



L'émergence de la médecine scientifique

SOUS LA DIRECTION DE

Anne Fagot-Largeault

COORDONNÉ PAR

Jean-Claude K. **Dupont** & Vincent **Guillin**

Jean-Paul **Amann**, Christian **Brun-Buisson**, Iain **Chalmers**, Harris **Cooper**, Pierre **Corvol**, Jeanne **Daly**, Claude **Debru**, Élodie **Giroux**, Hee-Jin **Han**, Larry V. **Hedges**, Alain **Lepège**, Alfredo **Morabia**, Olivier **Steichen**, Zbigniew **Szawarski**, Ulrich **Tröthler**

Éditions

Matériologiques

materilogiques.com

Collection
Sciences
& Philosophie

Sous la direction de

Anne **Fagot-Largeault**

Coordonné par

Jean-Claude K. **Dupont** & Vincent **Guillin**

L'émergence de la médecine scientifique

ÉDITIONS MATÉRIOLOGIQUES

Collection « Sciences & Philosophie »

materialogiques.com


Ebook offert par les Editions Matériologiques, 23 mars 2020.

[AVERTISSEMENTS AUX LECTEURS]

Il est conseillé de lire ce PDF en mode double page en vis-à-vis. Dans votre logiciel de lecture PDF (nous vous conseillons Adobe Reader, gratuit), aller dans le menu « Affichage » > « Affichage de pages » : cochez « Deux pages en continu », puis « Afficher les blancs entre les pages » et enfin « Afficher la page de couverture (option Deux pages) ». Ainsi, ce document aura l'aspect d'un livre habituel et préservera votre confort et votre agrément de lecture. Ce livre électronique peut également être lu avec le logiciel Adobe Digital Editions.

Ce PDF contient des liens hypertextes, permettant d'accéder par un simple clic à des sites internet ; ainsi, le lecteur aura à sa disposition, le cas échéant, de nombreux compléments tels que des notices biographiques, des textes sources, des articles connexes, une iconographie, etc.

Ces liens sont signalés par un cadre ou une arobase jouxtant une référence, un nom, un terme technique, etc. Il suffit de cliquer dessus et d'attendre l'ouverture du navigateur.

 Notre maison d'édition ne vivant que des ventes de ses livres numériques, merci de penser à la pérennité de notre activité en ne dispersant pas aux quatre vents les fichiers pdf que vous avez acquis sur notre site ou les sites partenaires. Il y va de notre survie et de notre possibilité de faire exister des ouvrages que nous souhaitons les plus originaux possibles.

L'émergence de la médecine scientifique

ISBN : 978-2-919694-06-8

© **Éditions Matériologiques**, janvier 2012.

233, rue de Crimée, F-75019 Paris

materialogiques.com / contact@materialogiques.com

Conception graphique, maquette, PAO, corrections, photo : Marc Silberstein

Table des matières

Remerciements page 5

Glossaire page 7

Anne FAGOT-LARGEAULT & Vincent GUILLIN

Introduction page 11

Partie I

Chapitre 1 / Ulrich TRÖLHER

Surmonter l'ignorance thérapeutique :

Un voyage à travers trois siècles page 31

Chapitre 2 / Hee-Jin HAN

Pierre-Jean-Georges Cabanis et l'exigence

de l'empirisme en médecine page 55

Chapitre 3 / Alfredo MORABIA

La convergence historique de l'épidémiologie et de

la médecine clinique, de Pierre Louis à l'AMBRE page 77

Partie II

Chapitre 4 / Alain LEPLÈGE

Mathématisation de l'incertitude en médecine.

Aspects épistémologiques et méta-éthique page 99

Chapitre 5 / Jean-Paul AMANN

La philosophie de l'essai clinique selon

Austin Bradford Hill page 113

Chapitre 6 / Zbigniew SZAWARSKI

Le concept de placebo page 133

Chapitre 7 / Claude DEBRU
**La classification des leucémies lymphoïdes
chroniques : évolution et problèmes d'une approche
scientifique** page 145

Partie III

Chapitre 8 / Iain CHALMERS, Larry V. HEDGES & Harris COOPER
Une brève histoire des synthèses de la recherche .. page 153

Chapitre 9 / Jeanne DALY
**Chercheurs d'or : médecine « *evidence based* »
et science de la clinique** page 181

Partie IV

Chapitre 10 / Élodie GIROUX
**Les modèles de risque en médecine : quelles conséquences
pour la définition des normes et pour le jugement clinique ?
Exemple du calcul du risque cardiovasculaire** page 199

Chapitre 11 / Pierre CORVOL
**La génétique de l'hypertension artérielle
et ses limites** page 217

Chapitre 12 / Olivier STEICHEN
La médecine factuelle et les rapports de cas page 225

Chapitre 13 / Christian BRUN-BUISSON
**Playdoyer pour l'EBM.
Ou comment nier les évidences** page 247

Les contributeurs page 263

Index des noms page 269

Remerciements

Les coordinateurs de l'ouvrage tiennent à exprimer leurs remerciements aux auteurs des contributions regroupées ici pour leur concours et leur patience, à la petite équipe qui en a, à différents titres, permis la publication (Jean-Paul Amann, Valérie Gateau, Hee-Jin Han et Stéphane Soltani), et à Marc Silberstein et aux Éditions Matériologiques pour leur accueil et l'intérêt qu'ils ont bien voulu porter à ce projet.

Glossaire¹

Clinique. C'est la partie de la médecine qui regroupe l'ensemble des connaissances acquises par l'observation directe des malades. Originellement pratiquée au chevet des patients dans le but de poser un diagnostic, de formuler un pronostic et de préconiser une thérapeutique, la clinique s'est progressivement enrichie en développant des systèmes nosologiques (descriptions des maladies), en étoffant ses moyens d'objectivation des pathologies (anatomoclinique) et en élaborant des protocoles expérimentaux (ce que l'on appelle des essais cliniques) pour tester sur des sujets humains l'effet d'un médicament ou pour mettre à l'épreuve une hypothèse relative à la physiologie ou à la pathologie humaine.

Diagnostic. Procédure qui, à partir d'indices variés et multiples (expérience subjective du malade, études des signes et symptômes par le médecin, résultats de laboratoire), permet d'identifier la maladie dont souffre un individu.

Essai contrôlé randomisé. Étude clinique expérimentale visant à évaluer l'efficacité d'une intervention thérapeutique (pharmacologique, chirurgicale ou autre) dans laquelle les sujets participants sont répartis de manière aléatoire en deux groupes, le premier groupe recevant le traitement, tandis que le second reçoit en général un placebo. La répartition aléatoire a pour but de garantir que les patients répartis dans les deux groupes sont rigoureusement semblables en tous points, excepté en ce qui concerne le traitement, ce qui permettra d'évaluer objectivement son effet. (Voir **Placebo**.)

Essai en double aveugle. Étude clinique expérimentale dans laquelle ni le patient ni le médecin ne connaissent la nature de la substance administrée aux sujets de l'expérience (placebo ou principe actif). (Voir **Placebo**.)

1. Les termes de ce glossaire sont fréquemment utilisés par les auteurs de *L'Émergence de la médecine scientifique* et constituent un lexique spécialisé indispensable pour comprendre les chapitres qui vont suivre. Par conséquent, il nous a semblé important de placer ce glossaire en début d'ouvrage afin de suggérer au lecteur d'en prendre connaissance dès l'ouverture du livre. (Ndé.)

Étude cas-témoins. Étude d'observation (voir ce terme) dont la séparation des sujets en deux groupes se fait en raison de la maladie qu'on étudie. Elle se conduit de manière rétrospective en recherchant des facteurs de risques ou d'exposition chez la population malade qui sont absents chez la population non malade. Elle ne permet pas d'établir de lien de causalité.

Étude de cohortes. Étude d'observation dont la séparation des sujets en deux groupes se fait en raison de facteurs de risques ou d'exposition. On compare ensuite l'incidence d'une maladie dans les deux populations (exposée et non exposée) ; cette comparaison peut être rétrospective (recherche des informations pertinentes dans l'histoire médicale des sujets) ou prospective (impliquant un suivi des sujets jusqu'au développement de la maladie). Elle permet d'établir ou de vérifier des hypothèses causales, mais seule une étude interventionnelle (essai clinique, étude expérimentale) permet d'établir un lien de causalité.

Étude d'observation. Les études d'observation se distinguent des études expérimentales qui impliquent une intervention de l'investigateur (intervention thérapeutique dans le cadre d'un essai randomisé, par exemple). Les études d'observation peuvent être prospectives ou rétrospectives ; elles doivent éviter les biais de sélection, d'information et de confusion. Les deux principaux types d'étude d'observation sont les études cas-témoins et les études de cohortes (voir ces termes).

Méta-analyse. Méthode statistique (quantitative) de synthèse de la recherche. Elle vise soit à augmenter la puissance des comparaisons directes établies dans des études individuelles en multipliant les cas étudiés, soit à établir des comparaisons indirectes sur la base des résultats des études disponibles lorsqu'une comparaison directe nécessiterait une étude qui n'a pas été, ou ne peut pas être, réalisée.

Méthode hypothético-déductive. Méthode scientifique qui consiste à mettre à l'épreuve une hypothèse donnée en en déduisant des conséquences observables et en vérifiant que les faits observés correspondent bien aux conséquences déduites de l'hypothèse. Dans sa variante expérimentale, la méthode hypothético-déductive s'appuie sur la mise en place d'un protocole expérimental visant à mettre activement en lumière les mécanismes causaux impliqués dans l'hypothèse testée.

Modèle nomologico-déductif. La démarche nomologico-déductive vise à expliquer un phénomène comme le résultat de l'application d'une loi générale.

La méthode expérimentale fondée sur une démarche nomologico-déductive cherche à déduire (*i.e.* expliquer ou prévoir) un phénomène à partir d'une loi générale, ceci grâce une expérience scientifique ; elle se distingue ainsi d'une approche observationnelle.

Placebo. Substance dénuée de tout effet pharmacologique utilisée à titre de contrôle dans le cadre des études cliniques randomisées pour évaluer l'efficacité d'un principe actif ; le fait de se voir administrer un placebo peut néanmoins agir sur l'état général de santé de certains patients par l'intermédiaire d'un mécanisme psychologique (effet placebo). (Voir **Essai contrôlé randomisé.**)

Pronostic. Préviation de l'évolution d'une maladie, y compris son terme, chez un sujet déterminé.

Synthèse de la recherche. Démarche fondée sur une revue des résultats de recherche publiés dans la littérature scientifique. Elle vise à agréger les résultats des études individuelles, expérimentales ou observationnelles, dans un corpus général des connaissances sur un sujet donné. La méthode suivie pour l'extraction et l'agrégation des résultats individuels doit être transparente et reproductible ; les résultats de la synthèse de la recherche peuvent être obtenus par des méthodes qualitatives ou quantitatives. (Voir **Méta-analyse.**)

Anne Fagot-Largeault & Vincent Guillin

Introduction

Conçu dans une perspective historique longue, le développement de la médecine apparaît comme scandé par la coexistence en son sein d'une urgence à laquelle il faut répondre et d'un manque auquel il faut remédier. L'urgence est celle du soin à prodiguer à celui qui souffre, ici et maintenant, pour que la souffrance cesse et que le malade aille mieux. Le manque est celui d'une connaissance sûre qui permettrait à tout coup d'identifier le mal, de savoir ce qui le cause, de stopper sa progression, et de soigner les souffrances ou les dégâts qu'il a occasionnés. Or, c'est bien la reconnaissance conjointe de cette urgence et de ce manque qui peut expliquer pourquoi les espoirs mis en la médecine ont si souvent été déçus : si « le salut du malade passe par la science » (*per scientiam ad salutem ægroti*) et que la science fait défaut, quel salut pour le malade ? D'où l'injonction faite à l'art médical, tout au long de son histoire, de se fonder sur une connaissance exacte du normal et du pathologique, et plus radicalement, celle faite à la médecine de devenir une science. Seul un art basé sur la science, pensait-on et pense-t-on encore aujourd'hui, pourrait garantir avec certitude tout à la fois la précision du diagnostic, la fiabilité du pronostic et l'efficacité de la thérapeutique, idéal méthodologique admirablement capturé par une maxime positiviste fameuse : « Science d'où prévoyance, prévoyance d'où action¹. » C'est l'écart entre cet idéal – ou ce rêve – méthodologique et le développement historique effectif de la médecine que les articles réunis dans ce volume contribuent à éclairer.

On aurait tort de croire qu'il a suffi d'une « révolution scientifique » pour que la médecine devienne subitement une science, ou une réunion de disciplines savantes, même si les dictionnaires² s'emploient à dater l'apparition des

1. Auguste Comte, *Cours de philosophie positive*, Leçon 2, 1830 @.

2. Ici, le Larousse *Lexis*, 1979.

mots qui, en langue française, ont désigné les spécialités médicales à mesure qu'elles s'autonomisaient : chirurgie (1175), neurologie (1691), pharmacologie (1738), ophtalmologie (1753), cardiologie (1797), hématologie et pneumologie (1803), dermatologie et histologie (1836), cytologie (1888), génétique et rhumatologie (vers 1900), gastro-entérologie (1922), cancérologie (1945), etc. La dernière-née de ces spécialisations, vendue sous le nom attractif de « médecine personnalisée », plus justement appelée « médecine moléculaire », tire parti des connaissances issues du séquençage du génome humain pour ajuster les traitements au profil génétique du patient. En réalité, depuis que la médecine s'est dissociée de la magie³, il y a toujours eu un effort collectif des médecins pour fonder leurs interventions sur un savoir mieux assuré, et le progrès médical est fait d'une multitude de petites ou grandes avancées, certaines liées à des facteurs culturels (comme la tolérance pour la dissection des corps humains morts, à la Renaissance, après de longs siècles de prohibition), d'autres secondaires à des découvertes très fondamentales (comme l'émergence de la théorie cellulaire au milieu du XIX^e siècle), d'autres dues à l'utilisation de nouvelles méthodes d'analyse (statistique, informatique), ou de nouvelles technologies (anesthésie, radiographie), etc., dont les médecins ont tiré parti. Ces avancées d'une médecine rationnelle et audacieuse peuvent coexister dans la pratique avec des méthodes traditionnelles, qualifiées de « médecines douces ». Ne nous méprenons pas, cependant, sur cette douceur. On entend parfois dire que la médecine devient « moins humaine » à mesure qu'elle devient « plus scientifique », et qu'il faudrait revenir à la médecine hippocratique, érigée en paradigme d'une « médecine humaniste ». Ce souhait repose sur une illusion. La médecine hippocratique n'était en aucune façon une médecine « douce » ; et la bonne qualité « scientifique » d'un soin peut difficilement nuire à la qualité humaine de la relation médecin-patient.

Donné que l'émergence d'une médecine scientifique est un processus inhérent au développement de la médecine elle-même, on peut dire qu'elle est toujours en cours. Il y a cependant débat pour la détermination du moment crucial, à partir duquel il est permis d'affirmer, à tort ou à raison, que la médecine (occidentale) est LA médecine scientifique, par opposition à

3. « Le concept de médecine scientifique est plus ou moins bien accepté. Il persiste encore une grande part d'irrationnel et de pensée magique chez de nombreux malades, et une perception incertaine de la rationalité chez certains médecins » (Jean-Baptiste Paolaggi & Joël Coste, *Le Raisonnement médical, de la science à la pratique clinique*, Paris, Estem, 2001, p. 19).

d'autres médecines (traditionnelles) qui n'ont pas pris le chemin de la science. Schématiquement, le moment du passage d'une médecine empirique et tâtonnante à une médecine consciente de s'ériger méthodiquement en science a été repéré de trois façons : avec Claude Bernard et la « médecine expérimentale », après Claude Bernard avec la médecine « *evidence-based* » (fondée sur des faits bien établis), avant Claude Bernard avec la médecine « numérique ».

« L'expérience comparative est la condition *sine qua non* de la médecine expérimentale et scientifique », écrivait Claude Bernard en 1865, ajoutant : « Un médecin qui essaye un traitement et qui guérit ses malades est porté à croire que la guérison est due à son traitement. Souvent des médecins se vantent d'avoir guéri tous leurs malades par un remède qu'ils ont employé. Mais la première chose qu'il faudrait leur demander, ce serait s'ils ont essayé de ne rien faire, c'est-à-dire, de ne pas traiter d'autres malades car, autrement, comment savoir si c'est le remède ou la nature qui a guéri ?⁴ » Doubter de soi, et soumettre son idée, pour la contrôler, à la sanction des faits : telle est l'attitude scientifique. Bernard n'a pas publié la suite de sa magnifique *Introduction*. Mais les fragments en sont connus. « La médecine est une science, et non pas un art », écrit-il ; « le médecin ne doit aspirer qu'à devenir un savant ; et c'est seulement dans son ignorance, et en attendant, qu'il peut se résigner à être empirique d'une manière transitoire⁵. » Bernard avait conscience de faire prendre à la médecine un tournant décisif, quand il incitait les jeunes médecins à fréquenter le laboratoire. Certes, parce que la détresse du malade qui souffre n'attend pas, le médecin praticien, au lit du malade, fait avec ce qu'il a : il reproduit les schémas appris à l'école, il applique des recettes traditionnelles, sans toujours savoir expliquer pourquoi elles marchent. Mais Bernard veut qu'il ait, ce faisant, « conscience de son ignorance », qu'il ose remettre en question les recettes, qu'il risque d'autres hypothèses, que dans les conditions strictes du travail de laboratoire (en travaillant sur l'animal, non pas sur l'homme) il interroge les mécanismes biologiques en se pliant aux exigences du raisonnement expérimental. Bernard fut accusé de détourner les étudiants du contact avec les malades. Il s'en défendit : « Si j'avais affaire à des commençants, je leur dirais d'abord, allez à l'hôpital ; c'est la première chose à connaître. Car

4. Claude Bernard, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, Paris, 1865, III, 3 @.

5. Claude Bernard, *Principes de médecine expérimentale*, Paris, PUF, 1947 (posthume), chap. IV.

comment analyserait-on au moyen de l'expérimentation des maladies qu'on ne connaîtrait pas ? Je ne dis donc pas de substituer le laboratoire à l'hôpital. Je dis, au contraire : allez d'abord à l'hôpital, mais cela ne suffit pas pour arriver à la médecine scientifique [...]. Il faut ensuite aller, dans le laboratoire, *analyser* expérimentalement ce que l'observation clinique nous a fait constater⁶. »

Quand la médecine scientifique est-elle née ? « L'étape décisive vers une approche véritablement scientifique de la médecine clinique peut être datée diversement », écrivait Archie Cochrane en 1972... « Je considère que le mérite en revient à Sir Austin Bradford Hill dont les idées, qui ont déjà pénétré, quoique faiblement, la médecine, pourraient également apporter une contribution révolutionnaire aux autres sciences humaines⁷. » Hill a introduit à l'hôpital autour de 1950 la méthode des essais contrôlés randomisés (ECR), mettant en application dans le domaine médical des principes d'expérimentation qui avaient été énoncés trente ans plus tôt par Ronald Fisher pour l'agriculture⁸. La recherche clinique y acquérait une nouvelle dignité, et une visibilité plus grande. Elle fut encadrée par des règles d'éthique, voire des législations. Puis, prenant en compte la transformation du travail médical sous l'effet de la montée en puissance de l'informatique, un groupe nord-américain, qui se réclamait entre autres de Thomas Kuhn, annonça en 1992 un « changement de paradigme » dans la façon de pratiquer la médecine. Loin de considérer que le bagage de connaissances acquis à l'université va lui servir toute sa carrière, le jeune médecin doit apprendre à s'informer des résultats de la recherche clinique en lisant les journaux spécialisés, à critiquer et évaluer ce qu'il lit, à donner à ses patients l'accès aux meilleurs soins disponibles en l'état actuel de la science : « La médecine *evidence-based* relègue l'intuition, l'expérience clinique non systématisée, et les explications physiopathologiques,

6. *Ibid.*, chap. XI.

7. Archibald L. Cochrane, *Effectiveness and Efficiency*, Abingdon, UK, Burgess & Son, 1972 ; 2nd ed. *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*, London, Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1989. *L'inflation médicale. Réflexions sur l'efficacité de la médecine*, adaptation française par les docteurs A. Rougemont et E. Gubéran, Paris, Galilée, 1977.

8. Ronald A. Fisher, "The arrangement of field experiments", *J Min Agric G Br*, 1926, 33, p. 503-513 @. Medical Research Council, "Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis", *Brit Med J*, 1948, 2, p. 769-782 @. Austin Bradford Hill, "Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis : the first randomized clinical trial", *Controlled Clinical Trials*, 1990, 11, p. 77-79 @.

au rang de base insuffisante pour la décision clinique, et insiste sur l'importance d'examiner les données issues de la recherche clinique⁹. » On déplorait beaucoup à la fin du xx^e siècle la lenteur avec laquelle les découvertes faites par des chercheurs arrivaient à influencer la pratique des soins, et sous le nom de « recherche translationnelle » on s'efforce aujourd'hui de rapprocher les deux, en facilitant le passage des « flux de connaissances » de la recherche aux applications cliniques, ou inversement de l'observation clinique à la recherche. Fallait-il attendre le xxi^e siècle pour que les malades puissent être soignés « scientifiquement » ?

Le statisticien Peter Armitage, qui participa aux travaux de Hill, fit en 1983 une conférence devant la Royal Statistical Society dont il était alors président, sur l'émergence de l'usage, en médecine clinique, des outils statistiques¹⁰. Cet usage, dit-il, remonte à la fin du xviii^e siècle. On le doit principalement aux médecins français Philippe Pinel et Pierre-Charles Alexandre Louis. Pinel a fait ses études de médecine à Toulouse avant la Révolution, il connaît Cabanis et Condorcet. Nommé par la commune insurrectionnelle médecin des aliénés de l'hôpital de Bicêtre en 1793, puis médecin-chef de la Salpêtrière en 1795, il développe une méthode de recueil des observations cliniques qui fait école, parce qu'elle permet de comparer les cas, de les classer, d'évaluer la possibilité de guérison, bref, il met en ordre les dossiers des malades afin qu'ils soient utilisables pour la recherche. Il publie en 1807¹¹ des données factuelles relevées sur 1 002 patients hospitalisés sur une durée de plus de trois ans, classés par catégories de diagnostic et type de traitement. Quant à Louis, il a étudié la médecine à Reims et Paris. Il prend conscience de la nécessité de la recherche lorsque, installé à Odessa comme médecin généraliste, il constate qu'il ne sait pas soigner les gens. Rentré à Paris, il obtient de son ami Chomel la permission de séjourner dans son service, à l'hôpital de la Charité, pour faire des observations. Entre 1821 et 1827, il observe. Il met au point

9. The Evidence-Based Medicine Working Group, 'Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine', *JAMA*, Nov 4, 1992, 268 (17), p. 2420-2425 @.

