

### **Variance et invariance de la médecine et de son histoire**

J.M. ANDRÉ

(Calais)

Je propose dans un premier temps de délimiter brièvement le champ abstrait de mon propos puis dans un deuxième temps, plus étoffé, de concrétiser ce champ avec des exemples médicaux. Dans le courant actuel de l'histoire de la médecine et de l'épistémologie, j'éviterai de multiplier les descriptions médicales et je choisirai deux exemples que j'étudierai de façon approfondie, à savoir la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et l'hémochromatose génétique familiale.

J'entendrai par Variance, mot d'origine latine tombé en désuétude à la Renaissance mais revenu en grâce au 19<sup>e</sup> siècle avec le discours scientifique d'Auguste Comte, l'ensemble des paramètres d'un système physique, chimique et mathématique que l'on peut faire varier arbitrairement sans détruire l'équilibre du système. J'entendrai par Invariance, la caractéristique d'une relation qui se conserve dans un processus de transformation physique, chimique et mathématique. En faisant usage des mots variance et invariance, je fais implicitement référence au passé, à la tradition et à l'histoire dans un contexte scientifique, économique et éthique.

C'est parce qu'il y a une variance qu'il y a une histoire de la médecine sinon nous disposerions d'un seul traité de médecine, écrit par Hippocrate, si tant est qu'il fût le premier médecin à théoriser la médecine ! Cette histoire quand elle est accumulation de faits, de dates est d'un intérêt limité ; en revanche, quand elle reconstitue les mécanismes des événements du passé, elle exprime au plus près les préoccupations présentes des médecins. En bref, l'histoire nous rappelle que les connaissances actuelles viennent du passé et ne sont pas apparues *ex nihilo* pour ne plus jamais changer. Qu'est ce qui, dans la variance, est appelé à varier ? De quoi la variance est elle le variant, si ce n'est que de l'invariant ? Le paradoxe de la variation tient à ceci, que pour construire une identité, il faille la déformer, la réformer à partir d'un fait nouveau que l'on ne connaissait pas, que l'on n'avait jamais vu, dont on n'avait même pas conscience de l'existence, pour ensuite la re-former et la faire naître à nouveau. Il y a dans cette approche une parenté avec l'essence de la Déconstruction proposée par Jacques Derrida. La déconstruction analyse un objet, le critique sans vouloir le détruire ni le conserver à l'identique mais en voulant mettre de nouveau en jeu certains fondamentaux acquis par habitude. La déconstruction reste un travail de l'esprit visant à ôter un par un les pré-supposés de nos représentations de manière à en dégager l'impensé. A défaut de convertir qui que ce soit à la déconstruction dérridienne, je suggère

l'écoute en boucle des trente Variations Goldberg de J.S. BACH sur l'aria initial afin d'approcher au plus près du sens du paradoxe de la variation.

C'est parce qu'il y a une invariance qu'il y a une tradition. La tradition, disait J.L. Borges, est œuvre « d'oubli et de mémoire ». Le philosophe Paul Ricoeur voyait lui, dans la « mémoire et l'oubli », l'histoire. Pour lui, la tradition génère de la valeur et les valeurs ont un statut particulier pour deux raisons. La première raison est liée au fait que les valeurs combinent objectivité et subjectivité. Elles s'imposent à nous avec une certaine autorité comme noyau dur hérité de la tradition. Elles ne sont donc pas dépourvues d'objectivité. Mais elles n'existent véritablement que si l'on y adhère. En bref, notre conviction est aussi la condition de leur vie effective. La seconde raison est liée au fait que les valeurs se situent à mi-chemin entre les convictions durables d'une communauté historique et les réévaluations incessantes, réclamées par les changements d'époque et l'émergence de problèmes nouveaux. Paul Ricoeur pour illustrer les valeurs propose la métaphore du voyageur en train : le paysage défile mais tous les plans ne le font pas à la même vitesse. Les horizons lointains glissent lentement, les talus proches passent à très vive allure surtout en TGV. Les valeurs sont en position intermédiaire, elles s'inscrivent dans la longue durée et elles sont fondamentalement périssables. Les valeurs doivent être réactualisées continuellement afin de répondre aux mutations de notre histoire. En bref, une tradition n'est vivante que si elle permet d'innover. Les deux exemples de la maladie ulcéreuse et de l'hémochromatose illustreront au mieux mon propos.

La définition fait référence au discours scientifique en général et à celui du premier Principe de la thermo-dynamique de Sadi Carnot en particulier, ou principe de la conservation de l'énergie. Cette définition nous parle des différentes variations possibles des paramètres d'un système sans que l'état d'équilibre ne soit détruit. Cela implique, dans le contexte de la médecine, que la dimension technico-économique de celle-ci puisse être régulée, hors de son ordre, par un ordre extérieur politique (au sens philosophique du terme) et éthique.

