

Qu'est-ce que la médecine prédictive ?

Jean Dausset

Pendant des siècles, la médecine s'est préoccupée de soigner. Aujourd'hui, elle s'est donné comme but ultime de *prévenir* plutôt que de guérir.

Mais, pour prévenir, il faut prédire : ainsi est née la médecine prédictive, premier acte de la médecine préventive.

Si le mot peut paraître nouveau, ce type de médecine ne l'est pas. Les médecins généticiens s'efforcent depuis plus d'une décennie de faire *in utero* le diagnostic des malformations, des anomalies chromosomiques et des maladies héréditaires.

Des faits nouveaux

Quels sont donc les faits nouveaux qui braquent aujourd'hui le projecteur de l'actualité sur cette branche de la médecine ? C'est que, au cours de ces quinze dernières années, on a assisté à un développement extraordinaire

des méthodes d'investigation, à la fois cliniques et biologiques, qui procurent au médecin les moyens de dépister soit la maladie, soit la susceptibilité à la maladie.

En particulier ont été découverts de nombreux marqueurs génétiques que l'on peut détecter : soit au niveau des produits du gène, comme c'est le cas, par exemple, des antigènes du système HLA à la surface des leucocytes ; soit directement au niveau du gène, grâce à l'essor du génie génétique.

La véritable révolution est là : le génie génétique permet désormais d'étudier en détail le génome d'une personne, ou même d'un foetus, et d'en tirer de nombreuses déductions. Le facteur déterminant du progrès a été l'acquisition de ces outils d'une merveilleuse précision que sont les enzymes de restriction. En effet, elles fragmentent la chaîne d'ADN en des points bien précis, en reconnaissant chacune une séquence particulière de cinq ou six nucléotides. Une enzyme va cliver la molécule d'ADN d'un individu en des milliers de fragments. L'étape suivante consiste à visualiser un de ces fragments à l'aide d'une "sonde". Une sonde n'est autre qu'une copie radio-active du gène que l'on veut étudier. Les fragments ainsi repérés peuvent être, selon les individus, plus ou moins longs, mettant en évidence un nouveau polymorphisme. Ce sont ces variantes qui sont importantes. En effet, lorsqu'elles concernent le gène spécifique d'une maladie, elles désignent directement les individus malades ou susceptibles de le devenir. C'est le cas, par exemple, du gène de la drépanocytose.

Parfois, ces variantes concernent non plus le gène spécifique lui-même, mais des gènes très voisins, le plus souvent transmis en même temps que le gène délétère. Ils servent alors de repères d'un gène encore inconnu d'une maladie : le syndrome de l'X-fragile en est un bon exemple.

Autre fait nouveau d'une importance capitale sur le plan pratique : la possibilité technique de prélever, par voie vaginale, une petite biopsie de villosité choriale contenant de l'ADN foetal, et ceci très précocement, entre la 8e et la 10e semaine de gestation. Il est inutile de souligner que cette précocité modifie profondément l'attitude psychologique de la femme et du couple, lorsque celui-ci doit prendre une décision grave.

Le diagnostic prénatal : certitude et probabilité

Notre propos n'est pas d'entrer ici dans les détails techniques, mais bien d'envisager certaines perspectives à la fois merveilleuses et inquiétantes ouvertes par ces nouvelles possibilités.

Considérons tout d'abord le diagnostic prénatal. Il s'applique à des couples ayant déjà eu un enfant souffrant d'un handicap sévère ; il peut aussi être étendu à des couples n'ayant pas eu d'enfant malformé, mais présentant un risque élevé de concevoir un enfant handicapé ; on peut enfin envisager son extension pour la détection d'une anomalie dont l'incidence est élevée dans une population donnée. Il s'agit alors d'une action de santé publique. Quoi qu'il en soit, se pose la distinction fondamentale entre un diagnostic de certitude (ou de quasi-certitude) et un diagnostic de probabilité.