10. Peter Armitage, "Trials and errors ? The emergence of clinical statistics", *Journal of the Royal Statistical Society A*, 1983, 146 Part 4, p. 321-334 @.

11. Philippe Pinel, « Résultats d'observations et construction des tables pour servir à déterminer le degré de probabilité de la guérison des aliénés », *Mémoires de la classe des sciences mathématiques et physiques de l'Institut national de France*, premier semestre 1807, Paris, Baudouin, p. 169-205.

une méthode de recueil des observations selon un plan qui sera enseigné à des générations de médecins : antécédents, histoire de la maladie, examen physique, évolution, résultats de l'examen *post mortem* s'il y a lieu. Il chiffre et compare. Sa « méthode numérique » lui permet de distinguer le syndrome de la fièvre typhoïde d'autres syndromes fébriles, puis de prouver l'inefficacité de la saignée dans le traitement de la pneumonie. Sa dextérité mathématique n'est pas parfaite. Elle est critiquée par Jules Gavarret, mathématicien venu à la médecine, auteur du premier ouvrage français de statistique médicale¹². Mais la « médecine numérique » se révèle posséder un pouvoir d'attraction considérable. De nombreux jeunes médecins affluent à Paris, comme les Anglais William Farr et William Guy¹³, les Américains George Shattuck (Boston) et Elisha Bartlett (New York), le Suisse Louis-Marc d'Espine, qui vont suivre les enseignements de Louis, et répandre la médecine numérique à travers le monde. Une Société d'observation médicale est créée, Louis est traduit en anglais. Bartlett écrit en 1836 dans le journal des médecins américains : « Avec l'adoption par Louis de ce qu'on appelle le "système numérique", c'est une ère nouvelle qui commence pour notre science¹⁴. »

Des travaux de mathématiciens avaient préparé cette « ère nouvelle ». Gavarret s'inspire des travaux de Denis Poisson ; et Pierre Simon de Laplace, contemporain de Pinel, a anticipé ce que le calcul des probabilités peut apporter aux « sciences conjecturales » : « Ainsi, pour reconnaître le meilleur des traitements en usage dans la guérison d'une maladie, il suffit d'éprouver chacun d'eux sur un même nombre de malades, en rendant toutes les circonstances parfaitement semblables : la supériorité du traitement le plus avantageux se manifestera de plus en plus, à mesure que ce nombre s'accroîtra ; et le calcul fera connaître la probabilité correspondante de son avantage, et du rapport suivant lequel il est supérieur aux autres¹⁵. » Mais bien avant l'invention du calcul des probabilités, les médecins ont su qu'ils pratiquaient une science

12. Jules Gavarret, *Principes généraux de statistique médicale*, Paris, Beché Jeune & Labé, 1840 @.

13. William A. Guy, "On the value of the numerical method as applied to science, but especially to physiology and medicine", *J Statist Soc*, 1839, 2, p. 25-47 @.

14. Cité in Armitage, "Trials and errors ? The emergence of clinical statistics", *Journal of the Royal Statistical Society A*, 1983, 146 Part 4, p. 321-334 @.

15. Pierre Simon de Laplace, « Application du calcul des probabilités à la philosophie naturelle », in *Essai philosophique sur les probabilités*, 1795, 1814, 5^e éd. 1825, Paris, Gauthier-Villars, 1921 (tome 1, p. 101) @.

conjecturale. Celse, le « Cicéron de la médecine », le dit explicitement¹⁶. Les écrits hippocratiques enseignent que le médecin « doit juger toutes choses par l'étude des signes, et par la comparaison de leur valeur réciproque », que les signes sur lesquels s'appuient le diagnostic et le pronostic sont inconstants, qu'il faut savoir repérer les signes les plus fiables. Le livre du *Pronostic* s'achève ainsi, témoignant d'une quête raisonnée de l'évidence factuelle : « Les signes que j'ai énumérés se vérifient dans la Lybie, à Délos, et dans la Scythie. En conséquence, que l'on sache bien que, dans les mêmes contrées, la conclusion tirée des signes sera beaucoup plus souvent juste que fautive, si, par l'étude, on apprend à les apprécier et à en calculer la valeur¹⁷. »

Claude Bernard, dont l'épistémologie annonce le faillibilisme poppérien¹⁸, avait horreur des statistiques. Il a longtemps résisté à l'empirisme de cette médecine d'observation qui se donnait des airs de science en utilisant des nombres pour décrire *l'état des choses*, alors qu'une véritable science, selon lui, aurait dû chercher la *raison des choses* ; il ne supportait pas l'idée que la médecine puisse n'être *que conjecturale*¹⁹. Il a pourtant fini par admettre que la variabilité biologique (« Il est impossible d'avoir deux vivants absolument identiques ») et l'historicité des vivants (les maladies changent avec le temps) rendent les généralisations approximatives, les théories précaires, l'imprévu quotidien : « En biologie nous n'avons point de loi²⁰. »

Là est le cœur de la question. Bernard meurt en 1878, un an après Antoine Augustin Cournot, un an avant James Clerk Maxwell. Il est tout à fait conscient que les médecins, convaincus que leur savoir est irrémédiablement conjectural, sont tentés par l'approche statistique. Il juge que cette approche « n'est pas scientifique²¹ ». Il n'a pas conscience qu'un nouveau type de science est en train de se chercher, qui légitime cette approche. Attaché à une conception (déterministe) de la scientificité, qui est celle de la mécanique classique, il s'efforce de la promouvoir en invitant les médecins à chercher, sous les signes phénoménologiques qui en sont la manifestation *externe*, des méca-

16. Aulus Cornelius Celsus, *De medicina*, Livre II, 6, p. 16 @.

17. Hippocrate, *Pronostic*, § 25, in *Œuvres complètes*, trad. Émile Littré, Paris, Baillière, 1840, vol. 2, p. 191 @.

18. « un seul fait contraire suffit pour ruiner une théorie » (Claude Bernard, *Principes de médecine expérimentale*, Paris, PUF, 1947, posthume, chap. XV, p. 222).

19. Claude Bernard, *ibid.*, chap. VI.

20. Claude Bernard, *ibid.*, chap. XV, p. 215, 232.

21. Claude Bernard, *ibid.*, chap. VII.

nismes physiologiques *internes* à l'organisme. Ces mécanismes, présumés stables et universels, expliqueront les observations faites en clinique ; leur connaissance permettra de prévoir « sans exception », et d'agir à coup sûr dans les cas particuliers. La logique qui sous-tend cette manière de concevoir l'intervention médicale est binaire. Bernard donne deux exemples : la gale, la fièvre²². Quand un médecin prescrit du quinquina à un malade fiévreux, « il agit *empiriquement*, sans savoir ce qu'il fait », même s'il peut dire que le malade a neuf chances sur dix de voir tomber sa fièvre ; car il ignore le mécanisme d'action du quinquina, et il n'est pas sûr que la fièvre cédera. Par contraste, traitée *scientifiquement* (par le soufre, puisqu'on sait que la gale est due à un acarien, et que les acariens sont détruits par le soufre), la gale *guérit toujours* ; ou si elle ne guérit pas, ce n'est pas une gale.

Maxwell déclare à la même époque : « La logique que nous avons ne convient pour le moment qu'à des choses certaines, impossibles, ou absolument improbables, sur lesquelles (heureusement) nous n'avons pas besoin de raisonner. Donc la vraie logique pour notre monde, c'est le calcul des probabilités, qui prend en compte l'amplitude de la probabilité : là est l'important, ou ce qui devrait l'être, pour tout esprit humain raisonnable²³. » Le calcul des probabilités est apparu tardivement dans l'histoire des mathématiques, et encore aujourd'hui il n'entre dans la culture des médecins que de façon marginale. Le modèle de science qu'il permet de construire est difficile à maîtriser, mais la médecine a contribué à ce que ce modèle pénètre l'ensemble des sciences humaines et sociales, tandis que la mécanique statistique se constituait par ailleurs. « Dans l'ordre des faits physiques », écrit Cournot (qui oppose « physique » à « métaphysique »), « il est naturel de regarder chaque événement comme ayant une disposition d'autant plus grande à se produire, ou comme étant d'autant plus possible, de fait ou physiquement, qu'il se reproduit plus souvent dans un grand nombre d'épreuves. La probabilité mathématique

22. *Ibid.*

23. « The actual science of logic is conversant at present only with things either certain, impossible, or entirely doubtful, none of which (fortunately) we have to reason on. Therefore the true logic for this world is the calculus of Probabilities, which takes account of the magnitude of the probability which is, or ought to be, in a reasonable man's mind » (*The Scientific Letters and Papers of James Clerk Maxwell*, Vol. 1, 1846-1862, edited by Peter Michael Harman, Cambridge University Press, 1990, p. 197).

devient alors la mesure de la possibilité physique²⁴ ». Les implications philosophiques et cosmologiques d'une science qui admet une part d'imprévisible, de hasard, et donc d'ignorance irréductible, sont complexes ; elles échappent souvent à ceux qui manient l'outil statistique. Mais il est important pour les médecins de voir reconnaître la dignité scientifique, et le caractère rationnel, de leur démarche probabiliste. C'est l'acquisition de cette démarche qu'explorent les auteurs du présent ouvrage.

*

Il faut que le manque de connaissance soit ressenti pour que naisse l'envie de fonder une pratique médicale sur des données non friables. Les articles d'Ulrich Trölher, Hee-Jin Han et Alfredo Morabia retracent l'histoire des débuts de cette prise de conscience.

Ayant identifié trois cultures médicales (physiopathologique, clinique et statistico-analytique), **Ulrich Trölher** (« Surmonter l'ignorance thérapeutique : Un voyage à travers trois siècles ») retrace la manière dont s'est constituée et progressivement modifiée au cœur de ces trois traditions, de l'âge classique au XIX^e siècle, l'opposition entre rationalisme et empirisme. La spécificité de l'approche de Trölher réside dans le rôle qu'il fait jouer à l'ignorance dans la production des connaissances. Alors que très longtemps, l'ignorance, y compris dans le domaine médical, n'était comprise que négativement comme défaut de savoir, les Lumières, avec notamment des médecins anglais comme Clifton ou Lind, prennent pour point de départ une conscience assumée de l'ignorance thérapeutique, et articulent sur elle une volonté de surmonter de manière systématique cette ignorance en produisant un savoir pertinent. Cette volonté leur semble nécessaire pour réduire la fracture entre rationalisme et empirisme, et pour envisager de concert la fiabilité et l'utilité de la connaissance médicale. D'où les premières tentatives, au XVIII^e siècle, pour évaluer objectivement et de façon critique les résultats des traitements (médicamenteux, chirurgicaux, etc.), en s'appuyant sur une expérience « ordonnée », faisant notamment appel aux outils statistiques et à la prise en compte de grands nombres de patients pour mettre les pratiques à l'épreuve. C'est ce qu'on appellera l'« arithmétique médicale ».

Reste que ce recours à l'expérience « ordonnée » ne va pas sans critique et opposition, notamment à cause de la résistance d'un rationalisme médical

24. Antoine Augustin Cournot, *Essai sur les fondements de nos connaissances et sur les caractères de la critique philosophique*, Paris, Hachette, 1851, chap. III, § 35 @.

qui va se réaffirmant durant le XIX^e siècle : la méthode « numérique », dit-on, livre des résultats contradictoires, elle instrumentalise le patient, elle relève d'un travail de bureaucrate indigne du médecin authentique. Le renouveau de la culture physiopathologique (revivifiée par les découvertes en anatomopathologie, pathologie cellulaire et bactériologie) donne un nouveau souffle aux tenants d'une médecine « étiologique », qui pense comme allant de soi le passage de la théorie biologique à la pratique médicale. Il faudra ainsi attendre l'après-Seconde Guerre mondiale pour voir réapparaître des initiatives qui renouvellent les ambitions et les aspirations de la « méthode numérique » ou de l'« arithmétique médicale », avec le recours progressif aux essais randomisés dans l'évaluation des traitements et le développement des revues systématiques de la littérature, qui seront théorisés et mis en pratique sur une échelle internationale à partir des années 1970. Cette évolution, conclut Trölher, est inséparable d'une exigence de transparence, caractéristique des sociétés modernes dans lesquelles les citoyens exigent à juste titre de savoir sur quelles bases les décisions médicales sont prises et, le cas échéant, quelle part d'ignorance subsiste dans nos choix.

Rendre la médecine scientifique, cela a aussi consisté à la sortir de l'empirisme au sens péjoratif du terme (c'est-à-dire d'une pratique aveugle et non méthodique, tenant plus de la recette de cuisine que de l'essai ordonné), sans pour autant faire l'impasse sur l'expérience. Cette ambition est celle de Pierre-Jean-Georges Cabanis, dont **Hee-Jin Han** (« Pierre-Jean-Georges Cabanis et l'exigence de l'empirisme en médecine ») nous rappelle que l'œuvre méthodologique s'emploie à définir les conditions de possibilité d'une médecine (et de son enseignement) rénovée, sur laquelle pourraient s'appuyer les réformateurs sociaux. Partisan d'un scepticisme médical, qui refuse de rechercher les causes essentielles des phénomènes morbides et se contente d'en observer le cours naturel et régulier, Cabanis développe une heuristique positive, celle d'un empirisme analytique soucieux de décrire, de classer et de généraliser les phénomènes observables pour en tirer toutes les indications nécessaires à une pratique médicale qui sait que le degré de certitude dont elle est capable relèvera toujours de la probabilité. Cette conscience de la nature conjecturale de l'art médical pousse Cabanis à s'intéresser à l'emploi des mathématiques en médecine, même s'il en souligne les limites et les insuffisances : il restera toujours une part d'intuition, d'impression forgée au lit du malade, dans le jugement du médecin.

Autre étape clef dans ce processus de scientificisation de l'art médical, celle de l'articulation entre la médecine clinique, centrée sur le patient individuel, et l'épidémiologie, discipline qui s'intéresse à la santé et à la maladie considérées du point de vue des populations. L'ambition d'**Alfredo Morabia** (« La convergence historique de l'épidémiologie et de la médecine clinique, de Pierre Louis à l'AMBRE ») est de montrer comment s'est opéré historiquement le rapprochement de la clinique et de l'épidémiologie, en retraçant les étapes les plus marquantes de leur histoire conjointe, notamment le développement de la « méthode numérique » de Pierre-Charles Alexandre Louis, la diffusion de l'analyse décisionnelle, les débuts de l'*Evidence-Based Medicine* et ses prolongements les plus récents (l'AMBRE). Cette convergence n'est pas seulement souhaitable ; elle est nécessaire, soutient Morabia, parce que sans l'épidémiologie, la clinique n'est pas à même de pouvoir évaluer objectivement l'efficacité des traitements qu'elle préconise ; et sans la clinique, l'épidémiologie risque de se réduire à n'être qu'un répertoire quantifié de l'état sanitaire des populations, sans utilité pour la compréhension de l'étiologie et du traitement des maladies qu'il faut combattre à tel ou tel moment.

Trois traits marquants de cette prise de conscience méritent d'être relevés : en l'absence d'une connaissance (étiologique) de la maladie et (physiologique) de la santé, l'art médical en est venu à élaborer un savoir critique de ses propres pratiques (même si nous ignorons ce qui cause la maladie, nous pouvons néanmoins savoir ce que causent, en bien et en mal, nos interventions thérapeutiques) ; il s'est développé une reconnaissance assumée des limites de ce que nous pouvons savoir et de l'incertitude dont est irrémédiablement empreint le jugement médical ; s'est précisée, enfin, la difficile articulation épistémologique et éthique entre l'art médical, qui toujours s'adresse au patient singulier, et la science médicale, ici l'épidémiologie et sa perspective populationnelle, qui vise une généralité.

**

Les différentes dimensions de cette transformation de la médecine se retrouvent dans les développements ultérieurs caractéristiques d'un processus qui s'accroît au cours du xx^e siècle et dont témoignent les contributions d'Alain Leplège, de Jean-Paul Amann, de Zbigniew Szawarski et de Claude Debru.

L'article d'**Alain Leplège** (« Mathématisation de l'incertitude en médecine Aspects épistémologiques et méta-éthique ») illustre le chemin parcouru par la réflexion méthodologique depuis Cabanis et ses réflexions sur le « degré

de certitude de la médecine ». En effet, en médecine, la liberté inhérente au sujet malade, la variabilité naturelle, la marge d'incertitude propre aux inférences inductives, et les limites de nos capacités cognitives, font que le raisonnement statistique est devenu le crible au travers duquel se testent à peu près toutes les avancées scientifiques : hypothèses étiologiques, comme innovations thérapeutiques. Les techniques statistiques, en tant que mode d'évaluation, s'intègrent dans une théorie plus vaste : la théorie de la décision statistique ou théorie de la décision en situation d'incertitude. L'identification statistique des facteurs étiologiques met en jeu un « comportement inductif » (J. Neyman), qui relève d'une approche décisionnelle. La théorie de la décision rationnelle en situation d'incertitude (thématisée par von Neumann et Morgenstern) a une valeur descriptive faible, mais ses recommandations ont une valeur normative. En tant que théorie normative, la théorie de la décision statistique se rapproche, comme a pu le montrer Harsanyi, d'une version de l'utilitarisme philosophique : l'utilitarisme des préférences. Or, en tant que théorie morale téléologique, l'utilitarisme peut recommander, par exemple au nom de la maximisation du bien du plus grand nombre, des décisions différentes de celles qui résultent du simple respect des devoirs affirmés par l'éthique médicale (par exemple celles qui découlent du principe *primum non nocere*²⁵).

Jean-Paul Amann (« La philosophie de l'essai clinique selon Austin Bradford Hill ») s'intéresse quant à lui à un objet qui est devenu comme le symbole de la recherche scientifique en médecine, à savoir l'essai contrôlé randomisé. Il souligne l'ampleur et l'importance de l'apport d'Austin Bradford Hill à la diffusion de cette méthodologie dans la médecine clinique. En adaptant les procédures statistiques mises au point par Pearson et Fisher dans les années 1930, Hill a appris aux médecins comment ils pouvaient tester rigoureusement leurs hypothèses, et en planifiant les essais cliniques du Medical Research Council britannique sur la streptomycine pour traiter la tuberculose pulmonaire, il a donné en quelque sorte la démonstration de la validité de la nouvelle médecine expérimentale. Mais la philosophie de cette nouvelle approche expérimentale, et son recours à des outils statistiques pour évaluer les essais cliniques, n'allait pas sans profondément transformer la manière de comprendre la recherche médicale, notamment en l'obligeant à considérer les groupes avant de considérer les individus. À nouvelle approche méthodologique, nouveaux

25. « D'abord, ne pas nuire. » (Ndé.)

problèmes éthiques : fallait-il craindre la substitution de formules mathématiques aux traditionnelles valeurs humanistes, la dégradation des patients au rang d'échantillons anonymes, le risque d'une perte du sens des responsabilités des médecins vis-à-vis de leurs patients ? Cette nouvelle configuration éthique, Hill l'a aussi prise en compte, en soulignant que la profession médicale n'a pas seulement la responsabilité de prévenir la maladie (médecine préventive) et de soigner les malades (médecine curative), mais qu'elle a aussi la responsabilité du progrès des connaissances dont ces tâches dépendent. À l'obligation de soin s'ajoute pour les médecins une obligation de recherche.

Une des spécificités méthodologiques de l'approche expérimentale initiée par Hill (qui est aussi une source des scrupules éthiques auxquels elle a donné lieu), c'est bien sûr de procéder à une évaluation de l'efficacité des interventions thérapeutiques en comparant les résultats obtenus dans un groupe témoin (qui reçoit effectivement le traitement à tester) et dans un groupe contrôle (qui reçoit un traitement déjà testé, ou un placebo). **Zbigniew Szawarski** (« Le concept de placebo ») interroge cette dualité médicament/placebo, essentielle pour l'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique. Pour lui, la différence entre médicament et placebo réside dans l'effet « spécifique » du médicament, c'est-à-dire dans notre capacité à établir selon des critères scientifiques l'effet bénéfique d'une substance. Au contraire, « l'effet psychosomatique du placebo n'est pas clair ». Ceci implique, selon Szawarski, qu'on ne peut distinguer entre placebo et médicament du point de vue de leurs structures logiques qui sont identiques. Leur différence réside dans les possibilités de substitution des termes de cette « structure logique » (pour un effet recherché, la substance du médicament constitue un terme non substituable, contrairement au placebo). Par l'idée de « structure logique », Szawarski entend renvoyer au type d'explication que l'on produit à l'appui d'un effet observable : pour un médicament, on peut « expliquer logiquement » l'effet d'une substance ou d'un traitement « en référence [seulement] aux données scientifiques » alors que, pour le placebo, il faut « aller chercher, pour compléter l'explication, des facteurs mystérieux, psychologiques ou psycho-immunologiques » (substituabilité et non-spécificité). Force est de reconnaître qu'on aboutit ainsi à une définition très large du placebo recouvrant des situations apparemment disparates : *a*) ce dont on connaît les effets mais non les mécanismes (l'effet somnifère de l'aspirine, la psychothérapie), *b*) ce dont les effets ne peuvent être établis, notamment en raison d'une orthodoxie spéciale (acupuncture, homéopathie) et *c*) ce dont on connaît l'absence d'effet spécifique (chirurgie

simulée, faux médicament). Peut-être cette ambivalence du concept de placebo est-elle une conséquence d'un présupposé de la science médicale : « qu'il n'y a pas d'effet thérapeutique sans cause précise ».

Avec **Claude Debru** (« La classification des leucémies lymphoïdes chroniques : évolution et problèmes d'une approche scientifique »), on aborde un problème méthodologique classique dans le cadre médical – celui de la classification des maladies – sous l'angle original de son rapport avec l'évaluation des thérapeutiques. Ce rapport est double : d'une part, les classifications régulent la preuve de l'efficacité d'une thérapeutique et sont susceptibles de fausser un essai clinique (une classe trop large peut induire la sous-évaluation de l'efficacité d'un traitement) ; d'autre part, les résultats d'un essai clinique peuvent inciter à modifier les classifications, à les raffiner (en distinguant, par exemple, les sujets « bons répondeurs » et les « mauvais répondeurs »). Cette dichotomie est délétère tant qu'elle nous confine au domaine de « l'empirique scientifique » (Claude Bernard) : dans les deux cas, la décision thérapeutique, qui est le souci du médecin, est mise à mal, sous-optimale. Mais elle peut conduire à faire des distinctions plus fines. Debru conclut que « l'élaboration d'une médecine de plus en plus fondée sur les preuves » permet d'espérer « un ajustement entre classifications et thérapeutiques [toujours] à améliorer, inventer, pluraliser ». L'exemple de la classification des leucémies, qui le conduit à cette conclusion, permet de soulever un point intéressant : cet ajustement – qui ne peut qu'être le but d'une médecine scientifique – consacrerait la convergence de ces deux pôles difficiles à concilier que sont la recherche clinique et la décision thérapeutique. La clarification de « la relation entre groupes classificatoires et traitement » améliorerait la qualité des traitements sur trois points au moins : l'efficacité de la thérapeutique, son individualisation selon le cas du patient, et l'adéquation de la décision thérapeutique.

