHD : un premier niveau se situe entre la recherche et la clinique ; puis une deuxième discontinuité entre le contexte français et le contexte international. Premièrement, la juxtaposition entre la recherche et la clinique a pour effet de dessiner des frontières poreuses, dans des espaces où le distinguo

³ Le service de Dijon comprend deux centres de référence, l'un dédié aux anomalies du développement et syndromes malformatifs, l'autre à la déficience intellectuelle.

⁴ L'étude SEQUAPRE (F. Houdayer, O. Putois et al., Quelles préférences et attentes du séquençage à haut débit ?) a enquêté auprès de 157 couples parents pour comprendre les attentes et les vécus des parents en situation de séquençage génétique sur leur enfant en 2015.

entre recherche et pratique habituelle n'est pas visible. Si c'est le cas dans des services de génétique fortement impliqués dans la recherche, il existe toutefois une grande hétérogénéité entre les centres de génétique au niveau national au regard de l'utilisation du séquençage d'exome. Ainsi, en France, les points de vue sont très variables en fonction du lieu. Troisièmement, le contexte international peut exercer une forme de pression à l'égard de la production de résultats et des sujets de recherche. Lors du dernier conseil scientifique international de la FHU⁵, l'une des recommandations faites par les experts et adressée au groupe de la FHU fut d'orienter les futures recherches sur la période anténatale et de questionner les attentes des couples qui attendent un enfant sur l'usage du SHD. Ainsi, les analyses sur les recherches en cours n'étaient pas encore terminées, que le conseil scientifique amenait déjà les acteurs de la FHU à déployer d'autres projets sur une population très différente. Aussi, les experts s'étonnaient de ne pas voir plus de publications des chercheurs en SHS, rappelant le décalage temporel pouvant exister entre les disciplines et les méthodes utilisées quant à la manière de collecter, d'analyser et de publier les données. En effet, de nombreuses disjonctions temporelles sont présentes entre la production de données, le temps de les analyser et le besoin d'avoir des réponses rapides pour guider l'action. Dans ce contexte, l'interdisciplinarité peut représenter un atout car, en produisant des ralentissements, des freins (par les méthodes de recueil et les méthodes d'analyse), elle peut parallèlement mettre du doute, des hésitations et ouvrir des espaces de réflexivité. Mais elle peut aussi paraître parfois comme un frein à la rapidité des publications, requise par l'expertise de projet en vue de financement.

Réflexivité versus orientation de l'action

Face à l'introduction d'une nouvelle technologie en génétique, il existe un réel besoin d'enquêter tant les situations produisent de la complexité et de l'incertitude. Il existe des conflits, des désaccords dans la communauté des généticiens à l'égard de l'usage possible et attendu du séquençage des gènes. Certains pourraient espérer que les analyses et les résultats permettent d'orienter l'action vers telle ou telle possibilité. Comme souvent en sciences humaines et sociales, demeure le risque de confondre l'analyse et le conseil du Prince, la sociologie et la politique. Or, les SHS ne peuvent pas porter cette responsabilité. De même qu'elles ne souhaitent pas renforcer la légitimité de certaines pratiques ou conventions ou encore certaines formes de contrôle sur les personnes, leurs corps, leurs relations familiales.

Si la réponse se doit d'être collective, des enjeux de pouvoir entre les disciplines demeurent. Quel poids peut avoir un chercheur en SHS face à un généticien, qui maîtrise parfaitement la clinique et a une forte expérience des attentes des patients. Quelle possibilité de changement, d'ouverture semble faisable et raisonnable ?

Le chercheur en sciences humaines peut s'impliquer comme un traducteur d'expériences, et par les différents points de vue dévoilés, ralentir l'action, introduire du

doute, ce qui permet de construire collectivement un lieu réflexif. La construction de l'interdisciplinarité repose sur la possibilité de parler un même langage, de se comprendre, dans un but commun d'humanisation de la médecine, de reconnaissance des patients en tant que personne, d'éclaircissement sur les enjeux politiques et sociaux.

Épistémologie

L'approche épistémologique ressaisit ces interrogations d'un autre point de vue en interrogeant le statut *scientifique* de la génomique : de quels savoirs dispose aujourd'hui véritablement un centre de génétique ? Quels sont les enjeux théoriques suscités par les données génétiques ? Qui sait quoi dans une équipe interdisciplinaire ? Comment garantir l'impartialité et l'objectivité de ces connaissances ? L'épistémologie contemporaine invite en outre à reconnaître que la science n'est pas qu'un savoir, mais aussi une valeur, au sens où nous attendons d'elle des progrès sociaux et thérapeutiques, voire de la croissance économique. Nous croyons en la génomique ou nous en avons peur. Nous croyons qu'elle est vraie. En fait, il serait bien difficile de déterminer précisément les caractéristiques ou les critères, qui garantissent la scientificité d'un savoir – surtout à un moment d'accélération et d'innovation comme celui que connaît la médecine génomique. L'épistémologie prend au sérieux cette difficulté et se constitue comme une dimension de l'enquête qu'effectue la FHU. Là encore elle propose un moment de réflexivité sur les pratiques et les théories scientifiques. L'histoire des sciences montre en effet que la difficulté de définir la science et de comprendre ses enjeux s'accroît en situation de changement de paradigme. Or la génomique cristallise une telle situation de transformation, qui se caractérise par l'apparition de savoirs, de méthodes, d'acteurs et d'enjeux, qui demandent à repenser la génétique humaine à la fois comme savoir, pratique, valeur, institution. Nous soulignerons seulement deux aspects du questionnement épistémologique : le premier concerne la définition de la médecine, le second la définition de la pathologie.