Le dilemme posé au couple est entièrement différent. Prendre une décision est déjà difficile en cas de certitude. On peut concevoir ce qu'il en est en cas de simple probabilité. Que celle-ci soit très élevée ou faible ne change rien fondamentalement aux données du problème angoissant qui est posé : il s'agit ici d'un problème de conscience individuelle devant lequel le médecin doit s'effacer complètement, après

avoir donné avec patience et clarté toutes les informations dont il dispose.

Mais, compte tenu des changements de mentalités concernant l'interruption de grossesse et les possibilités légales de celle-ci jusqu'à la 10e semaine, il y a des risques évidents de dérapage. Il est à prévoir, en effet, que certains couples ne voudront prendre aucun risque. Mais où se trouve la limite entre l'acceptable et l'inacceptable ? Qui peut s'arroger le droit d'en juger ? Qui peut imposer à une famille de prendre un risque, parfois dramatique ? Personne n'est à même de prendre une telle responsabilité.

La liberté dans la lucidité est la seule attitude possible. La collectivité doit cependant s'assurer que la possibilité de décider en pleine connaissance de cause est bien respectée. Autrement dit, que l'information a été donnée par une personne extrêmement compétente. Pour prévenir tout abus, il est donc essentiel que les examens prénatals portant sur le génome soient exécutés dans des centres agréés.

Cet aspect négatif de la médecine prédictive ne représente, sans doute, qu'un moment de l'évolution de la médecine ; il n'est dû qu'à notre ignorance actuelle. On peut en effet espérer que des thérapeutiques substitutives, issues entre autres du génie génétique, seront prochainement à notre disposition.

S'il était rendu obligatoire dans une population, le dépistage systématique par le biais du diagnostic prénatal pourrait également poser un grave problème. Une telle mesure ne se justifierait que par l'étendue des souffrances causées par une maladie ressentie comme un fléau. La collectivité a-t-elle le droit (ou le devoir) d'imposer des tests systématiques à l'ensemble de la



La Recherche n°166 Mai 1985

Figure 1

Présentation schématique de la technique de biopsie des villosités choriales

Elle consiste à prélever par voie vaginale et sous contrôle de l'échographie des villosités (amas cellulaires) d'origine foetale. L'examen est très précoce (dès la 9^{ème} semaine). Cette technique nouvelle est utilisée dans des cas bien précis pour le diagnostic de certaines maladies du sang et du métabolisme. Les risques pour le fœtus et les limites de cette technique sont en cours d'évaluation.

