

Les enjeux de la biologie pour la santé des Français au seuil du nouveau millénaire

Jean-François BACH*

Je voudrais vous dire le plaisir que j'ai d'être parmi vous ce soir, au sein d'une Compagnie qui m'a fait le grand honneur de m'élire il y a quelques années. C'est également un plaisir très particulier que de vous présenter le contenu du rapport qui a été remis par l'Académie des sciences au Président de la République, après qu'il nous a demandé de réfléchir aux enjeux de la recherche médicale pour la connaissance du vivant et la santé de chacun. C'est un vaste problème qu'il était bien sûr très difficile d'aborder dans son ensemble. Avec un certain nombre de nos confrères et d'experts divers, nous avons essayé de réfléchir aux plus grands sujets du moment en s'appuyant sur les progrès très nombreux des connaissances qui sont survenus depuis une cinquantaine d'année. On le dit souvent, et cela est incontestable, la connaissance du vivant a plus progressé au cours de ces cinquante dernières années qu'elle ne l'avait fait dans toute l'histoire de l'humanité.

Je commencerai tout d'abord par évoquer les changements qui concernent notre santé.

Le premier est sans nul doute celui des pathologies auxquelles nous sommes confrontés. Si l'on examine les causes d'hospitalisation et de consultation il y a cinquante ans, pour reprendre cette durée de temps, et qu'on les compare à ce que nous rencontrons aujourd'hui, on s'aperçoit qu'il y a dans les pays développés des différences absolument considérables. Les maladies qui étaient les plus importantes il y a cinquante ans ont pour certaines d'entre elles disparu. Je citerai comme exemple la cause majeure, presque exclusive, des atteintes cardiaques chez l'enfant, le rhumatisme articulaire aigu, qui était une des principales causes d'hospitalisation en pédiatrie et qui a disparu des pays développés d'Europe de l'Ouest et des États-Unis. On pourrait également de façon assez simple dresser une liste des nombreuses maladies qui sont en recul avec, au premier rang d'entre elles, de très nombreuses maladies infectieuses. Parallèlement on voit apparaître ou réapparaître ou augmenter en fréquence de très nombreuses maladies. Parfois on peut compren-

* De l'Institut (Académie des sciences).

dre, et l'exposé de M^{me} Demars l'a indiqué, les causes de l'apparition ou de l'augmentation de fréquence de certaines affections. Il s'agit souvent de facteurs de l'environnement ou de certains comportements. Dans d'autres cas on ne comprend pas la cause de cette augmentation de fréquence. Je citerai notamment le cas du cancer du sein, qui devient un véritable fléau de santé publique : une femme sur dix a eu, a ou aura un cancer du sein, et cette fréquence s'accroît régulièrement sans que l'on en comprenne les raisons. Il y a quelques hypothèses mais rien de bien solide pour l'instant.

Un autre domaine qui est frappant et qui nous intéresse particulièrement est celui des maladies de l'immunité. Je pense aux maladies allergiques et aux maladies auto-immunes. Il s'avère que, depuis près de quarante ans, la fréquence de ces maladies a considérablement augmenté. Il y a à peu près trois ou quatre fois plus de cas d'asthme qu'il n'y en avait il y a trente ans. La fréquence de la sclérose en plaque, du diabète insulino-dépendant, de la polyarthrite rhumatoïde, des maladies inflammatoires de l'intestin – la liste est longue – a également crû de façon considérable, d'un facteur 2 ou 3 selon les pays. On peut aborder la question sous de nombreux aspects : épidémiologique, mécanistique. L'hypothèse qui nous tient le plus à cœur actuellement et qui nous semble sans doute la plus plausible pour expliquer l'ensemble de l'accroissement de toutes ces maladies est liée à l'environnement mais de façon assez surprenante, qui va sans doute en étonner plus d'un. Cette augmentation de fréquence des maladies immunitaires, qui en fait maintenant un des principaux problèmes de santé publique juste après le cancer et l'athérosclérose, concerne spécifiquement les pays développés, et de façon encore plus sélective les pays du Nord des régions développées. Lorsqu'on regarde la distribution de la fréquence de toutes les maladies que j'ai indiquées en Europe ou en Amérique du Nord, on s'aperçoit qu'il y a un véritable gradient de fréquence. Ce sont la Finlande et plus généralement les pays scandinaves qui sont atteints en Europe. Quand on descend vers l'Allemagne, le sud de la France, l'Italie, on voit progressivement la fréquence diminuer. Il y a quelques exceptions : la Sardaigne pour le diabète et la sclérose en plaques, et ceci est intéressant et mal compris. Mais dans l'ensemble ce gradient est extrêmement frappant car on le retrouve en Amérique du Nord avec une fréquence beaucoup plus grande de ces maladies au Canada que dans le nord des États-Unis, et la fréquence décroît quand on descend vers le sud des États-Unis et le Mexique. En Australie on a le même gradient mais bien sûr à l'envers.