Opérationnalisation de l'incertitude dans le jugement médical, élaboration de protocoles expérimentaux fiables pour l'évaluation des thérapeutiques, prise en compte de l'effet placebo et de son poids explicatif véritable, mise en évidence du rôle et de l'importance des classifications nosologiques dans la recherche clinique et le traitement : autant d'étapes marquantes ou de contributions importantes à cette transformation graduelle dont certains espèrent qu'elle fera définitivement passer la médecine du statut d'art à celui de science. Reste pourtant encore à aborder l'avènement de ce que beaucoup ont tenu pour l'élément crucial d'un tel processus, pour l'approche qui constituerait

peut-être dans le domaine médical une véritable « rupture épistémologique », à savoir l'*Evidence-Based Medicine* (*EBM* – en français, « médecine fondée sur des preuves » ou « médecine basée sur des faits bien établis »). L'*EBM* n'est pas la science, c'est une méthode de formation des praticiens, c'est l'art de faire servir la science à la pratique, ou « utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient » (B. Trumbic). Idéal immémorial, seront tentés de dire certains, puisque dès ses origines la déontologie médicale a imposé au médecin de prodiguer à son patient des soins « consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science ». Bouleversement théorique et méthodologique inédit, diront d'autres, parce que de nouveaux moyens d'accès à l'information, et de traitement des données scientifiques, sont à même de faire de cet idéal la réalité d'une pratique médicale plus rationnelle et donc plus efficace. Ce sont les conditions de possibilité et les modalités de cette nouvelle approche rationnelle de l'art médical que décrivent d'une part l'article de Iain Chalmers, Larry V. Hedges et Harris Cooper et, d'autre part, celui de Jeanne Daly.

Le savoir est en principe cumulatif, mais les scientifiques accumulent rarement leurs données scientifiquement. Ce qui veut dire que les utilisateurs de données issues de la recherche sont confrontés à une pléthore de rapports de recherche particuliers, sans que l'effort soit fait de présenter les résultats nouveaux dans le contexte des études similaires précédemment entreprises. Même si l'on a reconnu la nécessité d'une synthèse des données issues de la recherche depuis plus de deux siècles, ce n'est qu'au *xx^e* siècle que des procédures spécialement adaptées à ce type de « métarecherche » ont commencé à être élaborées. Le développement de méthodes destinées à réduire l'imprécision statistique grâce au recours à la synthèse quantitative (méta-analyse) a précédé le développement de méthodes de réduction des biais, ces dernières n'ayant commencé à être considérées avec attention que durant le dernier quart du *xx^e* siècle. Dans leur article, **Iain Chalmers, Larry V. Hedges & Harris Cooper** (« Une brève histoire des synthèses de la recherche ») identifient les orientations majeures et les temps forts de cette histoire à laquelle des chercheurs issus des sciences physiques, naturelles et sociales ont contribué, et ils imaginent quelle pourrait être l'histoire à venir de la synthèse de la recherche.

Reste que pour comprendre le développement historique de l'*EBM*, il faut non seulement élucider les différentes méthodes de recueil et de traitement

de l'information, mais il est aussi nécessaire de saisir la manière dont cette approche si spécifique de la connaissance et de la pratique médicale a entendu répondre à un certain nombre de problèmes rencontrés par les médecins. La hausse du coût des soins de santé, les inégalités devant le traitement, le manque d'une base solide, informée et pertinente sur laquelle fonder la décision médicale, une meilleure formation de l'esprit critique des jeunes médecins, ce sont – nous dit **Jeanne Daly** (« Chercheurs d'or : médecine "evidence based" et science de la clinique ») – tous ces éléments qui ont provoqué l'élaboration d'une réflexion visant à rendre la médecine plus performante, comme en attestent les travaux quasi contemporains et complémentaires d'Alvan Feinstein aux États-Unis, d'Henrik Wulff au Danemark et d'Archibald Cochrane au Royaume-Uni. Cette réflexion s'est principalement orientée dans deux directions, celle de « l'épidémiologie clinique » développée par David Sackett et ses collaborateurs de l'université McMaster au Canada (qui entendaient promouvoir l'application des méthodes épidémiologiques et biométriques à l'étude des processus diagnostiques et thérapeutiques dans le but d'obtenir une amélioration de l'état de santé des patients) et celle de la « revue systématique » mise au point par Iain Chalmers et les contributeurs à la Cochrane Collaboration, qui a consisté à développer des procédures de méta-analyse des résultats issus de la recherche et de synthèse des études réalisées, et à constituer des bases de données librement accessibles et constamment mises à jour.

Les espoirs suscités par la médecine *fondée sur des faits bien établis* ont été à la hauteur des ambitions pratiques de cette nouvelle approche : rendre plus efficace la médecine par l'utilisation de méthodes qui permettent aux praticiens de tirer le meilleur profit des données et connaissances disponibles. On a même parlé de « révolution médicale ». Pourtant, force est de reconnaître que cette « révolution », si elle a modifié les habitudes et les modes de raisonnement d'un certain nombre de médecins, n'est pas la « panacée » épistémologique qu'on a parfois décrite. L'EBM a aussi ses limites, limites qui nous enjoignent de chercher les moyens de compléter ou de rectifier les biais ou les insuffisances de cette façon de concevoir la connaissance et l'action médicales. Ce sont ces limites et les moyens de les contourner qu'évoquent les contributions d'Élodie Giroux, de Pierre Corvol, d'Olivier Steichen et de Christian Brun-Buisson.

Élodie Giroux (« Les modèles de risque en médecine : quelles conséquences pour la définition des normes et pour le jugement clinique ? Exemple du calcul

du risque cardiovasculaire ») étudie la question du lien entre la perspective statistique et populationnelle propre à l'*EBM* et la prise en charge individualisée du patient. La prévention des maladies cardiovasculaires donne l'exemple d'un modèle consistant à pondérer un ensemble de facteurs de risque isolés afin de donner l'indication précise d'un risque global. « En quel sens peut-on dire que la prédiction du risque est "individualisée" ? » On tend à passer de la notion de « norme » comme moyenne sur un grand nombre de cas, impliquant une approche statistique, à l'idée de « seuil d'intervention » ou « d'objectif de santé » renvoyant à « ce qui est *souhaitable* relativement aux possibilités thérapeutiques ». Ce déplacement a des avantages. En particulier, la prédiction du risque se situe au niveau de l'individu. Mais on peut se demander si le calcul tend « à se substituer au jugement clinique » ou, à tout le moins, à le modifier. Cette question implique une réflexion sur les limites du calcul du risque cardiovasculaire (RCV) ; ces limites peuvent être externes (représentativité de la population étudiée pour établir l'équation) ou internes (des facteurs sont ignorés, la valeur étiologique est subordonnée à la valeur prédictive). Le modèle considéré ne peut donc pas se substituer au jugement clinique : les mesures restent des propriétés de population et, partant, des approximations concernant l'individu. Il met aussi en évidence le fait que même s'il existe une « normativité naturelle » de l'organisme (la régulation spontanée de la pression sanguine), la norme médicale « se décide », ainsi que l'intervention thérapeutique : le corps médical pose qu'à partir d'un certain seuil de pression sanguine « il faut traiter », même si l'individu ne se sent pas malade. L'enjeu sous-jacent à la médecine *evidence-based* – la détermination des objectifs de santé dans une société – est donc politique (l'hypertension doit être corrigée, parce qu'elle coûte cher à la collectivité).

S'intéressant aux développements récents de la recherche génétique sur l'hypertension artérielle, **Pierre Corvol** (« La génétique de l'hypertension artérielle et ses limites ») est conduit à s'interroger sur les avantages et les limites de l'approche statistique qui fonde l'*EBM*. Il part d'un constat peu engageant : « Beaucoup d'études publiées à ce jour sont tout simplement ininterprétables du fait de leur faible effectif de patients et de leur absence de puissance statistique. » Les enjeux de la recherche génétique sur l'hypertension artérielle paraissent remettre en cause une tendance générale de l'*EBM* vers la quête de la puissance statistique par l'élargissement des populations étudiées. Compte tenu de la composante génétique de ces maladies, « il est impératif de stratifier les populations » et d'étudier des isolats démographiques (Islande, Finlande,

Québec). Reste que de telles études posent un certain nombre de problèmes pratiques : elles doivent être réalisées chez des personnes qui ne sont pas traitées et elles représentent un coût et une complexité qui interdisent de les mener à grande échelle. L'exemple de l'hypertension illustre « la dure réalité des maladies complexes » ayant une composante génétique : non seulement de très nombreux gènes y sont impliqués, mais il est très difficile de préciser et de quantifier l'influence que jouent les facteurs environnementaux. Satisfaire ici les ambitions d'une médecine scientifique implique donc, au vu des limites de l'approche quantitative et statistique, un renouvellement des méthodes, notamment par le développement de modèles animaux mimant ces maladies complexes.

Olivier Steichen (« La médecine factuelle et les rapports de cas ») pose la question du rapport de l'*EBM* avec un mode de présentation classique des données médicales, à savoir le rapport de cas singuliers (ou étude de cas), qui semble difficilement compatible avec l'approche populationnelle et statistique typique de l'*EBM*. Steichen distingue au moins cinq raisons qui peuvent justifier la permanence de cette pratique consistant à scruter dans le détail une histoire individuelle de maladie. Premièrement, sa valeur heuristique, car l'étude de cas permet de soulever des hypothèses de recherche (exemple : rôle des corticoïdes dans le traitement de la polyarthrite) ; elle permet aussi de relever des lacunes dans les connaissances ou de mettre en évidence des zones d'ombre des essais (pharmacovigilance : observer un effet secondaire rare). Deuxièmement, sa valeur probante, lorsque par exemple l'effet d'un traitement est spectaculaire (survie) par rapport à l'absence de traitement ou, en pharmacovigilance, pour attester d'un effet indésirable, même rare. Cette valeur probante des cas devrait permettre de moduler une approche trop rigide des niveaux de preuve : « Dans les situations où des études plus rigoureuses ne sont pas envisageables, il faut savoir tirer le meilleur profit de résultats limités. » Troisièmement, leur valeur didactique : les « rapports de cas peuvent aider à la diffusion de l'*EBM* car ils sont mieux ancrés dans la pratique médicale courante » ; ils peuvent aussi la compléter en rapportant, par exemple, des erreurs de raisonnement ou de diagnostic, ce qui est formateur. Quatrièmement, sa valeur idiographique, qui complète l'*EBM* en permettant de réfléchir au-delà des descriptions académiques et de « comprendre le patient qui a la maladie, plus que la maladie qu'a le patient ». Cinquièmement, sa valeur narrative, dans la mesure où les rapports de cas rejoignent l'expérience

du praticien et favorisent une approche globale de la maladie et du patient (intégrant le récit du patient, les données cliniques et paracliniques).

Ce volume se clôt avec la contribution de **Christian Brun-Buisson** (« Playdoyer pou l'EBM. Ou comment nier les évidences »), qui s'intéresse ici au rapport entre *EBM* et pratique médicale, et se demande si l'on peut vraiment utiliser des outils épidémiologiques et statistiques pour traiter les malades individuellement. Il répond à cette question en se penchant sur l'élaboration de recommandations de pratique clinique (RPC) qui constitue pour lui une application possible de l'*EBM* en pratique quotidienne, application conforme aux deux objectifs de l'*EBM* : le progrès de la recherche médicale et l'amélioration de la qualité des soins. Reste que l'*EBM* ne semble pas pouvoir répondre aux préoccupations des praticiens qui travaillent sur des pathologies rares ou peu étudiées. Le succès de l'*EBM* dépend par ailleurs de la qualité des données recueillies sur le terrain de la pratique, où l'on n'a pas toujours le temps de les colliger de façon correcte. Brun-Buisson distingue néanmoins trois domaines dans lesquels l'apport de l'*EBM* est fructueux : bilan des recherches existantes (point de vue du chercheur) ; accroissement de l'information des praticiens (point de vue du clinicien) ; évaluation de l'écart entre les connaissances et les pratiques (point de vue du décideur). En cas d'application de l'*EBM* dans l'élaboration de RPC, il faudra veiller à la qualité méthodologique des études réalisées, clarifier la nature du risque pris (individuel ou collectif), préciser la perspective prise en compte dans l'élaboration de la RPC (points de vue du médecin, du patient, de la société). La médecine scientifique, ou *evidence-based*, doit donc être comprise comme « une méthode d'information et de synthèse des données » ; elle ne donne pas un modèle de décision, qui dépend en réalité de l'organisation du système de soins (selon un modèle privilégiant le point de vue et l'interprétation du décideur, ou un modèle fondant les décisions sur la recherche d'un consensus entre les points de vue de l'ensemble des parties). En soi, cependant, le recours à l'*EBM* inciterait à la transparence des décisions : choix explicite des objectifs sanitaires à privilégier, et meilleure information des malades, voire même participation des malades (ou de leurs associations) à la sélection des plans de recherche, ou au recueil des données utiles à la recherche.

CHAPITRE 1 Ulrich Tröhler

Surmonter l'ignorance thérapeutique : un voyage à travers trois siècles

1] Introduction : trois cultures pour produire du savoir médical

En 1992, le *Journal of the American Medical Association* publia le manifeste suivant :

Un nouveau paradigme de la pratique médicale est en train d'émerger. La médecine *evidence-based* conteste que l'intuition, une expérience clinique non systématique et le raisonnement physiopathologique soient des fondements suffisants pour la décision clinique, et met l'accent sur l'examen des données fournies par la recherche clinique¹.

Cette déclaration reflète, à l'instar de beaucoup d'autres dans les débats contemporains sur la médecine *evidence-based* (débats qui font intervenir la philosophie, la pratique clinique, la morale, l'économie, le droit), trois « cultures » classiques en ce qui concerne la quête de connaissances en médecine. Ces cultures peuvent être appelées : la culture physiopathologique ; la culture clinique, ou de la relation à l'individu ; la culture statistico-analytique.

Bien qu'aujourd'hui nous ayons tendance à l'associer à la science expérimentale pratiquée au laboratoire, la culture physiopathologique a pour origine les observations et spéculations faites par les médecins et les philosophes naturalistes de l'Antiquité, par exemple Hippocrate (vers 400 av. J.-C.) et Galien (vers 200 apr. J.-C.), alors que des concepts ou systèmes physiopathologiques plus récents, comme l'homéopathie de Samuel Hahnemann (vers 1800) et l'anthroposophie de Rudolf Steiner (vers 1920) sont encore en vogue. La génétique

1. Evidence Based Medicine Working Group, "Evidence Based Medicine. A New Approach to Teaching the Practice of Medicine", *Journal of the American Medical Association*, 268, 1992, p. 2420-2425 @.

moléculaire moderne est un autre système caractéristique de cette culture physiopathologique. Peut-être se mouvoir à l'intérieur d'un système, quel qu'il soit, procure-t-il cette connaissance certaine et objective que ses partisans considèrent en tout cas comme un avantage. Et quel que soit le système considéré, cette culture a longtemps été synonyme de « science » médicale.

Les observations cliniques faites sur des patients individuels, associées à l'intuition, peuvent aussi procurer une connaissance certaine, mais nécessairement subjective. C'est ce qu'on appelle l'« art » médical. Dans ces deux premières cultures, on parvient à la connaissance par une procédure assez floue qu'on nomme « jugement médical ».

La troisième culture, c'est-à-dire l'analyse de données cumulées obtenues à partir de groupes de patients, fournit par contraste des résultats objectifs, mais seulement probables ; et elle procède en appliquant un ensemble défini de règles, non pas médicales, mais statistiques. Cette approche est dédaignée par les représentants des deux premières cultures, qui la tiennent pour une simple « technique » de bureaucrate assis derrière un bureau, tandis que les « scientifiques » et les partisans de l'« art » médical se battent au laboratoire ou au chevet du malade. Mais d'autres alliances et inimitiés peuvent exister entre ces trois approches. Leurs relations ont varié diachroniquement (avec le temps) et synchroniquement (selon l'environnement culturel).

2] Rationalisme vs empirisme

Dans le domaine thérapeutique en particulier, les débats portant sur les types de preuve sont aussi liés à deux approches fondamentalement différentes de la production de connaissance, à savoir l'approche rationaliste-dogmatique et l'approche empirique². Selon l'approche *rationaliste*, si vous « savez », ou si vous disposez d'une explication théorique raisonnable d'une maladie et de sa physiopathologie, la thérapeutique peut en être déduite rationnellement. La question-clef est alors : « Ce traitement peut-il marcher ? » Autrement dit, on s'interroge sur l'effet thérapeutique. Réciproquement, si la thérapeutique est correctement déduite de ce qui cause la maladie, elle marchera forcément et il n'est donc pas besoin de la valider. Cela semble difficile à comprendre aujourd'hui, mais nous ne devons pas oublier que d'éventuels échecs pou-

2. J. Mittelstrass (Hrsg.), "Empirismus und Rationalismus", *Enzyklopädie Philosophie und Wissenschaftstheorie*, Mannheim-Wien-Zürich, Wissenschaftsverlag, 1980, vol. 1, p. 542-543 ; Stuttgart-Weimar, J.B. Metzler, 1995, vol. 3, p. 464-468.

vaient toujours s'expliquer par une application insuffisante ou inadéquate des concepts physiopathologiques. On disait alors que c'était la faute du patient (qui était venu consulter le médecin trop tard, qui n'avait pas bien suivi les prescriptions), ou des circonstances extérieures (le climat, les influences magiques, la volonté de Dieu, un coup du destin), ou bien on affirmait que la maladie était plus forte que le pouvoir du médecin. Dans tous les cas, la théorie n'en souffrait pas.

Cette approche rationaliste, bien qu'entièrement unilatérale, c'est-à-dire sans correction rétroactive, donnait une certitude, particulièrement lorsqu'elle était combinée à l'autorité, la tradition ou la déduction à partir d'une intuition supérieure³. C'est une des raisons pour lesquelles les concepts physiopathologiques tendaient à être canonisés en systèmes dogmatiques⁴. L'histoire de la médecine abonde en dogmes depuis l'Antiquité, et encore maintenant. En fait, la marque de distinction d'un savant (homme ou femme) a longtemps été la certitude qu'il plaçait dans son savoir, ce qui rendait franchement déplacée toute velléité de tester empiriquement ce savoir. Tout aveu d'incertitude ne sape-t-il pas l'autorité ? Voilà pourquoi, aussi longtemps que la certitude (en accord avec la sagesse des Anciens et, si possible, des Saintes Écritures) fut un trait essentiel du savoir, on ne se posa pas non plus de questions sur les preuves factuelles de l'efficacité des traitements⁵.

En contraste avec l'approche rationnelle-dogmatique, l'approche empirique, liée à la notion d'expérience, impliquait que les symptômes cliniques pouvaient, par intuition ou par conjecture, conduire directement à un traitement pratique, indépendamment de toute considération théorique. Un trait essentiel de cette approche est qu'il faut évaluer le résultat pour répondre à la question-clé « Ce traitement va-t-il marcher ? » et fournir le *feed-back* nécessaire pour adapter le traitement. La tradition empirique a aussi ses racines dans l'Antiquité. Certains auteurs anciens adoptèrent le « trépied » empirique, devenu classique : observer, comparer les données avec celles de la littérature et conclure par analogie. Ils pensaient que les observations devaient être répé-

3. H.M.F. Koelbing, "Felix Platters Patienten. Ihre Krankheiten, Lebensverhältnisse und Schicksale im Spiegel der 'Observationes'", in U. Tröhler (Hrsg.), *Felix Platter (1536-1614) in seiner Zeit*, Basel, Schwabe, 1991, p. 60-73.

4. K.E. Rothschild, *Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart*, Stuttgart, Hippokrates, 1978, p. 162 & 185-199.

5. O. Temkin, *Galenism. Rise and Decline of a Medical Philosophy*, Ithaca, Cornell University Press, 1973.

tées pour que l'expérience soit valable et qu'il fallait aussi prendre en considération les résultats négatifs. Cette approche tomba cependant dans l'oubli et ce, dès l'Antiquité⁶. Hippocrate lui-même n'a-t-il pas, dans le premier de ses aphorismes, qualifié de « traîtresses » l'expérimentation et l'expérience⁷.

3] Les fonctions de l'ignorance dans un monde stable

Dans le monde relativement stable du Moyen Âge (près de 1 200 ans !), l'approche empirique tomba en complet discrédit dans toutes les disciplines savantes. On était en quête d'une connaissance certaine, déduite logiquement de premiers principes incontestés. On débattait de la vérité de ces principes, plutôt que des effets des recommandations qu'on en déduisait. En médecine comme ailleurs, l'empiriste (littéralement : le médecin qui met à l'épreuve) tomba en discrédit. Un médecin ne mettait pas « à l'essai » : il « savait ». L'expérience personnelle, ou l'approche par essai et erreur qui est implicite dans l'empirisme, étaient l'affaire des chirurgiens de métier et des charlatans, c'est-à-dire de personnes d'un rang considéré comme inférieur, qui vantaient parfois leurs succès de praticiens itinérants dans les foires (et même avec chiffres à l'appui), mais qui avaient tendance à « oublier » leurs échecs. Les médecins les tenaient pour ignorants, tandis que les chirurgiens tenaient à l'occasion les dogmatiques érudits pour des ignorants. James Lind, par exemple, qui aurait voulu établir un pont entre les deux camps (voir plus loin), écrivait en 1763 :

La lecture de ce qui a jusqu'ici été publié [sur l'infection] m'a poussé [...] à opérer une sélection dans un *Chaos* de préceptes [théoriques] contradictoires [...], à lire attentivement les histoires des observations faites sur les fièvres dans diverses contrées [...]. Car toutes les améliorations dans l'art de soigner sont entièrement dues à la publication de tels écrits, nonobstant le mépris des ignorants, la jalousie des malveillants, et la censure de ceux qui ont échoué, auxquels sont exposés leurs auteurs⁸.

