Sur quelques raisons historiques de l'ambiguïté de " prédire " en médecine prédictive

Catherine Dekeuwer

▶ **To cite this version:**

Catherine Dekeuwer. Sur quelques raisons historiques de l'ambiguïté de " prédire " en médecine prédictive. I. Rossi. Prédire et prévoir la maladie. De la divination au pronostic, Aux Lieux d'Etre, pp.121-135, 2007. hal-02951715

HAL Id: hal-02951715

https://univ-lyon3.hal.science/hal-02951715

Submitted on 30 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

« Sur quelques raisons historiques de l'ambiguïté de *prédire* en médecine prédictive », in I. Rossi (ed), *Prédire et prévoir la maladie. De la divination au pronostic*, La Courneuve, Aux Lieux d'Être, 2007 : 121-135

Catherine Dekeuwer

La médecine prédictive est définie de deux manières différentes. Une définition large met l'accent sur sa méthode, à savoir l'utilisation de tests génétiques. Une définition plus stricte insiste sur les maladies qui constituent son champ d'investigation spécifique. Selon ce type de définition, dans le domaine de la recherche ou de la clinique, la médecine prédictive a pour objet les maladies dites multifactorielles, pour lesquelles plusieurs gènes ainsi que des déterminants environnementaux constituent des facteurs de risque. Ces maladies sont aussi appelées des maladies à hérédité complexe parce que leur transmission ne suit pas les lois de Mendel (Campion, 2001).

Le plus souvent, ces deux types de définitions coexistent. Ainsi, l'entrée « médecine prédictive » du *Larousse Médical* affirme qu'elle est la « partie de la médecine qui s'attache à rechercher les risques génétiques que présente un individu d'être victime au cours de son existence d'une maladie » (2000 : 638). Les exemples de maladies proposés sont la trisomie 21, l'hypertension artérielle et le diabète non insulinodépendant. La trisomie 21 relève de la médecine prédictive, selon cet article, parce qu'un test génétique permet son diagnostic précoce. Mais il est précisé que l'hypertension artérielle et le diabète non insulinodépendant, parce qu'elles sont des maladies impliquant plusieurs gènes, constituent le « véritable domaine » de cette branche de la médecine. Ce double usage de l'expression «

médecine prédictive » semble justifié parce que la notion de prédiction renvoie, dans les deux cas, à l'annonce anticipée de l'apparition de la maladie.

On peut se demander si, en s'arrêtant à cette acception de la prédiction, son véritable sens n'est pas en réalité oublié et dévoyé. Dans *La naissance de la médecine prédictive* (1993), Jacques Ruffié insiste sur la nécessité de distinguer entre prévision et prédiction pour comprendre le projet d'une médecine prédictive. Or, si l'avenir est anticipé par la prévision comme par la prédiction, la distinction des deux notions renvoie pourtant à deux pratiques médicales différentes. La médecine de prévision ou préclinique, selon Ruffié, « consiste à faire le diagnostic d'une maladie avant que les signes cliniques traditionnels apparaissent » (1993 : 72). La médecine prédictive au contraire envisage « non pas une pathologie constituée, fût-ce à l'état moléculaire, mais la sempiternelle dialectique héréditéenvironnement qui, dans certains cas, lorsque deux séries de facteurs, les uns génétiques, les autres mésologiques, se rencontrent, va donner lieu à des maladies plus ou moins graves » (1993 : 74). Selon Ruffié, le généticien qui trouve dans les cellules d'un fœtus trois chromosomes 21 ne prédit pas une trisomie 21 : il constate son existence. Dans ce cas, le diagnostic est précoce et certain, et en ce sens il n'a rien de prédictif, même s'il anticipe des symptômes à venir. Par opposition, prédire l'apparition d'une maladie consiste à quantifier une susceptibilité génétique, pour une maladie qui ne se déclenchera qu'à la faveur de facteurs environnementaux particuliers. Cette quantification est exprimée par la mesure d'un risque.