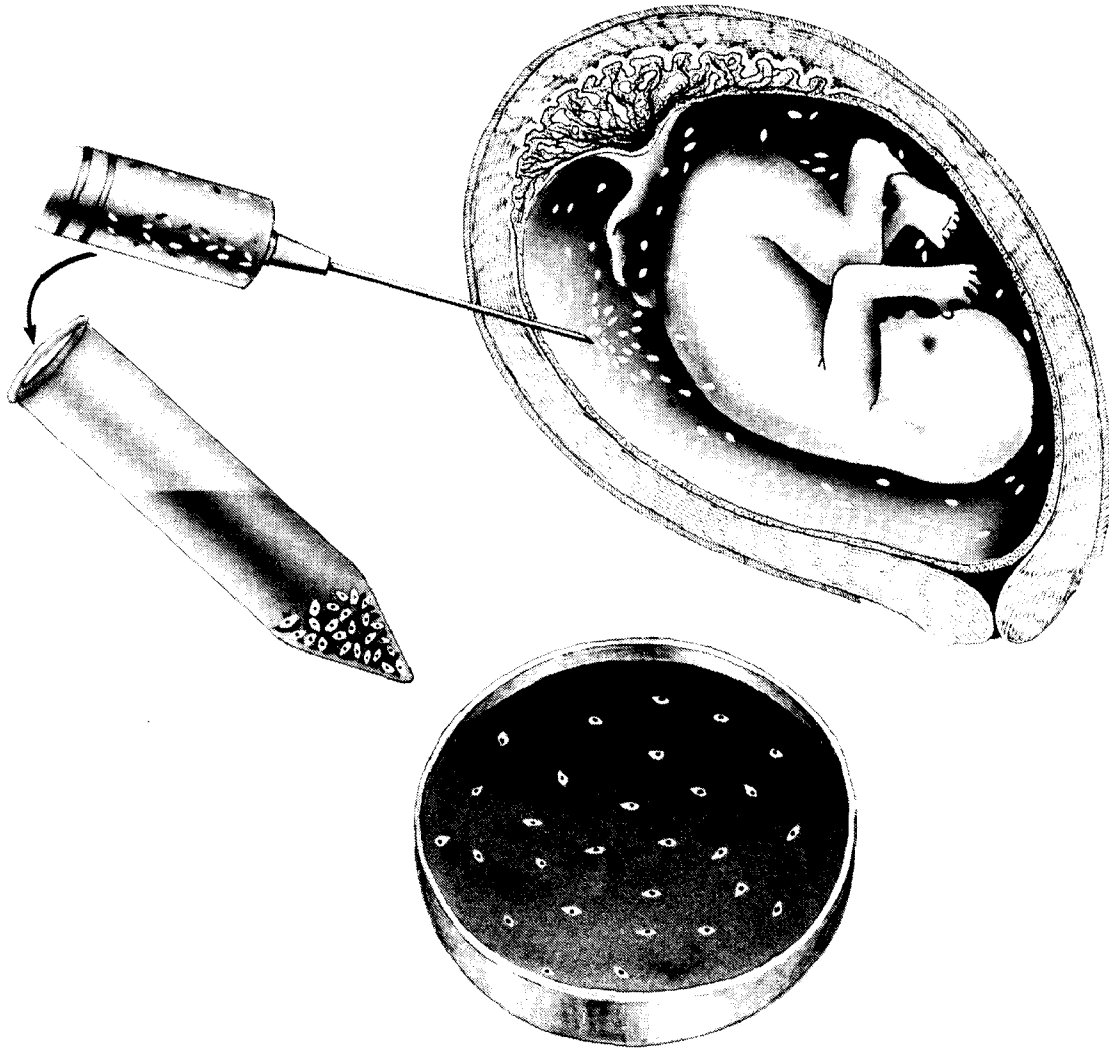
population ? N'est-ce pas une atteinte à la liberté individuelle ? D'autant plus que ces informations, pour être utilisées pour les conseils génétiques, afin d'éviter les mariages entre deux individus porteurs d'un même gène délétère, devront être centralisées sur ordinateur.

La réponse à cette question nous est partiellement donnée par l'expérience pratiquée en Sardaigne, où le dépistage de la thalassémie par le génie génétique est fait désormais de manière systématique. Grâce à cette mesure, le nombre d'enfants atteints (homozygotes) nés en Sardaigne au cours de ces dernières années est minime. Ainsi, lorsqu'une affection est ressentie comme très grave par une population, celle-ci accepte ou va même jusqu'à réclamer les contraintes d'un dépistage systématique.

L'autre aspect, non moins intéressant du conflit qui peut opposer intérêt individuel et intérêt collectif, est celui du coût pour la communauté. Par exemple, soigner tous les enfants atteints de thalassémie par les traitements les plus modernes, ce qui permettrait de prolonger leur vie au mieux jusqu'à la puberté, est évidemment une impossibilité pour le budget limité de l'île de Chypre. En revanche, le dépistage systématique dans ce cas précis est financièrement possible.

Une ère nouvelle

Ainsi la médecine prédictive des affections monogéniques les plus graves est entrée dans une ère nouvelle, grâce aux progrès de la biologie moléculaire. Bien que ces nouvelles technologies posent des problèmes pratiques et éthiques encore nombreux, il est certain qu'elles vont permettre d'éviter bien des situations dramatiques sur le plan individuel et familial et, à long terme, de diminuer l'incidence de la plupart de ces troubles.