Dans le cas contraire, nous risquerions rapidement de nous retrouver dans le deuxième principe de la thermo-dynamique ou principe de l'entropie, à savoir celui de la dégradation inéluctable de l'énergie au sein de notre propre univers devenu inerte et sans vie.

L'opposition enfin de la variance et de l'invariance est vieille comme l'humanité. Elle est née à la même

époque : le 6<sup>e</sup> siècle avant JC, au même endroit : Ephèse ; elle a fait l'objet de deux traités dont il nous reste quelques fragments et dont le titre est le même : *De la Nature*. Ces deux textes répondent à la même question : « le mouvement est-il l'essence de toute chose ou bien n'est-il qu'apparence ? ». En revanche, des réponses des deux philosophes, Héraclite et Parménide, découlent deux visions du monde diamétralement opposées. Pour Héraclite, tout change et ce mouvement perpétuel et universel s'illustre avec « on ne se baigne pas deux fois dans le même fleuve où tout coule ». Tout change dans l'inversion des contraires de « la route qui monte et descend en même temps ». Avec lui naîtra la dialectique. Pour Parménide, rien ne change « l'être est » et le « non être n'est pas ». Avec lui naîtra l'ontologie dont le discours sera centré sur la question de l'être et non plus sur celle de la nature. Cette opposition a donné naissance au paradoxe avec Aristote au 4<sup>e</sup> siècle avant JC et avec Lewis Carroll au 19<sup>e</sup> siècle pour faire court ! Vous connaissez peut-être celui d'Alice. Quand je dis qu'« Alice grandit », je veux dire qu'elle devient plus grande qu'elle n'était mais par là même, qu'elle devient plus petite qu'elle n'est maintenant. Bien sûr, ce n'est pas en même temps qu'elle est plus grande et plus petite mais c'est en même temps qu'elle le devient. Les devenirs, en esquivant le présent, peuvent être simultanés. Le devenir ne distingue ni ne sépare le passé du présent, l'avant de l'après. Il appartient à l'essence du devenir de tirer dans les deux sens à la fois. Alice ne grandit pas sans rapetisser et inversement. Le bon sens est l'affirmation qu'il y a un sens, le paradoxe au contraire est l'affirmation qu'il y a deux sens à la fois. Ceux que l'humour de L. Carroll pourrait rebuter, auront toujours la possibilité de (re)lire le *Parménide* de Platon pour retrouver de façon plus classique ces mêmes paradoxes. J'en arrive maintenant aux deux exemples médicaux proposés.

### LA MALADIE ULCÉREUSE GASTRO-DUODÉNALE

Les lésions ulcéreuses de l'estomac et du duodénum furent décrites officiellement pour la première fois en 1830 par Cruvelhier [1] après autopsie de cadavres. La forme, le siège de l'ulcération, perforée ou non, perforée bouchée, perforée dans un gros tronc artériel de la face postérieure du fundus gastrique ou du bulbe duodénal, les sténoses cardiales, pyloriques quand l'ulcération jouxtait ces orifices, les plages cicatricielles rétractiles, les plages de dégénérescence furent minutieusement décrites et dessinées dans son *Traité*. Toutefois, il faut rappeler que le Dr Shortt avait, en mai 1821, fait la description très précise d'un ulcère du canal pylorique, perforé bouché dans le foie gauche, sténosant et dégénéré, à l'autopsie d'un cadavre définitivement passé à la postérité... celui de Napoléon Bonaparte.

A cette époque, une séméiologie clinique avait été dégagée petit à petit, avec la description de douleurs

épigastriques post-prandiales, calmées par l'alimentation et revenant aux changements de saison en général et au printemps et à l'automne en particulier. Cette séméiologie, faute de moyens diagnostiques, illustra parfaitement le caractère probabiliste de la médecine mais entraîna empiriquement au 19<sup>e</sup> siècle, le recours au bismuth dont on connaît maintenant l'efficacité sur l'*Helicobacter pylori*. Il faudra attendre la découverte de la radiologie par Roentgen en 1895 pour voir apparaître les premières radiographies digestives en 1896. Le bismuth fut utilisé dans un premier temps comme opacifiant avant de faire place, trente ans plus tard, au sulfate de baryum. Les atlas de radiologie digestive, dès 1908 et jusqu'en 1913, étaient extrêmement précis sur la description des maladies ulcéreuses gastriques et duodénales. Malgré l'apparition du double contraste dans les années 1965, la radiologie s'effacera progressivement devant l'endoscopie. Je ne parle pas, bien entendu, de l'endoscopie rigide apparue vers 1870 ni de l'endoscopie semi-flexible (ou semi-rigide, suivant l'état d'esprit dans lequel on peut se trouver à jeun pendant une exploration...) apparue en 1930 avec Wolf-Schindler en Allemagne, je parle de l'endoscopie souple, à fibres de verre, apparue en 1960 avec Hirschowitz. Depuis, l'endoscopie par transmission électronique de la lumière a pris le pas sur la radiologie digestive.