Le paradigme syndémique

Premièrement, la génomique s'inscrit clairement dans un nouveau modèle de la santé, qui requiert une approche syndémique (Merrill et al. 2017). La syndémie considère la santé comme un tout complexe intégrant des paramètres à la fois biologiques, chimiques, physiologiques et socio-environnementaux. La corrélation entre les facteurs usuellement traités par la médecine et les facteurs socio-environnementaux suscite une dynamique positive ou négative d'accroissement ou d'amélioration des situations sanitaires, aussi bien à l'échelle individuelle que populationnelle. La syndémie concerne directement la génomique, qui accorde un intérêt croissant à l'exposome, c'est-à-dire l'ensemble des expositions (environnementale, sociale, alimentaire, comportementale...) caractérisant l'existence d'un individu depuis sa période fœtale. Si l'idée semble intuitivement simple, la prise en compte de la multiplicité de ces aspects s'avère en revanche difficile : d'abord à cause de la complexité de

⁵ Le conseil scientifique vient expertiser la FHU tous les deux ans, il était composé lors du dernier CS, qui s'est tenu en décembre 2018 à Dijon, de deux généticiens (Belgique et Suisse), d'une éthicienne (Suède), d'une économiste de la santé (France).

la situation, ensuite à cause de nos habitudes de penser et du cloisonnement scientifique entre les disciplines – particulièrement entre les sciences de la nature et les sciences humaines et sociales – qui vient d’être évoquée dans la première partie, enfin, à cause de la difficulté d’agir de façon cohérente et synchrone sur l’ensemble de ces paramètres (par exemple, les comportements à risque, la santé mentale, la pauvreté, le stress, le genre, la violence, l’exposition toxique, la malnutrition). À cet égard, le développement de l’infection HIV a joué un rôle important pour prendre conscience de cette corrélation, inciter à conjoindre les savoirs anthropologiques, sociaux, économiques, et chimiques, physiologiques, biologiques, mais aussi pour conjuguer médecine et accompagnement psychologique et social dans la prise en charge. Il a aussi montré l’importance d’inclure les patients, les associations et, plus généralement, les citoyens dans la recherche pour déterminer les objets, les méthodes et les objectifs, que pouvait ou devrait viser la médecine. En effet, les conditions sociales et environnementales contribuent à la formation et à la diffusion du syndrome et impactent directement l’efficacité de la thérapie. Cette synergie s’avère décisive dans la génomique. Faute de pouvoir énumérer tous les aspects, nous mentionnerons seulement quelques arguments. La génétique humaine consiste en une médecine technoscientifique, qui conjugue l’obtention de données grâce au séquençage à haut débit, leur stockage dans des banques de données, leur traitement bio-informatique par analyses statistiques. La recherche n’est plus conduite à partir d’hypothèses à valider ou infirmer (« hypothesis-driven research »), mais dépend de l’obtention et du traitement des données (« data-driven research »), qui dépendent à leur tour d’infrastructures rares, lourdes et coûteuses. Comme toute science, elle génère des risques de faux positif ou négatif, qu’on peine encore à identifier ; elle suscite des problèmes liés à la réutilisation des données ou à l’utilisation des données secondaires. Ces enjeux s’avèrent tout autant pratiques, techniques, politiques, juridiques que scientifiques – par exemple, concernant la validité des résultats ou des hypothèses. Elle génère de nouveaux concepts, qui transforment notre compréhension de la santé et de la pathologie : ainsi, l’interactome désigne l’ensemble des interactions moléculaires dans un organisme sur une période déterminée à l’échelle d’une cellule, ou, l’exposome⁶ souligne la variabilité des profils moléculaires selon les conditions de vie. Ces deux concepts remettent en cause la représentation d’entités nosologiques discrètes, sur lesquelles agir directement. La génétique humaine implique l’histoire des individus au sein de familles, d’ethnies ou de territoires, et elle concerne aussi l’avenir des individus nés ou à naître dans ces populations. En apportant des informations sur les risques probables ou avérés, elle soulève des questions en ricochet pour le patient et ses proches, mais aussi pour leurs conditions de vie environnementales et sociales : dans de nombreux cas, le symptôme se déclenche uniquement dans certaines situations caractérisées, par exemple, par un stress, un type d’alimentation, la présence de facteurs environnementaux particuliers. La géné-

⁶ Le concept d’exposome désigne la totalité des expositions à des facteurs environnementaux (alimentation, eau, stress, air, comportements, pollution, microbiote intestinal, solvants, plastiques...) concernant un organisme humain de sa conception jusqu’à son décès. Ce concept a été proposé par le directeur du Centre international de recherche sur le cancer, Christopher Wild. Le terme d’interactome a été proposé par l’équipe de Bernard Jacq en 1999.

tique humaine rend possibles des mesures de prévention ou de dépistage, qui posent la question de la possibilité de traiter les risques ou malformations ou dysfonctionnements désormais connaissables : comment utiliser notre savoir, alors qu’il s’agit de l’histoire de personnes et de groupes humains ? Mais les effets ne se réduisent pas à l’impact de connaissances nouvelles, ils impliquent aussi des pratiques concrètes, dans la mesure où le génie génétique transforme les modalités thérapeutiques. Depuis l’expérience en 1972 de Paul Berg, David Jackson et Jim Watson (Morange 2003, ch. 16, 238-265), on sait et peut hybrider le génome : le cas le plus controversé actuellement concerne l’annonce, en novembre 2018, par He Jiankui à l’université Shenzhen SUS Tech, de la naissance de jumelles au génome modifié par CRISPR-Cas9 sur le gène CCR5. L’importance de la génétique humaine dans les politiques de santé publique – par exemple en France, dans le cadre du Plan France Génomique 2025 – pose des questions de justice, d’économie et de stratégie. Ainsi par exemple, peut-on justifier la tendance actuelle de la biologie à génétiser les maladies, c’est-à-dire à généraliser le paradigme génétique de la maladie au-delà des maladies génétiques, mono-géniques, mendéliennes et héréditaires (Lippman 1994) ? Le régime des promesses technoscientifiques (Audétat et al. 2015), les discours médiatiques ou les attentes exagérées de certains peuvent faire craindre l’avènement d’une nouvelle utopie de santé parfaite (Sfez 1995), où chacun disposerait de ses données biologiques et pourrait les échanger, voire les manipuler, dans une logique de maîtrise et de transparence totale.

