

Nanotechnologies et diagnostic moléculaire des maladies multifactorielles : enjeux épistémologiques et éthiques liés au développement d'une instrumentation en contexte de sous-détermination théorique.

Ronan Le Roux, ANR Nano2E, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne EA 2483 Cetcopra.

Les nanotechnologies sont fréquemment présentées comme une perspective de progrès décisif dans l'évolution des technologies d'analyse biologique à haut débit (biopuces et séquençage). Ces espoirs sont fondés sur la miniaturisation, qui permet d'augmenter la densité de l'information pour une taille d'échantillon biologique donnée, ainsi que sur une maîtrise fine des propriétés moléculaires à l'échelle nanométrique pouvant parfois compenser les difficultés de détection de biomolécules *in vivo* (interactions trop rapides, structures trop volatiles, concentrations trop faibles). Ces progrès suscitent donc des espoirs légitimes pour le diagnostic de certaines catégories de maladies.

La technologie orientée vers l'instrumentation diagnostique ne constitue pas pour autant une condition suffisante pour le progrès de la clinique, car elle se déploie dans un espace d'incertitudes et de controverses. Le gain de quantité, de précision et de fiabilité de l'information ne garantit pas automatiquement qu'on saura comment l'interpréter, car cette information plus riche, quand bien même elle est compatible avec les catégories cliniques existantes, ne fournit pas intrinsèquement de mode d'emploi quant à son exploitation diagnostique.

Les maladies multifactorielles (cancers, diabète, obésité, maladies neurodégénératives...), appelées ainsi car elles possèdent des composantes génétiques et des composantes environnementales, présentent une complexité qui ne permet pas, lorsqu'on cherche à les diagnostiquer, de définir a priori et avec certitude le ou les niveaux d'expression génétique auxquels il faut chercher des biomarqueurs moléculaires cliniquement pertinents. Trouvera-t-on la maladie en regardant l'ADN, l'ARN, les protéines ? On sait aujourd'hui que, contrairement au déterminisme génétique classique représenté par l'idée d'un code univoque, chaque niveau d'expression est, par rapport à celui qui le précède, plus instable et plus sensible à son contexte. L'information quant à un niveau n'est pas complètement redondante avec l'information quant aux autres niveaux, ce qui entraîne en clinique une sous-détermination ce qu'il y a à chercher, où il faut le chercher, et même sur ce qui doit être considéré comme pathologie. Faut-il privilégier un niveau (et si oui lequel), faut-il plutôt chercher à articuler l'information propre à chaque niveau (mais comment) ? La théorie ne donne pas de réponse et la clinique doit donc se repérer sur d'autres bases. Toute situation diagnostique s'inscrit dans un espace structuré par trois questions : que regarder, avec quoi, pourquoi regarder là et pas ailleurs. Ces trois questions sont fonction les unes des autres, et articulent science, technique et éthique.

La polémique sur les applications cliniques de la protéomique à la détection des cancers a illustré de façon explicite l'existence de désaccords radicaux à cet égard. La technologie a occupé une place centrale dans la controverse. Peu de temps après, l'avènement du séquençage de nouvelle génération a placé ou déplacé les espoirs d'un grand nombre de cliniciens sur cette technique.

Les technologies diagnostiques correspondant aux différents niveaux respectifs d'expression génétique se trouvent ainsi mobilisées de façon tantôt complémentaire, tantôt concurrentielle. Il n'y a pas dans ce cas de division naturelle du travail qui organise la médiation technique du regard clinique. Dans ces zones d'incertitude s'enracinent des enjeux éthiques, mais aussi la question de la nature des critères qui guident le développement d'une instrumentation.

Si la philosophie des techniques et l'éthique trouvent une articulation traditionnelle, l'intérêt des philosophes des sciences pour l'instrumentation s'est surtout cristallisé autour de l'épistémologie de l'expérimentation. Outre qu'une véritable philosophie de l'instrumentation reste aujourd'hui à développer dans toute son ampleur, le lien avec les enjeux éthiques demeure lui aussi difficile à caractériser précisément sur des exemples concrets.

Mon travail suggère que ce lien se fait au niveau de l'horizon d'attente des cliniciens vis-à-vis de la technologie. On s'intéresse au rapport entre les instrumentations et les paradigmes cliniques compris comme représentations et convictions quant à ce qui définit le vivant humain et sa santé. D'un côté,

la technologie peut modifier les paradigmes cliniques, mais, réciproquement, des partis-pris, des systèmes de valeur présidant plus ou moins explicitement aux orientations cliniques contribuent à l'évaluation des technologies, qui se trouve ainsi soumise à des critères qui ne sont pas uniquement épistémologiques.