La maladie fut donc traitée longtemps par le sous-nitrate de bismuth, les atropiniques, par une chirurgie de résection large avec la gastrectomie puis avec l'aide des études de sécrétion acide par une chirurgie moins mutilante avec les vagotomies tronculaires puis supra-sélectives. Le traitement médical, avant et après l'arrêt de la commercialisation du sous-nitrate de bismuth en France en 1979 s'est enrichi, à partir de 1977, de médications actives sélectivement sur les récepteurs gastriques H2 de l'histamine. Avec la Cimétidine puis la Ranitidine, les molécules se sont multipliées. Les inhibiteurs de la pompe à protons et l'Oméprazole sont apparus quelques années plus tard mais les constatations restaient identiques : les ulcérations cicatrisaient mais récidivaient à l'arrêt du traitement. Le débat entre les facteurs de cicatrisation et de protection faisait rage avec l'apparition des prostaglandines et du Misoprostol quand la révolution helicobactérienne a éclaté.

En 1981, le pathologiste australien Warren constate la présence de bactéries hélicoïdales au niveau de la muqueuse gastrique. Ces anomalies avaient déjà été décrites à Cuba et publiées sans suite dans une littérature médicale russe peu lue, quelques dix ans plutôt. En 1982, Marshall et Warren, après culture de l'*Helicobacter pylori*, proposent l'hypothèse du rôle de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la genèse de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale. Cette hypothèse va soulever un certain nombre de controverses car imaginer qu'une bactérie puisse survivre en milieu acide relevait de l'hérésie. Les aphorismes drolatiques comme « Avait-on déjà vu un chien construire sa niche ? » ont, à l'époque, fait pouffer les plus récalcitrants... En 1983, Marshall ingère une éprouvette de culture d'*Helicobacter pylori*. Il

présente une gastrite aiguë et un ulcère gastrique avec présence d'*Helicobacter pylori* qu'il traitera avec succès par antibiotiques en 1984. La même année, il confirme les postulats de Koch originaux et adaptés aux techniques moléculaires de la PCR : « 1) le micro-organisme est isolé dans chaque cas de la maladie rendant compte des modifications cliniques et anatomo-pathologiques ; 2) le micro-organisme n'est isolé dans aucune autre maladie comme contaminant ; 3) le micro-organisme peut à nouveau induire la maladie après qu'il a été isolé et cultivé » et c'est en 1989, que sa théorie sera présentée et acceptée aux Etats-Unis puis dans le monde entier avec le succès que l'on sait. L'infection gastrique entraîne une réaction inflammatoire aiguë avec une activité lymphocytaire réactionnelle à l'*Helicobacter pylori* ne pénétrant pas, lui, dans les cellules gastriques. Ces anomalies débouchent sur la gastrite aiguë puis la gastrite chronique. Celle-ci quand elle prédomine au niveau de l'antrum, entraîne l'apparition d'un ulcère duodénal ; quand elle prédomine au niveau du fundus, elle génère une ulcération de l'estomac. La gastrite chronique entraîne l'apparition de lymphomes et en particulier des lymphomes du Malt et des carcinomes gastriques. Le diagnostic se fait par prélèvements biopsiques endoscopiques avec étude anatomo-pathologique. Le traitement fait appel aux IPP, aux antibiotiques en double ou triple association pendant une à deux semaines en attendant la découverte d'un vaccin. L'Heli-test à l'urée C13 permet par la mesure du rejet de CO<sub>2</sub> dans l'expiration du patient de faciliter le suivi thérapeutique. Le survol de l'histoire de l'ulcère gastro-duodénal nous éclaire sur cinq points très précis :

1) Il nous rappelle que l'histoire des connaissances est toujours datée et historique, relative par rapport à la vérité qui par nature est éternelle. Les connaissances deviennent scientifiques avec la part de vérité qu'elles contiennent. Il n'y a pas d'histoire de la vérité mais il y a une histoire des connaissances. Ceci doit nous mettre en garde contre « l'illusion rétrospective » qui consiste à s'étonner que quinze ou vingt ans plus tôt, certaines techniques n'étaient pas déjà utilisées !

2) Il nous fait prendre conscience que cette histoire a largement utilisé l'image médicale. Jusqu'au 17<sup>e</sup> et au 18<sup>e</sup> siècle, l'image médicale était avant tout symbolique et iconographique. Elle est alors entrée dans le domaine scientifique. Les ombres chinoises de l'imagerie radiologique du début du 20<sup>e</sup> siècle ont donné de la réalité aux descriptions anatomiques de Cruvelhier de 1830. La radiologie en double contraste, l'image endoscopique et l'image histologique enfin, apporteront une compréhension des micro-lésions induites par la surinfection à l'*Helicobacter pylori*. Les techniques plus sophistiquées ont permis, dans une perspective diagnostique, la substitution de l'imagerie médicale moderne à celle des relevés anatomo-pathologiques du passé. La prédictibilité *pre-mortem* est de plein pied dans la médecine probabiliste mais dans une vision tragique du monde, l'autopsie reste ce qu'elle fut : le rendez-vous des thérapeutes !