Bref, à tous ces niveaux, la génomique bouleverse les critères du normal et du pathologique, qui déterminent le cœur de la médecine. Les médecins doivent par conséquent effectuer la transition d’un paradigme médical vers un autre marqué du signe de la complexité. Effectivement, la FHU pratique une approche syndémique pour comprendre les enjeux des pathologies diagnostiquées. Elle tient compte autant des enjeux scientifiques, épidémiologiques, économiques, cliniques, hospitaliers, que de l’intérêt du patient, de son suivi clinique, psychologique ou social et de la perspective d’une politique de santé publique. Elle cherche à anticiper les enjeux concernant le traitement médical dans ces situations complexes. Mais la laborieuse conciliation de ces approches et temporalités différenciées induit aussi des interrogations permanentes sur ce que nous savons vraiment.

Le besoin de clarification conceptuelle

Outre l’enquête sur les savoirs mis en œuvre par un centre de recherche et clinique génétique, la FHU pratique un deuxième régime épistémologique – déjà évoqué dans la première partie – concernant la nécessité de clarifier et traduire les concepts, méthodes, thèses ou hypothèses mobilisés. Comme l’ont montré de façon générique Lucie Laplane et al. (2019), la science a besoin de clarifier les concepts scientifiques, évaluer les forces et faiblesses des méthodes et thèses scientifiques, formuler de nouveaux concepts et théories et favoriser le dialogue entre les sciences et avec la société. Faute de place, nous analyserons seulement le besoin de clarification à la fois sémantique et conceptuel. La nécessité de précision sémantique s’avère clairement à travers la multiplication des néologismes pour désigner différents objets ou approches : l’exome,

l'interactome, l'exposome, le diseasome (et d'autres)⁷ marquent le besoin de dire autrement des phénomènes jusqu'alors inaperçus. Benveniste disait que « la constitution d'une terminologie propre marque dans toute science l'avènement ou le développement d'une conceptualisation nouvelle, et par là elle signale un moment décisif de son histoire. On pourrait même dire que l'histoire propre d'une science se résume en celle de ses termes. (...) Dénommer, c'est-à-dire créer un concept est l'opération en même temps première et dernière d'une science⁸. De fait, les néologismes en « -omics » thématisent de nouvelles approches conceptuelles et méthodologiques requises pour comprendre comment les gènes interagissent avec la dynamique des fonctions cellulaires dans un contexte marqué par le développement des biotechnologies dites « haut débit » capables de couper, copier, amplifier et séquencer l'ADN, puis de l'imprimer sur des puces, de façon miniaturisée, rapide, automatisée et de moins en moins coûteuse. Ces recherches reposent sur une synergie entre physique, biologie, électronique et l'utilisation de robots qui transforment la façon d'appréhender l'objet de la science, la nature, la conception et la reproduction de l'expérience selon les critères du traitement des données par séquençage haut débit, analyse statistique, modélisation. Ces conditions épistémiques et technologies en génétique ont progressivement transformé le paradigme de la pathologie et la taxinomie des pathologies. Si la médecine de précision vise à mieux cibler le traitement selon le profil moléculaire, voire l'exposome, elle fait éclater au passage les classifications traditionnelles de la pathologie, puisque, pour le même syndrome, certains individus répondront ou non au traitement. Ainsi le cancer du sein s'est-il divisé en une dizaine de catégories en fonction des biomarqueurs. On tient aussi désormais davantage compte des phénomènes de résistance secondaire (c'est-à-dire après traitement efficace en première instance) pour reconsidérer l'association entre un biomarqueur, un traitement et une pathologie. Mais plus radicalement, c'est l'idée-même d'une équivalence linéaire entre ces trois paramètres qui se trouve remise en cause, puisque la

présence d'un biomarqueur ne garantit pas l'efficacité d'un traitement ou qu'un traitement peut agir sans que le biomarqueur ait été repéré.

La complexité des mécanismes génomiques semble appeler une approche globale et complexe capable de tenir compte des effets rétroactifs. Ainsi la médecine infectieuse propose une nouvelle approche, qui ne caractérise plus l'infection comme l'interaction entre un paramètre génétique et un facteur environnemental, mais selon un spectre continu qui fait que, sous certains seuils et dans certaines conditions, se déclenche l'infection. Du coup, il faut abandonner le modèle germinal de l'agent infectieux conçu comme une entité discrète et actionnable, au profit d'une analyse spectrale en tenant compte du nombre d'éléments pathogènes auxquels les individus sont vulnérables et du nombre de gènes en jeu selon qu'ils accroissent ou diminuent la vulnérabilité de l'individu. En conjuguant ces deux dimensions, s'établit un rapport entre le nombre de gènes en jeu et la pénétrance de la pathologie infectieuse (Darrason 2017). Une approche alternative consiste à proposer une analyse topologique à partir d'un modèle en réseau (Darrason 2018). La maladie ne désigne plus un enchaînement linéaire, ni le déséquilibre à partir d'un certain seuil, mais un système complexe qui cristallise toutes les échelles d'organisation du vivant. La dimension génétique s'avère une pièce parmi un puzzle pluridimensionnel évoluant sur des temporalités en boucles de rétroaction les unes avec les autres.