L'ignorance signifiait donc quelque chose de différent pour un rationaliste et pour un empiriste. Pour le premier, l'ignorance était l'incapacité de donner des explications pertinentes, souvent des explications en vogue ; pour le

6. K. Deichgräber, *Die griechische Empirikerschule*, 2^{de} éd., Berlin-Zurich, Weidemann, 1965 ; K.E. Rothsuh, *op. cit.*, p. 163-164.

7. Hippocrate, "Aphorismus I", in H. Diller (Hrsg.), *Hippokrates ausgewählte Schriften*, Stuttgart, Reclam, 1994.

8. J. Lind, *Two Papers on Fevers and Infection*, London, Wilson, 1763, p. 78-79 @.

second, c'était le défaut d'une bonne expérience. Pourtant, l'ignorance n'a jamais été simplement le contraire de la connaissance ; comme dans l'histoire de l'Église, elle a eu son rôle dans l'histoire de la médecine. Mais comme la connaissance est aussi une production culturelle liée à l'intérêt qu'on porte à un sujet, l'ignorance est produite par le manque d'intérêt, ou par le mépris, qu'on a pour un domaine. Aussi longtemps que la société demeura hiérarchiquement stratifiée de manière traditionnelle, l'ignorance servit à distinguer socialement les différentes classes de guérisseurs. Après tout, quel savoir était le plus digne de confiance ? Celui du savant médecin qui insistait sur les *bons arguments* de ses explications théoriques fondées sur l'autorité de livres et de figures célébrées ou celui de l'artisan intéressé par le profit, qui se vantait des *bons résultats* de sa pratique, comme un commerçant, allant jusqu'à évoquer des chiffres ? (Comme si de leur côté les médecins étaient des gens désintéressés...) Les critères de qualité du savoir dépendaient du pouvoir social, donc la solution était claire tant que la société et le corpus des connaissances restaient plus ou moins stables. Les problèmes cliniques concrets auxquels ni la théorie ni la pratique ne pouvaient donner de solution étaient résolus de façon *ad hoc*, quand c'était nécessaire⁹.

4] Comblent le fossé : un nouvel empirisme pour l'époque moderne commençante

À partir de la Renaissance, autour de 1500, la société commença à adopter une autre vision du monde, sous l'influence de l'exploration de la Terre et du corps humain, de l'invention de l'imprimerie et du grand mouvement culturel créé par la Réforme. Le paquet du savoir jusque-là bien ficelé s'ouvrit et la société dut se confronter au contenu produit par des explications et des analyses nouvelles. En somme, les limites de la connaissance commencèrent à bouger. Réciproquement, une nouvelle forme d'ignorance apparut chez ceux qui choisirent d'ignorer la nouveauté. De nouvelles possibilités techniques, de nouvelles observations et interventions, commencèrent à susciter au XVI^e siècle un intérêt scientifique pour la réalité empirique dans maints domaines de la vie, comme les beaux-arts, la politique, l'art de la guerre, le commerce – et la médecine. Mais les critères de crédibilité et de véracité ne disparurent pas. Ils restèrent importants, par exemple en médecine quand de nouvel-

9. K. Huber, *Felix Platters "Observationes". Studien zum frühneuzeitlichen Gesundheitswesen in Basel*, Basel, Schwabe, 2004, p. 247-268.

les observations anatomiques ou physiologiques entraient en conflit avec les affirmations des autorités anciennes ou ne correspondaient à rien de ce qu'on avait connu jusque-là¹⁰.

Autour de 1600, Francis Bacon (1521-1626), l'influent expérimentateur anglais, théoricien de la science et un temps *Lord Chancellor*, fit la distinction entre l'expérience ordinaire, fondée sur des observations faites au hasard et donc subjectives, et l'expérience ordonnée (*experientia ordinata*), fondée sur les résultats d'investigations conduites méthodiquement et aspirant à une certaine forme d'objectivité¹¹. Toute expérience, subjective ou objective, est connaissance acquise empiriquement et, de ce fait, l'expérience, précédemment fort dépréciée, devint sous la forme d'observations et d'expériences systématiques et critiques le cœur d'un nouvel empirisme. Toutefois, les résultats obtenus ne pouvant être que probables, la connaissance empirique avait du mal à soutenir la comparaison avec la connaissance traditionnelle dogmatique et certaine. En médecine, où ce nouveau type de connaissance coïncidait avec l'étude de l'anatomie, de la physiologie, de la botanique et même avec l'observation de malades, l'évolution fut particulièrement lente dans le domaine de la thérapeutique. Les médecins érudits qui constituaient le corps académique continuèrent jusqu'au début du XIX^e siècle à considérer l'empirisme thérapeutique traditionnel et simpliste comme le domaine des chirurgiens de métier et des charlatans, en partie à cause de son arrière-goût de commerce¹².

5] Accepter et surmonter l'ignorance thérapeutique à l'époque des Lumières

Il est vrai que régnait alors une grande confusion au sujet de la notion d'expérience. Comment pourrions-nous expliquer autrement les hommages répétés rendus, au nom de l'« expérience », aux panacées anciennes et nouvelles, au vampirisme de la saignée et aux médecines secrètes, ou encore aux recommandations de thérapeutiques contradictoires ? Ce fut finalement le XVIII^e siècle qui, dans le sillage des Lumières, se confronta à cette confusion, période que l'historien Roy Porter caractérise, en ce qui concerne la Grande-

10. S. Shapin, *A Social History of Truth*, Chicago-London, University of Chicago Press, 1994 @.

11. L. Krüger, "Erfahrung", in H. Seifert & G. Radnitzky (Hrsg.), *Handlexikon zur Wissenschaftstheorie*, München, Ehrenwirth, 1989, p. 48-51.

12. S. Shapin, *op. cit.*, p. 312-317.

Bretagne, comme « démangée par l'envie de changer les vieilles façons de faire et de rendre toutes choses meilleures, plus rapides, plus efficaces et moins chères¹³ ». Une tendance nouvelle anima le climat médico-philosophique, un désir de réduire l'antique fracture entre les approches dogmatique et empirique de production du savoir, de surmonter l'accusation d'ignorance que les deux camps se portaient mutuellement. Au cours de la seconde moitié du XVIII^e siècle, ce mouvement s'observe dans tous les pays européens.

Typique de ce mouvement européen est le fait que certains auteurs de publications médicales se mirent à faire des comparaisons thérapeutiques sur la base de « faits » qu'ils collectaient, comme le firent les éclectiques de ce qu'on appelle la « première école de Vienne »¹⁴. D'autres auteurs, s'inspirant ou non de Bacon, firent la distinction entre « vraie expérience » et « pseudo-expérience », par exemple Bernardino Ramazzini en Italie (1712) ou Johann Georg Zimmermann en Suisse et en Allemagne (1763-64)¹⁵. D'autres encore, comme Pierre-Jean-Georges Cabanis¹⁶ en France (1798), discutaient du « degré de certitude de la médecine » (ce qui implique de prendre en compte les probabilités !)¹⁷. Mais c'est en Grande-Bretagne qu'on trouve le groupe le plus précoce, le plus large et le plus important qui très consciemment formula et mit en application un programme pour l'examen objectif de l'expérience thérapeutique¹⁸. Ce n'était probablement pas un accident, car ce pays, que les révolutions du XVII^e siècle avaient transformé socialement, resta durant le mouvement écossais des Lumières la terre de la philosophie de l'expérience. Il progressa aussi bien dans les domaines pratiques de l'économie, de l'agriculture que de

13. R. Porter, *Enlightenment. Britain and the Creation of the Modern World*, London, Allen Lane-The Penguin Press, 2000, légende de la figure 14.

14. C. Probst, *Der Weg des ärztlichen Erkennens am Krankenbett. Hermann Boerhaave und die ältere Wiener medizinische Schule*, Wiesbaden, F. Steiner, 1972, p. 101, 138, 143 & 163.

15. B. Ramazzini, *De contagiosa epidemia, quæ in Patavino Agro, & tota ferè Veneta Ditione in Bovæ irrepit. Dissertatio habita in Pavatino Lyceo A' Bernardino Ramazzini, Practicæ Medicinæ Professore Primario. Die IX. Novembris MDCCXI*, Padua, Jo. Baptistæ Conzatti, 1712 ; J.G. Zimmermann, *Von der Erfahrung in der Arzneykunst*, Zürich, Orell, Gessner, Füessli, nouvelle éd., 1787.

16. Cf. le chapitre 2 du présent volume : Hee-Jin Han, « Pierre-Jean-Georges Cabanis et l'exigence de l'empirisme en médecine ». (*Ndé*).

17. P.J.G. Cabanis, *Du degré de certitude de la médecine*, Paris, Didot, 1798 @.

18. U. Tröhler, *"To Improve the Evidence of Medicine" : The 18th Century British Origins of a Critical Approach*, Edinburgh, Royal College of Physicians, 2000.

la politique¹⁹. En conséquence, parallèlement à l'ancienne question de savoir laquelle, de la connaissance des rationalistes et de celle des empiristes, est la plus *fiable*, une autre question vint à être formulée, lentement mais sûrement, par des médecins qualifiés : quelle est la connaissance la plus *utile* ? Ceci donna à son tour une nouvelle fonction à l'ignorance thérapeutique, envisagée cette fois du point de vue du malade. Sur la base de son analyse historique intitulée « L'état de la médecine, ancienne et moderne », le médecin Francis Clifton, *Fellow of the Royal Society, Fellow of the Royal College of Physicians* et autorité de la médecine londonienne, proposa en 1732 un « plan » pour « améliorer la médecine et la rendre plus utile maintenant qu'elle n'a jamais été [...] en pratiquant l'*observation* de la meilleure manière possible²⁰ ». Cela impliquait qu'on s'enquiert de l'histoire naturelle des maladies dans l'Angleterre contemporaine plutôt que dans la Grèce ancienne, pour pouvoir évaluer convenablement les effets des médicaments. En distinguant « clairement [...] ce qui est accompli par la *Nature*, et ce qui l'est par l'*Art* [l'intervention médicale] », les docteurs deviendraient capables de « prescrire de façon plus honorable pour eux-mêmes, et plus avantageuse pour le malade ».

Par l'observation anatomique et même chimique, on avait bien sûr étudié le corps « pouce par pouce », examiné ses fluides « de toutes les façons imaginables », et on avait fait nombre de découvertes. Néanmoins, « ce qu'on peut faire ensuite de ces découvertes, c'est une autre question », écrivait Clifton. Et il continuait en expliquant que jusque-là il y avait eu « trop peu de faits rassemblés [...] pour fonder un bon système ». Il y avait seulement « abondance de *Théories* [...]. Chaque médecin ou presque a eu son propre système [...] et il semble que ce soit la raison pour laquelle tant de choses infondées ont été affirmées ou passées sous silence par les médecins de toutes les nations d'Europe ». Dans une telle situation, « ce qui importe vraiment pour le malade, quoi qu'il en soit pour le médecin » est jusqu'ici venu « non pas de *Théories* ou de spéculations philosophiques, mais d'expériences réglées et judicieuses, conduites [...] en pesant et en mesurant » les effets des interventions médicales²¹.

Clifton savait que certaines de ces idées n'étaient pas neuves. En plus de se référer à Bacon, il citait aussi au xvii^e siècle le médecin du pape Giorgio Baglivi,

19. R. Porter, *op. cit.*

20. F. Clifton, *The State of Physick, Ancient and Modern, Briefly Considered* @, cité par M. Neuburger, "Francis Clifton and William Black. Eighteenth Century Historians of Medicine", *Journal of the History of Medicine*, 5, 1950, p. 45-46 @.

21. *Ibid.*, p. 46.

qu'il critiquait néanmoins pour n'avoir pas suivi ses propres principes dans sa pratique. Ce qu'il proposait, c'est d'ajouter deux étapes à la façon *ad hoc* et aléatoire dont on se tire des situations cliniques où on est dans l'impasse. La première : prendre conscience de son ignorance thérapeutique et l'accepter, plutôt que d'escamoter les résultats incompatibles avec la théorie physiopathologique. La seconde : essayer de surmonter de manière systématique cette ignorance en produisant un savoir pertinent.

De surcroît, Clifton et plusieurs à sa suite ne se contentaient pas d'écrire, mais ils agissaient conformément aux préceptes baconiens. Il y avait à cela d'importantes raisons : à la fin du xvii^e siècle, l'un des résultats des expéditions outre-mer fut que les pharmacopées se trouvèrent révisées, de sorte à incorporer les drogues nouvelles provenant de plantes récoltées lors des explorations autour du monde²². La plus marquante de celles-ci était l'écorce péruvienne (*quinquina*), dont nous savons maintenant qu'elle contient de la quinine. Elle devint une médication de la « fièvre », la maladie (si l'on peut dire) la plus fréquente à l'époque²³. Mais tout au long du xviii^e siècle, d'autres thérapies nouvelles furent introduites, à la fois en médecine et en chirurgie, entrant en concurrence avec les médications traditionnelles. Pour le traitement de la cataracte, l'extraction du cristallin rivalisait depuis les années 1750 avec la méthode plus ancienne de l'abaissement du cristallin connue depuis l'Antiquité. Des méthodes opératoires pour traiter d'autres maladies des yeux furent aussi introduites²⁴. On testa empiriquement le bon moment et même la nécessité de pratiquer l'amputation, car il y avait des raisons théoriques également bonnes pour intervenir immédiatement, ou après un délai, ou bien encore pas du tout. On compara de nouvelles techniques d'amputation, d'extraction des calculs vésicaux²⁵. En médecine aussi, naturellement, on insista beaucoup sur les observations cliniques individuelles, ainsi que sur l'analyse critique d'observations collectées sur des groupes de malades. Cette dernière

22. A.H. Maehle, *Drugs on Trial. Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the Eighteenth Century*, Amsterdam/Atlanta, Rodopi, 1999.

23. U. Tröhler, *op. cit.*, p. 23-51.

24. U. Tröhler, "'Die Gewissheit der Chirurgie' Grundlagen klinisch therapeutischer Bewertung um 1750", *Schweizerische Rundschau der Medizin (Praxis)*, 76, 1987, p. 958-961 ; S. Motsch, *Die Anfänge der Augenheilkunde in Göttingen unter besonderer Berücksichtigung August Gottlieb Richters (1742-1812)*, Göttingen, thèse de médecine, 1995.

25. U. Tröhler, *"To improve the evidence of medicine"*, *op. cit.*, p. 59-68 & 95-105.

méthode était en elle-même considérée comme innovante, puisqu'elle impliquait l'évaluation comparative et la présentation numérique des données. Ces statistiques étaient cependant une épine dans le pied de beaucoup de médecins « dogmatiques », parce que des règles statistiques externes semblaient supplanter le jugement médical et l'autorité médicale. William Black, qui en 1789 rédigea une sorte de manuel de ce nouvel empirisme, le réalisait quand il écrivait que « le caractère hérétique de cette innovation pourrait la faire ignorer²⁶ » ou qu'il admettait :

J'ai conscience qu'on peut m'accuser d'hérésie, quand je qualifie les pronostics aphoristiques [traditionnels] d'embarrassés et d'embrouillés. Il était cependant nécessaire, pour traiter du pronostic des maladies, d'établir non seulement le degré du danger, la mortalité absolue et comparative pour les diverses maladies, mais encore de mesurer la proportion des guéris, des incurables et des morts²⁷.

6] Étude de cas : James Lind (1716-1794), un méthodologiste théoricien et praticien

À la différence des origines multinationales de l'évaluation empirique des actes chirurgicaux, l'introduction d'une approche empirique dans l'évaluation des traitements médicaux fut principalement due à une initiative britannique, et les grands représentants en furent des diplômés de l'université d'Edinburgh. James Lind a été considéré jusqu'ici comme le plus grand d'entre eux. Son étude clinique prospective, conduite en 1747 à bord d'un navire de la flotte britannique, est bien connue. Pour tester la validité d'une forte intuition qu'il avait sur le meilleur traitement du scorbut (qui tuait plus de matelots que les opérations militaires elles-mêmes), Lind prit douze malades « aussi semblables que possible » et les affecta par deux à chacun des six traitements justifiés par le « dogme » ou par l'« expérience ordinaire ». Les deux matelots qui reçurent chacun deux oranges et un citron tous les jours allèrent beaucoup mieux après une semaine, tandis que les dix autres ne montrèrent guère d'amélioration²⁸. La raison qu'avait Lind de mettre en pratique le concept baconien d'expérience « ordonnée » était qu'il avait conscience de ce que nous appelons aujourd'hui

26. *Ibid.*, p. 117.

27. W. Black, *An Arithmetical and Medical Analysis of the Diseases and the Mortality of the Human Species* [...], London, Dilly, 1789, p. vi-vii @.

28. J. Lind, *A Treatise on the Scurvy*, 2^e éd., London, Millar, 1750-1751, p. 149-152 @. Voir aussi U. Tröhler, "Lind and scurvy" @.

les biais de sélection, les biais d'observation et les biais de publication : il pensait que les résultats d'un traitement doivent être comparés avec le cours naturel de la maladie chez des malades du même type. Il avait saisi le rôle de l'imagination et de la suggestion dans la guérison, et postulait que ce qui doit constituer la base factuelle des recommandations thérapeutiques, c'est l'ensemble des observations faites sur une série de cas non sélectionnés, par opposition avec « l'habitude de publier seulement les cas individuels de réussite ».

Le *Traité du scorbut* de Lind est un classique de la médecine en ce qu'il promeut non seulement l'expérimentation clinique prospective et contrôlée, mais aussi « l'examen critique et chronologique » de ce qui a été précédemment publié sur le sujet, ce que nous appellerions aujourd'hui une « revue systématique ». Cette revue le conduisit à la conclusion que « des milliers de maux [...] très différents du réel et authentique scorbut ont été classés sous ce nom ; et la plupart des médications antiscorbutiques reconnues ne les suppriment pas ». Ou, comme il le reconnut sans ménagements : « Certes, avant que le sujet ne pût être proprement tiré au clair, il fallait se débarrasser de pas mal d'ordures²⁹. »

Enfin, Lind était conscient de la nature provisoire de la connaissance – et par conséquent de l'ignorance – quand il écrivait :

Un meilleur travail, et des remèdes plus certains, auraient sans doute pu être attendus de l'examen de plusieurs milliers de malades du scorbut, de la lecture de tous les livres publiés sur le sujet, et d'une correspondance étendue avec la plupart des pays du monde... mais, bien que quelques faits et observations fragmentaires puissent pour un temps flatter nos espoirs de meilleurs succès, une expérience élargie montrera toujours la tromperie de toutes les affirmations positives concernant l'art de guérir³⁰.

En somme, Lind proposait un programme de recherche pour traiter de façon systématique à la fois ce qu'il considérait comme l'ignorance thérapeutique traditionnelle et l'innovation thérapeutique³¹.

7] La production culturelle de la connaissance : de nouvelles formes d'ignorance

Ce jalon déterminant dans l'évaluation thérapeutique n'est pas venu de nulle part. Il est apparu dans un contexte médical et social donné. D'autres pionniers,

29. J. Lind, *ibid.*, p. vii-viii.

30. J. Lind, *A Treatise of the Scurvy*, 3^e éd., London, Crowder, 1772, p. v-vi.

31. U. Tröhler, "James Lind and the Evaluation of Clinical Practice" @ ; U. Tröhler, "James Lind at Haslar Hospital 1758-1774 : a Methodological Theorist" @.

dans la marine britannique, l'armée ou la vie civile, devinrent eux aussi critiques à l'égard des thérapeutiques traditionnelles et voulurent en tester de nouvelles. Ces docteurs réalisèrent que ce type de mise à l'épreuve nécessitait d'affronter l'inconnu et par là même d'avoir affaire avec une nouvelle forme d'ignorance. Pendant la seconde moitié du XVIII^e siècle, ils développèrent donc des approches systématiques pour évaluer les thérapeutiques. Au nombre des structures qui facilitèrent l'émergence de ces initiatives, on pouvait compter les dispensaires (centres de consultation pour les patients ambulatoires) et un nouveau type d'hôpitaux médicalisés civils et militaires financés par des philanthropes fortunés. Ces institutions destinées au rétablissement de malades pauvres et à les renvoyer au travail étaient caractéristiques des soins de santé en Grande-Bretagne à cette époque. Certains de ces hôpitaux traitaient toutes les affections « curables », d'autres étaient spécialisés, par exemple dans les fièvres, les accouchements, les affections des enfants et les maladies rhumatismales³².

La tenue de dossiers, imposée dans ces établissements à des fins administratives, fut vite reconnue comme indispensable au progrès médical. Des méthodes quantitatives furent ainsi discutées et mises en pratique pour analyser la quantité parfois énorme de données, par exemple pour tester le risque et l'efficacité de l'inoculation variolique, et plus tard de la vaccination, pour comparer des drogues anciennes et nouvelles (comme la digitale ou l'arsenic), des opérations chirurgicales, des façons de donner le bain, et certains des traitements les plus redoutables, quoique dogmatiquement « bien-fondés », comme la saignée et la purge³³. Les méthodes de recherche utilisées sur les navires, dans les dispensaires et les hôpitaux, et aussi en pratique privée, allaient de l'analyse rétrospective de séries de cas, incluant des contrôles historiques ou concomitants, à l'expérience prospective planifiée incluant des patients « de contrôle » non traités ou recevant un placebo. Dans au moins une de ces études contrôlées prospectives, on utilisa la méthode « en aveugle », introduisant ainsi encore une autre forme d'ignorance qui a sa fonction propre, à savoir l'ignorance « intentionnelle³⁴ ». Cela était destiné à minimiser les effets de « l'imagination comme cause et comme traitement des troubles du corps³⁵ ». Proportions, rapports

32. U. Tröhler, *"To improve the evidence of medicine"*, op. cit., p. 8-14.

33. A. Rusnock, *Vital Accounts. Quantifying Health and Population in Eighteenth-Century England and France*, Cambridge, Cambridge University Press, 2002, p. 43-106 @.

34. T.J. Kaptchuk, "Intentional Ignorance. A History of Blind Assessment and Placebo Controls in Medicine", *Bulletin of the History of Medicine*, 72, 1998, p. 389-433 @.