3) Il nous fait comprendre comment meurt et naît un paradigme. On entend, avec Thomas Kuhn depuis 1972, par paradigme la notion de modèle, d'ensemble qui découle logiquement d'une théorie qu'elle soit de Newton ou d'Einstein. Dans le cadre de la maladie ulcéreuse, le paradigme reposait sur le postulat « no acid, no ulcer ». Toute la traque de l'ulcère va reposer sur la chasse à l'acide chlorhydrique qui culmine avec le syndrome de Zollinger-Ellison avec l'existence d'une hypersécrétion acide gastrique secondaire à une hypersécrétion de gastrine en rapport avec un gastrinome duodénal ou pancréatique. Tous les tests diagnostiques seront centrés sur la sécrétion acide basale ou stimulée par la Pentagastrine afin de proposer des thérapeutiques dont le but sera de réduire ou d'annuler la sécrétion acide par gastrectomie et ses différentes variantes, par vagotomie et ses différentes variantes. Le grand débat induit par le Zollinger-Ellison était de savoir s'il fallait enlever la totalité du pancréas ou une partie de celui-ci, s'il fallait ôter la totalité de l'estomac ou une partie de celui-ci. Les récidives après traitements étaient fréquentes mais elles étaient toujours expliquées dans le cadre de ce paradigme, par une sécrétion acide résiduelle mal contrôlée. La cancérisation était mal intégrée à ce paradigme mais des théories annexes intégrées à celui-ci essayaient de l'expliquer, sa constante obsession justifiant un suivi histologique méticuleux. Avec Warren et Marshal, le paradigme infectieux et microbien va supplanter le paradigme acide. Dans un premier temps, il y aura rejet puis les publications vont se multiplier. Les faits vont progressivement corroborer les thèses de Warren et Marshal. Un phénomène classique dans les changements de paradigme va faire que celui-ci va se mondialiser et en quelques années, le paradigme ancien va faire place au paradigme auquel tout le monde va désormais croire. La conviction et la certitude à l'égard de ce nouveau paradigme nous rappellent celles évoquées précédemment avec les valeurs. Du jour au lendemain et encore plus depuis que le prix Nobel leur a été attribué, tout le monde a vu en lieu et place « de la tête d'un canard », celle « d'une tête de lapin » illustrée par la figure de Jastrow rapportée par Wittgenstein dans ses « Recherches Philosophiques » [2]. Dès lors, la chasse à l'acide est devenue une véritable chasse au Snark chère à L. Carroll [3] et les études sécrétoires, la chirurgie firent place à l'antibiothérapie et aux IPP. Quant au Zollinger-Ellison, il a retrouvé sa véritable incidence à savoir 0,5 cas par million d'habitants par an. Il a quitté le paradigme de l'acide pour entrer dans celui des NEM (Néoplasie Endocrine Multiple familiale de type I).



D'après la figure de Jastrow.

4) Il nous apprend que la médecine doit toujours être située dans une perspective historique car la communauté scientifique est, économiquement, politiquement et culturellement tributaire de la société dans laquelle elle vit. En 1973, le traitement de l'ulcère associe le bismuth et les dérivés de l'atropine. En 1973, éclate le premier choc pétrolier ; je rappelle que le second éclatera en 1979. Certains états dont l'état Français, décident dès 1974, de choisir la filière nucléaire pour subvenir à leurs besoins énergétiques. Fessenheim sera, en 1977, la première centrale nucléaire française opérationnelle. La Cimétidine sera mise sur le marché la même année. Le Bismuth sera interdit en 1979 pour cause d'« épidémie » d'une centaine d'encéphalopathies myocloniques bismuthiques et définitivement consacré au ralentissement des neutrons dans les centrales nucléaires.

5) Il nous ouvre d'autres perspectives étonnantes. Un certain nombre d'études ont permis de constater que le génome de l'Hp avait trois variantes. La variante I est européenne. Elle est aussi vieille que l'Europe et il semble que la transmission se soit faite à partir des animaux. La transmission inter humaine est des plus simples puisqu'elle se fait de façon orale par la salive, les vomissements ou oro-fécale par la diarrhée. La promiscuité, le faible niveau de vie de certains pays font que la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* y est aux alentours de 80 % et que cette prévalence dans les pays où l'hygiène est quelque peu différente peut être de 20 à 30 %, comme en France. Il existe un génome de type II essentiellement retrouvé au Japon et en Chine et un génome de type III essentiellement retrouvé en Inde. Il faut remarquer d'après les études les plus récentes qu'en Afrique, le type I est apparu probablement par contamination à partir des voyageurs européens. En Amérique du Nord, le génotype est plus fréquemment de type I et en Amérique du Sud, il est plutôt de type I et II du fait de la contamination européenne d'une part, et d'autre part, du fait du passage à pied par le détroit de Behring quand celui-ci était encore à sec... de nombreuses tribus de l'Asie vers l'Amérique qui ont donné naissance aux Amérindiens.