Le concept d'interactome désigne cette réalité systémique des interactions moléculaires entre les composants cellulaires. Du coup, il faut renoncer au concept même de maladie génétique (un gène, une maladie, un traitement), au profit d'une cartographie alliant le génome primaire (l'ensemble des gènes associés à un phénotype), le génome secondaire (l'ensemble des gènes transformateurs potentiels du génome primaire), le phénotype intermédiaire correspondant aux réponses de l'organisme dans certaines conditions environnementales. La question n'est plus alors celle de la présence ou non d'un gène, ni de la prévalence du nombre de gènes comme dans le modèle spectral, mais de la redondance fonctionnelle et de la robustesse de l'organisme⁹. Ce paradigme permet de réinterpréter les maladies mono-géniques par une faible redondance fonctionnelle et les maladies polygéniques par une forte redondance fonctionnelle. Ces cas indiquent l'ampleur du chantier en cours pour construire une médecine génomique comme savoir et pratique hospitalière.

Mais cette prolifération de concepts peut aussi appeler une analyse critique du discours en et sur la génomique pour déconstruire les représentations véhiculées par des termes qui survalorisent l'innovation et les conséquences thérapeutiques selon une économie de la promesse. Ainsi des termes courants comme la médecine personnalisée, médecine de précision ou médecine stratifiée, médecine

⁷ Globalement, la génomique étudie les interactions entre des gènes associés à des maladies, des protéines et l'expression de certains modèles phénotypiques. Elle se développe selon plusieurs méthodologies particulières. L'exome s'intéresse aux gènes codants, l'interactome aux interactions moléculaires à l'échelle de la cellule, l'exposome aux relations environnementales à l'échelle de l'organisme ; l'approche par le diseasome consiste à relier des informations cliniques sur les patients, les comorbidités, l'évolution des pathologies avec des informations moléculaires et génétiques pour mieux comprendre les origines moléculaires de la maladie. Elle se situe à l'échelle de cohortes de patients. L'interactome correspond à des recherches sur les interactions entre protéines lancées dès les années 1975, pour une présentation conceptuelle et pédagogique : Cusick M.E., Klitgord N., Vidal M. Hill DE, Interactome : gateway into systems biology, Hum Mol Gen 14 Spec No2. 171-181 ; De Las Rivas J, Fontanillo C., Protein-Protein Interactions Essentials: Key Concepts to Building and Analyzing Interactome Networks, PLoS Comput Biol 6(6): e1000807. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000807> ; sur l'exposome, C. P. WILD, « Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology », Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, vol. 14, no 8, août 2005, pp. 1847-1850. Et M. VRIJHEID et al., « The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design », Environmental Health Perspectives, vol. 122, no 6, juin 2014, pp. 535-544. M. VRIJHEID et al., « The Human Early-Life Exposome (HELIX): Project Rationale and Design », Environmental Health Perspectives, vol. 122, no 6, juin 2014, pp. 535-544.; sur le diseasome, A.-L. BARABÁSI, N. GULBAHCE et J. LOSCALZO, « Network medicine: a network-based approach to human disease », Nature Reviews Genetics, vol. 12, no 1, janvier 2011, pp. 56-68.

⁸ Émile Benveniste, Problèmes de linguistique générale, II, 247.

⁹ Rappelons que les concepts de redondance et de robustesse du système sont élaborés en théorie de l'information et en cybernétique. La redondance consiste à protéger un message de l'action désordonnatrice du bruit ou parasitage. C'est une grandeur opposée à l'information (codification optimale abstraction faite de tout bruit). La redondance fonctionnelle désigne le phénomène selon lequel plusieurs voies indépendantes permettent d'accomplir la même fonction dans un même système. La robustesse d'un système désigne le fait qu'un système présente une quantité importante de redondances fonctionnelles qui lui permet de préserver un fonctionnement normal malgré des parasitages ou accidents. Pour une analyse épistémique, William C. Wimsatt, Robustness, Reliability, overdetermination, 1981.

des 4P (prédictive, préventive, personnalisée, participative) sont souvent interprétés par le patient ou le citoyen comme s'ils désignaient une meilleure prise en compte des singularités biologiques ou existentielles, alors que l'effort de précision s'avère pertinent au niveau populationnel et moléculaire, puisqu'il porte sur les biomarqueurs en vue de classer les individus en sous-populations selon leur sensibilité à une maladie particulière et leur réponse à un traitement spécifique.

Éthique

Se demander pourquoi la génétique humaine a besoin des sciences humaines ou des humanités au sens large tient à un truisme. En effet, on pourrait répondre à cette interrogation par une banalité : parce qu'elle est humaine. C'est parce que la médecine génétique, dans sa double face théorique et thérapeutique, est faite par des humains, à propos d'humains et pour des humains qu'elle convoque plusieurs types d'interrogations. Des considérations épistémologiques tout d'abord : à quelles conditions les médecins et soignants peuvent-ils élaborer la génétique au rang de science ? Des considérations anthropologiques et sociologiques ensuite demandant : quel type de socialité entre soignants et soignés est engagée dans une médecine du génome ? Enfin des considérations éthiques et politiques se demandant qu'est-ce qu'un bon soin en médecine génétique si, en plus de bien faire les techniques que l'on maîtrise, on cherche à faire bien. L'enjeu est alors de travailler à faire en sorte que ces techniques dites personnalisées – en prenant en charge le génome on prend en charge moins une personne qu'une parentèle -, soient en plus, personnalisantes. C'est un défi politique : lutter contre les inégalités territoriales en encourageant un accès possible pour tous à ces techniques ; c'est un défi d'éthique du soin : faire en sorte qu'une information génétique abstraite devienne un événement biographique concret et vivable ?

