

**«SUR DES PENSERS NOUVEAUX
FAISONS DES VERS ANTIQUES» (A. Chenier)
Allocution du Professeur Gustave Moonen,
Doyen de la Faculté de Médecine,
à l'occasion de la proclamation du 4^{ème} Master
de Médecine, juin 2011**

G. MOONEN (1)

Il y a de multiples façons de réfléchir à une allocution comme celle-ci.

Par exemple, coller à l'actualité et je pourrais évoquer le passage de la durée des études de médecine de sept à six ans ou encore l'éventuel examen d'entrée en médecine.

Autre possibilité, coller aux problèmes et parler du nombre, toujours croissant, d'étudiants et des mesures qui devraient être prises pour maintenir le niveau de qualité de la formation des médecins et des dentistes de ce pays, car le danger est grand de la voir se perdre.

Ou parler de ce *numerus clausus* que tout le monde veut ignorer, mais dont il faut sans cesse rappeler que c'est une disposition fédérale qui, à ce jour, reste une épée de Damoclès suspendue au dessus de la tête, non seulement des étudiants qui entrent en médecine en septembre prochain, mais également sur celle des étudiants en début de formation.

Autre actualité bien plus intéressante parce qu'elle est à la fois une réalité et un futur, est la création du CIM ou Centre d'Innovation Médicale, société qui associe l'Université de Liège, le Centre Hospitalier Universitaire et plusieurs autres partenaires liégeois, sous les auspices de la région wallonne. Un de ses objectifs est la promotion à Liège de la démarche translationnelle.

L'expression «médecine translationnelle» est dans l'air du temps, tout le monde en parle, mais en l'occurrence, le terme est impropre. C'est bien de démarche translationnelle dont il convient de parler. Cette démarche consiste à traduire en utilisation clinique, éventuellement économiquement rentable, les progrès des sciences de base. Mais je devrais alors parler aussi du schisme que je vois poindre entre les sciences de base, bref la science, et la pratique clinique.

La démarche translationnelle comporte plusieurs étapes : il s'agit de repérer le concept, de le traduire en faits expérimentaux, de traduire ceux-ci en proposition de traitement et de valider celui-ci. Cette démarche implique de recourir à de multiples disciplines parce qu'elle est intrinsèquement interdisciplinaire (j'ai dit inter- et non multidisciplinaire) : sciences de base, technologies c'est-à-dire sciences appliquées, sciences cliniques et science des directives réglementaires parce que c'est, hélas, devenu une science.

J'aurais conclu qu'il n'y a pas plus de médecine translationnelle que de chercheur translationnel, que c'est l'environnement qui doit être translationnel, c'est-à-dire permissif pour la démarche translationnelle. Celle-ci a besoin d'un capital qui est un capital humain, elle a aussi besoin d'excellence dont deux chercheurs du CNRS, parlant du grand emprunt français, disaient qu'elle est le faux ami de la science et que les perdants de l'excellence cotisent pour les gagnants. A l'excellence, j'ai toujours préféré l'exigence qui est un préalable, le seul dont on ait le droit de se prévaloir.

L'excellence dont la démarche translationnelle a besoin, et qui est son fondement, est l'excellence des talents. Je pense que les talents sont la stratégie de la démarche translationnelle, la stratégie dont doivent prioritairement s'occuper les dirigeants et qui va bien au-delà de la gestion des ressources humaines.

Mesdames et messieurs, je viens d'évoquer ce dont je n'allais pas parler.

Alors, plutôt que de coller à l'actualité ou aux problèmes, j'ai décidé cette année de parler de futur. Après tout, personne n'attaque les économistes qui ne voient venir les crises que le lendemain mais savent toujours les expliquer. C'est moins risqué de parler de l'avenir et puis, parfois, cela permet d'avoir raison *a posteriori*.

Pour parler du futur, j'ai choisi de réfléchir devant vous à la médecine personnalisée, puisque l'on dit d'elle qu'elle sera la médecine du futur. Ce qui est évidemment vrai et évidem-

(1) Professeur, Doyen de la Faculté de Médecine, Université de Liège, Chef de Service, Service de Neurologie, CHU de Liège.

ment faux. Vrai parce que les progrès des sciences et des techniques modifieront en ce sens la pratique médicale, faux parce que la médecine personnalisée est aussi ancienne, je devrais dire antique, que la médecine elle-même. Le titre de l'allocution de ce jour pourrait ainsi être le vers célèbre d'André Chenier, poète et révolutionnaire du XVIII^{ème} siècle, lui aussi guillotiné, les temps ne changent décidément pas, : «Sur des pensers nouveaux, faisons des vers antiques».