## L'HÉMOCHROMATOSE

En 1871, Troisier [1] décrit l'association d'un diabète et d'une hépatomégalie avec une infiltration pigmentaire diffuse de coloration brunâtre... à l'autopsie et de nature ferrique à la chimie. En 1876, Hanot décrit le diabète bronzé. Les médecins français pensaient eux que le pancréas était la cause de la maladie. Les médecins allemands pensaient qu'elle était d'origine sanguine d'où le nom d'hémochromatose passé à la postérité. En 1914, Fiessinger affirme que la maladie est causée par une consommation d'alcool quotidienne excessive chez l'homme. A la même époque, le Parlement français, à quelques jours de la déclaration de la première guerre mondiale, se déchirait sur l'interdiction ou non de la distillation de l'absinthe et le 13 juillet 1914 sur le vote en vue de l'instauration de l'impôt sur le revenu ! En

1933, Fiessinger réaffirmait le rôle essentiel de l'alcool dans la genèse de l'hémochromatose alors qu'en Angleterre, Sheldon en 1935 pensait que la maladie était secondaire à une erreur congénitale du métabolisme du fer. Balfour en 1942, propose de traiter les patients par des saignées mais l'époque ne s'y prêtant pas, il faudra attendre les travaux de Finch en 1948 pour que les saignées deviennent le traitement de la maladie. Suite à la découverte par Jean Dausset en 1964 du système HLA, l'hypothèse génétique est reprise pour être définitivement confirmée par les études du génome humain en 1996 et la découverte des variations de la mutation génétique *HFE*. En dix ans, les connaissances du métabolisme du fer d'une part, et des maladies liées au fer d'autre part, se sont multipliées à une vitesse impressionnante.

Le métabolisme du fer est mieux connu. L'adulte possède 4 g de fer. 5 % de celui-ci est d'origine digestive par absorption duodéno-jéjunale proximale, 95 % de celui-ci est en rapport avec la lyse des globules rouges sénescents par les macrophages médullaires et hépato-spléniques. Dans l'organisme, 60 % du fer se trouve dans l'hémoglobine des globules rouges, 10 % dans la myoglobine et les cytochromes. Le reste : 30 % est dans la ferritine, véritable coquille d'œuf contenant du fer, facilement mobilisable et dans l'hémosidérine difficilement mobilisable. Les pertes quotidiennes sont faibles. Elles sont digestives, urinaires et cutanées et les pertes menstruelles sont évaluées à 3 à 4 mg. L'absorption intestinale est inversement proportionnelle aux réserves martiales de l'organisme et directement proportionnelle à l'activité des érythrocytes.

Depuis 1996 et surtout depuis 2000, les découvertes se sont succédées à cadence forcée [4] :

1) L'hepcidine, découverte (C. Guguen-Guillouzo et A. Kahn) en 2002-2003 est une hormone peptidique sécrétée par le foie. Elle contrôle la sidérémie en régulant l'absorption intestinale du fer alimentaire, en régulant la libération du fer des hématies sénescents détruites par les macrophages et en régulant enfin les mouvements de la ferritine.

2) La ferroportine décrite (E. Nemeth et A. Donovan) en 2004 et 2005 est le transporteur exclusif du fer intra-cellulaire vers la circulation sanguine à partir des entérocytes et des macrophages. Elle est régulée par l'hepcidine qui se fixe sur elle.

3) La protéine HFE a été décrite (J.N. Feder) après 1998. Son site d'action est la cellule cryptique duodéno-jéjunale et surtout l'hépatocyte. Elle régule la sécrétion d'hepcidine à la surface des hépatocytes et au pôle apical des entérocytes. Son absence entraîne une hyperabsorption du fer et une augmentation de la libération du fer macrophagique.

La connaissance du métabolisme du fer a donc été profondément modifiée. En cas d'anémie, de carence en fer, la ferritine et la sidérémie sont abaissées. Il en découle une diminution de l'hepcidine et de ce fait, une augmentation de l'absorption intestinale du fer et une augmentation de la libération du fer macro-

phagique. Ceci entraîne une augmentation de la sidérémie et de la correction de la ferritinémie.

En cas d'infection et /ou d'inflammation, la ferritine augmente de façon importante alors que curieusement, la sidérémie s'effondre. L'augmentation de l'hepcidine, induite par l'inflammation et l'infection, entraîne immédiatement une diminution de l'absorption intestinale du fer et une diminution de la libération du fer macrophagique. Ces deux phénomènes entraînent une diminution de la sidérémie. Les traitements d'avenir passeront par l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse de l'hepcidine.