Les ambiguïtés de l'éthique : obligation ou réflexivité ?

Il n'est pas question ici de le théoriser trop longuement, mais il faut toutefois prendre une précaution lorsque l'on place un peu rapidement l'éthique au rang des sciences humaines. En effet, le cas de la FHU TRANSLAD n'y fait pas exception, il est devenu réglementaire, sous l'impulsion de l'agence nationale de la recherche et de l'Union Européenne – il faudrait d'ailleurs faire l'historique de l'inscription de cette « obligation » d'une place faite à l'éthique comme condition d'obtention d'un financement et sur les différentes stratégies que les équipes de recherches mettent en place pour l'honorer – pour les programmes de recherches en sciences de la nature et du vivant d'intégrer un pourcentage de sciences humaines. Ainsi, dans la réponse aux appels à projet, la dimension éthique y est intégrée et, la plupart du temps, y est placée sous la rubrique générale des sciences humaines. Ceci n'est pas sans poser divers problèmes. En effet, disons sommairement que les sciences humaines tentent de cultiver au nom d'une objectivité conquise une neutralité axiologique alors que par définition l'éthique, dans la pluralité de ses traditions, n'est pas une activité descriptive mais normative voire prescriptive. A proprement parler ce n'est pas une science humaine, sauf à donner une définition extensive à cette dernière catégorie, mais elle peut, par contre, travailler à exercer le discerne-

ment éthique à partir d'une connaissance instruite, par les sciences de la nature et les sciences humaines, du contexte où ce discernement doit avoir lieu. C'est donc la plupart du temps par commodité, sinon par facilité, que l'on dira que l'éthique fait partie des sciences humaines, la plaçant sous la rubrique générale de ce qui a affaire à l'humain. Mais il y a d'autres difficultés auxquelles la place de l'éthique au sein du projet FHU du GIMI-CHU de Dijon cherche progressivement à apporter réponse et à inventer une solution satisfaisante. Dans ce type de programme de recherche, l'éthique peut être ramenée au rang d'une obligation réglementaire à honorer en perdant son potentiel de réflexion critique : l'exemple de la déclaration systématique de « l'absence de conflits d'intérêts » dans les projets de recherche montre bien cette dérive de l'éthique vers le déontologique ou le juridique. On se débarrasse vite du questionnement éthique en le laissant au dehors du travail de la recherche médicale, lorsqu'on en fait une condition préalable de la recherche demeurant extérieure à celle-ci. L'éthique reste alors extérieure aux grandes logiques qui procèdent aux orientations stratégiques, techniques et industrielles qui ciblent les financements de la recherche au risque d'en devenir la caution sociale ou l'argument rhétorique au service d'une acceptation sociale de la génomique ; ou bien inversement, les chercheurs en éthique peuvent trouver là, dans ces financements, une aubaine pour poursuivre leurs propres recherches mais demeurant alors les serviteurs d'une éthique embarquée qui sert davantage une acceptation sociale qu'une critique (Hunyadi, 2018). Il y aurait là une sorte d'instrumentalisation mutuelle : la médecine génétique a besoin de l'éthique pour justifier de ses activités et « l'éthique » - l'éthicien étant parfois associé, sans qu'on ne le discute guère à la spécialité de philosophie morale -, a besoin des financements de la FHU pour survivre dans un contexte académique très concurrentiel. Cette lecture sceptique peut toutefois être tempérée Si au sein des programmes de recherche, cette association de la génétique et de l'éthique, procède parfois par effet de contiguïté ou par capillarité plus que par nécessité logique, l'éthique peut aussi être installée au début et tout au long de la formulation du projet de recherche en travaillant à expliciter les fins, les présupposés ou les biais qui sous-tendent la recherche. Il faut du temps pour que l'éthique rentre au cœur des questionnements précis, informés que soulèvent la pratique de la médecine génétique/génomique, en se situant au cœur de l'activité de cette médecine par des observations longues et in situ. C'est pour pallier à ces difficultés que dans le cadre du GIMI-CHU plusieurs initiatives ont été prises. Nous avons été sollicités aux différentes étapes de la recherche, parfois même sur-sollicités pour investir les différents champs de questionnements et donner notre point de vue, et s'engager dans le montage de projet. Ainsi, au départ de plusieurs projets, des conflits, des discussions vives se sont élevés certains pensant que la population ciblée, ou les actions/anticipations/projections envisagées n'étaient pas acceptables même au nom de la recherche. Ce fut le cas pour la recherche concernant les couples en attente d'un enfant : des équipes ont choisi de ne pas suivre... Il y a eu également des points d'achoppement, sur les délais de réflexion pour les familles, entre l'information et le consentement, ou sur la façon dont la recherche était « positivement » présentée...

Ces précautions prises, faire une place au questionnement éthique en matière de génétique n'a rien d'accidentel. Parce que rien de ce qui est humain n'est étranger aux considérations éthiques, la dimension d'humanité de la médecine génétique engage toujours, plus ou moins explicitement, un désir de vie bonne, si ce n'est de vie sensée, l'expression même de « code génétique » tenant en réserve cette promesse ! Quelques questions peuvent nous en convaincre. En effet, que peut être la visée éthique pour ma vie lorsque cette dernière se trouve placée sous le poids de la détermination sinon du déterminisme génétique, dramatisant à nouveaux frais les relations entre vie et destin ? Comment penser sereinement un désir d'enfant comme projet d'un accomplissement de sa vie, lorsque l'hérédité fait parfois du patrimoine génétique une nouvelle épée de Damoclès ? Comment envisager la poursuite de sa vie sereinement lorsque l'on annonce comme à venir une clôture du temps des projets en raison du développement d'une maladie génétique lourde dans les années qui me restent à vivre ? Que devient le soin lorsque soudain, en raison de la dimension partagée du génome, il n'est plus le soin d'une personne mais d'une parentèle¹⁰ ? Enfin, comment penser un soin juste et personnalisant lorsque le sujet paraît disparaître sous les informations de masse du codage génétique, l'événement de son histoire ne se confondant pas avec les données massives et informations génétiques qu'on en donne ?

