

La médecine prédictive :

de la notion de « terrain » à l'immunogénétique

Jacques Ruffié

L'homme demeure avant tout, un être doué d'imagination. Si l'animal vit dans le présent et, par sa mémoire, quelque peu dans le passé, le sapiens a toujours voulu connaître l'avenir : nous cherchons à deviner ce qui peut ou doit arriver.

C'est en préfigurant leurs utilisations que nos lointains ancêtres ont fabriqué, et sans cesse amélioré, leurs outils de pierre. Un singe est capable d'utiliser, voire de préparer, des instruments simples (branche brisée effeuillée et tordue par le chimpanzé qui va "pêcher" des termites). Mais une fois atteint le but recherché, il abandonne son outil sur place, alors que l'homme le ramène à son gîte et le transforme sans cesse, à la lumière de l'expérience, pour en augmenter l'efficacité, en sachant qu'il aura à s'en servir ultérieurement. L'agriculteur qui sème son champ, l'éleveur qui provoque des croisements au sein de son troupeau imaginent le résultat escompté. Ils poursuivent un but qui se situe dans le futur, parfois lointain. C'est ainsi que, depuis

la révolution néolithique, les techniques de culture et de reproduction n'ont cessé de se perfectionner : d'abord à partir de données purement empiriques, tout récemment grâce au développement des connaissances en physiologie et en génétique.

Dans ce contexte d'interrogation permanente, il était inéluctable que nos semblables cherchent le pourquoi de la maladie, et les moyens de la guérir ou, mieux encore de la prévenir.

Le péché, ou : Hygiène et Panacée ?

D'emblée, deux écoles de pensées très différentes ont vu le jour. La première - judaïque - considère la maladie comme une punition de Dieu. Dans son infinie bonté, l'être suprême ne peut laisser souffrir le juste, sinon pour l'éprouver et mieux le récompenser. Presque toujours, un malade est d'abord un pécheur. Le seul moyen de le guérir est de lui faire expier ses fautes. Le christianisme adoptera la même attitude. Au Moyen Age un malade entrant à l'Hôtel-Dieu de Paris était soigneusement interrogé sur ses errements ; il devait se confesser et faire preuve de repentir avant de recevoir un traitement quelconque. Il est vrai qu'à cette époque bien peu de médications ou d'actes opératoires étaient doués de quelque efficacité. Une autre école de pensée, plus rationnelle, prête à la maladie des causes externes ou internes. Après les Egyptiens, qui inaugurent, au moins en occident, une méthode bâtie sur l'observation objective, ce sont les Grecs qui prennent le relais.

Dès le VI^e siècle avant notre ère, HERACLITE puis DEMOCRITE, un peu plus tard HIPPOCRATE (-460 à -377) et son école de Cos affinent le diagnostic. Pour eux, la maladie tient à des déséquilibres soit de l'environ-

nement (entre le chaud et le froid, le sec et l'humide) soit des humeurs de l'organisme lui-même (le sang, la lymphe, la bile noire, la bile jaune). Toutefois les divinités ne sont pas absentes du monde de la maladie : Asclépios dont les Romains feront Esculape, représente le Dieu de la médecine ; il a deux filles : Panacée, qui guérit tous les maux et Hygiée, protectrice de la santé, qui les prévient. Ce qui revient à dire que, dans leur Panthéon, les Grecs ont déjà isolé la médecine qui guérit de celle qui protège.

Hippocrate, d'ailleurs, a très tôt remarquablement senti la notion de "terrain" qui rend plus ou moins sensible le sujet face au déséquilibre, origine du mal (Traité des airs, des eaux et des lieux, traité du pronostic, etc.). La médecine arabe continue la tradition grecque : elle se fonde sur l'observation hippocratique qu'elle enrichit et précise.