Parcourir l'histoire de l'élaboration du projet de médecine prédictive a deux intérêts. D'une part, des données historiques expliquent le fait que la distinction théorique des notions de prévision et de prédiction n'ait pas pour conséquence, en pratique, l'abandon du syntagme « médecine prédictive » pour désigner des prévisions considérées comme certaines à partir du résultat de tests

génétiques. D'autre part, retracer l'histoire de la médecine prédictive permet d'analyser plus précisément la notion de prédiction, dans sa double dimension d'anticipation du futur et de mesure d'un risque. L'analyse proposée par Ruffié, en effet, invite à penser que la prédiction se distingue de la prévision parce qu'elle est une connaissance probable, exprimée sous la forme d'un risque. Prédiction et prévision seraient alors deux modes de connaissances différents. Mais l'enquête historique proposée permet de préciser cette distinction, puisqu'elle montre que l'opposition entre certitude et probabilité ne fonde pas directement la distinction entre prévision et prédiction.

L'immunologie française : 1972-1980

La médecine prédictive naît en France dans le contexte de recherches concernant la notion immunologique de terrain. Ségolène Aymé (2003) rappelle que le terrain est une notion médicale ancienne qui désigne le fait que certains individus sont plus sujets que d'autres à certaines maladies. Ce qui est nouveau, selon elle, est le fait que la composante génétique prédisposant à ces maladies commence à être connue : il s'agit des gènes de susceptibilité. Or, la découverte de tels gènes engage une conceptualisation bien particulière de la notion de prédiction, qui revêt alors un sens statistique. En ce sens, selon la formule de Jean Dausset, « la médecine prédictive est (…) essentiellement probabiliste » (1998 : 251). L'analyse du concept de prédiction doit donc passer par la compréhension des notions de gène de susceptibilité et de risque génétique.

En France, l'acte de naissance de la médecine prédictive est un article de 1972 écrit par Dausset, dont l'objet est la corrélation entre les phénomènes de susceptibilité aux maladies et le système d'histocompatibilité. La dernière phrase de cet article affirme : « l'association relativement forte, positive ou négative de variante HLA avec quelques maladies bien caractérisées, pourrait être d'une grande

valeur prédictive, puisque cela permettrait d'introduire des traitements préventifs et peut-être d'éradiquer la maladie » (1972 : 206)[1]. À cette époque, Dausset avait réussi à mettre en évidence l'existence de molécules, les antigènes d'histocompatibilité, à la surface des cellules. Différents variants de ces antigènes étaient connus. De plus, il avait été montré que ce système, appelé système HLA (*Human Leucocyte Antigen*) chez l'homme, est « déterminé par des gènes » (1972 : 192). L'article de 1972 résume l'état des recherches portant sur les corrélations entre les variants du système d'histocompatibilité et la susceptibilité aux maladies, chez la souris et chez l'homme. Chez la souris, certaines corrélations sont établies et des gènes de susceptibilité sont identifiés. Or, la notion de gène de susceptibilité, telle qu'elle apparaît dans ce contexte, ne prend sens que comme résultat des études d'association qui établissent qu'une population a un risque accru de maladie. Les études rapportées par Dausset dans l'article de 1972 mettent en effet en évidence des corrélations statistiques entre certains variants du système d'histocompatibilité et des fréquences accrues de maladies bien spécifiques dans différentes populations. La méthode utilisée consiste à observer, pour chaque population caractérisée par un variant du système d'histocompatibilité, la fréquence des individus atteints de la maladie étudiée. Chez l'homme, en 1973, une association entre la spondylarthrite ankylosante et un variant HLA du système d'histocompatibilité est mise en évidence (Brewerton *et al.*, 1973 ; Schlosstein *et al.*, 1973). La susceptibilité à la maladie est alors calculée par la mesure d'un risque relatif : un individu masculin HLA B27 a six cent fois plus de risque d'être atteint de cette maladie qu'un individu de la population générale. Le risque relatif est une

[1] . « A relatively important positive or negative association of the HL-A determinant with some well-characterized disease would be of the utmost predictive value, allowing the introduction of preventive treatment, and possibly to the eradication of the disease. »

notion statistique et comparative. Il s'agit en effet du rapport de la fréquence d'individus malades qui possèdent le variant HLA à la fréquence d'individus malades dans la population générale.