Éthique et Bioéthique

L'éthique a toujours fait partie de la médecine. En ce sens, on pourrait considérer que la génétique ne change pas vraiment la problématique du soin, du respect de la vie et de la dignité humaine. Mais de fait, l'éthique a justement trouvé une nouvelle impulsion avec la génétique au tout début dans les années 1970. En effet, l'éthique, ou l'émergence d'un besoin d'éthique nouveau en médecine, émerge publiquement à travers le néologisme de bioéthique forgé en 1971 par un biochimiste en oncologie van Rensselaer Potter pour lancer une réflexion globale sur la vie dans ses conditions environnementales¹¹. Dans son ouvrage *Bridge to Future*, 1971, Rensselaer justifie ce besoin urgent et nouveau à partir de la capacité humaine à modifier la nature, aussi bien celle de l'homme que de l'environnement. Il associe donc étroitement les deux champs de la génétique humaine et des recherches agronomiques de modification du génome des plantes ou des animaux. Par la suite, la bioéthique opère un double recentrage : elle se restreint au champ des sciences du vivant et de la biomédecine et elle édicte une série de règles faisant l'objet d'un contrôle par des instances gouvernementales comme les National Institutes of Health (NIH) aux États Unis. Ainsi, celui-là même qui a réalisé l'expérience de modification génétique, Paul Berg appelle à un moratoire (1974) pour répondre précisément au besoin d'examiner les risques ; en 1975, la conférence d'Asilomar énonce des mesures de précaution en termes de confinement ; en 1976, le NIH édicte des règles précises. D'une certaine façon, ce fut un échec, puisqu'il

ne parvint pas à son terme ; mais d'un autre point de vue, il a marqué suffisamment l'histoire des sciences et la conscience publique pour faire émerger le problème éthique comme un enjeu majeur de la génétique. La publication la même année des *Principles of biomedical ethics* (Beauchamp, Childress, 1979) et du *Principe responsabilité* par Hans Jonas manifeste la prise de conscience des problèmes nouveaux, qui ne rentrent plus dans les cadres de l'éthique dont nous disposions jusqu'alors. Assez significativement, le 11 novembre 1997 la Déclaration universelle sur le génome humain « *Reconnaissant que les recherches sur le génome humain et leurs applications ouvrent d'immenses perspectives d'amélioration de la santé des individus et de l'humanité tout entière, mais soulignant qu'elles doivent en même temps respecter pleinement la dignité, la liberté et les droits de l'homme, ainsi que l'interdiction de toute forme de discrimination fondée sur les caractéristiques génétiques* », proclamera ainsi en son article premier « *que le génome humain sous-tend l'unité fondamentale de tous les membres de la famille humaine, ainsi que la reconnaissance de leur dignité intrinsèque et de leur diversité. Dans un sens symbolique, il est le patrimoine de l'humanité* ». Si installer une réflexion éthique dans le cadre de la médecine génomique peut avoir un sens, c'est tout d'abord pour deux raisons majeures. La première tient à ce que le désir de la vie bonne placée sous les conditions que la souffrance et la maladie apportent à l'existence humaine, désir qui est un autre nom possible pour l'éthique, se poursuit dans la trajectoire médicale du malade dans la mesure où la maladie comme « fait biologique devient un événement biographique » (Gadamer). En effet, la traversée de la maladie mobilise une trajectoire de soi qui a une signification éthique. Comprendre génétiquement sa maladie, c'est pour la personne malade également se comprendre avec elle dans des postures éthiques qui vont de la résignation à la révolte, du fatalisme au consentement quant à ce qui signifie se confronter avec *notre* génome, cette nouvelle figure du destin située non plus au-dessus de nous mais en nous. La seconde tient à ce que la médecine, dans sa visée même, n'est pas neutre axiologiquement parlant, que ce soit dans sa dimension éthique, juridique ou politique. Politiquement, les tristes débats sur l'eugénisme positive ou négative qui ont présidé à la naissance des lois de bioéthique hantent la réflexion éthique en matière de génétique humaine y faisant peser, sinon un soupçon, du moins une mémoire douloureuse : celle des précisément nommés génocides, des atteintes portées à la diversité biologique, de la sélection génétique par des pratiques eugéniques. Juridiquement, les lois de bioéthique parmi d'autres rappellent que la médecine génétique, en ses usages et les attentes qu'elle mobilise est porteuse et portée par des valorisations sociales et sociétales sur ce qu'est une vie humaine (c'est le rôle notamment des lois dites de bioéthique que de faire ce travail d'explicitation). Éthiquement, enfin, elle porte une conception de ce qui est humainement acceptable en termes de maladies, de souffrances, de handicap tout en portant, au sein de la recherche en train de se faire tout autant que dans l'exercice de sa pratique une forme d'intranquillité. Il faudrait distinguer ici entre éthique de la recherche et éthique clinique qui ne posent pas tout à fait le même

¹⁰ La parentèle désigne, à partir d'un individu, l'ensemble des consanguins.