MESUE qui vit à Bagdad, au IXe siècle, bien connu pour ses aphorismes, estime que deux patients ayant la même maladie peuvent ne pas présenter les mêmes signes et, dans ce cas, devront être traités différemment. Rhazès au Xe siècle, Avicenne au XIe siècle (qui publie un canon en 15 tomes, rassemblant toutes les connaissances de son temps), Averroès au XIIe siècle (qui écrit un traité de médecine) font progresser la science traditionnelle des Grecs. C'est par eux qu'elle sera transmise à l'Europe médiévale qui ne la comprend pas toujours. Elle donnera parfois lieu à des interprétations aberrantes ou ridicules, que les médecins de Molière ont immortalisées.

Laënnec, Bichat et Pasteur

En fait, la médecine européenne ne se réveillera qu'au milieu du XIXe siècle, lorsque deux Français,

morts très jeunes : LAENNEC et BICHAT, substituant aux théories mal comprises ou gratuites la méthode anatomo-clinique, relie chaque maladie à des lésions spécifiques. Puis, c'est la "grande explosion" des sciences fondamentales. En moins de trente ans, Charles DARWIN propose un schéma cohérent de l'évolution des espèces, Louis PASTEUR met fin au mythe de la génération spontanée et prouve que beaucoup de maladies sont liées à des micro-organismes dont certains demeurent invisibles par les méthodes optiques banales. Il explique et généralise la sérothérapie et la vaccino-thérapie. De son côté Claude BERNARD ouvre les portes de la physiologie moderne et met en évidence les mécanismes de régulation qui maintiennent constant le milieu intérieur alors qu'un obscur moine morave, Johan Grégor MENDEL, décrit les lois de l'hérédité. Avec eux, la médecine occidentale fait son entrée dans les temps modernes. Initialement, on parle surtout de médecine curative : celle qui s'applique à un sujet "objectivement" malade, et que son état a exclu de la population "normale". Un malade a perdu peu ou prou de son autonomie ; il est guéri quand il est capable de s'insérer à nouveau dans la vie active. Cette intervention ne mérite pas le terme de prévention, encore que certains l'appellent prévention tertiaire : celle qui s'attaque directement au mal déclaré.

La médecine préventive : dépister les anomalies cliniques

Mais sous l'influence conjuguée du développement de la protection sociale et des progrès de la bio-médecine, le début du XXe siècle voit se développer une véritable médecine préventive, qui s'appliquera surtout aux collectivités (casernes, écoles, usines). Cette médecine consiste d'abord à protéger des sujets sains, grâce à un certain nombre de vaccinations rendues obligatoires. Ensuite à dépister, chez des sujets qui se sentent en bonne

santé et mènent une vie normale, quelques anomalies portant sur les constantes biologiques et qui annoncent l'apparition à délai plus ou moins bref d'une vraie maladie clinique. Il s'agira par exemple d'une hypertension isolée, d'un taux de sucre sanguin plus élevé que la normale, d'une image suspecte révélée à la radiographie des poumons. Cette détection d'une anomalie qui n'a pas encore de traduction clinique permet de mettre en oeuvre un traitement approprié, avant même que la maladie n'ait pu s'exprimer. Cette "prévention secondaire" se situe en amont de l'action purement curative précédemment envisagée. Elle offre l'avantage de ne pas impliquer la sortie du sujet de la vie active ou, tout au moins, d'en écourter la durée.

La médecine prédictive : prévoir et éradiquer

Mais les découvertes effectuées en matière de génétique au cours des dernières décennies sont venues donner naissance à une nouvelle médecine, véritablement prédictive, qui mérite seule le terme de prévention primaire, puisqu'elle vise à définir scientifiquement le "terrain" pressenti il y a plus de deux millénaires par Hippocrate et d'évaluer pour chacun ses propres facteurs de risque. Pour cela, on analyse ce que l'on peut du patrimoine génétique, parfois avant même la naissance. On arrive à déceler ainsi les individus qui seront plus sensibles que d'autres à telle maladie et l'on tentera d'éviter, au cours de la vie, les "agressions" (au sens très large) qui pourraient représenter pour eux un réel danger.