Au cours de l'hémochromatose, l'absence ou la diminution de l'hepcidine d'origine génétique entraîne une hyperabsorption digestive inappropriée et continue du fer et une libération prolongée du fer macrophagique. L'hyperabsorption digestive du fer n'est plus l'unique mécanisme de la maladie. Elle est associée à celui plus important encore de la libération du fer à partir des macrophages.

L'hémochromatose génétique est bien connue des cliniciens avec son atteinte hépatique, pouvant aller au cours de la 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> décennie de la cirrhose à l'hépatocarcinome, avec son atteinte pancréatique avec diabète insulino-dépendant, avec son atteinte cardiaque avec insuffisance cardiaque grave et l'atteinte cutanée avec la classique mélanodermie. Le diagnostic est maintenant porté plus rapidement à la 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> décennie devant une asthénie, une augmentation isolée des transaminases, un diabète, des arthralgies. Le diagnostic peut être porté encore plus rapidement avec la mesure du C.S.T. qui est toujours élevé en premier et avec la recherche de la mutation génétique *HFE* en *C282Y* sur le mode homozygote.

L'hémochromatose génétique de type I représente 95 % des surcharges ferriques d'origine génétique. Les 5 % restants correspondent aux hétérozygoties composites, aux hémochromatoses juvéniles de type IIA (avec mutation du gène *HJV* codant l'hémopurpurine) de type IIB (avec mutation du gène *HAMP* codant l'hepcidine), de type III de l'adulte (avec mutation du gène codant du récepteur 2 de la transferrine) et de type IV (avec mutation du gène *SLC40A1* codant la ferroportine). La Haute Autorité de Santé (HAS) a proposé une classification de la maladie, extrêmement pertinente, reposant sur un test non remboursé par la Sécurité Sociale et dont le coût s'élève à 71€. Suffirait-il de rembourser ce test et même de généraliser sa pratique à la naissance compte tenu de la prévalence de la maladie (1 à 4 cas pour 1 000 habitants) en France, en général et dans la partie nord du pays, allant de la frontière belge à la Bretagne en particulier, pour prévenir la maladie ? Mais les choses ne sont pas aussi simples : une réponse nuancée et négative vient d'être apportée par le remarquable travail de Rochette et Cadet publié en janvier 2006 dans la *Revue de Médecine Interne* [5] :

1) La transmission de la maladie est autosomique récessive c'est-à-dire qu'elle nécessite la présence de deux porteurs du gène pathologique. Ce caractère

n'aide en rien le dépistage de masse de la maladie à la naissance. Cependant, le dépistage de masse d'une maladie génétique dépend de la pénétrance du génotype morbide et de cette pénétrance dépend l'expression de la maladie ou phénotype. Dans l'hémochromatose, elle n'est curieusement pas de 100 % et la complexité de la relation génotype-phénotype a été sous-estimée car mal comprise. Chez les malades porteurs de la mutation génétique *HFE* *C282Y* sur le mode homozygote, la pénétrance est variable et cette pénétrance est d'ailleurs difficile à mesurer. Certains auteurs ont choisi comme critère, la normalisation du C.S.T. et de la ferritine après déplétion martiale de 5 g (soit une déplétion sanguine de 10 litres de sang soit 20 saignées chez l'homme et 25 chez la femme). Un autre critère, à savoir une ferritine supérieure à 600 ng/l a été choisi. Dans le premier critère, la pénétrance chez l'homme est de 30 % et chez la femme de 16 %. Pour le second critère, la pénétrance chez l'homme est de 62 % et chez la femme de 43 %.

2) Le dépistage à la naissance se fait au seuil d'une période de latence qui va s'étendre jusqu'à l'âge de 15 à 20 ans. Pour l'enfant, il n'en découlera aucune mesure thérapeutique et aucune prévention ne sera à mettre en œuvre immédiatement, comme cela peut se faire dans d'autres maladies comme la phénylcétonurie, l'hypothyroïdie ou la surdité. L'augmentation première du C.S.T. puis de la ferritine pourront être testés à 12 ans et même à 20 ans avec une grande efficacité. Ce dépistage à la naissance n'est cependant pas totalement négatif puisqu'il permet en « cascade inversée » de dépister la maladie chez les parents voire les grands-parents. L'étude des auteurs américains met immédiatement le doigt sur la dimension économique d'une telle recherche et de son coût. Pour les dépistages annuels du Centre d'Amiens, il faudrait effectuer des enquêtes génétiques dans 1 600 familles chaque année.

3) Le dépistage de l'hémochromatose génétique concerne préférentiellement les familles d'origine européenne. Toutefois, il s'avère que certaines familles africaines admettent difficilement une telle démarche considérée comme discriminatoire. Un dépistage généralisé deviendrait nécessaire pour répondre à cette question éthique. Mais serait-il pertinent, la mutation génétique n'étant pas la même ? La sidérose bantou, subsaharienne, pouvant toucher 10 % de la population rurale africaine noire serait due à l'association de la mutation du gène *SLC40A1* sur un mode hétérozygote à une alimentation riche en fer, en particulier, par consommation excessive de bière.