¹¹ Gilbert Hottois et Marie Gaille rappellent qu'à l'origine bioéthique ne dissocie pas vie et environnement (Hottois, 2004 ; Gaille, 2011 ; Van Rensselaer Potter, 2011). « Bioethics as I consider it should generate a wisdom, a knowledge relative to our capacity to use our sciences for a common good, on the basis of a realistic cognition of the biological nature of both man and biological world. » Van Rensselaer Potter, *Bioethics the Science of Survival*

type d'interrogations¹². Ces interrogations ont en partage de se demander comment une médecine de précision comme l'est la médecine génomique, demeure une entreprise dont la visée (soigner sinon guérir) est également portée et porteuse d'une visée éthique (qu'est-ce qu'un bon soignant) ? Arrivent alors des questions singulières : comment le médecin-chercheur poursuit-il le projet qu'il a pour sa vie en poursuivant le type d'activités qu'il déploie, pris entre goût intellectuel voire curiosité théorique et confrontation au tragique du mal subi voire du malheur que rencontre un malade ? Quelle représentation et estime de soi peut-on avoir de son métier, quand, sous l'effet de l'importance de la génomique et du numérique, l'intelligence clinique s'estompe, fragilisant le clinicien tout en laissant la place à un nouveau métier : le biostatisticien ou le bioinformaticien ? Comment préserver cette dimension très personnelle et clinique de la relation de soin, alors que la génomique paraît la dépersonnaliser pour passer, avec le génome ou patrimoine génétique, à une autre échelle, celle d'un collectif, d'une communauté humaine, qui raisonne en termes d'espèce ou de continuité ? Que devient une pensée du mal, de la responsabilité, voire du caractère injustifiable du mal, lorsque ce dernier prend en nous la marque tragique d'un accident génétique qui se transmet de génération en génération ?

Le soin

La médecine génétique ou médecine de précision encourage, en raison de la valorisation du paradigme de l'information qui synchronise et rapproche biologie moléculaire et informatique dans le concept de bio-informatique et de bio-statistique - ; mais également de la métaphore dominante du grand code génétique ou du codage, une intelligence médicale comprise comme une intelligence qui décode. Elle tend de ce fait à délaisser la dimension existentielle et sociale que mobilisent l'expérience vécue de la maladie du point de vue du malade (*illness*) au profit de la connaissance des éléments objectivables de la maladie (*disease*). Si on n'y prend garde les enjeux en termes de valorisation ou de dévalorisation de soi, de sens et de significations engagés dans l'épreuve de la maladie disparaissent, au profit d'une description abstraite de la maladie. Une des tâches de l'éthique est de maintenir vive la finalité du soin, laquelle n'est pas qu'un enjeu de connaissance mais bien de reconnaissance mutuelle en vue d'un soin, sinon d'une guérison. Les sciences humaines et l'éthique ne sont pas à proprement parler des thérapeutiques, même s'il faut bien reconnaître que les sagesse de la philosophie antique envisageaient l'éthique comme une thérapeutique pour apprendre à vivre et à apprivoiser toutes ces représentations ou projections fantasmatiques qui rajoutent du mal au mal par l'anticipation du malheur, la représentation de la souffrance, l'imagination du pire, l'écrasement sous le poids lourd du Destin génétique dans un conflit liberté et nécessité. Nous avons, sur ce point, souvent substitué à ces exercices de soi soit des traitements pharmaceutiques de l'anxiété ou de l'angoisse ; soit modifié des exercices de soi d'ordre éthique par des exercices de soi d'un

¹² L'éthique des comités d'éthique ou des comités d'établissement n'est pas l'éthique clinique au chevet du malade, hors des comités, tout comme l'évaluation éthique interne à la médecine dans le cadre d'un comité d'éthique n'est pas l'éthique évaluant les évaluations qui questionne les conditions éthique de constructions de la médecine dans ses liens avec l'ingénierie, l'industrie et les intérêts commerciaux (cf. brevetabilité du vivant).

autre genre visant une absence de trouble intérieur (méditation, sophrologie, yoga). Mais les sciences humaines peuvent aussi contribuer à réinscrire les thérapeutiques, souvent installées dans la spécialisation et la technicisation de leurs modélisations de la maladie, l'occasion de préciser à nouveau frais leur finalité en vue d'un soin de qualité. Plus précisément, elles peuvent faire apparaître des enjeux éthiques ou des points de vigilance éthique au cœur des activités les plus techniques : les enjeux éthiques ne sont pas toujours là où ils s'exhibent le plus. A titre d'exemples : peut-on redéfinir comment se prennent les décisions médicales à l'heure de la génomique ? ; quels impacts, en termes d'estime de soi ou de souffrance professionnelle, la génomique et le numérique, qui survalorisent la place faite au traitement de l'information, ont-ils sur la reconfiguration des métiers de soignants ? ; est-ce que l'apparition de nouveaux métiers – bio-informaticien, biostatisticien – déplacent les lieux de la décision ? ; comment l'utilisation des logiciels modifient-elles la qualité de présence et d'attention des soignants ? ; quelle justice d'accès au soin à l'heure d'une réduction des dépenses de la santé, lorsque, en matière de génétique, on passera de la dimension diagnostique à la dimension thérapeutique ? Toutes ces questions, et bien d'autres, accompagnent ainsi le travail de traduction qui permet qu'une médecine de précision dite personnalisée (on soigne à partir de sous-groupes en *big data* et en génomique, mais pas encore quelqu'un) soit également une médecine personnalisante, une médecine de la parentèle n'étant pas encore une médecine de la personne.