La notion de gène de susceptibilité naît donc de la comparaison entre les fréquences d'individus malades dans différentes populations. Le gène de susceptibilité appartient à la catégorie des facteurs de risque, dans la mesure où il renvoie à l'observation d'une corrélation statistique entre un variant du système d'histocompatibilité et une fréquence accrue de maladie. Il ne suffit pas à causer la maladie : tous les individus possédant le variant ne sont pas malades. Il n'est pas non plus nécessaire au déclenchement de la maladie : certains individus ne possédant pas le variant sont malades.

De 1973 à 1980, plusieurs associations sont mises en évidence entre des allèles des gènes du complexe HLA et des fréquences accrues de maladies. Aujourd'hui, les études d'association constituent, selon certains auteurs, une méthode privilégiée pour l'étude de la composante génétique des maladies à hérédité complexe (Risch, 2000). Par exemple, elles ont été utilisées pour mettre en évidence des gènes de susceptibilité à l'infarctus du myocarde (Cambien *et al.*, 1992) et à la forme tardive de la maladie d'Alzheimer (Corder *et al.*, 1993).

À partir de la mise en évidence de facteurs de risque par études d'association, il est possible de prédire un risque de maladie. Dans ce contexte, la prédiction est une démarche statistique. Dans *Biostatistical Genetics and Genetic Epidemiology*, elle est définie : « Au sens statistique, le terme de prédiction renvoie habituellement à la tentative de prédire les valeurs individuelles d'une variable aléatoire, basée sur un modèle statistique. Souvent, ce modèle est l'un de ceux qui rapportent une variable de réponse, qui est à prédire, à un ensemble de variables

explicatives » (2002 : 642)[1]. Dans cette perspective, selon les auteurs, la dimension temporelle n'est pas essentielle à la définition de la prédiction.

Pour comprendre cette définition statistique de la prédiction, il est commode de s'appuyer sur l'exemple des recommandations du *Cancer Family Study Group* britannique concernant le suivi des femmes présentant une histoire familiale de cancer du sein (Eccles *et al.*, 2000). Les auteurs invitent en effet les médecins à utiliser, dans certaines conditions, le modèle statistique de Claus qui permet de prédire, pour une femme, son risque de cancer du sein. Il s'agit donc de la prédiction d'une variable individuelle aléatoire. Dans ce contexte, la variable de réponse est le risque de maladie et les variables explicatives sont l'ensemble des facteurs de risque. Dans l'exemple considéré (Claus, 2001 : 201), ces facteurs de risque sont l'âge de la patiente, l'âge des apparentés au premier et au second degré qui ont eu un cancer du sein, le type et la localisation des tumeurs familiales et la probabilité de la présence d'un déterminant génétique à transmission dominante. Le modèle statistique permet de calculer la fluctuation de la variable de réponse en fonction de la fluctuation relative des facteurs de risque. Les valeurs des différentes variables explicatives sont intégrées et leurs contributions relatives au risque de cancer du sein sont pondérées. Appliqué à un cas individuel, le modèle permet de prédire, c'est-à-dire de calculer, un risque.

Il est possible, en conséquence, de préciser en quel sens la notion de prédiction est « essentiellement probabiliste ». D'une part, les prédictions envisagées dans le contexte de la naissance de la médecine prédictive en France s'appuient sur une méthodologie de part en part statistique. La médecine prédictive est donc probabiliste

[1] . « In statistical usage, the term prediction usually refers to the attempt to predict individual values of a random variable based on a statistical model, often one which relates a response variable which is to be predicted, to a set of explanatory variable. »

parce qu'elle utilise un concept fréquentiste de risque. C'est en effet la fréquence de maladie, relative à une classe de référence finie (la population étudiée) qui permet de définir le risque de maladie dans les études d'association. D'autre part, la notion de prédiction prend sens dans le contexte de l'étude des maladies multifactorielles. La définition de la prédiction proposée par Ruffié semble donc s'appliquer à ce premier projet de médecine prédictive.