4) Le dépistage des maladies génétiques par analyse de l'A.D.N. pose d'autres problèmes qui s'amplifient chez le nouveau-né dans le cas de l'hémochromatose génétique. Faut-il inscrire l'homozygotie dans le carnet de santé ? Faut-il inscrire l'hétérozygotie ? Ces inscriptions n'auront-elles pas dans la vie sociale de l'enfant des conséquences fâcheuses ?

5) Le dernier point négatif d'un dépistage à la naissance semble être l'impact psycho-social anxiogène mais les avis restent là contradictoires.

Au total, un tel dépistage pose des problèmes éthiques et économiques. Il ne paraît pas souhaitable, compte tenu des données actuelles, de le généraliser. Il est de loin préférable de faire le dépistage par la mesure du C.S.T. à partir de 12 ans et de le refaire par précaution vers l'âge de 20 ans. L'hémochromatose génétique nous permet ainsi de passer en peu de temps des saignées brocardées par Molière au diagnostic nanomoléculaire et à l'exploration de l'A.D.N. En attendant, peu de laboratoires de ville acceptent de pratiquer les saignées qui sont effectuées dans le cadre de l'hôpital de jour des hôpitaux publics et privés pour un GHS dont le coût est respectivement multiplié par 42 pour les premiers et par 10 pour les seconds. La Haute Autorité de la Santé recommande parallèlement les saignées à domicile avec les kits de saignée prêts à l'emploi en attendant la commercialisation des analogues de l'Hepcidine.

Enfin, revers de la médaille, l'enthousiasme des années 1996, généré par la découverte du génome, s'est en partie refroidi car le catalogue des gènes nous donne certes accès à la compréhension de l'organisme mais n'apporte pas, *ipso facto*, les thérapies adéquates immédiatement utilisables. Les investisseurs (en millions de dollars) découvrent que décrire une chose n'est pas l'expliquer. Il est cependant encore beaucoup trop tôt pour désespérer les généreux donateurs du Téléthon !

## CONCLUSION

Hormis l'*incidentalome* [6], leur enfant naturel, la radiologie, l'endoscopie, l'histologie, la biologie nanomoléculaire ne savent pas une médecine que le médecin ignorerait. Elles donnent un résultat. En matière de pathologie, le premier mot historiquement parlant, et le dernier mot logiquement parlant revient à la clinique. Cette paraphrase de Georges Canguilhem dans *Le Normal et le Pathologique*, publié en 1966, me permettra d'une part d'établir un pont avec la vision anglo-saxonne de la relation malade-médecin reposant sur le trépied toujours approprié de la *Sickness*, de l'*Illness* et de la *Disease*. Elle me permettra, d'autre part, de poser la question de savoir s'il est scientifiquement acceptable, pertinent, efficient, légitime voire éthique de continuer, de plus en plus souvent voire quotidiennement, à faire l'impasse sur l'interrogatoire et l'examen clinique afin d'arriver au plus vite à l'imagerie et à la biologie ?

La relation fondatrice du malade et du médecin se fait dans la *sickness*. « Je me sens mal... j'ai mal... ». Le malade y parle à la première personne. Le médecin doit traduire cette *sickness* en *illness* qui va regrouper les grands syndromes : anémie, fièvre prolongée, purpura, syndrome douloureux de tel ou tel organe, etc. Le médecin, lui, parle alors à la deuxième personne. Ce rôle de traducteur est délicat et vous connaissez l'aphorisme italien « *traduttore, traditore* » qui peut aller, à d'autres fins, jusqu'au détournement du sens des mots avec Knock ! La *disease* avec sa description minutieuse des maladies, est dans les

livres, le Godeau, le Harrison, les revues les plus récentes et elle y reste. Le médecin s'y exprime à la troisième personne. La *disease* se modifie constamment avec l'apparition de nouvelles découvertes fondamentales, de nouvelles techniques diagnostiques et thérapeutiques. Les changements peuvent se faire par bonds spectaculaires comme nous venons de le voir avec le changement de paradigme de l'ulcère ou avec les conséquences de l'analyse de l'A.D.N. sur l'Hémochromatose. Regardez les livres médicaux de votre bibliothèque, ils sont tous obsolètes à cinq ans dans le pire des cas, à sept ans dans le meilleur des cas. En revanche, *l'Éthique à Nicomaque* d'Aristote reste éternellement d'actualité. Ceux-là parlent de connaissances toujours datées dans leur rapport à la vérité, celles-ci des mécanismes de la pensée humaine dans la gestion de ces connaissances. Les nouvelles technologies passent mais les vieux dilemmes restent ! La mise à jour de ces connaissances est à la fois nécessaire au sens philosophique du mot et impossible à atteindre. Alexandra Giraud [7] nous rappelle que « l'exhaustivité est devenue une chimère et toute tentative d'érudition à l'échelle d'une vie humaine est vouée à l'échec. La maîtrise des connaissances acquises devient obsolète en sept ans. Pour se tenir à jour dans la lecture des dix plus grandes revues médicales de niveau international, un médecin devrait lire deux cents articles et soixante dix éditoriaux par mois. Celui qui serait à jour de ses lectures à un jour donné et qui par la suite lirait un article par jour aurait au bout d'un an, un retard de lecture de cinquante cinq siècles ». La maîtrise de la surinformation est une des difficultés majeures de l'exercice de la médecine d'aujourd'hui. Personnellement, je pense toujours au mythe de Sisyphe et j'imagine comme Albert Camus un Sisyphe - médecin heureux ! Cette difficulté ne légitime en rien l'attitude qui consiste à ne se tenir que superficiellement au courant voire pas du tout.