35. J.A. Haygarth, *On the Imagination as a Cause and as a Cure of the Disorders of the*

et moyennes étaient calculés, et les probabilités estimées. Les limites de ces investigations, y compris les biais de sélection et de publication (pour employer nos termes modernes), les nombres insuffisants d'observations, et la fraude pure et simple, étaient activement discutées. On peut globalement appeler cette approche « observation et expérimentation clinique et arithmétique », ou en bref « empirisme méthodique », par contraste avec l'empirisme « naïf » traditionnel. Les contemporains l'appelèrent « arithmétique médicale », par analogie évidente avec la notion d'« arithmétique politique ». Dans l'ensemble, elle eut du succès auprès des chefs militaires, particulièrement dans la marine, ainsi qu'auprès des directeurs (*governors*) de ce nouveau type d'hôpital. On peut en juger par les promotions et la reconnaissance que les champions de cette approche reçurent tant de l'État que de la société britannique au sein de laquelle ils formèrent une sorte de méritocratie nouvelle, alors qu'ils se trouvaient souvent être d'origine modeste³⁶.

8] L'opposition rationaliste vers 1840 : la production culturelle de l'ignorance

Ce serait pourtant une erreur de croire que le dogmatisme rationaliste avait alors disparu, même en Grande-Bretagne. Les décennies aux alentours de 1800 virent aussi les beaux jours de nouveaux systèmes rationnels à travers toute l'Europe, comme celui de l'Écossais John Brown (1735-1788) qui fut transformé par Giovanni Rasori (1766-1837) en la « nouvelle doctrine médicale italienne » (*La nuova dottrina medica italiana*)³⁷, celui d'Anton Mesmer (1734-1815) à Vienne et Paris et de son entreprenant plagiaire Elisha Perkins à Londres³⁸, ou encore l'homéopathie de Samuel Hahnemann (1755-1843) en Allemagne et à Paris³⁹, et le système dogmatique de la médecine romantique allemande⁴⁰.

Body, Bath and London, Cruttwell and Cadell, 1800. Consulter aussi le site www.jameslindlibrary.org sur cet auteur.

36. U. Tröhler, *“To improve the evidence of medicine”*, *op. cit.*, *passim*.

37. G. Risse, *“The Brownian System of Medicine. Its Theoretical and Practical Implications”*, *Clio medica*, 5, 1970, p. 45-51,35 ; W.F. Bynum & R. Porter (eds.), *Brunonianism in Britain and Europe*, London, Wellcome Institute, 1988.

38. H. Schott (Hrsg.), *Franz Anton Mesmer und die Geschichte des Mesmerismus*, Stuttgart, Steiner, 1985 ; H. Schott, *“Perkinismus”*, in *Der sympathische Arzt*, Munchen, C.H. Beck, 1998, p. 249-253.

39. K.E. Rothschild, *Konzepte der Medizin in Vergangenheit*, *op. cit.*, p. 336-342.

40. U. Wiesing, *Kunst oder Wissenschaft. Konzeptionen der Medizin in der deutschen Romantik*, Stuttgart-Bad Cannstadt, Frommann-Holzboog, 1995.

En Grande-Bretagne, il n'y eut pas toutefois d'opposition formelle manifeste à l'approche empirique et probabiliste ; mais cette opposition se manifesta dans les années 1830 à Paris, où Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) encourageait le développement de ce qu'on appelle la *méthode numérique*⁴¹. Vers 1835, deux grands débats eurent lieu à ce sujet à l'Académie royale des sciences et à l'Académie royale de médecine. Les arguments en faveur de l'usage des statistiques en médecine clinique étaient les mêmes que ceux avancés par Lind et ses contemporains du XVIII^e siècle, en particulier en ce qui concerne le caractère vague et peu fiable de l'empirisme naïf traditionnel, qui reposait sur des observations sélectives et non contrôlées, analysées d'une façon qui ne rimait à rien, sauf à servir les intentions de l'auteur. Les arguments des opposants étaient particulièrement intéressants. Ils étaient de deux sortes.

Tout d'abord, les arguments que nous pouvons appeler de « vieille école » : pourquoi remplacer l'ancienne certitude rationaliste par des probabilités ? Cela ne signifiait-il pas que la médecine allait devenir un jeu de hasard ? En assignant les malades à des groupes, ne les privait-on pas de leur individualité ? Enfin, comment des chiffres fixes pouvaient-ils représenter des phénomènes cliniques variables ? Tout cela était dit au nom de la vénérable culture clinique de l'« art médical ». Tout ceci était, bien sûr, en contradiction avec la perception de la nature provisoire du savoir clinique à une époque d'innovation.

La seconde ligne d'arguments peut être appelée « moderne ». Un argument pragmatique était qu'on ne trouverait jamais deux groupes suffisamment grands de malades comparables. En outre, on affirmait que ces essais étaient cliniquement inadéquats, ne rejoignant pas la réalité quotidienne du médecin, qui se trouve toujours face à un individu plutôt qu'à un groupe de malades – à moins, bien sûr, qu'il ne traite des cohortes de soldats, ou des prisonniers, ou des pauvres à l'hôpital, en d'autres termes des populations sur lesquelles les essais étaient en réalité conduits⁴². Dans ce cas, les essais étaient considérés contraires à l'éthique, d'abord parce qu'ils impliquaient des expériences « brutales » sur l'homme, ensuite à cause de la nature probabiliste des résultats : on tendrait à suivre les résultats fournis par une majorité de cas, mais qu'en serait-il d'une minorité pour laquelle le traitement serait nocif, par exemple ?

41. J.R. Matthews, *Quantification and the Quest for Medical Certainty*, Princeton (N.J.), Princeton University Press, 1995, p. 62-85 @.

42. T.D. Murphy, "Medical Knowledge and Statistical Methods in Early Nineteenth-Century France", *Medical History*, 25, 1981, p. 301-319 @ ; J.R. Matthews, *op.cit.*, p. 14-38.

9] La prévalence du rationalisme après 1850

Il n'était pas facile de répondre à ces objections (voir ci-dessous). Néanmoins, aux yeux des « numéristes », ces critiques n'apportaient guère d'arguments forts, si ce n'était la vieille justification rationaliste renforcée par le philosophe Kant à la fin du XVIII^e siècle : le malade doit être traité comme une fin en soi et jamais comme un moyen au service de l'art médical ou de l'expérimentation scientifique. Christoph Wilhelm Hufeland (1762-1836), l'un des médecins allemands les plus en vue, insistait sur ce point dans un traité de déontologie largement propagée au XIX^e siècle. La droiture des intentions était donc plus importante dans l'acte médical que le succès des résultats. En conséquence, un médecin devait essayer des traitements, même risqués, dans les situations graves, pour tenter de sauver la vie de ses patients, sans s'occuper du tort que cela pourrait faire à sa réputation s'il échouait⁴³. Cet argument a permis de justifier beaucoup d'innovations thérapeutiques du XIX^e siècle, surtout en chirurgie.

Au milieu du XIX^e siècle, les discussions parisiennes sur la statistique clinique aboutirent à une sorte de compromis : l'approche statistique avec ses probabilités fut considérée comme pertinente en matière d'hygiène, d'épidémiologie, de médecine préventive. Cependant, ces disciplines relativement récentes étaient considérées comme liées à un travail de bureaucrate et, en tout cas, comme quelque chose de tout à fait distinct de la médecine clinique « réelle », d'où l'approche statistique empirique ne pouvait qu'être bannie, car « elle tue l'intelligence », comme l'écrivait en 1861 le fameux clinicien parisien Armand Trousseau (1801-1867). Cette distinction a caractérisé beaucoup de discussions ultérieures, y compris dans d'autres pays d'Europe.

Les autres raisons médicales pour « oublier » l'empirisme méthodique ou, mieux, pour arriver à l'ignorer au cours de la seconde moitié du XIX^e siècle, étaient que :

(i) L'empirisme ne semblait pas marcher. À vrai dire, les groupes étaient souvent restreints et les résultats contradictoires, du fait de l'influence du hasard à laquelle ils se trouvaient soumis.

(ii) L'empirisme méthodique impliquait, pensait-on, des expériences « barbares ». Le cliché que la recherche sur l'homme est un mal a survécu dans l'opinion publique jusqu'à aujourd'hui, entretenu déjà à l'époque de Louis par

43. A.H. Maelhe & U. Tröller, "The Discourses of Practitioners in Nineteenth and Twentieth Century Germany", in R.B. Baker & L.B. McCullough (eds.), *A History of Medical Ethics*, Cambridge, Cambridge University Press, 2008, p. 432-438 @.

des romans, et plus récemment par des films et des programmes de télévision⁴⁴. Un chirurgien britannique, Charles McLean, avait pourtant débusqué en 1818 le « double standard » éthique impliqué dans cette prétendue « réputation à tenter des expériences qui jouent avec la vie des gens [...] comme si la pratique [ordinaire] de la médecine, en son état conjectural, n'était pas autre chose qu'une série continue d'expériences où l'on joue avec la vie de son prochain⁴⁵ ». Cela ne signifiait pas que l'expérimentation ne devait pas respecter certaines règles d'éthique⁴⁶. Mais la prise de position de McLean, quoique témoignant d'un certain « climat éthique », était très en avance sur leur temps, même pour beaucoup de médecins.

(iii) Il était fait pour favoriser une routine expéditive, superficielle, au lieu d'une vraie réflexion⁴⁷.

(iv) C'était une affaire « fastidieuse et pénible »⁴⁸, et les statistiques, « une littérature ennuyeuse que beaucoup de gens méprisent⁴⁹ ».

Il y avait aussi des raisons socioculturelles à cet « oubli » de l'empirisme méthodique, dont une majeure : les structures sociales hiérarchiques de l'Europe du XIX^e siècle favorisaient, en médecine comme ailleurs, les décisions autoritaires.

Mais la raison médicale la plus importante était que la médecine clinique « réelle » était sur le point de développer de nouvelles certitudes dogmatiques issues des progrès de la pathologie (par exemple, l'anatomie pathologique de Virchow et sa pathologie cellulaire, 1858) et des progrès de la bactériologie. Comme ces certitudes étaient bien acceptées par les professionnels et le grand

44. J.H. Warner, *The Therapeutic Perspective, Medical Practice, Knowledge and Identity in America, 1820-1885*, Princeton, Princeton University Press, 1997, p. 193-196 @.

45. C. McLean, *Results of an Investigation, respecting Epidemic and Pestilential Diseases; including Researches in the Levant, concerning the Plague*, London, Underwood, 1818, vol. 2, p. 504 @.

46. U. Tröhler, "To improve the evidence of medicine", *op. cit.*, p. 129-130 ; A. Trousseau, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, Paris, Baillière, 1861, vol. 1 @ (cité par M. Bariéty, « Louis et la méthode numérique », *Clio Medica*, 7, 1972, p. 177-183 ; voir en particulier p. 182).

47. C.D. Leake (ed.), *Percival's Medical Ethics*, Huntington (N.Y.), Krieger, 1975, p. 76 & 88.

48. J.A. Haygarth, *Clinical History of Diseases*, London, Cadell and Davies, 1805, p. 186.

49. R. Robertson, *Observations on the Jail, Hospital or Ship Fever*, London, Murray, 1783, p. viii @.

public, elles donnèrent à la culture physiopathologique un nouveau dynamisme, fondé cette fois sur les sciences naturelles. Elles firent du docteur celui qui sait, du malade celui qui ignore, tout cela s'inscrivant dans leur relation. En mettant l'accent sur le « jugement médical », ces certitudes renforcèrent aussi le rôle de la culture clinique individuelle dans la production de la connaissance, au détriment de la troisième culture statistico-analytique encore jeune. Cette tendance fut renforcée par l'introduction d'autres méthodes issues des sciences naturelles expérimentales, ainsi que d'outils diagnostiques comme le stéthoscope, divers modèles d'endoscopes, les appareils d'enregistrement graphique, et finalement, à partir de 1900, la radiographie⁵⁰. Toutes ces innovations nourrissaient l'image traditionnelle de savants compétents que les médecins ont d'eux-mêmes et conduisirent à un paternalisme médical largement accepté, alors qu'il était inconnu au XVIII^e siècle⁵¹.

10] Étude de cas : la preuve concrète du bien-fondé de la chirurgie moderne

Dans ce contexte, nous devons nous souvenir de l'impact des nouvelles possibilités thérapeutiques de la chirurgie moderne, indolore et a(anti)septique : sur la base de la théorie de Virchow relative à la « pathologie cellulaire », et grâce à l'anesthésie par inhalation, à l'antisepsie et l'asepsie, et à une hémostase effective, la chirurgie passa d'un métier artisanal, s'occupant principalement de petites interventions à la surface du corps, à une science universitaire⁵². Comme le fit remarquer un de ses leaders mondiaux, Theodor Kocher (1841-1917), de Berne, dans son discours de 1909 pour le prix Nobel : « En moins d'un demi-siècle, il est devenu possible de mettre à nu tous les organes, cerveau et cœur compris, sans danger, et de façon à exécuter sur eux les interventions chirurgicales nécessaires⁵³. »

50. S.R. Reiser, *Medicine and the Reign of Technology*, Cambridge, Cambridge University Press, 1978 @.

51. N.D. Jewson, "Medical Knowledge and the Patronage System in 18th Century England", *Sociology*, 8, 1974, p. 369-385 @.

52. U. Tröhler, "Surgery (Modern)", in W.F. Bynum & R. Porter (eds.), *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*, London-New York, Routledge, 1993, vol. 2, p. 984-1028 ; U. Tröhler, « L'essor de la chirurgie », in M. D. Grmek (dir.), *Histoire de la pensée médicale en Occident*, Paris, Editions du Seuil, 1999, vol. 3, p. 235-251.

53. U. Tröhler, *Der Nobelpreisträger Theodor Kocher 1841-1917*, Basel-Boston-Stuttgart, Birkhäuser, 1984, p. 185.

Pour mettre en évidence l'innocuité de leurs interventions, les chirurgiens consignèrent leurs résultats dans de grands tableaux statistiques qui ne mentionnaient que les cas opérés. C'est ce que fit Kocher. En 1883, il publia ses cent premiers cas de goitres opérés ; en 1889, il en publia 250 autres ; et, à partir de 1895, il les publia par groupes de mille (à intervalles de plus en plus rapprochés) pour démontrer que la létalité allait toujours en diminuant (0,7 % dans le quatrième millier, en 1909)⁵⁴. Il s'agissait pour lui de gagner la confiance des collègues qui n'opéraient pas et celle du public. Or, tandis que les chirurgiens les tenaient pour une nouvelle façon d'exprimer la « certitude », de telles statistiques ne disaient rien, dans la stratégie de soin d'un médecin, sur le bien-fondé d'opérer. Elles illustraient seulement la formule : « La meilleure façon d'améliorer le résultat d'un essai clinique est de ne pas avoir de groupe contrôle. »

Avec le recul du temps, nous savons que cette façon de faire a conduit à de francs succès, mais aussi à des désastres, ou à des détours stériles, et qu'elle a empêché l'introduction en temps voulu de mesures thérapeutiques valables⁵⁵. On en a un exemple important dans l'histoire de la chirurgie du cancer du sein au xx^e siècle, avec ses luttes dogmatiques entre les autorités qui préconisaient la mastectomie radicale (initiée entre autres par l'ami de Kocher, William S. Halsted, 1852-1922, de l'université Johns Hopkins, à Baltimore), et ceux qui prétendaient que la tumorectomie donnait des résultats aussi bons, sinon meilleurs. On décida finalement pour la majorité des cas en faveur de la seconde option, grâce aux données de survie à dix ans venant d'un grand essai prospectif contrôlé publié en 1985, renforcées par le choix de militantes féministes⁵⁶.

11] Rationalisme et empirisme : vers un équilibre entre deux cultures médicales

Même si quelques études contrôlées, rétrospectives et prospectives ont continué à être réalisées en Angleterre, en Allemagne, au Danemark et ailleurs durant le xix^e siècle, aucun savant de premier plan ne préconisa l'*experientia ordinata* à la façon de Bacon pour l'évaluation thérapeutique⁵⁷. C'est souvent

54. *Ibid.*, p. 89.

55. W.A. Silvermann, *Retrolental Fibroplasia : A Modern Parable*, New York-London, Grune & Stratton, 1980 @.

56. B. Lerner, *The Breast Cancer Wars. Hope, Fear and the Pursuit of Cure in Twentieth-Century America*, Oxford, Oxford University Press, 2001, p. 15-40 & 224-240 @.

57. Voir les dossiers sur le site www.jameslindlibrary.org.

en dehors de la médecine clinique que furent développés quelques éléments d'investigation méthodique préconisés par leurs inventeurs du XVIII^e siècle, comme l'exigence que la comparaison soit significative, le besoin d'avoir des séries de cas complètes pour éviter les biais de sélection, les idées de randomisation et d'essais « en aveugle », et finalement les méthodes statistiques⁵⁸. En clinique, ces méthodes furent pour la première fois combinées de diverses façons et utilisées conjointement dans une série d'essais cliniques prospectifs et contrôlés organisée par le Conseil britannique de la recherche médicale (Medical Research Council) dans les années 1930 et 1940. En 1948, l'essai de la streptomycine dans la tuberculose pulmonaire, outre un groupe placebo et une stratégie en double aveugle, comportait pour la première fois l'affectation par tirage au sort des individus dans les groupes et une technique de masquage des affectations. En préparant ces essais, les organisateurs, qui étaient médecins, prirent soin de ne pas heurter les préoccupations éthiques « convenues » mentionnées plus haut⁵⁹.

Pendant cette période de l'entre-deux guerres, le psychiatre suisse Eugène Bleuler (1919) et le jeune médecin allemand Paul Martini (1932) publièrent des livres sur la recherche clinique méthodique⁶⁰. Au même moment, le mathématicien britannique Ronald A. Fisher, qui avait écrit en 1925 l'ouvrage *Statistical Methods for Research Workers*, publia *The Design of Experiments* (1935) qui fut suivi deux ans plus tard par un manuel de son collègue l'épidémiologiste Austin Bradford Hill sur les principes de la statistique médicale⁶¹. C'est surtout le livre de Hill, publié en de nombreuses langues jusqu'en 1991,

58. A.M. Lilienfeld, "Ceteris Paribus : The Evolution of the Clinical Trial", *Bulletin of the History of Medicine*, 56, 1982, p. 1-18.

59. Medical Research Council, "Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis", *British Medical Journal*, 2, 1948, p. 769-782 @. Consulter aussi le site www.jameslindlibrary.org ; voir dans ce même volume, le chapitre 7 de J.-P. Amann, « La philosophie de l'essai clinique selon Austin Bradford Hill ».

60. E. Bleuler, *Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung*, Berlin, Springer, 1919 (nouvelle éd., 1985) ; P. Martini, *Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung*, Berlin, Springer, 1932. Consulter aussi le site www.jameslindlibrary.org sur ces deux auteurs.

61. R.A. Fisher, *The Design of Experiments*, Edinburgh, Oliver and Boyd, 1935 ; A.B. Hill, *Principles of Medical Statistics*, London, The Lancet, 1937. Voir aussi la série d'articles tirés du symposium méthodologique d'Oxford qui s'est tenu entre les années 1930 et les années 1960 dans l'*International Journal of Epidemiology*, 32, 2003, p. 922-948 @.

qui a contribué à établir la légitimité de l'essai contrôlé randomisé conduit en double aveugle. Ce fut d'abord dans une petite communauté de chercheurs cliniciens des pays anglo-saxons. Ailleurs, ces efforts n'eurent pas grand écho, du moins dans l'immédiat. Après la Seconde Guerre mondiale, l'importance relative de la culture physiopathologique, qui était encore l'élément central de la compréhension que les médecins avaient d'eux-mêmes et de leur conception de la « science », se trouva renforcée pour un certain nombre de raisons scientifiques, techniques et sociales, parmi lesquelles le succès des sciences de laboratoire et l'expansion de l'industrie pharmaceutique. Mais, en même temps, la physiopathologie contemporaine découvrait tant de mécanismes qui s'entrecroisent de façon complexe jusqu'au niveau moléculaire, qu'il devenait de moins en moins possible de prédire les résultats d'ensemble d'une intervention ponctuelle sur un de ces mécanismes – en tout cas bien moins qu'on ne pouvait le faire au XIX^e siècle.

Plus encore, les contradictions entre les préceptes tirés de statistiques unilatérales devinrent si évidentes, comme le montre l'exemple de la chirurgie du cancer mammaire, qu'on fit de nouveau appel à l'expérience clinique contrôlée pour juger de l'efficacité d'un traitement⁶². À partir des années 1970, ce furent principalement trois médecins, l'Écossais Archie Cochrane, l'Américain Alvan Feinstein et le Canadien David Sackett, qui développèrent ce qu'on appelle aujourd'hui l'« épidémiologie clinique ». Dans un livre qui fit date, *Effectiveness and Efficiency* (1972), Cochrane fit comprendre pour la première fois à un grand nombre de lecteurs que les données d'une recherche soigneusement contrôlée (utilisant la randomisation pour obtenir des groupes de comparaison non biaisés) étaient indispensables pour que les médecins et les malades puissent faire des choix informés⁶³. Dans un projet pilote démarré en 1974, l'obstétricien écossais Iain Chalmers faisait un pas de plus en réunissant les efforts d'une collaboration internationale pour identifier, puis pour passer en revue méthodiquement, tous les essais contrôlés en médecine périnatale, en utilisant des méthodes statistiques de synthèse (méta-analyse) lorsque c'était possible et approprié. L'objectif était de déterminer ce qu'était un suivi effectif de la grossesse et de l'accouchement. Les résultats commencèrent à

62. A.B. Hill, "Controlled Clinical Trials – The Emergence of a Paradigm", *Clinical Investigations in Medicine*, 6, 1983, p. 25-32.

63. A. Cochrane, *Effectiveness and Efficiency : Random Reflections on Health Services*, London, The Nuffield Provincial Trust, 1972.

être publiés en 1989. Ils furent rapidement utilisés pour guider les pratiques au sein du Service de santé britannique (NHS)⁶⁴.