La médecine personnalisée n'est ni un nouveau projet, ni une nouvelle idée, mais un fondement antique de la pratique médicale modifié par l'accroissement du savoir, en quelque sorte fardé aux couleurs du temps présent.

Idée antique : que faisaient, en effet, les anatomistes lorsqu'au XVII^{ème} siècle, ils ont commencé à décrire, par exemple, les 21 variantes anatomiques du polygone de Willis dont je me demande parfois s'il n'est pas complet que dans les cours de baccalauréat. Et plus près de nous, que faisait Freud sinon de la médecine personnalisée, fondée sur le passé affectif du patient, sur l'analyse de ses rêves. La médecine personnalisée, ce n'est pas le séquenceur qui remplace le divan parce que le génome n'est pas le programme d'un destin.

La médecine que nous pratiquons, celle que nous vous avons enseignée, celle que donc vous connaissez, est en quelque sorte ambiguë car, si elle est personnalisée, elle est aussi fondée sur les preuves. Or cette «evidence-based medicine» est une médecine moyennée, statistique, qui, par essence, ignore les différences entre les individus pour ne prendre en compte que les différences entre les groupes. La médecine sera dans le futur fondée à la fois sur les différences entre les groupes et, non sur les différences entre individus, mais sur la spécificité de chacun. Cette spécificité est «ultrasémiologique» en ce qu'elle se situe au-delà de la phénoménologie. Mais elle ira bien au-delà du génome qui établit le registre des potentialités pour intégrer l'environnement, terme pris ici dans son acception la plus large, en ce qu'il détermine lesquelles de ces potentialités s'actualisent.

Cette «ultrasémiologie» sera basée, mais ne le sera donc que partiellement, sur la génomique, qu'elle soit somatique, ce sera surtout en oncologie, ou qu'elle soit génétique.

Les avancées les plus imminentes que permettront les progrès de la génomique concernent trois aspects.

Premier aspect, la probabilité de réponse à un agent dont la cible moléculaire est très spécifique, exemple HER2 et Herceptine pour le cancer

du sein. Ceci n'est, en passant, pas sans conséquences économiques en raison de la segmentation du marché car on sait que la restriction des indications augmente les prix et impose le recours aux diagnostics compagnons. Donc la médecine personnalisée ne sera pas moins coûteuse comme certains l'affirment, à dessein. Peut-être un jour s'étonnera-t-on du prix que doivent payer les pouvoirs publics pour acheter le produit de la recherche qu'ils ont eux-mêmes subsidiée !

Deuxième aspect, définir les polymorphismes géniques susceptibles d'anticiper les effets secondaires des médicaments ou leur efficacité insuffisante.

Troisième aspect enfin, évaluer les facteurs de risque des maladies notamment cardiovasculaires, cancéreuses, inflammatoires ou encore neurodégénératives avec l'ambition d'en cibler la prévention et le dépistage. Dois-je rappeler ici que ces facteurs de risque sont souvent comportementaux et donc neurobiologiques, comme la biologie du comportement alimentaire ou celle des assuétudes, surtout le tabagisme et l'alcoolisme. Donc, les fondements des progrès de la médecine personnalisée seront certes la génomique et quelques autres omiques, mais aussi la neuro-imagerie. Nous ne pouvons pas rater le train.

Permettez-moi une anecdote, vraie.

C'était dans les années soixante, il y a donc longtemps mais j'étais déjà né, et même étudiant à la faculté.

On raconte que lors d'un conseil de faculté, ce temple de la démocratie, siégeaient l'un à côté de l'autre, un professeur de chirurgie qui ne croyait qu'en l'organique et, un professeur de psychiatrie qui ne croyait lui qu'au psychosomatique. Le premier dit au second : «Cher collègue, vous n'affirmerez quand même pas que la fracture du fémur que j'ai opérée ce matin était psychosomatique». Et le second de répondre : «Ce sont toujours les mêmes qui se cassent la figure».

Donc la médecine du futur qui sera préventive préviendra peut-être aussi les accidents de la route et pour cela, se fondera sur la génétique des comportements et sur l'imagerie du cerveau. Ceci pose évidemment la torturante question du déterminisme et de la liberté, mais cette réflexion sera pour une autre, dernière fois.