La Recherche n°166 Mai 1985

Figure 2

Présentation schématique de l'amniocentèse

La technique permet le prélèvement à la 17ème semaine de grossesse, de liquide amniotique contenant des cellules du foetus. Sur les cellules mises en culture, il est possible de faire le diagnostic soit d'une aberration chromosomique soit d'une maladie métabolique. Technique sûre, l'amniocentèse a l'inconvénient d'être tardive.

La situation est naturellement plus complexe dans le cas des maladies polygéniques, dues à un ensemble de gènes malencontreusement rassemblés chez un même individu. Leur présence simultanée constitue ce que nos pères appelaient le "terrain" sur lequel la maladie pouvait se développer. C'est le deuxième volet de la médecine prédictive, qui concerne le dépistage des susceptibilités après la naissance, grâce aux différents marqueurs décelés, soit au niveau du produit du gène, soit au niveau de l'ADN lui-même.

Depuis la découverte des groupes sanguins A.B.O. on a recherché des corrélations entre les groupes sanguins et les maladies. Cette recherche a été extrêmement décevante. Il n'en a pas été de même pour les groupes tissulaires HLA. Dans ce domaine, la récolte a été d'une étonnante richesse. A l'heure actuelle, plus de cinquante maladies sont associées plus ou moins fortement à divers groupes HLA. Le génie génétique est en passe de bouleverser nos connaissances, en détectant des polymorphismes encore plus étroitement associés à la maladie. Dans le diabète insulino-dépendant, on peut d'ores et déjà dépister à la naissance, dans les familles déjà éprouvées par cette affection, les enfants qui ont une forte probabilité d'être atteints. Demain, ce pronostic pourra être fait *in utero* dès la 8^e à 10^e semaine de gestation, grâce à l'étude des gènes HLA eux-mêmes. On peut espérer qu'il en sera de même pour une autre affection très grave associée au HLA, la sclérose en plaques.

Il est donc déjà possible, grâce aux marqueurs de surface ou à l'étude des gènes correspondants, de dépister dans la population les individus susceptibles de contracter une maladie donnée. Certes, il ne s'agit, là encore, que de probabilité. La fiabilité de ces prédictions s'élèvera au fur et à mesure des découvertes, en particulier des autres gènes non encore identifiés,

responsables des maladies polygéniques.

Si les avantages techniques et humains de ces nouvelles méthodes sont indéniables, elles comportent néanmoins certains risques. Ils concernent trois niveaux : l'individu dans son intimité ; l'individu comme membre d'une société ; enfin, l'humanité tout entière.

En premier lieu, l'individu dans son intimité. Il existe en effet le risque de dévoiler un secret individuel ou familial si des mesures systématiques sont prises. C'est aussi le risque d'anxiété qui peut s'emparer d'une personne qu'on aura avertie de sa susceptibilité à telle ou telle affection, par exemple tumorale. Ce risque est évident, mais de degré très variable selon les tempéraments, car certains y verront plutôt une tranquillisation, par le sentiment de pouvoir agir contre le sort. En tout état de cause, il nous semble que ce risque ne devrait être couru que pour les affections contre lesquelles il existe des moyens réels de prévention et de lutte. N'oublions pas, enfin, que beaucoup seront au contraire soulagés, rassurés, s'ils ont la preuve de ne pas porter un gène délétère. Une autre conséquence psychologique pourrait être l'apparition, chez certaines mères se sachant conductrices d'un gène néfaste, d'un sentiment de culpabilité. Là encore, il vaut mieux savoir, pour pouvoir prévenir, que subir aveuglément la fatalité. Toute connaissance est une libération.