Si la notion de prédiction est choisie pour désigner la dimension statistique de la médecine prédictive (Dausset, 2000), l'anticipation du futur est-elle pour autant absente du projet d'une médecine prédictive ? Si dans l'analyse proprement statistique cette dimension temporelle est inessentielle, elle intervient cependant au niveau des actions pratiques envisagées à partir de la prédiction. Selon la dernière phrase de l'article de 1972 de Dausset, la portée pratique du calcul de risque serait en effet la prévention des maladies.

La médecine moléculaire américaine : 1980-1989

Les Américains privilégient l'expression « médecine moléculaire » (« *molecular medicine* ») pour désigner les recherches et les pratiques médicales mettant en jeu la connaissance des déterminants génétiques des maladies. Aux États-Unis, la médecine prédictive n'est pas née dans le cadre des études du terrain génétique, mais elle est la fille des techniques de biologie moléculaire développées dans les années 1980. La racine de la définition large de la médecine prédictive est trouvée ici : est prédictive la médecine qui s'appuie sur des tests de biologie moléculaire pour anticiper l'apparition des maladies génétiques.

Ce second moment de la genèse du projet de médecine prédictive se caractérise par le fait qu'il devient possible, pour plusieurs maladies, d'énoncer des prédictions considérées comme certaines. Dans cette perspective, le sens probabiliste de la notion de prédiction tend à disparaître et sa dimension temporelle est accentuée. Mais

pour déterminer dans quelle mesure il est justifié d'affirmer que cette médecine abandonne la dimension probabiliste de la prédiction, il convient de retracer les différents moments de cette histoire.

Les diagnostics présymptomatiques des maladies génétiques à transmission mendélienne apparaissent dans le cadre du développement du projet génome humain américain. Or, dès l'origine, la portée médicale et prédictive de ce projet de séquençage et de cartographie de l'ensemble du génome humain est mise en avant, comme le montre l'article de référence de 1980 (Botstein *et al.*). Cet article propose d'appliquer une technique de biologie moléculaire appelée RFLP (*Restriction Fragment Lenght Polymorphisms*), jusque-là utilisée chez la levure, au génome humain, dans le but d'en établir une cartographie systématique. Or, l'intérêt de la cartographie de l'intégralité du génome humain consiste, selon cet article, dans son utilisation prédictive, en particulier dans le cadre du conseil génétique. Les auteurs expliquent : « Les généalogies dans lesquelles on sait que des traits héréditaires ségrègent peuvent donc être analysées, ce qui rend possible la cartographie du ou des gènes responsables du trait (…) Pour les maladies héréditaires cartographiées de cette manière, les locus marqueurs liés à l'ADN peuvent être utilisés de manière prédictive pour le conseil génétique »[1] (1980 : 314). Dans cette perspective, l'anticipation de l'avenir constitue l'avantage évident de la cartographie.

La technique de cartographie présentée permet de baliser l'ensemble du génome humain grâce aux marqueurs RFLP et de localiser les gènes responsables des maladies héréditaires par rapport à ces marqueurs. Peuvent être cartographiées, dans ce cadre, les

[1] . « Pedigrees in which inherited traits are known to be segregating can then be analyzed, making possible the mapping of the gene(s) responsible for the trait with respect to the DNA marker loci, without requiring direct access to a specified gene's DNA. For inherited diseases mapped in this way, linked DNA marker loci can be used predictively for genetic counselling. »

maladies héréditaires à transmission mendélienne, pour lesquelles la contribution de l'environnement est considérée comme négligeable. La localisation des gènes constitue le premier pas vers la mise en place de tests génétiques. En 1983, les gènes de la chorée de Huntington (Gusella *et al.*, 1983) et de la myopathie de Duchenne (Davies *et al.*, 1983) sont localisés par cette technique, puis, en 1985, celui de la mucoviscidose (Tsui *et al.*, 1985). Pour la mucoviscidose et la myopathie de Duchenne, la prévision de la maladie future à partir d'un test de diagnostic prénatal est suffisamment certaine pour que des interruptions médicales de grossesse soient aujourd'hui proposées. Le test présymptomatique de la chorée de Huntington, une maladie à déclenchement tardif, est souvent présenté comme un test conférant la certitude de l'apparition future des symptômes. Dans le langage de Ruffié, ces tests génétiques permettent de prévoir un futur pathologique. Selon lui, la maladie n'est pas prédite, mais elle est diagnostiquée avant l'apparition de tout symptôme.