Ce gradient d'augmentation de fréquence de ces maladies interpelle. On s'est posé la question de savoir si c'étaient des facteurs génétiques qui pouvaient l'expliquer. Probablement pas entièrement parce que, lorsqu'on suit des migrants qui quittent un pays de faible fréquence vers un pays de forte fréquence, ou l'inverse, on s'aperçoit que ces populations migrantes présentent toutes ces maladies avec la fréquence du pays d'accueil et non pas du pays d'où est issue la population avec tous les marqueurs génétiques correspondants. Seule nuance à cette affirmation, il faut que cette migration ait eu lieu avant l'âge de quinze ans. Tout semble donc s'inscrire

pendant les quinze premières années. Comment expliquer cette influence du gradient Nord-Sud ? Qui dit Nord-Sud fait penser tout de suite à un gradient socio-économique. Mais il y a bien d'autres facteurs qui différencient le Nord du Sud : la température, le mode de vie, les comportements qui ne sont pas directement liés au niveau socio-économique. Il n'en reste pas moins que ce niveau socio-économique joue un rôle tout à fait important. Il a été montré par exemple en Irlande du Nord que, lorsqu'on compare la fréquence du diabète insulino-dépendant dans différents comtés qui sont l'équivalent de nos départements –, on observe des différences intéressantes. Et lorsqu'on réfère ces différences au niveau socio-économique de chaque cas de ces comtés, on retrouve une relation saisissante : plus le niveau socio-économique est élevé, plus le diabète est fréquent.

Chez l'animal nous avons la possibilité d'étudier les mécanismes par des expériences testant directement telle ou telle hypothèse. Nous l'avons fait pour ce qui nous concerne chez la souris diabétique (NOD) qui présente un diabète insulino-dépendant en tout point comparable à celui de l'homme. Nous nous sommes aperçus qu'exactly comme chez l'homme – mais là il ne s'agissait pas de développements socio-économiques – plus la souris était propre du point de vue infectieux (moins il y avait de germes contaminant l'élevage), plus la fréquence du diabète était grande. Il suffit en fait de contaminer les souris par divers agents microbiens pour voir disparaître la prédisposition à développer un diabète. Ceci apparaît d'une génération à l'autre exactement comme dans le cas de migrants que j'évoquais tout à l'heure. Je pourrais développer d'autres arguments du même ordre pour l'asthme. L'explication est que les progrès de la médecine et de l'hygiène dans le cas particulier des maladies immunitaires a provoqué une diminution de la sollicitation par les agents infectieux. Or ces agents infectieux entraînaient un phénomène bien connu des immunologistes qui est la compétition antigénique, phénomène par lequel le système immunitaire totalement occupé à répondre à ces agents infectieux n'a pas les moyens de se retourner contre les autres sources d'antigènes. Lorsqu'on diminue cette sollicitation infectieuse, tout laisse à penser que dès lors le système immunitaire va se retourner vers les autres formes d'antigènes qu'on lui présente c'est-à-dire les antigènes de l'environnement, les allergènes, d'où la fréquence accrue de l'asthme, et les autoantigènes, d'où la fréquence accrue des maladies auto-immunes. Beaucoup pensent que l'augmentation de la pollution pourrait être à l'origine de la recrudescence de l'asthme. Il semble qu'effectivement la pollution puisse aggraver la maladie asthmatique, mais elle n'est pas la cause de l'augmentation de la fréquence de l'asthme, qui est ailleurs, au niveau du contexte infectieux qui agit, comme on l'a vu, par compétition antigénique.

