

## Introduction à la médecine prédictive

Jean DAUSSET\*

Monsieur le président, messieurs les présidents, mesdames, messieurs,

C'est un grand plaisir d'être aujourd'hui dans cette séance solennelle et j'ai compris qu'une partie sera consacrée à l'hommage au professeur Robert Debré. Et je voulais dire tout de suite la joie que j'ai eue à travailler avec lui pendant plus de quatre ans pour la réforme de la médecine, et si l'on veut paraphraser son merveilleux ouvrage *L'honneur de vivre*, je dirai que j'ai eu l'honneur de travailler avec lui.

Maintenant je vais vous parler de la médecine prédictive, c'est un peu mon dada. Il faut tout d'abord la définir : c'est une médecine qui s'adresse aux individus sains. J'insiste sur ce terme de *sain* car elle s'adresse à tout le monde. Nous sommes tous des malades qui s'ignorent mais nous avons tous des susceptibilités à certaines maladies. Donc la définition de cette médecine prédictive est de rechercher parmi les individus sains ceux qui sont susceptibles d'une affection déterminée et, *a contrario*, de rechercher ceux qui sont protégés, donc résistants à certaines affections.

La médecine prédictive se distingue de la médecine préventive. La médecine préventive est aveugle et de masse : c'est la vaccination, alors que la médecine prédictive est personnalisée. On devrait peut-être l'appeler, au lieu de *médecine prédictive* ou *médecine de prédiction*, comme le préfère M. Jean Bernard, *médecine préventive individualisée*.

La naissance de la médecine prédictive, c'est le système HLA qui en est responsable. La première des grandes associations qui a été trouvée est celle de la spondylarthrite ankylosante ; cette affection est 600 fois plus fréquente chez les mâles B27 que chez les non B27. Ensuite de nombreuses associations entre le système HLA et d'autres affections ont été trouvées : des maladies très courantes comme le psoriasis, la maladie de Behcet et surtout les maladies auto-immunes (le diabète, la myasthénie, la sclérose en plaques) qui sont associées mais beaucoup moins fortement, certaines faiblement, avec la présence, dans le génome des individus, de certains allèles du système HLA.

Devant cette importance du système HLA dans la recherche des susceptibilités, nous avons pensé à créer un centre d'étude du polymorphisme humain, nous disant que, s'il y a des susceptibilités dans le système HLA qui représente seulement le

\* De l'Académie nationale de médecine. Prix Nobel de médecine.

millième du génome humain, il devait y en avoir sur l'ensemble du génome humain. Il fallait donc faire la carte génétique du système HLA et la carte physique, ce qui a été fait en priorité dans le centre que j'ai créé, le Centre d'étude du polymorphisme humain.

De nombreux gènes de susceptibilité ont été trouvés dans les autres parties du génome humain. Pour les maladies monogéniques, c'est-à-dire qui sont dues à la présence d'un seul gène, les gènes de susceptibilité ont été trouvés, par exemple pour le glaucome, pour la maladie de Huntington, pour la polypose rénale. Je rappelle que la maladie de Huntington est cette terrible maladie qui survient vers 45-50 ans, qui est une maladie dominante causée donc par la présence d'un gène provenant d'un seul des parents. On sait qu'à 45-50 ans on mourra d'une maladie nerveuse affreuse. Malgré cela il y a beaucoup de gens de familles de maladies de Huntington qui cherchent à savoir s'ils sont positifs ou négatifs, et je crois que leur motivation essentielle est de savoir s'ils ont le droit d'avoir des enfants ou non.

On a trouvé aussi beaucoup d'associations avec les cancers familiaux en particulier le cancer du sein dont il y a trois gènes. Récemment on a trouvé qu'il y avait aussi des gènes qui permettent la résistance au cancer du sein et qui sont également dans le système HLA.