En second lieu, l'individu dans son tissu social : s'il est toujours dans l'intérêt de la collectivité que les qualités et les défauts potentiels de ses membres soient répertoriés, il n'en est pas de même pour les individus. En effet, ceux-ci peuvent craindre, si leurs troubles ou leurs susceptibilités aux maladies sont rendus publics, de se voir interdire telle embauche ou se voir refuser ou surtaxer telle assurance. Ici

encore, le secret doit être préservé.

En troisième lieu, l'humanité. Le point de vue du généticien mérite aussi d'être entendu. Il est maintenant bien établi qu' *un gène n'est ni bon, ni mauvais en soi* : il est bénéfique dans certaines circonstances et néfaste dans d'autres, permettant ainsi à l'homme de s'adapter aux diverses conditions d'environnement. On pourrait donc craindre que des mesures drastiques d'élimination de certains gènes, manifestement délétères actuellement, diminuent l'adaptabilité de l'homme. Il semble bien que ces craintes ne soient pas scientifiquement fondées.

Un regard vers l'avenir

Ces risques ne doivent pas arrêter la science. C'est d'ailleurs une illusion de vouloir tempérer la soif de connaissance des hommes. Au rythme actuel des progrès, qui est exponentiel, on peut imaginer que l'ensemble du génome humain, composé de trois milliards de paires de base, contenant de 150 à 200 gènes (ou moins si l'on ne compte que les "familles" de gènes) pourrait être décodé dans un avenir certes imprédictible mais, néanmoins, proche à l'échelle des générations. Nous n'en sommes pas là mais nos moyens techniques croissent à une rapidité telle qu'il n'est pas insensé d'évoquer cette éventualité.

A terme, il n'est donc pas exclu d'imaginer que de nombreux marqueurs génétiques associés à diverses affections seront répertoriés tout au long du ruban d'ADN. A l'extrême, on pourrait établir pour chaque individu un "profil génétique" qui serait un véritable indicateur des prédispositions aux maladies qui le menacent. Cette prédisposition étant due à la malencontreuse présence, chez le même individu, de certains gènes, dont l'interaction,

ou plus simplement l'action cumulée, entraîne une susceptibilité particulière à des facteurs déclenchants extérieurs.

Nous est-il permis d'aller encore plus loin dans l'anticipation ? Non seulement des maladies sont sous le contrôle de plusieurs gènes mais aussi, sans aucun doute, les divers comportements humains. Le "caractère" d'un individu repose en fait sur ses réponses aux incitations extérieures. Elles sont, le plus souvent, stéréotypées chez un même individu, ce qui nous fait dire qu'il a un certain caractère. Connaître la combinaison de gènes qui entraîne tel ou tel comportement serait pour l'humanité franchir une étape critique, mais qui comme toute connaissance nouvelle, pourrait être utilisée pour le pire et pour le meilleur.

En effet, ce que l'on souhaite chaque jour à un nouveau-né, est qu'il ait la chance de développer toutes les possibilités que lui a donné la nature. Le potentiel d'un cerveau humain est fabuleux et, le plus souvent, inexploité, car l'épanouissement de telle ou telle qualité nécessite le plus souvent une rencontre enrichissante ou un climat psychologique particulier qui ne survient, ou s'instaure, à l'heure actuelle (sauf rares exceptions) qu'au hasard.

Muni de notions précises sur les heureuses combinaisons de gènes, l'homme pourra peut-être limiter le rôle aveugle du hasard en organisant ces rencontres, en développant ces ambiances bénéfiques. Il favorisera, de la sorte, le plein emploi des capacités potentielles d'un cerveau, en un mot l'éclosion.

Ainsi, ce nouveau et passionnant domaine de la médecine prédictive nous entraîne vers un vaste (trop vaste ?) champ de réflexion, où la science et l'éthique doivent chacune trouver leur place. La recherche d'un

J. DAUSSET

équilibre subtil dont scientifiques et société sont
en fin de compte responsables est la vocation, l'ambition
du MURS.

Jean DAUSSET
Prix Nobel
Professeur au Collège de France