L'idée d'entreprendre des revues systématiques des essais randomisés conduits dans divers secteurs de la santé fut rapidement adoptée nationalement et internationalement, de sorte que s'ouvrit à Oxford, en 1992, la première institution dédiée à la coordination de ce type de travail, le Cochrane Center du Royaume-Uni dirigé par Chalmers. Il fut aussi le moteur qui fit marcher l'International Cochrane Collaboration, une organisation à but non lucratif, qui fut lancée un an plus tard par soixante-dix-sept contributeurs de neuf pays différents. Aujourd'hui, ce réseau mondial réunit six à huit mille médecins, chercheurs scientifiques et décideurs, qui se consacrent à ce type de « synthèse de la recherche », majoritairement pendant leur temps libre⁶⁵. Voilà le genre de « meilleure preuve externe disponible » qui, avec la preuve « interne » relative à chaque cas individuel, et avec les préférences du malade, constitue aujourd'hui, selon la définition de Sackett, l'essentiel de la médecine « fondée sur des preuves » (*evidence-based*)⁶⁶. Elle est un enfant légitime, quoique né sur le tard, de ce que les Britanniques avaient accompli au XVIII^e siècle sous le nom d'« arithmétique médicale », dont la justification en 1798 par William Black, l'un de ses héros, résonne à nos oreilles, *mutatis mutandis*, d'une manière résolument moderne :

Quel tribunal peut décider de ce qui est vrai, dans ce heurt d'affirmations et de conjectures contradictoires ? Sur quels indices les médecins, dans leur errance, peuvent-ils se fonder pour trouver leur route dans le labyrinthe du diagnostic et de la thérapeutique, sinon en tenant le fil de l'arithmétique médicale et des nombres ? [...] Ici, peut-être certains diraient-ils que les meilleurs auteurs doivent trancher. Mais qui sont les meilleurs auteurs, anciens ou modernes [...] ? Pour emprunter l'expression satirique de Molière, Hippocrate dit souvent oui, et Galien dit catégoriquement non. Le système de l'arithmétique médicale,

64. I. Chalmers, D. Sackett & C. Silagy, "The Cochrane Collaboration", in A. Maynard & I. Chalmers (eds.), *Non-Random Reflections on Health Services Research*, London, BMJ Publishing Group, 1997, p. 231-249 ; I. Chalmers, "It's Official : Evaluative Research Must Become Part of Routine Care in the NHS", *British Medical Journal*, 93, 2000, p. 555-556 @.

65. I. Chalmers *et al.*, "A Brief History of Research Synthesis", *Evaluation and the Health Professions*, 25, 2002, p. 12-37 ; traduit dans ce volume, chapitre 4 : « Une brève histoire des synthèses de la recherche ».

66. D. Sackett *et al.*, "Evidence Based Medicine : What It Is and What It Isn't", *British Medical Journal*, 312, 1996, p. 71-72 @.

bien qu'il n'indique peut-être pas le meilleur moyen de guérison qu'on puisse inventer, permettra au moins de déterminer, par comparaison, le meilleur qui a été découvert jusqu'ici, ou qui est en usage⁶⁷.

Au vu d'une expérience historique qui regorge d'applications de raisonnements physiopathologiques à la thérapeutique, il y a maintenant une demande claire d'expérience factuelle acquise et quantifiée méthodiquement, qu'on évalue selon des règles scientifiques. Parmi les raisons médicales qui expliquent aujourd'hui la floraison de cette « troisième culture », il y a la force prépondérante de la nécessité historique : la tradition physiopathologique et la tradition de la clinique individuelle, à elles seules, n'ont engendré que très rarement de progrès thérapeutiques valables. Elles ont en effet souvent échoué à prédire le résultat d'une intervention. La complexité croissante d'une physiopathologie qui ne travaille plus au niveau organique, mais au niveau moléculaire, est aussi responsable de ce phénomène. Culturellement, la médecine *evidence-based* s'accorde au sentiment populaire qu'il faut de la transparence et qu'il faut tout tester comparativement, du lave-vaisselle au médicament anticancéreux. Les services de santé, comme les autres réalités économiques, sont considérés comme des produits devant respecter des standards de qualité et une logique coût-efficacité. Enfin, la transparence est aussi une expression de la démocratie.

12] Conclusion: l'ignorance partagée comme force motrice

Le temps est venu, semble-t-il, pour que les trois cultures classiques de production du savoir cessent de rivaliser pour la première place dans une supposée hiérarchie des preuves⁶⁸. L'histoire indique plutôt qu'elles ont toutes trois contribué, chacune à leur façon, au progrès des soins de santé. Ce constat permettrait de corriger une erreur logique fondamentale qui fut inhérente aux deux approches rationaliste et empirique aussi longtemps qu'elles se développent isolément : à savoir, leur impuissance à apprécier la pleine signification d'une mise à l'épreuve impartiale. Les rationalistes étaient induits en erreur par leur incapacité à mettre leurs explications théoriques à l'épreuve. Les empiristes, de leur côté, rejetaient des théories potentiellement intéressantes, et

67. W. Black, *An Arithmetical and Medical Analysis of the Diseases and the Mortality of the Human Species*, op. cit., p. vii-viii.

68. D.L. Sackett & J.E. Wennberg, "Choosing the Best Research Design for Each Question", *British Medical Journal*, 315, 1997, p. 1636 @.

ce qu'on pouvait en déduire, simplement parce qu'ils ne réalisaient pas que le fait de les mettre correctement à l'épreuve rendrait ces méthodes fiables⁶⁹. Les données historiques justifient donc fortement la nécessité d'intégrer ces deux approches et ces trois cultures médicales.

Cette conclusion est fondée sur un respect de leur légitimité historique, sur l'effort que nous faisons pour intégrer le progrès et les succès scientifiques, et pour surmonter l'ignorance statique dans nos sociétés dynamiques caractérisées par un apport constant d'informations et de connaissances nouvelles. Depuis deux siècles et demi, il existe une façon spécifique de composer avec l'inconnu qui émerge de l'innovation en médecine : nous avons non seulement élaboré divers concepts de *risque* mais, au lieu d'avoir chacun à s'arranger avec l'ignorance de façon privée et *ad hoc*, nous avons appris à le faire publiquement et méthodiquement, comme nous avons appris la nature provisoire du savoir médical, surtout en thérapeutique. Cette évolution s'est faite différemment selon les pays, et non sans refus, résistances ou oppositions résolues, pour des raisons à la fois internes à la médecine et socioculturelles. Mais, dans l'ensemble, l'époque de l'arrogance de la connaissance comme de l'ignorance dogmatique paraît aujourd'hui révolue : dans notre recherche d'un savoir partagée au sein des trois cultures, l'ignorance est également devenue transparente et il y a une saine obligation à l'admettre. Notre besoin apparemment constant de déplacer les frontières du savoir aiguise notre sensibilité à l'ignorance. L'ignorance est devenue une force de propulsion, au lieu d'être condamnée de manière dogmatique. Nous en distinguons diverses formes, chacune ayant un rôle et des forces culturelles qui la sous-tendent. Aujourd'hui, la « troisième » culture statistico-analytique de production du savoir médical, qu'on appelle *evidence-based*, est défendue par un nombre croissant de médecins et par des forces culturelles puissantes. Que ceux qui la défendent n'oublient pas les leçons que l'histoire nous enseigne sur les dangers toujours présents de tomber dans le piège du dogmatisme⁷⁰.

69. R.H. Shryock, *The Development of Modern Medicine*, London, Gollancz, 1948, p. 37.

70. T.J. Kaptchuk, "The Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial : Gold Standard or Golden Calf ?", *Journal of Clinical Epidemiology*, 54, 2001, p. 541-549 @.

CHAPITRE 2 Hee-Jin Han

Pierre-Jean-Georges Cabanis et l'exigence de l'empirisme en médecine¹

1] Introduction : deux sources d'inspiration

Les contestations du statut scientifique de la « médecine fondée sur des preuves » (*Evidence-Based Medicine*) reposent souvent sur une critique de son aspect empirique. Cette critique a en réalité une longue histoire et elle a toujours menacé l'autonomie et la scientificité de la médecine. À l'origine de cette critique se trouve Pierre-Jean-Georges Cabanis (1757-1808), médecin et philosophe de la fin du XVIII^e siècle. Ses écrits médicaux portent sur des problèmes philosophiques dont l'étude constitue une introduction à la philosophie de la médecine : quelles sont les limites de la certitude à laquelle la médecine peut prétendre ? Quelle est la méthode qui doit soutenir son développement ? Cabanis s'est ainsi posé des questions sur la certitude des preuves médicales et le fondement à la fois « empirique » et « scientifique » de la médecine moderne à l'époque où naissait le premier paradigme de la physiologie expérimentale.

Mais que signifient en médecine ces deux qualificatifs, « empirique » et « scientifique » ? Leur acception actuelle s'est mise en place au cours du XIX^e siècle, dans un contexte très influencé par la physiologie expérimentale de Claude Bernard. Celui-ci écrivait par exemple : « Dans l'état actuel, la médecine n'est point une science. Elle est à l'état empirique, à l'état d'enfance, systématique. La théorie ne peut donc pas éclairer la pratique et il faut se contenter de suivre ce que l'empirisme nous a donné². »

-
1. Ce travail a reçu le soutien du Korea Research Foundation Grant (Korean Government, MEST). (KRF-2007-361-AL0016).
 2. C. Bernard, *Principes de médecine expérimentale*, 1947 (posthume), avant-propos de Léon Binet, introduction et notes par Léon Delhoume, Paris, PUF, 1987, chap. XIV : « But de la médecine expérimentale », p. 183.

Sous l'influence de l'idée de déterminisme expérimental de Claude Bernard, l'appellation de médecine « empirique » est devenue synonyme de médecine « pseudo-scientifique » ou même « non scientifique ». L'origine philosophique de cette acception qui se fixe aux XVII^e et XVIII^e siècles renvoie à trois sources : l'hippocratisme renouvelé par l'École de Montpellier, l'empirisme britannique incarné, notamment, par Francis Bacon, John Locke et Thomas Sydenham, et enfin l'empirisme français, avec en particulier Étienne Bonnot de Condillac et Pierre-Jean-Georges Cabanis.

Quant à l'appellation de médecine « scientifique », elle est généralement tenue pour synonyme de réductionnisme physico-chimique ou de médecine « expérimentale ». L'origine scientifique de cette acception qui s'impose du XVI^e siècle au XIX^e siècle renvoie également à trois sources : l'iatrochimisme du XVI^e siècle, avec Paracelse et Van Helmont, l'iatromécanisme du XVII^e siècle, dont Descartes, Giovanni Borelli et Giorgio Baglivi sont des représentants majeurs, et le projet de physiologie expérimentale qui est élaboré aux XVIII^e et XIX^e siècles par François Magendie et Claude Bernard. La pensée médicale de Cabanis s'inscrit dans ce contexte historique, au sein duquel s'opère une transition entre l'empirisme et le scientisme.

S'il est une science, dit Cabanis, dont les théories et l'enseignement exigent toute la perfection des méthodes philosophiques, c'est sans doute la médecine. La difficulté des recherches, l'immensité des matériaux, le caractère fugitif et versatile des objets soumis à l'observation, y rendent nécessaires tout à la fois, et beaucoup de réserve, et beaucoup de sagacité ; une imagination mobile qui se plie à toutes les fluctuations des phénomènes, et un jugement ferme qui ne sorte jamais des faits réels ; la faculté de recevoir vivement toutes les impressions, et celle de ne se laisser dominer par aucune³.

C'est ainsi que Cabanis résume toutes les exigences de la médecine : d'abord, la situation des sciences médicales, en particulier leurs difficultés vis-à-vis de leur objet singulier, qui exige une méthode hautement perfectionnée ; ensuite, les conditions rigoureuses de cette méthode, à la fois ouverte au maximum d'observations sur les phénomènes vitaux et fermée à toute forme de spéculation qui tenterait d'aller au-delà de l'observation. En un mot, une méthode sage et réservée : c'est ce que Cabanis a cherché en philosophie,

3. P.-J.-G. Cabanis, *Coup d'œil sur les Révolutions et sur la Réforme de la Médecine*, 1804 @, in P.-J.-G. Cabanis, *Œuvres philosophiques de Cabanis*, 2 vol., texte établi et présenté par C. Lehec & J. Cazeneuve, Paris, PUF, 1956, vol. 2, p. 246.

en suivant les leçons d'Hippocrate, et c'est chez Condillac qu'il a trouvé une méthode répondant à ses attentes.

La méthodologie médicale de Cabanis a principalement deux sources d'inspiration : l'hippocratisme – cette nébuleuse de pensées, d'écrits et de pratiques que l'on attribue par commodité à Hippocrate – et Condillac. Signalons d'abord l'influence de la pensée hippocratique, en particulier de ses deux aspects particuliers : son humanisme et son empirisme médical. Voici comment Cabanis présente la méthode empirique d'observation et de raisonnement d'Hippocrate :

Le véritable esprit philosophique d'Hippocrate se retrouve tout entier dans ses épidémies, et dans ses livres aphoristiques. [...] On y retrouve partout, cette méthode, vraiment générale, la seule qui soit appropriée à la manière dont s'exercent nos facultés intellectuelles, et qui, dans chaque art, ou dans chaque science, faisant naître les axiomes des observations, transforme les résultats des faits, en règles ; méthode qui n'est elle-même réduite en principes, que depuis peu de temps, et qui, dans les siècles passés, ne pouvoit être devinée que par quelques génies heureux⁴.

La seconde source d'inspiration de Cabanis provient de l'œuvre de Condillac, qu'on classe parmi les idéologues aux côtés de Destutt de Tracy. Condillac est un tenant de l'empirisme philosophique : il théorise et défend l'« analyse » ou la méthode analytique. Il prône également un pragmatisme scientifique qui conduit à rechercher les « causes secondaires ou expérimentales » plutôt que les « causes premières ». Dans cette perspective, Cabanis affirme que l'« analyse » est une véritable méthode philosophique et que la métaphysique n'est qu'une « science des méthodes ». À l'occasion d'une réflexion critique visant à réfuter les conceptions fausses de la métaphysique dans sa *Lettre sur un passage de la « décade philosophique » et en général sur la perfectibilité de l'esprit humain*, Cabanis expose une définition de la véritable métaphysique⁵ :

Depuis Locke, Helvétius et Condillac, la Métaphysique n'est que la connoissance des procédés de l'esprit humain, l'énoncé des règles que l'homme doit suivre dans la recherche de la vérité, soit que cette recherche porte sur nous-mêmes, soit qu'elle ait pour objets les êtres ou les corps extérieurs avec lesquels nous pouvons avoir des rapports. [...] La vraie Métaphysique est en un

4. *Ibid.*, vol. 2, p. 100.

5. Cabanis, *Lettre sur un passage de la « décade philosophique » et en général sur la perfectibilité de l'esprit humain*, 1798, in *op. cit.*, vol. 2, p. 515. Cette lettre a paru dans la *Décade philosophique, littéraire et politique*, an VII, 3^e trimestre, 30 germinal, n° 21, p. 149-159.

mot la *Science des méthodes* ; méthodes qu'elle fonde sur la connoissance des facultés de l'homme, et qu'elle approprie à la nature des différens objets.

Il n'est guère utile d'expliquer la nécessité de cette réforme de la métaphysique après plus de deux mille ans de controverses souvent peu fructueuses sur des termes passablement obscurs. La nouvelle métaphysique doit désormais, d'après Cabanis, se charger de problèmes plus concrets, plus pratiques, pour concourir au perfectionnement de l'esprit humain et promouvoir le progrès des sciences et des mœurs. Cabanis ajoute à cette mission des métaphysiciens un devoir socio-politique : « Ils sont surtout préoccupés du *bien social et politique*⁶. »

2] La « science de l'homme » : le projet de réforme

Cette nouvelle conception de la métaphysique conduit Cabanis à s'engager dans des entreprises socio-politiques. La période de la Révolution ayant fait apparaître la nécessité d'une refonte de l'organisation médicale, il élabore un projet de réforme concernant la méthode de la médecine, son enseignement et enfin l'organisation des institutions médicales, notamment les écoles de médecine et les hôpitaux publics. Cette réforme s'inscrit dans un projet théorique global : celui de la « science de l'homme », qui n'est rien d'autre qu'une anthropologie médicale. Selon ce projet, il est indispensable de prendre en compte l'influence du physique sur le moral et vice-versa :

La correspondance intime du physique avec ce qu'on appelle le moral, et la dépendance des idées ou des passions, par rapport à l'état des organes, à la nature des impressions qu'ils reçoivent, empêchent que la morale puisse être solidement établie sans le secours des connoissances physiologiques et médicales ; et, pour tracer ses plans de curation, ou ses leçons-pratiques, le moraliste devrait, presque toujours, s'adresser d'abord au médecin. [...] Et, si l'on considère les choses plus en grand, sans doute l'éducation publique, pour fortifier les âmes, doit fortifier les corps ; pour régler les habitudes morales, elle doit régler les habitudes physiques ; pour corriger les passions, elle doit commencer par corriger les tempéramens⁷.

Il est nécessaire également d'allier la médecine et la philosophie. Dans un passage tiré d'un livre au titre programmatique, *Rapports du Physique et du Moral de l'Homme*, Cabanis écrit :

6. *Ibid.*, vol. 2, p. 512, note 1. Cette rectification a paru dans le numéro suivant du 10 germinal an VII, p. 52-53. C'est nous qui soulignons.

7. Cabanis, *Du Degré de Certitude de la Médecine* @, 1798, in *op. cit.*, p. 78-79.

Pythagore, Démocrite, Hippocrate, Aristote et Épicure doivent être mis au premier rang. Quoique Hippocrate soit plus spécialement célèbre par ses travaux et ses succès dans la théorie, la pratique et l'enseignement de son art, je le mets de ce nombre, parce qu'il transporta, comme, il le dit lui-même, *la philosophie dans la médecine, et la médecine dans la philosophie*. Tous les cinq créèrent des méthodes et des systèmes rationnels ; ils y lièrent leurs principes de morale ; ils fondèrent ces principes, ces systèmes et ces méthodes sur la connoissance physique de l'homme⁸.

Ainsi, la « science de l'homme » est un projet interdisciplinaire qui vise à mettre la médecine en harmonie avec les autres sciences⁹. Elle se compose de trois disciplines qui concernent les « rapports de l'étude physique de l'homme avec celle des procédés de son intelligence ; [...] ceux du développement systématique de ses organes avec le développement analogue de ses sentimens et de ses passions : rapports d'où il résulte clairement que la physiologie, l'analyse des idées et la morale, ne sont que les trois branches d'une seule et même science, qui peut s'appeler, à juste titre, *la science de l'homme*¹⁰ ».

Dans son aspect pratique et social, le projet de réforme de Cabanis insiste sur l'importance de l'hygiène. Conformément à son idée de l'intime relation entre le physique et le moral, Cabanis attribue un rôle très étendu au concept d'hygiène¹¹ :

L'hygiène enseigne, dit-il, les moyens de conserver la santé. C'est non-seulement une partie essentielle de la médecine ; c'est encore une partie non moins importante de la morale. La morale est en effet *l'art de la vie* : comment cet art pourroit-il être complet, sans la connoissance des changemens que peut éprouver le sujet sur lequel il s'exerce, et des moyens capables de produire ces changemens ? L'hygiène, et par conséquent aussi, quelques

8. Cabanis, *Rapports du Physique et du Moral de l'Homme* @, 1802, in *op. cit.*, vol. 1, p. 130.

9. Cf. Cabanis, *Coup d'œil sur les Révolutions et sur la Réforme de la Médecine* @, 1804, in *op. cit.*, vol. 2, p. 70 : « Le moment est venu de mettre la médecine en harmonie avec les autres sciences, et de déterminer avec exactitude leurs rapports mutuels. »

10. Cabanis, *Rapports du Physique et du Moral de l'Homme* @, 1802, in *op. cit.*, vol. 1, p. 126. Une note ajoutée à ce passage montre bien que la « science de l'homme » est synonyme d'anthropologie médicale : « C'est ce que les Allemands appellent *l'Anthropologie* ; et sous ce titre, ils comprennent en effet les trois objets principaux dont nous parlons. »

11. Cabanis, *Coup d'œil sur les Révolutions et sur la Réforme de la Médecine* @, 1804, in *op. cit.*, vol. 2, p. 221.

notions succinctes d'anatomie et de physiologie devraient entrer dans tout système d'éducation.

Les problèmes de la santé physique et de la santé morale ne peuvent plus s'examiner séparément, car ils sont les deux aspects d'un même trouble : celui de l'équilibre psychosomatique. La solution de l'un ou de l'autre doit maintenant se trouver non seulement sur le plan individuel mais aussi sur le plan social, car les maladies, aussi bien physiques que psychiques, affectent en réalité non pas un individu isolé mais un individu qui appartient à une société. C'est pourquoi éduquer le public à l'hygiène devient une priorité de l'État : l'hygiène individuelle et publique est sinon le meilleur traitement, du moins la meilleure prévention contre les maladies.

Cabanis s'intéresse donc à l'enseignement de la médecine et met en avant son enjeu moral. L'enseignement de la médecine est aussi essentiel pour la philosophie rationnelle que pour la morale, « dont le flambeau nous devient d'autant plus nécessaire, que, toutes les superstitions étant évanouies, il s'agit sérieusement d'établir, sur des bases solides, le système moral de l'homme, et de faire une *science véritable de la vertu et de la liberté*¹² ». Remarquons que l'inspiration profonde, invariablement présente dans tous les travaux de Cabanis, est éminemment pratique et sociale. Son analyse part de la physiologie qui enveloppe la psychologie et doit aboutir à la morale. La même idée revient sans cesse dans tous ses écrits médicaux. Au moment où les croyances religieuses semblent s'effacer à jamais, Cabanis voudrait découvrir les équivalents que la philosophie et la science devront leur substituer pour assurer le développement régulier de la conduite humaine. Il croit que la médecine, par la connaissance précise qu'elle nous livre des mobiles secrets de la volonté, par la domination légitime qu'elle a toujours exercée sur la vie individuelle et sur la vie sociale, est digne de remplir la fonction naguère assumée par la religion. Que cette conception de la médecine soit trop ambitieuse ou même illusoire, c'est ce qui ne saurait actuellement paraître douteux. La médecine contemporaine, en bornant son rôle à la lutte contre la souffrance physique et psychique et contre la mort, en renonçant à cette direction universelle dont Cabanis rêvait pour elle, trouve que cette réduction nécessaire de sa tâche lui laisse encore un vaste domaine d'espérances et d'utiles conquêtes.

12. Cabanis, *Rapport fait au Conseil des Cinq-Cents, sur l'organisation des Écoles de Médecine. Séance du 29 brumaire an VII* @, 1799, in *op. cit.*, vol. 2, p. 408. C'est nous qui soulignons.