La coexistence de deux types de définitions de la médecine prédictive s'explique donc d'un point de vue historique : la possibilité d'anticiper l'avenir à partir de la connaissance de caractéristiques génétiques apparaît dans deux contextes scientifiques distincts. Du point de vue conceptuel, la distinction entre prédiction et prévision permet de résumer l'opposition entre une médecine des susceptibilités dont l'objet est l'ensemble des maladies multifactorielles et une médecine moléculaire qui porte sur les maladies héréditaires à transmission mendélienne pour lesquelles l'environnement intervient peu. Dans cette perspective, certitude et probabilité semblent caractériser deux modes de connaissance différents, qui sont mis sur le même plan en même temps qu'ils sont opposés.

Il est possible d'aller plus loin dans l'analyse et d'interroger cette symétrie posée entre les notions de certitude et de probabilité. Il est légitime en effet de se demander en quel sens exactement la notion

de certitude introduite dans le cadre de la prévision des maladies mendéliennes exclut les probabilités. Pour faire ce pas supplémentaire, deux points d'appui sont utiles. Le premier, en amont de l'article de 1980, revêt deux intérêts. D'une part, il montre que la méthodologie de la cartographie génétique est statistique. D'autre part, il permet de préciser le lien historique entre les études d'association françaises et l'article américain de 1980. Le second, en aval de l'article de 1980, concerne la notion de « gène de maladie », qui traduit « *disease causing gene* ». Cette expression invite à supposer que le lien de causalité posé entre le gène et la maladie, qui doit être distingué de la simple corrélation statistique, pourrait expliquer le caractère certain de la prévision.

Robert Cook-Deegan (1994, chapitre 2) rappelle que l'un des coauteurs de l'article de 1980 est un médecin, Mark Skolnick. Or la présentation, en 1978, des résultats obtenus par son équipe en présence de Botstein et Davis constitue une étape importante dans la mise au point du projet de cartographie du génome humain. En effet, la méthodologie statistique utilisée par Skolnick dans son étude de l'hémochromatose constitue le principe du projet de cartographie génétique présenté en 1980. D'après Cook-Deegan, les travaux de Skolnick sont eux-mêmes ultérieurs aux recherches de l'équipe française de Marcel Simon. Un premier article français, en 1975, rapporte les résultats d'une étude d'association entre HLA et hémochromatose ; l'association est faible. En 1977, une autre stratégie de recherche est alors présentée : il s'agit d'étudier la liaison génétique des variants HLA et du gène de la maladie dans plusieurs grandes familles. Les études de liaison génétique suivent la transmission, concomitante ou non, d'un marqueur et d'une maladie mendélienne dans plusieurs familles. Dans ce cadre, il est supposé que les symptômes observés sont causés par certains allèles d'un seul gène. Si les gènes codant les variants HLA sont liés physiquement au gène dont certaines formes sont responsables de la maladie, les allèles

HLA et les allèles du gène de maladie sont transmis simultanément de génération en génération. Ce principe posé, la fréquence de la concomitance de la transmission de la maladie avec une variation précise du marqueur est observée dans chaque famille. Un calcul, le Lod score, permet alors de comparer la probabilité des hypothèses de la liaison ou de l'indépendance génétique, en fonction de la fréquence des transmissions concomitantes observées. Les équipes de Simon et de Kravitz utilisent donc une méthodologie probabiliste et statistique. L'originalité de l'article de 1980 ne consiste donc pas tant dans la méthodologie envisagée que dans la nature des marqueurs que l'équipe projette d'utiliser.