Pour en revenir à mon propos initial, il y a une évolution certaine des pathologies. Il y a également un changement très important dans les outils et c'est évidemment la grande affaire de ces dix dernières années. Nous assistons à une explosion des connaissances en biologie, en génétique tout particulièrement. On nous annonce la connaissance intégrale du génome humain dans les trois ans à venir, ce qui est une

perspective extraordinaire. On connaît un nombre considérable de molécules, de cytokines, d'hormones, de protéines, dont on apercevait à peine l'existence il y a encore dix ans. Les outils thérapeutiques deviennent également tout à fait performants, beaucoup plus qu'ils ne l'étaient il y a dix ou vingt ans. La chimie combinatoire permet de fabriquer des médicaments auxquels on n'avait aucun accès jusqu'à ces dernières années. On est maintenant passé au stade de la thérapie cellulaire – les greffes de moelle en sont un exemple déjà relativement bien établi – mais on se dirige vers d'autres greffes cellulaires qui pourraient apporter d'autres révolutions. Il y a aussi les greffes d'organe pour lesquelles on peut enfin espérer réaliser le rêve, déjà ancien mais qui n'était pas atteint jusqu'ici, de l'induction de la tolérance immunitaire, c'est-à-dire de la paralysie spécifique des réponses immunitaires du receveur vis-à-vis du donneur sans toucher aux défenses anti-infectieuses. Et il y a enfin la thérapie génique, certes peut-être avancée comme un succès acquis avant qu'elle n'ait vraiment fait ses preuves, mais qui paraît aujourd'hui tout à fait à notre portée. J'en prendrai pour exemple une réalisation française, annoncée récemment par l'équipe d'Alain Fischer, dans un cas de déficit immunitaire, puis l'observation très remarquable qui a été faite récemment aux États-Unis de la thérapie génique par le gène d'un facteur antihémophilique qui apporte une guérison durable de l'hémophilie permettant d'arrêter les traitements par des facteurs antihémophiliques qui doivent aujourd'hui être régulièrement administrés à ces patients. Donc la thérapie génique commence à s'installer, il est vrai plus lentement qu'on l'espérait, mais nous la voyons arriver.

Changement donc dans les outils, changement également dans les demandes de nos concitoyens. On entend trop souvent parler de droit à la santé, malheureusement nous n'en sommes pas là. Essayons déjà de donner à chacun un droit égal aux soins et nous aurons réalisé, en tout cas dans nos pays où cela est certainement en grande partie déjà réalisé, une étape importante. Je dirai un mot tout à l'heure des pays en voie de développement pour lesquels la situation est bien sûr beaucoup plus difficile.

Au milieu de tous ces changements, comment se situent les progrès de la recherche médicale et quels enjeux peuvent-ils engendrer ? Nous avons, avec nos confrères de l'Académie des sciences, essayé de cerner les sujets les plus chauds, les plus importants. Il y a des disciplines fondamentales qui sont porteuses d'espoirs particuliers pour les dix ou vingt prochaines années. Les deux disciplines qui nous paraissent les plus prometteuses aujourd'hui, sans doute en partie d'ailleurs parce que ce sont celles qui ont laissé encore beaucoup plus d'incertitudes que d'autres, sont la neurobiologie, qu'on appelle également d'une façon plus générale les neurosciences, et la biologie du développement.