Ainsi se retrouvent dans le projet de réforme de Cabanis les deux aspirations auxquelles il a toujours été fidèle : d'une part, il a voulu, par-delà les résultats de l'analyse abstraite, atteindre les formes réelles et variées de la vie physique et psychique et, d'autre part, il a voulu, grâce à la connaissance des conditions précises dont dépend cette vie, se rapprocher d'un idéal que seule la « science de l'homme », telle qu'il la rêvait, pouvait transformer en réalité. En dehors des liens qui l'unissent à toutes les parties de la connaissance humaine, aux « sciences collatérales », la médecine a donc, d'après Cabanis, une *valeur sociale* qui est attestée par son histoire. Parce qu'elle est le reflet de l'état social, elle est et deviendra de plus en plus un *facteur important dans le progrès de l'humanité*¹³. Aussi ne peut-elle pas être abandonnée à elle-même. Aussi ne doit-on pas se fier à l'émulation individuelle, comme on peut le faire pour d'autres sciences moins fécondes et beaucoup moins directement liées aux intérêts immédiats de la société. C'est un devoir essentiel pour l'État d'en assurer les progrès et d'en régler l'exercice¹⁴. Il y a là un ensemble de problèmes délicats auxquels Cabanis a voué des efforts incessants et qu'il a souhaité résoudre au moyen des institutions sociales. Les études qu'il a consacrées à l'organisation de la médecine par l'État, les projets importants qu'il a présentés sur toutes les questions de santé publique, ne forment pas la partie la moins admirable ni la moins influente de son œuvre.

3] Le scepticisme épistémologique : limites de la médecine « scientifique » et nécessité de la médecine « empirique »

Le XVIII^e siècle a été, surtout dans les sciences biomédicales, le siècle de l'observation. Les savants étant souvent sceptiques vis-à-vis de leurs connaissances, il s'agissait du siècle de la curiosité. On y retrouve constamment la même méfiance à l'égard de l'homme, la même admiration pour la richesse et la diversité de la nature, la même soumission au fait, la même recherche avide des faits nouveaux, inattendus, parfois merveilleux. Pour les naturalistes, et plus encore pour les médecins, le scepticisme épistémologique apparaît donc comme une humilité nécessaire, comme une légitime défiance vis-à-vis de leurs capacités.

13. Cf. Cabanis, *Coup d'œil sur les Révolutions et sur la Réforme de la Médecine* @, 1804, in *op. cit.*, vol. 2, p. 68-71.

14. Cf. Cabanis, *Observations sur les Hôpitaux*, 1790, in *op. cit.*, vol. 1, p. 1-31 ; *Quelques Principes et quelques Vues sur les Secours publics* @, 1791, in *op. cit.*, vol. 2, p. 1-63 ; *Rapport fait au Conseil des Cinq-Cents, sur l'organisation des Écoles de Médecine. Séance du 29 brumaire an VII* @, 1799, in *op. cit.*, vol. 2, p. 405-424.

Cabanis fait preuve aussi d'un scepticisme épistémologique en ce qui concerne la certitude dont la médecine est capable. Il veut faire apparaître les limites fondamentales de la médecine « scientifique » et la nécessité persistante de la médecine « empirique ». Il présente en particulier, sous l'influence de l'épistémologie de Hume, une position sceptique à l'égard de notre capacité à connaître le caractère mystérieux de la vie. Dans un texte de 1798 intitulé *Du Degré de Certitude de la Médecine*, il note que « les ressorts secrets de la vie échappent à nos regards ; et nous n'avons aucune idée précise ni du principe qui nous anime ni des moyens par lesquels il exerce son action¹⁵ ». Cabanis relève également notre ignorance concernant la nature profonde des maladies. « La nature et les causes premières des maladies nous sont absolument inconnues », dit-il dans le même ouvrage¹⁶. Dans cet état d'ignorance fondamentale, il est difficile de définir la nature et l'action des remèdes contre les maladies qui ne sont pas totalement connues : « La nature des substances qu'on emploie comme remèdes, est un mystère pour nous : leur manière d'agir sur nos corps nous est encore plus inconnue ; et vraisemblablement nous n'avons aucun moyen d'arriver à cette connoissance¹⁷. » Pour la même raison, Cabanis se montre méfiant à l'égard de l'expérimentation physico-chimique. « Les expériences médicales, dit-il, sont encore plus difficiles que l'observation des maladies, plus douteuses que les axiomes de diagnostic et de pronostic qu'elle fournit¹⁸. » Par conséquent, en médecine, il y a autant de diversité dans la théorie que dans la pratique¹⁹.

Dans la méthodologie médicale de Cabanis, le scepticisme épistémologique présente un double enjeu. D'abord, en tant qu'il constitue une sorte d'heuristique négative, ce scepticisme sert à dénoncer la doctrine dominante de l'époque, c'est-à-dire le mécanisme biomédical, en s'appuyant sur des observations nouvelles, et à réfléchir au fondement même de toutes ses connaissances scientifiques. Ensuite, jouant cette fois un rôle d'heuristique positive, il permet d'établir une science positive fondée sur des faits prouvés, en lieu et place d'un système *a priori* ou du recours à l'intervention divine, ou plus précisément à des hypothèses dogmatiques et simplificatrices. Selon Cabanis, c'est vraisemblablement Hippocrate qui, le premier, a choisi de reje-

15. Cabanis, *Du Degré de Certitude de la Médecine* @, 1798, in *op. cit.*, vol. 1, p. 41.

16. *Idem*.

17. *Ibid.*, p. 42.

18. *Idem*.

19. Cf. *ibid.*, p. 42-43.

ter systématiquement les explications recourant à l'intervention divine : il refuse non seulement les causes surnaturelles, mais aussi tous les éléments d'explication qui vont au-delà de l'observation²⁰.

Cabanis remarque d'ailleurs deux points constitutifs des sciences médicales. D'une part, les faits généraux ne sont pas explicables, ils sont seulement constatables :

Nous n'avons d'idée des objets que par les phénomènes observables qu'ils nous présentent : leur nature, ou leur essence ne peut être pour nous que l'ensemble de ces phénomènes. Nous n'expliquons les phénomènes que par leurs rapports de ressemblance, ou de succession, avec d'autres phénomènes connus. Quand l'un ressemble à l'autre, nous l'y rattachons d'une manière plus, ou moins étroite, suivant que la ressemblance est plus, ou moins parfaite. Quand l'un succède constamment à l'autre, nous supposons qu'il est engendré par lui ; et nous établissons entre eux, les relations exprimées par les deux termes d'*effet* et de *cause*. C'est là ce que nous appelons expliquer. Par conséquent, les faits généraux ne s'expliquent point, et l'on ne sauroit en assigner la cause²¹.

D'autre part, pour Cabanis, la sensibilité n'est plus considérée comme une cause occulte, mais comme une « cause secondaire ou expérimentale » des phénomènes vitaux.

La sensibilité, dit-il, est le fait général de la nature vivante : il est évident que sa cause rentre dans les causes premières. En supposant, ce qui n'est pas impossible en effet, qu'on puisse découvrir un jour la liaison que la sensibilité peut avoir avec certaines propriétés bien reconnues de la matière, il resteroit toujours encore à découvrir d'où viennent ces mêmes propriétés, et ainsi de suite. Mais il est vrai qu'en suivant cette route, et pour arriver à ce terme, on auroit résolu beaucoup de problèmes importants²².

Cabanis emploie même une sorte d'analogie avec le concept d'attraction en physique des masses pour expliquer le statut théorique de la sensibilité dans la physique animale et dans la philosophie rationnelle²³.

Son scepticisme épistémologique l'ayant débarrassé des causes premières et ayant constitué les sciences médicales sur l'unique base de l'observation,

20. Cf. Cabanis, *Coup d'œil sur les Révolutions et sur la Réforme de la Médecine* @, 1804, in *op. cit.*, vol. 2, § III. Hippocrate, p. 98-108.

21. Cabanis, *Rapports du Physique et du Moral de l'Homme* @, 1802, in *op. cit.*, vol. 1, p. 197-198.

22. *Ibid.*, p. 198, note 1.

23. Cf. *ibid.*, p. 198.

Cabanis est convaincu que le but de la médecine « scientifique » n'est pas d'établir une théorie parfaite, mais des applications pratiques. À ses yeux, il est impossible et même inutile de connaître la nature profonde des remèdes. On ne peut apprendre les effets des remèdes que par des essais cliniques répétés. Il faut raisonner pour les remèdes comme pour les aliments : on ne connaît pas leur nature, mais on expérimente la diversité de leurs effets et on en tire des règles diététiques.

La manière de raisonner, dit Cabanis, touchant l'action et l'emploi des remèdes est la même. Il nous est donc inutile de savoir quelle est la nature du quinquina, pour remarquer son pouvoir spécifique dans les fièvres intermittentes ; quelle est celle de l'antimoine, ou du mercure, pour nous assurer que, moyennant certaines combinaisons, l'un fait vomir, tandis que l'autre, sous plusieurs formes différentes, guérit les maladies vénériennes. Des essais réitérés peuvent nous apprendre qu'un remède produit tel effet dans tel cas et sous telle condition ; que, dans d'autres cas, son effet est différent, ou contraire ; qu'en le modifiant, le combinant avec certains autres moyens connus, on obtient encore de nouveaux résultats. Tout cela, c'est l'observation qui nous l'enseigne : et quand nous connoîtrions la nature intime du remède, les faits notés en l'éprouvant ne seroient ni plus certains ni mieux liés entre eux²⁴.

La démarche méthodologique de Cabanis témoigne ainsi de la tradition du scepticisme épistémologique : elle est même l'un des premiers modèles de la méthode expérimentale appliquée au vivant. On trouve rarement chez les contemporains de Cabanis un tel souci méthodologique. La méthode qu'il expose dès 1798 jette les fondements de la méthode expérimentale développée avec éclat, mais bien après, par Claude Bernard. Remarquons que, près d'un siècle plus tard, Claude Bernard dans ses *Principes de médecine expérimentale* soutient exactement le même programme épistémologique et méthodologique que celui qu'avaient élaboré Cabanis :

Nous n'avons qu'à prendre les êtres bruts ou vivants tels que la nature nous les offre. Nous ne pouvons les connaître que par l'expérience et tous les raisonnements que nous ferons hors de là sont oiseux. Il faut ensuite bien se rappeler ce précepte scientifique général et fondamental, c'est qu'il nous est interdit et qu'il nous sera toujours interdit de connaître les causes premières des choses et que conséquemment c'est perdre son temps que de les rechercher. Notre science commence avec le phénomène ; au-delà, nous n'avons plus de guide et nous nous égarons. La vie, la maladie ne sont donc pour nous que des phéno-

24. Cabanis, *Du Degré de Certitude de la Médecine* @, 1798, in *op. cit.*, vol. 1, p. 73-74.

mènes dont nous n'avons qu'à étudier les conditions et à rechercher les lois. *La science, en un mot, consiste à trouver les causes prochaines des phénomènes, c'est-à-dire leurs conditions matérielles d'existence*²⁵.

À l'instar de Cabanis, Claude Bernard insiste sur la nécessité pour l'homme de science de s'en tenir à l'étude des phénomènes et sur l'impossibilité d'affirmer quoi que ce soit à propos de la nature des causes premières. Les textes méthodologiques de Claude Bernard expriment donc les mêmes idées que ceux de Cabanis.

4] L'empirisme médical ou la médecine empirique

Partisan de la méthode réelle et pratique, ennemi des méthodes livresques, Cabanis donne la priorité à l'observation par rapport au raisonnement et au système. D'après lui, en introduisant l'ordre méthodologique qui met l'observation avant le raisonnement, Hippocrate préfigure la méthode analytique de Condillac. À ce propos, Cabanis cite directement un passage d'Hippocrate où ce dernier définit sa méthode empirique :

Il faut tirer toutes les règles de pratique, non d'une suite de raisonnements antérieurs, quelque probables qu'ils puissent être, mais de l'expérience dirigée par la raison. Le jugement est une espèce de mémoire qui rassemble et met en ordre toutes les impressions reçues par les sens : car, avant que la pensée se produise, les sens ont éprouvé tout ce qui doit la former ; et ce sont eux qui en font parvenir les matériaux à l'entendement²⁶.

Les procédés de l'empirisme médical se résument donc à ceci : d'abord l'observation, puis le raisonnement. Par ces procédés, Cabanis veut caractériser la singularité méthodologique de la médecine, tout en conservant ses liens avec les autres disciplines scientifiques.

Cabanis fait ainsi d'Hippocrate le véritable précurseur de la méthode analytique, bien avant Locke, Helvétius, Bonnet et Condillac ; car, contrairement à Aristote qui ne faisait que l'énoncer, Hippocrate, dans ses activités médicales,

25. C. Bernard, *Principes de médecine expérimentale*, op. cit., p. 172-173. Voir aussi p. 196-197.

26. Hippocrate, *Paraggeiiai* (ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΙ), in Hippocrate, *Œuvres complètes*, trad. fr. par Émile Littré, Paris, J.-B. Baillière, 1839-1861, t. IX, § 1, p. 250 ; Cité par P.-J.-G. Cabanis, *Du Degré de Certitude de la Médecine* @, 1798, in P.-J.-G. Cabanis, *Œuvres philosophiques de Cabanis*, op. cit., vol. 1, p. 74, note. Il cite le même passage dans les *Rapports du Physique et du Moral de l'Homme* @, 1802, in op. cit., vol. 1, p. 137.

a donné une portée pratique à la priorité accordée à l'observation sensorielle par rapport au raisonnement *a priori*²⁷. « Il semble, confirme Cabanis, qu'Hippocrate fût déjà initié à tous les secrets de la *méthode analytique*²⁸. » Dans la querelle entre les empiristes et les dogmatiques, Cabanis donne encore raison aux empiristes :

On voit que leur dispute rouloit sur des mots, et que les uns et les autres avoient raison dans le sens qu'ils y attachoient. Celui des empiriques étoit, selon moi, le plus correct ; celui des dogmatiques étoit le plus reçu dans le langage commun²⁹.

Parce que pour Cabanis, « ce ne sont pas des raisonnemens hypothétiques qui nous l'apprennent ; c'est l'observation, c'est l'expérience dépouillée de tout préjugé³⁰ ». On peut dire avec Cabanis qu'il y a dans la médecine, comme dans toute connaissance scientifique, une partie incertaine qui est le produit du pur raisonnement et une partie définitivement vraie qui a son origine dans une combinaison de la pensée et de l'expérience.

Successeur de la tradition méthodologique d'Hippocrate et de Condillac, Cabanis définit sa propre méthode « empirique » en prenant en compte ses trois aspects principaux : d'abord, comment observer « scientifiquement » les phénomènes vitaux et pathologiques ; ensuite, comment organiser ces observations expérimentales et surtout cliniques en vue d'améliorer le degré de certitude en médecine ; et enfin, comment employer efficacement ces données organisées dans la pratique médicale. Or, d'après Cabanis, tous les rapports dont le principe de solidarité des organes est l'expression générale s'expliquent par certaines conditions, que l'on peut disposer suivant un ordre qui nous conduira des caractères extérieurs à des caractères de plus en plus intérieurs et de plus en plus essentiels³¹. Il faut d'abord indiquer les relations purement anatomiques définies par la ressemblance ou par l'analogie de struc-

27. Cf. Cabanis, *Du Degré de Certitude de la Médecine* @, 1798, in *op. cit.*, vol. 1, p. 74, note.

28. Cabanis, *Rapports du Physique et du Moral de l'Homme* @, 1802, in *op. cit.*, vol. 1, p. 136. C'est nous qui soulignons.

29. Cabanis, *Du Degré de Certitude de la Médecine* @, 1798, in *op. cit.*, vol. 1, p. 64.

30. *Ibid.*, p. 89, note.

31. Cf. H.-J. Han, *Le Programme de recherche vitaliste dans les sciences bio-médicales : une étude historico-épistémologique du vitalisme français au dix-huitième siècle*, thèse de doctorat en philosophie de l'université de Paris I, sous la direction d'Anne Fagot-Largeault, 2004, *Le holisme organiste : le principe de la solidarité des organes*, p. 90-97.

ture ou bien encore par le voisinage des parties. Toutes les causes appartenant à ce premier genre peuvent expliquer certaines sympathies organiques qui se révèlent surtout dans les phénomènes de la maladie³². Il faut ensuite se rapporter à un second genre des caractères que l'on peut désigner comme physiologiques : le degré de sensibilité propre des organes et l'importance relative de leurs fonctions. Par exemple, l'influence de l'estomac ou du cerveau sur toutes les fonctions s'explique en grande partie par leur extrême sensibilité et leurs fonctions singulières. La démarche méthodologique de Cabanis consiste donc à dépasser les différences extérieures qui distinguent les hommes les uns des autres, pour parvenir jusqu'aux différences plus cachées qui résident dans la structure des organes et surtout dans leur activité³³. Il faudra étudier les modifications qui se produisent dans les principaux tissus de l'organisme et déterminer leur influence sur le système nerveux auquel est directement liée la vie psychologique. À ce deuxième stade, et plus précisément au niveau des causes physiologiques, qui se trouve au-dessus du niveau des causes purement anatomiques, il devient de plus en plus nécessaire que le raisonnement ne soit pas simplement fondé sur l'observation, mais qu'il soit aussi orienté par une hypothèse intéressante et constructive. Ainsi la méthode empirique de Cabanis repose sur le principe général de l'observation, à savoir une démarche méthodologique qui poursuit des causes invisibles mais observables. On procède des différences extérieures aux différences fonctionnelles, autrement dit, des causes purement anatomiques aux causes organiques ou physiologiques.

En respectant ce principe général de l'observation, Cabanis distingue dans l'analyse condillacienne quatre formes différentes dont se compose sa méthode médicale : 1° analyse de *description* ou analyse *descriptive*, 2° analyse de *décomposition* et de *recomposition*, ou tout simplement analyse *chimique*, 3° analyse *historique*, et enfin, 4° analyse de *déduction* ou analyse *déductive*³⁴. Un corps, par exemple, pourra être d'abord considéré sous le simple point de vue de sa grandeur, de sa forme, des relations des parties entre elles. L'analyse sera alors purement *descriptive*. Si, dépassant les caractères extérieurs, on

32. Cf. Cabanis, *Rapports du Physique et du Moral de l'Homme* @, 1802, in *op. cit.*, vol. 1, p. 609-611.

33. Cf. *ibid.*, p. 319-323.

34. Cf. Cabanis, *Coup d'œil sur les Révolutions et sur la Réforme de la Médecine* @, 1804, in *op. cit.*, § XIII. Exposition plus circonstanciée des procédés de l'analyse philosophique, appliquée à la médecine, vol. 2, p. 185-189 ; § XIV. Application des quatre espèces d'analyse aux différens objets des travaux de la médecine, 189-197.

veut atteindre les éléments dont l'intime combinaison le constitue, on devra recourir à l'analyse de *décomposition* et de *recomposition*, plus simplement à l'analyse *chimique* ; si, au lieu d'« objets simultanés », on se propose de définir des phénomènes successifs et de découvrir l'ordre selon lequel ils s'enchaînent, l'analyse sera *historique*. Enfin, nous pouvons considérer, non les objets eux-mêmes, mais les idées que nous nous en sommes faites. Ces idées peuvent se comporter dans notre cerveau comme des sensations immédiates, c'est-à-dire que nous pouvons, après les avoir perçues distinctement, les comparer, déterminer leurs rapports, reconnaître quelles sont les idées nouvelles que chacune d'elles renferment et déduire ainsi de longues séries de vérités qui naissent les unes des autres. Nous agissons alors sur les produits de notre entendement, ou plutôt sur ses signes : c'est l'analyse *déductive* à laquelle se rattacheront tous les procédés de la méthode mathématique.

Il apparaît pour Cabanis que l'application de cette théorie générale de l'« analyse » aux problèmes particuliers des sciences médicales n'est qu'ébauchée et tout ce que nous pouvons saisir ce sont des idées particulières, souvent très fines, mais dans lesquelles se traduit l'incertitude d'une pensée non encore maîtresse de tous ses résultats. Les différentes branches des sciences médicales ne se prêtent donc pas avec un égal succès à l'intervention de l'analyse. L'anatomie, par exemple, se fonde sur une analyse descriptive³⁵. L'analyse de décomposition et de recomposition domine en chimie, mais elle est moins heureuse en biologie et par suite en médecine, et si elle ne réussit pas à reconstituer le composé vivant, c'est sans doute qu'elle ne parvient pas à en atteindre tous les éléments essentiels³⁶.

Aux yeux de Cabanis, l'instrument le plus efficace de la découverte médicale est sûrement l'analyse historique. Comme elle éclaire les recherches de la physiologie en définissant la succession constante des phénomènes qui composent une fonction vitale, de même elle peut révéler les phases régulières qui constituent les troubles organiques et rendre possibles ces histoires des maladies, qui dès l'Antiquité forment la base la plus solide de la pathologie et de la thérapeutique³⁷. Ainsi Cabanis explique-t-il l'analyse historique qui correspond si heureusement aux conditions les plus fréquentes de l'investigation médicale.

35. Cf. *ibid.*, § I. Anatomie, p. 201-206.

36. Cf. *ibid.*, p. 190 & p. 192-193.

37. Cf. *ibid.*, § XIV. Application des quatre espèces d'analyse aux différents objets des travaux de la médecine, p. 191-192 ; § IV. Pathologie, séméiotique, thérapeutique, p. 216, note ; § IV. Mêmes difficultés et mêmes dangers dans la classification des

L'essentiel pour le médecin, c'est de remonter du trouble organique, de l'état actuel toujours complexe aux phénomènes ou aux conditions élémentaires qui l'ont provoqué. Afin d'atteindre ces conditions il est nécessaire de parcourir dans l'ordre régressif la série des états organiques dont le trouble actuel est un terme extrême et de découvrir le fait ou les faits desquels ils procèdent. Toute l'efficacité du traitement dépendra de la certitude avec laquelle auront été reconnues ces conditions élémentaires dont la maladie est la résultante ou l'effet complexe.

Enfin, d'après Cabanis, l'analyse déductive a en médecine un rôle légitime toutefois limité. Le choix du traitement est évidemment le résultat d'une déduction dont le point de départ est fourni par les trois analyses précédentes. Cependant, nous savons bien que la déduction doit souvent s'appuyer sur certaines intuitions scientifiques. La déduction n'est donc absolument juste que dans le domaine où les données sont limitées et invariables. À plus forte raison, il est difficile d'appliquer avec succès à la médecine les formes les plus rigoureuses de l'analyse déductive, telles qu'elles sont réalisées dans la méthode mathématique³⁸.