La médecine prédictive est surtout importante pour les maladies les plus courantes, que l'on appelle polygéniques, c'est-à-dire qui sont dues à la présence simultanée et malencontreuse chez le même individu de plusieurs gènes, et polyfactorielles dans la mesure où certains facteurs du milieu ambiant influencent sur le déclenchement de la maladie. Ce sont des affections extrêmement courantes comme le diabète, l'hypertension, l'affection coronarienne, les maladies métaboliques du cholestérol, la maladie d'Alzheimer et le vieillissement. On a trouvé à l'heure actuelle un certain nombre de gènes qui sont associés à ces diverses pathologies mais ce sont toujours des maladies relevant de plusieurs gènes comme par exemple le diabète qui est associé au système HLA. On connaît maintenant une vingtaine de gènes qui contribuent à cette susceptibilité. Il y a la chance pour le diabète qu'il existe un gène majeur, mais il y en a toute une pléiade à côté qui font que l'on est plus ou moins susceptible au diabète ou même résistant. Ceci est vrai pour la plupart des affections les plus courantes de nos civilisations comme les maladies du cœur, par exemple la myocardio-pathie et bien d'autres.

Je voudrais parler de l'éthique de la médecine prédictive car il est certain qu'elle ne fait pas l'unanimité. Il y a eu beaucoup de sceptiques sur cette nouvelle forme de prévention car elle peut entraîner, chez l'individu qui sait qu'il est susceptible, des dépressions, des angoisses. Il faut donc faire extrêmement attention. L'éthique peut être divisée en quatre niveaux : au niveau de l'individu, de la famille, de la société, de l'humanité.

Au niveau de l'individu, il faut faire la balance entre les bénéfices et les risques. Il y a un principe à respecter d'une façon formelle, c'est l'autodétermination, c'est-à-

dire que l'individu a le droit de savoir ou de ne pas savoir. Il a aussi le droit d'avoir la certitude que son test restera secret. Il faut faire très attention à ne pas divulguer les résultats et surtout, pour les cliniciens, à ne pas demander le test s'il n'y pas un traitement à la clé. Il est bien évident qu'il est tout à fait inutile d'angoisser un individu s'il n'y a pas une mesure soit préventive soit thérapeutique précoce à lui proposer. C'est vraiment le principe essentiel de cette médecine prédictive : ne pas alarmer inutilement un individu. Les risques : l'anxiété, la mauvaise image de soi-même, la dépression. Il faut donc au clinicien beaucoup de doigté dans cette nouvelle forme de médecine. Mais les bénéfices sont évidents : la surveillance, le traitement préventif, le traitement curatif précoce.

L'éthique au niveau de la société : il faut faire extrêmement attention à cette nouvelle forme de médecine. Le secret doit être absolu mais il peut être évidemment partagé avec le médecin traitant. Les risques sont qu'il y ait une discrimination au niveau de l'employeur pour un poste de travail, un licenciement, mais ceci peut être aussi avantageux si on trouve un poste de travail à un individu dans lequel il n'y a pas de risque pour lui. Enfin le bénéfice est évident : une meilleure santé publique devrait en découler.

Ceci m'amène à dire qu'il faut faire extrêmement attention pour permettre, dans la société française, la création, l'autorisation de faire ces tests. L'Académie nationale de médecine a très justement pensé qu'il fallait créer des groupes multidisciplinaires présentant des généticiens et des spécialistes de chaque discipline pour pouvoir décider si, oui ou non, tel test pour telle maladie sera autorisé. Ces commissions devraient veiller à l'opportunité de la mise en œuvre des tests, à leur réalisation et aux problèmes éthiques qui en découlent.

La médecine prédictive ou de prédiction sera la médecine du XXI<sup>e</sup> siècle. Je dois dire que depuis que j'en parle, j'ai vu que de plus en plus elle se met en route, elle est admise comme une évidence à l'heure actuelle malgré les réserves que j'ai évoquées. Donc le médecin "prédictif" sera le conseiller de ses patients sains pour les aider à gérer leur capital santé comme on gère son capital en banque. Les nouvelles techniques le permettront de plus en plus.

Et pour terminer, une petite note historique. Si l'on considère l'évolution de la médecine depuis Hippocrate, historiquement elle était curative, préventive et prédictive, et maintenant elle est inversée : on commence par la médecine prédictive, la médecine préventive et enfin la médecine curative.