La prédiction, dans le cas des maladies mendéliennes, repose donc sur une méthodologie statistique. Mais la localisation de gènes de maladie par liaison génétique est suivie, à partir de 1986, de l'identification de leurs séquences. Cette dernière permet le développement d'une démarche, appelée génétique inverse, dans laquelle la relation de causalité soulignée dans l'expression « *disease causing gene* » prend un sens fort. On peut penser que le passage de l'observation d'une corrélation statistique à la connaissance de la cause génétique de la maladie explique pourquoi la prévision de la maladie est alors qualifiée de certaine. Dans cette perspective, en effet, le lien de causalité identifié entre le gène et la maladie serait le garant de la certitude de la connaissance anticipée de l'apparition de la maladie. L'exemple de la mucoviscidose est fréquemment cité pour illustrer non seulement la démarche mais aussi l'importance de la génétique inverse. Le gène de la mucoviscidose est séquencé en 1989. La cause de la maladie, autrement dit, dans le langage des articles scientifiques, le défaut biochimique primaire expliquant l'ensemble des symptômes caractéristiques de cette maladie, est à cette époque inconnu. Or, à partir de la connaissance de la séquence du gène, il est possible d'identifier la protéine dont le défaut est considéré comme la cause des symptômes de la maladie (Riordan *et al.*). Dans ce

contexte, établir un lien de causalité revient à expliquer les unes par les autres l'ensemble des étapes qui conduisent de la variation génétique aux symptômes. Par exemple, il est possible d'expliquer un symptôme caractéristique de la mucoviscidose, la diarrhée chronique, par la mutation du gène. Des mutations du gène peuvent entraîner en effet l'absence où le dysfonctionnement d'une protéine, un canal chlorure, contribuant au contrôle du transport de l'eau et des électrolytes entre les cellules et leur milieu. Au niveau du pancréas, lorsque la protéine est absente où lorsque son activité est réduite, les ions chlores ne sont plus transportés à travers les membranes des cellules et les ions bicarbonates s'accumulent. La composition du produit de sécrétion du pancréas est donc modifiée : il est plus épais et concentré. Les canaux pancréatiques sont en conséquence bloqués, voire détruits, et cette insuffisance pancréatique conduit à des perturbations digestives telles que la diarrhée (Becq, 2003). Dans cette perspective, le gène est « cause de la maladie » dans la mesure où la conséquence de ses mutations sur la protéine permet d'expliquer de proche en proche l'ensemble des processus physiologiques conduisant aux symptômes caractéristiques de maladie.

Il peut sembler paradoxal que la médecine moléculaire n'abandonne pas le sens statistique de la notion de prédiction et en même temps parvienne à énoncer des prévisions considérées comme certaines. La notion de certitude, dans ce contexte, ne peut sans doute recevoir qu'un sens probabiliste. La formule de Nancy Wexler (1992 : 238) est, à cet égard, révélatrice : « il est traumatisant d'être complètement en bonne santé, et de savoir avec presque cent pour cent de certitude que la maladie de Huntington est dans votre avenir »[1]. Dans ce cadre, la certitude est quantifiée par une fréquence et elle peut être comprise dans le contexte de la théorie des probabilités.

[1] . « It is traumatizing to be totally healthy and know with almost 100 percent certainty that Huntington's disease is in your future. »

Est certain, en ce sens, un événement dont la probabilité est égale à 1 ou dont la fréquence relative est égale à 100 %.

Néanmoins, donner le statut de cause au variant du gène corrélé à une fréquence élevée de maladie parce qu'il permet d'en expliquer les symptômes peut donner l'impression de sortir d'un contexte statistique. L'ambiguïté attachée à la notion de prédiction certaine peut alors être levée par la distinction de deux concepts de causalité utilisés en médecine prédictive. Selon le premier, la relation de causalité est assimilée à la relation d'explication. Comme une explication des symptômes est possible à partir de la connaissance de la séquence du gène, ce dernier est posé comme la cause de la maladie. Or, la connaissance de la cause permet de prédire l'apparition de l'effet. Selon le second concept de causalité, qui n'exclut pas le premier, le gène est cause de la maladie au sens où l'occurrence du variant du gène augmente la probabilité de l'occurrence de la maladie. Dans ce cadre, la connaissance de la cause permet de prédire une probabilité plus grande de l'effet. D'un point de vue théorique, la notion de certitude ainsi interprétée n'exclut donc pas les probabilités.