L'*Illness* étant elle aussi soumise à la même variance que la *Disease* car chaque grand syndrome est irrigué par les progrès de celle-ci, il est donc possible de penser que l'invariance se trouve dans la *Sickness* et son colloque singulier malade-médecin. La TDM, la RMN, Le PeT-Scan nous disent tout sur les processus cancéreux évolutifs mais ne remplaceront jamais la consultation médicale et *vice versa*. Les deux sont devenues plus que jamais indispensables. La réponse à la question de savoir s'il faut continuer à faire, de plus en plus souvent, l'impasse sur l'interrogatoire et l'examen clinique est non mais chacun pourrait, peut être, se poser un jour la question du *pourquoi* ? Toutefois, et je ré-évoque le paradoxe de Lewis Carroll, cette « invariance » a beaucoup « varié » avec le temps, pour le médecin, comme nous venons de le voir, comme pour le malade avec les médias, les articles de vulgarisation scientifique et surtout Internet. La connaissance a produit un véritable nuage « d'inconnues et d'incertitudes » dans lequel nous nous égarons chaque jour comme le pense E. Morin. Cela doit vous rappeler le paradoxe évoqué précédemment : « Alice grandit... Alice rapetisse... ». C'est dans cette relation essentielle mais difficile

voire épuisante avec l'autre que l'on peut entrer dans la relation éthique. Dans les livres de la *Disease* se trouvent toutes les recommandations techniques nécessaires pour que le médecin puisse agir. Dans le cadre d'une médecine avant tout probabiliste, ce que tout le monde ou presque semble oublier, cette action, si l'évaluation des pratiques médicales existait, pourrait être qualifiée de compétente (est-elle conforme aux données récentes de science ?), de pertinente (l'indication de cette action est-elle bonne et utile pour le patient ?) et d'efficace (y a-t-il eu recherche de la qualité et adéquation optimale entre les besoins et la quantité de ressources consommées ?). Cependant, nous ne trouvons pas dans ces livres de réponse à un certain nombre de questions nous amenant à constater que quotidiennement, les décisions cliniques ont une autre dimension. Les cliniciens ne sont pas uniquement concernés par des

problèmes scientifiques comme la recherche d'un diagnostic et le choix d'un traitement efficace. Je ne prendrai qu'un seul exemple : celui de la vérité aux malades et vous comprendrez que cette autre dimension est l'éthique. L'éthique médicale est à la frontière de la médecine et de la philosophie et pour régler au mieux les problèmes générés par la première, la seconde est indispensable. En parler plus demanderait beaucoup de temps mais pour conclure définitivement, je rappellerai les principes de l'éthique d'Aristote : « que veulent les humains ? De quelle manière peuvent-ils agir en accord avec leur volonté ? ». En conséquence, il faut savoir que l'on peut se tromper et le « bien » que l'on désire fondamentalement inclut la possibilité du « mal » mais nous nous retrouvons alors une dernière fois dans le paradoxe « d'Alice grandit... Alice rapetisse » évoqué précédemment, mais peut-être est-ce cela l'invariance ?

#### RÉFÉRENCES

1. Cocheton JJ, Guerre J, Pequignot H. Histoire illustrée de l'hépatogastro-entérologie. Les Editions Roger Dacosta, Paris.
2. Wittgenstein L. Recherches Philosophiques. Editions Gallimard. 1953; 274-76.
3. Carroll L. Œuvres. Tome 2 : La chasse au Snark. Bouquins. Robert Laffont. 13-29.
4. Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition. 26 (2005) 315-324.
5. Rochette J, Cadet E. Faut-il dépister l'hémochromatose à la naissance ? 27(2005) 1-4.
6. Stone JH. Incidentalomas - Clinical Correlation and Translational Science Required. N Engl J Med 2006; 354: 2748-9.
7. Giraud A. Evaluation Médicale des soins hospitaliers. Editions Economica. 1992; 16-7.