Il est sûr que la compréhension des mécanismes de fonctionnement du cerveau va complètement changer notre façon de nous comprendre nous-mêmes et de voir la vie et la médecine. C'est une ambition très grande, inquiétante aussi, mais qui semble à une portée raisonnable au moins pour les premiers éléments. Il y a derrière

cette ambition majeure d'autres ambitions plus immédiatement accessibles qui concernent les fonctions des neuromédiateurs et tous les médicaments qui peuvent agir sur ces médiateurs et leurs récepteurs.

L'autre discipline fondamentale très importante est la biologie du développement, l'étude de la différenciation, d'abord parce que cela peut être la source de la compréhension de toutes les malformations que nous voyons trop souvent autour de nous, mais aussi parce que c'est sans doute là l'une des façons les plus remarquables de comprendre le fonctionnement intime de beaucoup de nos systèmes biologiques, de nos organes. Les exemples se multiplient d'anomalies du développement mises en évidence chez des animaux éloignés de l'espèce humaine, mécanismes qui s'avèrent capitaux pour la compréhension de très nombreuses maladies. Des mutations décrites chez la mouche ou chez certains nématodes peuvent donner lieu à des maladies aussi inattendues que des démences héréditaires, nous en avons vu plusieurs exemples très récemment.

Il y aurait beaucoup à dire sur d'autres disciplines, en particulier sur l'immunologie qui m'est chère, mais je ne voudrais pas allonger plus longtemps la discussion sur ces thèmes pour plutôt traiter des applications médicales qui concernent plus directement notre société.

Nous avons essayé de cerner quelques domaines qui nous paraissaient particulièrement importants et qui nous semblaient être les enjeux des deux ou trois prochaines décennies.

Le premier domaine dans l'ordre des préoccupations est très probablement celui de l'augmentation de la longévité. C'est certainement un des faits les plus remarquables de cette deuxième partie du siècle qui se termine que d'avoir vu augmenter de plus de trente ans l'espérance de vie dans les pays développés. Je dis bien dans les pays développés car vous savez que cela n'est pas le cas pour l'instant dans nombre d'autres pays. Il y a même des pays comme certains pays de l'Europe de l'Est où l'espérance de vie a diminué chez les hommes. Cette augmentation de la longévité continue encore aujourd'hui. Je voudrais vous laisser sur cette note d'espoir : notre espérance de vie augmente encore aujourd'hui de trois mois par an, en d'autres termes nous ne vieillissons que de neuf mois par an. On n'arrive d'ailleurs pas très bien à comprendre quels en sont les mécanismes. On pense bien sûr à l'amélioration de l'hygiène et de la médecine. Mais on ne sait pas très bien pourquoi nous continuons à voir cette espérance de vie augmenter. Cela pose la question très sérieuse de savoir jusqu'où ira cette augmentation de l'espérance de vie. Certains spécialistes parlent de 100, 110, 120 ans, évoquant bien sûr le cas de Jeanne Calman, et la possibilité que cette situation très particulière pourrait connaître beaucoup d'équivalents. Dans les années à venir le nombre des centenaires devrait considérablement augmenter. Il faut développer la recherche sur le vieillissement. Paradoxalement c'est un des domaines qui avance le plus lentement par rapport aux autres. Certes on commence par exemple à définir ce qu'on appelle des gérontogènes,