Les limites de la prédiction « certaine » : après la naissance de la médecine prédictive

Entre 1985 et 1993, dans ses articles de présentation de la médecine prédictive, Dausset présente les diagnostics des maladies mendéliennes dont la cause génétique est connue sous le titre « Le diagnostic de certitude », qu'il oppose au « diagnostic de probabilité » pour les maladies multifactorielles. Son laboratoire, le Centre d'Études du Polymorphisme Humain, joue un rôle important dans la réalisation du projet de cartographie du génome humain et la découverte des gènes de maladie (Dausset, 1998) ; la prédiction des

maladies mendéliennes est donc intégrée au projet initial de médecine des susceptibilités.

Cette bipartition proposée par Dausset invite à opposer probabilité et certitude. Du point de vue théorique, cependant, cette opposition est faible. D'une part, si les prévisions des maladies mendéliennes, même certaines, sont probables, les prédictions des maladies à hérédité complexe, même probables, sont liées à la recherche de liens explicatifs considérés comme des liens de causalité. La possibilité d'expliquer l'apparition de la maladie par la contribution du facteur de risque peut être sous-jacente à la construction d'une étude d'association. Ainsi, quand une voie biologique joue un rôle dans l'apparition des symptômes d'une maladie, il est légitime de considérer l'ensemble des polymorphismes des gènes impliqués dans cette voie comme des facteurs de risque potentiels (Campion, 2001). Les deux concepts de causalité distingués plus haut ne permettent donc pas d'opposer nettement les deux types de diagnostics.

D'autre part, si la certitude désigne ce dont il est impossible de douter, force est de constater que l'explication pas à pas de l'enchaînement des phénomènes, qui permet de poser un lien de causalité entre gène et maladie, ne suffit pas à qualifier la prédiction de certaine. La relation entre génotype et phénotype est en effet insuffisamment univoque et stricte pour que la connaissance de la cause permette de prédire à coup sûr l'apparition de l'effet. Josué Feingold (2000) rappelle ainsi que les résultats des tests diagnostics ou présymptomatiques des maladies dont la cause génétique est pourtant connue sont difficiles à interpréter. Or, certaines des difficultés présentées invitent à rapprocher le modèle des maladies mendéliennes et celui des maladies à hérédité complexe. De nombreuses maladies mendéliennes, en effet, sont des maladies à pénétrance incomplète. Feingold prend l'exemple de l'hémochromatose : les résultats d'un test génétique sont difficiles à interpréter, puisque même si le gène responsable de la maladie et ses

mutations délétères sont identifiés, tous les porteurs de mutations délétères ne sont pas malades. De plus, certains sujets malades ne sont pas porteurs de ces mutations. Le gène de l'hémochromatose peut donc être décrit comme un gène de susceptibilité. Enfin, l'influence des facteurs environnementaux sur la sévérité des symptômes des maladies mendéliennes est parfois importante (Weatherall, 2000). Il est donc difficile de prédire à l'avance et avec certitude, pour ces maladies, si et comment les symptômes caractéristiques de la maladie vont apparaître.

Les limites de l'usage de la notion de certitude en médecine prédictive se révèlent aussi lorsque les conséquences pratiques de la prédiction sont envisagées. Dans cette perspective, est en effet considérée comme « certaine » une prédiction dont la probabilité serait suffisamment élevée pour envisager une action préventive, même si elle n'est pas égale à 1. Or cet usage pratique de la notion de certitude peut conduire à considérer comme présent ce qui est prédit dans le futur et révèle alors un paradoxe de la médecine prédictive.