La médecine personnalisée annonce-t-elle la fin imminente du prêt-à-porter pharmacologique? Est-ce la disparition prévue de l'examen de thérapeutique dont je dois reconnaître la paternité ? Certainement pas, parce que la même science montre aussi que nous sommes bien plus

semblables que différents. Si tel n'était pas le cas, il n'y aurait pas d'anatomie, de physiologie ou de biochimie. Jamais il n'y aurait eu de classification des maladies.

Mais que dit la science ?

Elle dit, la science, que le génome humain est petit, par exemple deux fois moins de paires de base chez l'homme que chez l'amibe. Elle dit que le génome humain est vide, seulement 1,5% du génome est exonique, donc exprimé, c'est-à-dire transcrit et traduit, le reste sont des introns ou des régions intergénomiques, bref, du «junk» DNA. La science dit aussi que le génome humain n'est pas original; il suffit pour s'en convaincre d'étudier la synténie homme - souris, et elle dit enfin qu'il est répétitif, les mêmes phrases sont répétées des milliers de fois, comme un grand sac de pléonasmes. Bref, rien qui n'explique ou ne confirme, la grandeur de l'Homme. Quelle leçon de modestie.

La science dit aussi que 99,5% du génome de deux êtres humains sont rigoureusement identiques, ce qui signifie qu'il y a peu de divergence et donc que l'ancêtre commun des hommes est récent. On sait aussi qu'il est africain. Bref, le séquençage du génome de quelques individus montre que nous sommes bien plus, en fait beaucoup plus, semblables que différents mais cela, les anatomistes l'avaient vu depuis très longtemps sur leurs tables de dissection.

Conclusion, la génétique ne peut expliquer toutes les différences et ne peut, seule, fonder la médecine personnalisée. Mais quelle est alors la nature de cette complexité à laquelle sont confrontés les médecins ? A l'évidence, elle est plurielle et parler d'épigénèse n'explique rien. Les médecins ont, en effet, la fâcheuse habitude de cacher leur ignorance derrière le jargon de la science. La complexité est aussi ontogénique, c'est-à-dire simultanément environnementale et embryonnaire. Je vous renvoie pour vous en convaincre à la superbe monographie de notre collègue Jacques Balthazar, la biologie de l'homosexualité. Imaginez alors la complexité de tous les autres comportements dont les réseaux neuronaux se construisent chez l'embryon.

Mais la complexité est également extrinsèque car elle est aussi dans la pauvreté, la malnutrition dont on perçoit à peine les conséquences sur la cognition, elle est dans l'accès inégal aux soins de santé, y compris la prise en charge de la grossesse. Elle est dans l'environnement social, culturel et religieux en ce qu'il dicte des comportements qui ont des conséquences sur la santé, elle est dans le monde xénobiotique dans lequel

nous sommes immergés, nous pourrions parler par exemple des perturbateurs endocriniens.

Bref, un mélange infiniment complexe de facteurs modifiables et non modifiables, d'effets réversibles et irréversibles, d'effets immédiats et différés.

Osler, William Osler, celui de l'endocardite d'Osler a écrit dans «The Principles and Practice of Medicine» ouvrage publié en 1892 : «If it were not for the great variability among individuals, medicine might be a science, not an art», S'il n'y avait une infinie diversité parmi les individus, la médecine pourrait être une science et non un art.

Je pense, jeunes consœurs et confrères de la promotion 2011, que vous pratiquerez la médecine normative que nous avons enseignée, celle qui est fondée sur l'étude de populations de patients, ce que j'ai appelé le prêt-à-porter. Je pense que vous pratiquerez la médecine préventive, celle qui est fondée sur l'étude de populations d'êtres humains, mais je pense que vous pratiquerez aussi la médecine personnalisée, sculptée pour chaque individu qui est aussi unique par son passé que par son génome. La médecine que l'on pourrait appeler «sur mesure», en quelque sorte de confection.

Les seules choses que je puisse donc prédire sont continuité et changement.

Les ambitions et défis de la médecine de demain seront les ambitions et défis de la médecine d'aujourd'hui : concilier le double devoir de science et d'humanisme.

De science : mais sachez qu'il n'y a pas de génération spontanée du savoir et que le dogmatisme est la mesure de l'ignorance.

D'humanisme : il faut donner aux cliniciens le temps, le temps de prendre le temps. Il faut leur donner l'argent du temps. Telle est la seule richesse que je vous souhaite.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr G. Moonen, Service de Neurologie, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique
E-mail : g.moonen@ulg.ac.be