c'est-à-dire des gènes qui contrôlent l'espérance de vie. On sait qu'il y a des familles où l'on vit longtemps. On sait que la durée de la vie est très caractéristique de l'espèce et on commence à connaître les gènes qui contrôlent cette durée de la vie. Mais il n'y a, semble-t-il, pas un seul gène qui contrôle vraiment la durée de la vie mais toute une série et on les connaît encore extrêmement mal. Il faut dire que l'approche n'en est pas facile étant donné tous les facteurs qui peuvent être imbriqués dans cette détermination de la durée de vie. Quoi qu'il en soit, cette augmentation de la longévité va poser toute une série de problèmes médicaux. Il va falloir mieux s'attacher aux maladies associées au vieillissement, qu'il s'agisse de maladies induisant des handicaps très gênants mais non vitaux. Je pense à toutes les maladies des organes des sens qui touchent particulièrement les sujets âgés, mais aussi à toutes les autres maladies, en particulier les maladies neurologiques qui sont au premier plan des préoccupations. C'est le sujet à suivre. Il faudra également prendre en considération – et cela va être certainement à l'ordre du jour dans le courant de la semaine qui vient lorsqu'on parlera des retraites – toutes les dimensions démographiques, économiques qui vont être associées à cette augmentation de la durée de vie. Avec également des problèmes éthiques : quelles vont être les conséquences d'avoir projeté ainsi notre espèce dans une tranche de vie qui n'a pas été soumise aux corrections de l'évolution. L'évolution s'est arrêtée à peu près par définition aux anomalies, aux événements de la vie antérieurs à la ménopause. Nous avons très largement dépassé cet âge depuis maintenant un siècle ou presque et cela pourrait poser des problèmes dans quelques années ou décennies.

Un autre sujet que je voudrais traiter avant de terminer est celui de la prévention. On réunit facilement un consensus sur l'importance de cette stratégie : la prévention doit être un des objectifs majeurs de la médecine. La prévention des maladies est actuellement fondée sur un nombre relativement restreint de mesures. Certaines d'entre elles sont tout à fait efficaces – je pense aux vaccinations –, d'autres seraient efficaces si elles étaient parfaitement appliquées – je pense à la lutte contre le tabagisme ou contre l'alcoolisme –, mais quand on regarde la liste des mesures qui sont effectivement appliquées et dont l'efficacité est démontrée, on s'aperçoit que cette liste est tristement courte. Même les vaccinations ne sont pas à la hauteur des espérances. Il y a de très belles vaccinations, la vaccination contre la poliomyélite par exemple, qui ont eu des effets considérables sur la santé publique mais de très nombreuses maladies n'ont pas encore les vaccinations qu'elles mériteraient d'avoir. Et pourtant certains virus bien identifiés causent des maladies extrêmement fréquentes qui entraînent une morbidité considérable.

Comment faire pour passer à l'étape supérieure qui serait celle de la prévention de l'ensemble des maladies et non pas des quelques maladies pour lesquelles on a repéré un élément permettant d'en éviter la survenue ? Très probablement, et c'est là un des messages que nous avons essayé de faire passer, c'est en revenant aux mécanismes physiopathologiques des maladies c'est-à-dire à leurs causes, aux prédispositions génétiques qui sont souvent derrière ces maladies, aux facteurs de l'environnement dont on a parlé ce soir, que l'on pourra sans doute progresser.

Je voudrais prendre un ou deux exemples concernant deux pathologies qui sont sans doute des modèles de ce qu'on appelle volontiers aujourd'hui la médecine prédictive ou la médecine préclinique.

L'un concerne une maladie très fréquente qui heureusement ne met pas en jeu le pronostic vital, le glaucome. Le glaucome touche à peu près 1 à 2 % de la population. On sait aujourd'hui qu'il y a des gènes qui contrôlent l'apparition de certaines formes de glaucome. On pourrait très simplement, si on étudiait les mutations dans des familles des malades atteints de glaucome juvénile, une forme de glaucome dont on connaît le gène, reconnaître les sujets à risque de développer la maladie – le risque est pratiquement de 100 % lorsque la mutation est reconnue –, et leur proposer un traitement anodin et totalement efficace. Cela n'est pas fait aujourd'hui et on voit les malades arriver dans les services d'ophtalmologie avec des lésions irréversibles.