Ce caractère problématique de la notion de certitude apparaît, par exemple, dans certains articles portant sur les diagnostics prénataux et préimplantatoires de la bêta-thalassémie en Italie. Deux articles parus en 2002 (Cao *et al.*, Chamayou *et al.*) présentent les avantages du diagnostic prénatal et du diagnostic préimplantatoire pour des familles déjà frappées par la maladie. Les auteurs exposent les principes théoriques et les protocoles techniques présidant aux manipulations nécessaires à la réalisation des tests génétiques dans ces familles et résument les résultats obtenus. Dans le cas de cette maladie monogénique récessive, la probabilité qu'un embryon homozygote développe pendant l'enfance les symptômes caractéristiques de la maladie est élevée. Or, sans mentionner explicitement la dimension probabiliste de cette connaissance du futur ni la mesure de cette probabilité, les auteurs assimilent, au détour des explications, le fait que l'embryon testé soit homozygote

pour les allèles corrélés à l'apparition de la maladie dans la famille au fait que l'embryon soit malade. Dans ces articles, les embryons homozygotes sont considérés comme des embryons malades, ce qui justifie les sélections proposées. Cette manière de concevoir la maladie correspond à celle que propose Ruffié. En effet, sa distinction entre prévision et prédiction implique que la maladie ne soit pas définie au niveau symptomatique, puisque la prévision consiste dans un diagnostic avant l'apparition des symptômes. Selon lui, la maladie est en ce cas constituée au niveau moléculaire, même si le patient ne ressent aucun symptôme.

Mais les exemples considérés invitent à mettre en question cette définition de la maladie pour deux raisons. Premièrement, les tests génétiques permettent uniquement de prédire des risques plus ou moins élevés de maladies, et ne permettent pas de prédire ni l'âge auquel les symptômes apparaîtront ni leur sévérité. Dès lors, on peut se demander pourquoi un homozygote qui ne ressent pas les symptômes de la bêta-thalassémie serait considéré comme malade et non un individu prédisposé génétiquement à l'infarctus du myocarde. Dans les deux cas, en effet, si la maladie est considérée comme un ensemble de symptômes, aucun des deux n'est malade. D'un autre côté, si la maladie est définie par rapport à un risque accru, tous les deux sont malades. Deuxièmement, dans le cas des maladies monogéniques comme dans le cas des maladies multifactorielles, l'allèle muté du gène corrélé à un risque accru de maladie peut constituer l'anomalie moléculaire considérée, dans la perspective de Ruffié, comme la maladie. Ces problèmes permettent de relever un paradoxe de la médecine prédictive : alors même que ce sont les symptômes de la maladie qu'il s'agit d'éviter par la prévention, en posant qu'un diagnostic est certain sans souligner le fait que cette certitude a un sens probabiliste, tout se passe comme si l'individu testé était considéré comme malade au moment du test génétique. La dimension d'anticipation de l'avenir est alors niée, puisque la maladie

n'est plus considérée comme un ensemble de symptômes qui apparaîtront dans le futur, mais comme un défaut moléculaire présent.

Conclusion

Le projet de prévention des maladies fondé sur la connaissance de leurs causes ou facteurs de risque génétiques apparaît dans deux contextes de recherche différents en France et aux États-Unis. La dimension rapidement internationale du projet génome humain et le rôle important joué par le laboratoire de Dausset dans l'établissement d'une carte génétique expliquent pourquoi la définition de la médecine prédictive, à partir de 1985, est utilisée en France pour désigner toute anticipation d'une maladie future basée sur l'utilisation de tests génétiques.

D'un point de vue conceptuel, la distinction entre prévision et prédiction ne semble pas pouvoir être réduite à une opposition entre le diagnostic certain de maladies mendéliennes et le calcul d'un risque de maladies à hérédité complexe. L'analyse de l'utilisation de la notion de prédiction, dans ce contexte historique, invite en effet à penser que, pour ces deux types de maladies, la médecine prédictive propose une anticipation de l'avenir qui est dans tous les cas probabiliste. La distinction de deux types d'anticipation soulignerait donc plus, d'un point de vue épistémologique, une différence de degré qu'une différence de nature.