Conclusion

Notre question de départ portant sur l'intérêt de l'ouverture aux sciences humaines et sociales pour la génomique nous a donné l'occasion de revenir sur une question classique pour la médecine, que la génomique dramatise à l'extrême, en raison du statut singulier du signe en génomique. Le signe clinique s'estompe au profit des gènes et de leur traitement statistique. Est-ce que la médecine est une science, ou est ce qu'elle est un art ? Une concurrence ne cesse de la travailler entre deux valeurs : la passion de la curiosité dans la recherche d'une vérité de science ; le souci d'une attention suffisamment bonne pour l'humain vulnérabilisé par la maladie et en quête d'une vérité d'existence ; la solution théorique et la résolution pratique. La médecine n'a pas à choisir entre le vrai et le bon, sinon le bien ; la génomique n'y fait pas exception. Elle doit plutôt les articuler, car toute médecine est une théorie et une thérapeutique, un savoir et une pratique. Elle est recherche du vrai en tant que science lorsqu'elle recherche la maladie dans le malade ou la parentèle ; mais elle est en quête du bon et du bien en tant qu'activité clinique, où une personne rencontre une autre personne. Dit brutalement, la prise en compte des sciences humaines en médecine génétique a bien pour enjeu littéralement celui d'une valeur ajoutée : pluraliser les valeurs du soin (un soin vrai, efficace, juste, équitable, bon, sensé, etc.) en vue d'humaniser le soin, c'est-à-dire de résister à l'omniprésence/potence d'un solutionnisme technique pour lequel le problème humain de la maladie n'est ou ne serait qu'un problème de technique du corps, fusse à l'échelle du génome. Traduire, clarifier, prendre le temps du questionnement et de l'incertitude, réfléchir : tels sont les exercices que pratiquent collective-

ment les membres de la FHU. En sortant de la particularité de chaque discipline, ces exercices permettent de saisir la globalité et l'importance des enjeux scientifiques, thérapeutiques et sociaux que mobilise la génomique. La FHU ressemble alors à un maître d'ouvrage, qui intègre les différents acteurs d'un chantier, celui de la médecine en train de se faire à la fois en tant que recherche, clinique et santé publique. Si elle n'agit pas directement, elle rend possible le dialogue entre les sciences et sciences humaines et permet d'avancer vers un projet commun. Si les sciences humaines et sociales préservent une approche critique, voire dé-constructive dans leur champ et moment propres, globalement la FHU promeut une approche constructive. En tenant compte de la pluralité des points de vue et des enjeux, il s'agit de préciser quelle médecine génomique nous voudrions, d'abord à l'échelle d'un hôpital, sur telle ou telle question (par exemple a été discutée récemment la problématique du dépistage génomique néonatal), puis, plus largement à l'échelle d'une société. Elle pratique donc une science impliquée, c'est-à-dire une science ancrée dans un contexte en fonction de finalités dont nous devons rendre compte à nos concitoyens (Coutellec 2015).

RÉFÉRENCES

- Audétat, M. Barazzetti G., Dorthe G., Joseph C. et al. (2015). Sciences et technologies émergentes : pourquoi tant de promesses ? Paris, Hermann.
- Billaut, M., Guchet, X. (2015). L'invention de la médecine personnalisée. Entre mutations technologiques et utopie. *Médecine/science*, 31, 797-803.
- Bourdieu P. (1997). Les usages sociaux de la science. Pour une sociologie clinique du champ scientifique, Paris, INRA.
- Coutellec, Léo (2015). La science au pluriel. Essai d'épistémologie pour des sciences impliquées. Versailles, Quae, 2015.
- Darrasson Marie. (2018). Mechanistic and topological explanations in medicine: the case of medical genetics and network medicine. *Synthese*, vol. 195, no 1, pp. 147-173.
- Darrasson Marie. (2017). Médecine de précision et médecine des systèmes: La médecine personnalisée se trompe-t-elle de cible? *Lato Sensu: Revue de la Société de philosophie des sciences*, vol. 4, no 2 (DOI : 10.20416/lr-sps.v4i2.983, consulté le 29 août 2019).
- Darrasson Marie. (2013) Unifying diseases from a genetic point of view: the example of the genetic theory of infectious diseases. *Theoretical Medicine and Bioethics*, vol. 34, no 4, pp. 327-344.
- Dewey, John. ([1938] 1967). Logique. La théorie de l'enquête, Paris, PUF.
- Godelier M. (2011). Maladie et santé selon les sociétés et les cultures, Paris, PUF.
- Guchet, Xavier. (2015). La médecine personnalisée. Un essai philosophique. Paris, Les Belles Lettres.
- Hubert A. (1995). Anthropologie et recherche biomédicale, Jean-François Baré. In *Les applications de l'anthropologie : un essai de réflexion collective depuis la France*. pp. 222-239.
- Laplane, Lucie, Mantovani Paolo, Adolphs Ralph, et al. (2019). Why science needs philosophy. *PNAS*, 116/10, 3948-52.
- Lippmann, Abby. (1994). The genetic construction of prenatal testing: choice, consent or conformity for women ». In K. H. Rothenberg et E. J. Thomson, *Women and prenatal testing: Facing the challenges of genetic technology*, s. 1., Ohio State University Press.
- Merrill, Singer, Bulled Nicola, Ostrach Bayla, Mendenhall, Emily. (2017). Syndemics1. *Syndemics and the biosocial conception of health*. *Lancet*, 389, 941-50.
- Morange, Michel. (2003). Histoire de la biologie moléculaire. Paris, La Découverte. Lionel Pourtau, Agnès Dumas et Philippe Amiel, « Les individus face à l'événement « cancer » », *Temporalités* [En ligne], 13 | 2011, mis en ligne le 01 juillet 2011, consulté le 11 novembre 2019. URL : <http://journals.openedition.org/temporalites/1531> ; DOI : 10.4000/temporalites.1531
- Sfez, Lucien. (1995). La santé parfaite. Critique d'une nouvelle utopie. Paris, Seuil.
- Wild, C.P. « Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology », *Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, vol. 14, no 8, août 2005, pp. 1847-1850.