Certes l'analyse complète du patrimoine héréditaire humain demandera beaucoup de temps. Mais, dès à présent, grâce à la connaissance des marqueurs sanguins (groupes érythrocytaires, groupes d'histo-compatibilité, enzy-

mes, etc.) il est possible de définir soit des "terrains" favorables à l'apparition d'une affection donnée, (en particulier grâce au système HLA découvert par Jean DAUSSET), soit l'existence même de gènes délétères (hémoglobine anormale, hémophilie, etc.) dès la vie intra-utérine, avant même que la combinaison génétique ait eu le temps de s'exprimer dans le phénotype. Prenons un exemple simple. Dans nos pays industriels, les affections cardio-vasculaires arrivent en tête comme cause d'invalidité et de mortalité après la cinquantaine. Elles sont souvent liées à une hypertension du sang, qui est elle-même sous la dépendance d'une trop grande perméabilité de la paroi cellulaire au sodium. Il semble bien que cette anomalie corresponde à un modèle génétique relativement simple. (On connaît des familles d'hypertendus ou des lignées pures de rongeurs à hypertension permanente).

Si le diagnostic du risque est fait assez tôt, la mise en pratique, la vie durant, d'un régime pauvre en sel est de nature à éviter les accidents vasculaires, surtout coronariens ou cérébraux, d'apparition si fréquente à l'âge mûr. Quand nos connaissances seront assez avancées, cette méthode pourrait, d'une manière plus générale, permettre d'organiser la "niche écologique" de chacun en fonction de son patrimoine génétique. L'inventaire de ce patrimoine doit nous amener à définir notre "capital santé" dont nous aurions à assurer l'autogestion comme nous gérons notre capital immobilier.

Dans ce domaine, il conviendra surtout d'informer, non de contraindre : chacun étant laissé libre de choisir entre certains plaisirs de la vie et les risques qu'ils entraînent.

Il y a quinze ans, au mois de février 1970 nous avons créé, à Toulouse, une "Association pour la médecine prédictive" dont les statuts furent déposés

à la Préfecture de la Haute Garonne. C'était, je pense, la première fois que ce terme était employé. Notre but : étudier, à travers les dossiers de la sécurité sociale, un lot de sujets assez jeunes de la région Midi-Pyrénées et suivre leur histoire sanitaire. Pour cela, les mêmes dossiers seront repris vingt ans après, en 1990, et trente ans plus tard, en l'an 2000 pour les survivants. On recherchera, à la faveur de cette enquête longitudinale s'étendant sur une génération, les corrélations qui peuvent exister entre marqueurs sanguins et mode d'apparition des maladies.

La médecine prédictive sera, sans nul doute, l'une des grandes nouveautés de la civilisation que prépare la révolution technologique actuelle. Les conséquences socio-économiques en seront lourdes, en permettant à ceux qui vont nous suivre d'échapper à des maladies évitables, de vieillir en bonne santé, en conservant une autonomie physiologique et psychologique jusqu'au soir de leur vie*. On mesurera l'importance d'une telle prévention primaire si l'on songe que les 9/10 des frais de soins de nos contemporains sont engagés dans les 3 ou 4 dernières années de l'existence et que, dans nos populations fortement médicalisées, les dépenses de santé supportées pour un individu dépassent fréquemment le volume de ce qu'il a produit pendant ses années d'activité.

C'est donc tout à la fois une révolution biologique et une révolution sociologique que nous sommes en train de vivre. Souvent les grandes découvertes dépassent par leurs applications le domaine purement scientifique ; elles impliquent des retombées socio-culturelles. C'est

* Cf : Les Cahiers du MURS n° 2 : Le Vieillissement.

J. RUFFIE

grâce à l'accumulation de données nouvelles que s'est, au cours des temps, forgée l'histoire de l'humanité.

Les découvertes de Jean Dausset ont puissamment éclairé la définition individuelle de l'être vivant et la mécanique immunologique qui permet la reconnaissance et le rejet du non-soi. Mais elles auront aussi contribué à améliorer les conditions de vie pour les hommes du prochain millénaire.

Jacques RUFFIÉ
Professeur au Collège de France
Membre de l'Académie de Médecine