Je prendrai un deuxième exemple qui est celui du diabète insulino-dépendant que j'ai déjà cité tout à l'heure. Cette maladie évolue de façon sournoise pendant de nombreuses années avant d'éclater par le besoin d'insuline auquel il est associé, avec tous les troubles que l'on connaît et les contraintes que va représenter l'insulinothérapie. Nous nous dirigeons vers une stratégie complètement nouvelle du traitement du diabète insulino-dépendant : repérer les sujets à risque. On sait maintenant les reconnaître avec une fiabilité à 95 %. Nous sommes en train de mettre en place des traitements rappelant la stratégie vaccinale qui permettront d'empêcher la survenue de la maladie.

On pourrait prendre des exemples équivalents en cancérologie. On peut espérer, et c'est un des enjeux fondamentaux de la médecine de demain, ne plus attendre que les cancers se soient généralisés avant d'intervenir, ce qui est trop souvent le cas. Cette généralisation n'est pas toujours cliniquement patente mais elle est là en germe et explique l'échec des traitements de nombreux cancers. Il faudrait reconnaître le cancer à son début pour le prendre en charge très tôt alors qu'il est complètement curable.

Il y a d'autres domaines que nous pourrions aborder mais je ne ferai que les citer. Je voudrais citer le cas des maladies infectieuses. Je disais tout à l'heure à quel point cela avait été un des progrès remarquables de la médecine des cinquante dernières années que d'avoir pu faire décroître les maladies infectieuses. Il n'en reste pas moins que d'autres maladies, cela a été rappelé tout à l'heure à l'occasion du sida, persistent ou réapparaissent. La résurgence de la tuberculose est un véritable problème. Les maladies à prions pourraient également être citées. Il y a enfin le problème de ces maladies dévastatrices qui touchent sélectivement les pays en voie de développement. Il faut savoir que plus de 50 % de la population active dans les pays d'Afrique de l'Est est contaminée par le virus du sida. La situation économique est tellement catastrophique que ces malades ne vont même pas dans les hôpitaux. Ils meurent dès qu'ils présentent la première infection sévère entraînée par leur maladie.

Il y a deux millions d'enfants qui meurent chaque année de paludisme. Et on pourrait continuer cette liste terrible. Il y a également des maladies orphelines en France, des maladies rares dont peu de personnes s'occupent faute de moyens. C'est également un enjeu également important que nous avons traité en profondeur.

En conclusion je dirais qu'il y a certes des raisons de s'alarmer et je pense qu'il est tout à fait important d'attirer l'attention sur toutes les menaces qui se présentent à nous. Je pense qu'il faut néanmoins, et cela a été dit tout à l'heure, voir l'aspect positif de la médecine de ces cinquante dernières années en constatant les progrès considérables réalisés. Le bilan est globalement positif, pour reprendre une expression célèbre. L'augmentation de la longévité dont je parlais en est la preuve. Finalement les bons côtés l'ont emporté globalement sur les mauvais aspects de la société moderne. Il n'en reste pas moins qu'il faut continuer à être extraordinairement actifs et vigilants du point de vue économique, en mettant au service de la santé tous les moyens nécessaires mais également en sachant limiter les dépenses parfois excessives engendrées peut-être par des habitudes de confort dont on mesure mal les conséquences financières. Vigilance également du point de vue éthique. Tous ces progrès doivent inciter à une réflexion permanente. Le principe de précaution est important mais il ne faut pas non plus tomber dans l'excès inverse dans lequel l'éthique de l'assistance cède le pas à l'éthique de la précaution. Les médecins ne doivent pas seulement prévenir les méfaits de la société ou de son environnement, mais directement aider les malades qui les sollicitent. Si on prend l'exemple des transplantations, on peut se poser la question de savoir si les greffes qui ont été lancées dans les années soixante par quelques précurseurs, comme le professeur Hamburger en France, pourraient se développer aujourd'hui dans le contexte sécuritaire que nous vivons.

C'est sur une note d'espoir que je terminerai moi aussi, rappelant que tous les progrès de la recherche biologique et de la recherche médicale nous ont déjà beaucoup apporté. Il est clair que si nous restons maître de la situation, nous apporterons encore beaucoup plus dans les décennies à venir.