Bref, le programme méthodologique de Cabanis présenté dans ses textes médicaux remplit les conditions d'une science positive qui « se réduiroient, d'une part, à des recueils complets et bien ordonnés d'observation ; de l'autre, à de courts exposés théoriques, où l'on rendroit compte, 1°. de l'esprit dans lequel ces recueils sont et doivent être formés ; 2°. des résultats les plus directs qui peuvent être tirés de ces différentes observations³⁹ ». Cette double condition sera atteinte grâce à l'intervention de la méthode générale qui a une valeur d'application universelle. Cette méthode, c'est l'analyse de Condillac dont la fonction est également double : elle doit d'abord ramener à l'unité la variété immense des faits ; elle permettra aux savants de distinguer dans la masse confuse des phénomènes les grandes différences, celles qui sont les plus certaines, et en même temps les plus faciles à saisir et d'en tirer les premiers moyens de division ; puis au sein de ces classes générales le médecin

remèdes, p. 155-156 ; § V. Tentatives faites pour perfectionner les classifications médicales, p. 156-158 ; Cf. *ibid.*, § II. Physiologie, p. 206-209.

38. C'est en principe le même genre de difficultés que rencontre aujourd'hui la médecine fondée sur des preuves.

39. Cabanis, *Coup d'œil sur les Révolutions et sur la Réforme de la Médecine* @, 1804, in *op. cit.*, vol. 2, p. 184. Cette double condition peut sans doute être exigée des articles médicaux contemporains et peut servir aussi comme un critère de sélection.

découvrira les différences plus fines sur lesquelles se fonderont les divisions secondaires. « Ainsi, de proche en proche, il va classant, divisant et subdivisant, jusqu'à ce que tous les objets aient trouvé la place qui leur convient le mieux⁴⁰ ». À ce premier degré, l'analyse remplit une fonction d'organisation : elle se confond avec la classification.

Lorsqu'il faut dégager la signification de tous ces faits, ajouter l'interprétation à cette classification, on voit l'analyse s'assouplir, en quelque sorte se diviser pour se prêter à cette nouvelle fonction de la science. Selon Cabanis, Condillac n'avait vu dans l'analyse qu'une décomposition suivie d'une recombinaison : il connaissait bien l'analyse de déduction, mais la concevait toujours comme la traduction d'une formule en une autre formule plus claire ; ne reconnaissant dans la démonstration mathématique qu'un pur mécanisme de substitution, il se mettait hors d'état de rendre compte de la possibilité d'un progrès pour la pensée et il accréditait la conception qui réduit le raisonnement mathématique à n'être qu'une immense tautologie. Au contraire, si avec Cabanis nous voulons considérer l'analyse dans sa portée la plus générale, en la distinguant de la forme originale qu'elle prend en mathématiques, elle nous apparaît comme une méthode plus variée et plus apte à saisir les lois profondes de la réalité. Ainsi, le principe général de l'analyse fondé sur la méthodologie condillacienne, ses quatre formes et leurs applications en médecine, permettent à Cabanis de constater qu'en dépit de la grande variété des maladies, il est possible de les classer et d'en établir une table nosologique. La première étape de l'analyse est donc la classification des observations et la deuxième consiste à interpréter ces données classifiées.

S'appuyant toujours sur l'empirisme philosophique, Cabanis cherche à définir un nouveau type d'analyse physiologique dont il n'a pas encore tous les moyens conceptuels : loin d'être un obstacle, son empirisme médical peut être considéré comme un aiguillon sur la voie de la définition d'une nouvelle philosophie de l'organisme. Son étude doit servir à réhabiliter une philosophie de la médecine qui a été souvent contestée et malmenée.

5] Le calcul des probabilités et l'intuition scientifique : deux voies de la certitude en médecine

N'y a-t-il aucun moyen de parvenir aux véritables causes des maladies et de disposer d'une certitude absolue en médecine ? Cabanis introduit comme des

40. *Ibid.*, p. 183.

procédés approximatifs, et pourtant utilisables, deux méthodes empiriques qu'on n'appréciait guère à son époque – et parfois guère plus aujourd'hui –, mais qui peuvent éventuellement nous aider à découvrir les causes premières des phénomènes vitaux et pathologiques. Il s'agit de la probabilité et de l'intuition.

D'après Cabanis, les causes premières peuvent être appréhendées par les probabilités. En effet,

quand il s'agit de constater ou de rejeter l'existence d'un être, ou d'un fait qui n'est pas immédiatement soumis à l'examen de nos sens, nous ne pouvons faire, par rapport à lui, que des calculs de probabilité, qui se rapprochent plus ou moins de la certitude sans y atteindre jamais. Car, dans l'hypothèse que ce fait ou cet être ait été soumis à l'examen des sens d'autres hommes que nous, nous devons examiner le degré de confiance que leurs récits méritent ; et dans l'hypothèse (qui est celle même du sujet dont nous sommes occupés ici) que l'objet n'ait été jamais et ne puisse jamais être soumis à l'examen des sens d'aucun homme, tous nos efforts, toutes les recherches du génie, fussent-elles même appuyées sur la connoissance des causes antécédentes et des effets subséquens, ne pourront arriver qu'à des conjectures plus ou moins plausibles sur son existence ou sa non-existence ; et les conclusions le plus sagement déduites ne seront que les résultats d'un simple calcul de probabilités⁴¹.

En conséquence, Cabanis conclut :

Les faits premiers et généraux ne peuvent être connus ; tout ce qu'on peut faire est de les constater, et d'observer leur influence sur les faits subséquens, susceptibles d'un examen sévère, et dont on peut établir la liaison avec eux. Il est également certain que l'univers, considéré sous le rapport des forces qui le meuvent et le maintiennent dans une éternelle activité, ne pouvant être comparé à rien, ces forces ne se rapportent qu'à elles-mêmes, et ne peuvent être véritablement étudiées que dans les effets observables résultent de leur action⁴².

Du fait de la nature même de notre intelligence, de nos besoins et des rapports que notre manière de sentir établit entre nous et les choses extérieures, il ne peut y avoir pour nous de certitude absolue « dans quelque genre que ce soit, que relativement aux vues de pure théorie. Du moment qu'on entre dans les applications pratiques, on ne se dirige plus que d'après certaines

41. Cabanis, *Lettre à M. F*** (Fauriel) sur les Causes premières*, 1824 (posthume), in *op. cit.*, vol. 2, p. 269.

42. *Ibid.*, p. 269-270.

conjectures, fondées sur des motifs plus ou moins solides ; on ne fait que des calculs de probabilités⁴³ ».

Cabanis ne méconnaît donc pas l'influence heureuse des sciences mathématiques sur le progrès de la médecine. L'application la plus importante des mathématiques à la médecine, c'est la célèbre théorie des crises qui, née dans l'École pythagoricienne, a joué un rôle si important dans la médecine hippocratique et a surtout été défendue et développée par l'École de Montpellier. Cabanis reconnaît que, pour la thérapeutique, le calcul des probabilités sagement appliqué peut souvent fournir des indications utiles⁴⁴. Mais pour l'ensemble de la médecine et en tenant compte de l'histoire des écoles médicales, il reste persuadé que la constante intervention de la méthode mathématique serait, comme par le passé, une source d'erreurs et de déceptions⁴⁵. Sur ce point, Claude Bernard, comme beaucoup d'autres physiologistes « scientifiques » de l'époque, ne semble pas si éloigné de Cabanis⁴⁶.

Cabanis suggère encore une autre possibilité pour approcher les causes premières des maladies et la certitude absolue en médecine : c'est l'« intuition scientifique ». Admettons que l'art médical doit intervenir parfois dans le cours de la nature. Mais comment peut-on agir contre les maladies sans la connaissance complète de leur nature et sans la certitude absolue quant à l'effet des méthodes thérapeutiques appliquées ? Sur ce problème fondamental, il paraît nécessaire d'examiner du point de vue de la « vérité éternelle », au sens cartésien du terme, le statut des connaissances médicales. Paul-Joseph Barthez (1734-1806), éminent vitaliste de l'École de Montpellier, nous donne à cet égard les premiers éléments de réflexion en examinant les anciens concepts philosophiques suivant la méthode cartésienne. Selon lui, la perception de quelques-unes des idées les plus simples, comme celles de l'âme et du corps par exemple, ne nous laisse aucun doute sur la réalité de ces objets. L'homme en a une conscience intime, mais cela ne signifie pas cependant qu'il soit possible de se faire des idées *a priori* de ces deux réalités. On ne les caractérise que par leurs attributs essentiels qui sont la liberté pour l'âme et le mécanisme pour le corps. Ce ne sont pas là,

43. Cabanis, *Coup d'œil sur les Révolutions et sur la Réforme de la Médecine* @, 1804, in *op. cit.*, vol. 2, p. 194-195.

44. Cf. *ibid.*, p. 195-197.

45. Cf. *ibid.*, p. 109-110 & p. 243-245.

46. Cf. C. Bernard, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, 1865 @. De l'emploi du calcul dans l'étude des phénomènes des êtres vivants ; des moyennes et de la statistique, p. 185-198.

souligne Barthez, des « vérités démontrables » mais bien des « vérités de sentiment » qui ne laissent aucun doute dans l'esprit et ont valeur d'évidence⁴⁷. La raison pour laquelle Barthez introduit une telle conception sensationnaliste et intuitive des vérités est de pouvoir reconnaître un concept hautement probable, mais non démontrable en son temps, comme le principe vital.

À supposer qu'il y ait des vérités de sentiment, c'est-à-dire des vérités dont on connaît immédiatement la véracité sans qu'aucune démonstration soit nécessaire, comment peut-on confirmer leur véracité ? Sur quelle base se fondent les vérités de sentiment qui constituent une grande partie des connaissances médicales ? Pour répondre à ces questions, Cabanis invoque constamment la difficulté de définir la nature et l'action des remèdes. Le recours en médecine à l'intuition scientifique en tant que méthode scientifique à proprement parler découle donc directement de la nature particulière de ses objets : la diversité des maladies et surtout la complexité et la variabilité de leurs symptômes. Il est bien vrai qu'en dépit des ressemblances extérieures, sur lesquelles se fonde la division des groupes cliniques, chaque maladie garde sa physionomie et son évolution propres. Aussi la sémiologie et la nosologie sont-elles aux yeux de Cabanis les parties les plus délicates de la médecine. Or, à cause de cette incertitude persistante, nul n'a jamais songé à réclamer pour la médecine les certitudes du calcul. Dans l'espérance de découvrir un jour les causes premières de la vie et des maladies et d'atteindre une certitude absolue de la médecine, Cabanis rappelle qu'on dispose d'une sorte de « coup d'œil » ou d'« heureux instinct » des « vrais observateurs », que nous nommons l'« intuition scientifique⁴⁸ ». Un médecin, par exemple, amené devant le lit du malade, ne peut pas se défendre d'un trouble profond. Parfois, en effet, il voit ses observations infirmées et ses prévisions trompées. Il est alors, souligne Cabanis, livré à une sorte d'« instinct perfectionné par l'habitude », ou plus précisément, à une inspiration scientifique. La divination personnelle, trop souvent incertaine, reste sa seule ressource dans la lutte contre le mal⁴⁹. « En effet, c'est en s'identifiant, pour ainsi dire, avec l'être souffrant, en s'associant à ses douleurs, par le jeu prompt d'une imagination sensible, qu'il voit la maladie d'un seul coup-d'œil,

47. P.-J. Barthez, *Nouveaux élémens de la science de l'homme*, Montpellier, J. Martel aîné, 1778 ; 3^e éd. revue et considérablement augmentée, 2 vol., Paris, Germer Baillière, 1858, Discours préliminaire, p. 12-13, note 1.

48. Cabanis, *Du Degré de Certitude de la Médecine* @, 1798, in *op. cit.*, vol. 1, p. 91-92.

49. *Ibid.*, p. 65.

qu'il en saisit tous les traits à la fois⁵⁰. » Il pressent plutôt qu'il ne prévoit l'utilité de certains remèdes dont il connaît d'ailleurs les effets.

Cabanis reconnaît bien qu'on ne peut pas comparer ces procédés apparemment hasardeux et subjectifs, basés sur l'intuition, aux méthodes rigoureuses du géomètre, du calculateur ou du logicien. Il est patent que l'intuition scientifique est moins systématique qu'un raisonnement rigoureux. Pourtant, il nous assure qu'il est réellement possible d'éviter des erreurs après un bon nombre d'expériences, et pour cette raison il met l'accent, suivant les leçons d'Hippocrate, sur l'enseignement auprès du lit des malades. Pour accéder à certains objets du monde vivant et à leurs aspects singuliers qui nous concernent, l'unique moyen dont nous disposons est souvent notre intuition scientifique. D'après Cabanis, dépourvue de cette intuition scientifique qui est comparable à l'intuition artistique, la médecine ne pourrait pas exister.

En somme, ce n'est plus exclusivement par la pensée discursive que l'homme peut espérer atteindre le réel et les vérités. Ce peut être l'instinct, l'imagination ou l'intuition, c'est tout ce qu'il y a en lui de vital, qui lui permettra de rejoindre les principes de la vie et des maladies, de les connaître et parfois de les capter, mais sans les comprendre entièrement. De même, les sciences médicales peuvent observer les opérations du corps et de l'esprit humains. Elles peuvent parfois les faciliter ou les utiliser, mais elles ne peuvent jamais les imiter parfaitement. Ainsi la médecine empirique de Cabanis ne prétend jamais saisir l'essence de la vie et des maladies. Elle suppose toujours que certains aspects de la vie et des maladies pourraient être étrangers à nos catégories actuelles. C'est une méthode de modération et son application pratique n'est rien d'autre que la médecine expectante⁵¹. Du point de vue idéologique, elle est donc ouverte à toute thérapeutique alternative qui saura elle aussi reconnaître ses limites.

6] Conclusion: la spécificité des preuves scientifiques en médecine

Si les phénomènes purement physico-chimiques se prêtent à une quantification, ceux de l'ordre vital, en revanche, ne sont pas également justiciables de la mathématisation. Aussi leur connaissance ne peut-elle prétendre au même type de certitude, et il serait ruineux pour les sciences

50. *Idem*.

51. Cf. H.-J. Han, *Le Programme de recherche vitaliste dans les sciences bio-médicales*, *op. cit.*, 4.2. La philosophie de la modération : la médecine expectante, p. 283-296.

médicales de prétendre atteindre une vérité ou une certitude conçue sur le modèle des sciences physico-chimiques. « Chaque science a son genre de preuves », déclare Cabanis⁵². La médecine pour lui est sans doute une véritable science et a une base solide : ce sont les *preuves cliniques* plutôt que physico-chimiques⁵³. Il s'ensuit naturellement que la certitude de la médecine n'est pas d'une certitude théorique, mais une « *certitude pratique*⁵⁴ ». Elle n'est pas non plus celle du calcul, c'est en réalité une « certitude morale ». Faute de certitude absolue, l'action du médecin comporte une part d'empirisme médical et il doit composer avec les circonstances, ce que Cabanis appelle la « *fortune*⁵⁵ ». D'ailleurs, il remarque qu'il est aussi difficile d'employer les résultats des calculs que d'inventer les formules mêmes des calculs⁵⁶.

Néanmoins, le pronostic de Cabanis, en fin de compte, est optimiste : il augure pour la médecine d'un progrès continu. Il ne croit pas que l'avenir de la médecine soit sombre, même si elle est condamnée à un travail qui sera toujours pénible⁵⁷. En raison de notre incertitude actuelle quant à la nature des

52. Cabanis, *Du Degré de Certitude de la Médecine* @, 1798, in *op. cit.*, vol. 1, p. 90.

53. Cf. *ibid.*, p. 89 et p. 89, note.

54. Cf. *ibid.*, p. 91 : « La certitude rigoureuse, en prenant ce mot dans son acception la plus absolue, appartient exclusivement aux objets de pure spéculation : dans la pratique, il faut se contenter d'approximations plus ou moins exactes, que par cette raison on pourroit appeler *certitudes pratiques*. Il faut s'en contenter, parce que ce sont les seules auxquelles la nature nous permette d'arriver, et parce qu'elles suffisent à l'espèce humaine pour assurer sa conservation et son bien-être. S'il n'en étoit pas ainsi, non-seulement l'homme n'eût pu tenter aucun des travaux qui multiplient ses jouissances, mais, dès long-temps, il n'existeroit plus sur la face de la terre. »

55. *Ibid.*, p. 77 : « Il [Le médecin] connoît la maladie ; il fait naître, ou saisit l'occasion convenable : il donne le remède. Dès ce moment, on doit regarder la curation comme livrée, sous quelques rapports, à la merci de la *fortune* : c'est-à-dire comme dépendante d'une foule de nouvelles circonstances, dont les effets éventuels se dérobent à tout calcul précis. Mais quoiqu'il soit rigoureusement possible qu'un vomitif n'excite pas le vomissement, ou qu'un purgatif ne purge pas ; quand j'emploie ces remèdes dans un cas qui les demande, à la dose et avec les précautions nécessaires, je n'en suis pas moins assuré d'avance de leur opération : non que je puisse en avoir une certitude mathématique ; mais j'en ai toutes les *certitudes morales* : or, les hommes sont bien forcés de se contenter de celles-là pour la pratique de la vie, et elles leur suffisent toujours, par la raison même qu'elles sont les seules que la nature comporte dans la pratique ou dans l'application du raisonnement au positif des faits. » C'est nous qui soulignons.

56. Cf. *ibid.*, p. 75-76.

57. Cf. *ibid.*, p. 79.

maladies et de leurs réactions vis-à-vis des remèdes, il sera difficile de mettre fin à tous les conflits de doctrines par lesquels s'atteste la relativité des principes d'une telle science. Il ne faut donc pas négliger l'importance des luttes entre les différentes doctrines et leurs différentes méthodes thérapeutiques. Ces doctrines concurrentes ne sont au fond que des essais de synthèse par lesquels on a toujours tenté de réduire en un corps de doctrine les notions isolées, les fragments exclus de la science dominante à une époque. Ces idées de Cabanis, qui datent du XVIII^e siècle, nous paraissent toujours receler une leçon clairvoyante, applicable à l'état actuel des sciences médicales, en ce qui concerne notamment la concurrence des diverses thérapeutiques.

Ainsi conçue, la médecine à la fois « empirique » et « scientifique » de Cabanis apparaît comme une forme rigoureuse d'empirisme analytique appliqué à la médecine. Elle esquisse les conditions liminaires d'une analyse médicale plus appropriée à son objet particulier. Ce point de vue méthodologique requiert de rester ouvert à toute proposition, quel que soit son fondement théorique, à condition qu'elle soit suffisamment sérieuse. Peu importe la position théorique initialement adoptée par chacun. Cette attitude méthodologique nous oblige à être plus tolérants vis-à-vis des concepts « marginaux » ou « frontaliers » qui se situent à la limite de la rationalité, de la connaissance et de la science, et qui sont destinés à repousser cette limite. Nous aurons toujours besoin de ces concepts audacieux, parce qu'ils nous permettent aussi d'unifier des théories séparées et de nous rapprocher d'une compréhension de la vie elle-même. Ainsi, le programme méthodologique de Cabanis s'oriente vers une pensée à la fois humaniste et positiviste.

Dans sa ligne directrice, la médecine fondée sur des preuves n'est donc qu'une résurgence d'un programme de recherche qui est actif depuis deux siècles dans la médecine clinique. Elle n'est pas « une révolution mais doit permettre d'assurer la cohérence du comportement médical : éviter le “on sait, mais on ne fait pas” par l'utilisation de connaissances validées et limiter le “on ne sait pas, mais on fait” en suggérant la mise en place d'essais cliniques⁵⁸ ». Elle a fait remettre l'accent sur le grand intérêt d'un patrimoine de la pensée médicale, celui qui s'est éloigné de notre regard, du moins, depuis le XIX^e siècle. Les développements actuels de la médecine, loin de résoudre la question de la vie, ont renouvelé la vision de ce patrimoine auquel le programme méthodologique de Cabanis appartient.

58. Bruno Housset, *Médecine légale et société*, 4(3), 2001, p. 87-90. Cité dans le cours du professeur Anne Fagot-Largeault au Collège de France, le 14 novembre 2001.

CHAPITRE 3 Alfredo Morabia

La convergence historique de l'épidémiologie et de la médecine clinique, de Pierre Louis à l'AMBRE

1] Une quête pluricentenaire

La « médecine fondée sur les preuves » est plus communément connue sous son appellation anglaise d'*Evidence-Based Medicine* (EBM). Elle est une manifestation récente de la convergence historique de la médecine clinique et de l'épidémiologie, deux disciplines qu'*a priori* tout sépare. La médecine clinique est un mode de raisonnement basé sur l'individu, alors que l'épidémiologie est un corpus de méthodes et de concepts ne s'appliquant qu'à des populations ou des groupes d'individus¹.

La médecine clinique souffre cependant d'un terrible handicap, constitutionnel si l'on peut dire. Elle ne peut pas s'autoévaluer. La décision médicale concernant un patient particulier est unique et irréversible. Si, par exemple, un médecin prescrit de la pénicilline à un patient grippé et que celui-ci se porte mieux après deux jours, il ne peut pas conclure que l'antibiotique est responsable du cours favorable de la maladie. Il faudrait pour cela qu'il sache quelle aurait été l'évolution des symptômes si le patient n'avait pas reçu de pénicilline, chose impossible étant donné qu'il ne peut pas remonter le temps et modifier sa décision, toutes autres choses étant égales par ailleurs. Or c'est précisément là que l'épidémiologie peut venir en aide à la médecine clinique. L'efficacité de la pénicilline dans le traitement de la grippe peut être évaluée

1. A. Morabia, "Epidemiology : An Epistemological Perspective", in A. Morabia (ed.), *History of Epidemiological Methods and Concepts*, Basel, Birkhäuser, 2004, p. 1-126.

en comparant des groupes de patients, et les comparaisons de groupes dans le domaine de la santé relèvent de méthodes et de concepts que maîtrisent les épidémiologistes. Une possibilité serait de comparer le temps de rétablissement de patients grippés recevant l'antibiotique à celui d'autres ne le recevant pas, mais il y a d'autres comparaisons de groupes possibles qui pourraient jouer le même rôle.

La médecine clinique a donc besoin de l'épidémiologie pour évaluer sa pratique, mais elle a en même temps une répugnance – je ne crois pas que le mot soit trop fort – pour les dimensions abstraites et quantitatives du raisonnement épidémiologique. L'épidémiologie quant à elle est plus naturellement portée vers la santé publique, qui s'intéresse aux populations, et vers la prévention, qui est une stratégie populationnelle, que vers le traitement de patients individuels. Elle a cependant besoin de la médecine clinique, tout particulièrement pour définir les entités nosologiques à étudier. Chacune des parties avait ses raisons pour dédaigner un rapprochement, mais celui-ci était historiquement inéluctable. La convergence a donc pris du temps. Des médecins anglais du XVIII^e siècle semblent avoir été les précurseurs de l'utilisation des données numériques pour évaluer l'efficacité de traitements². Entre eux et l'EBM, il aura fallu plus de deux cents ans pour que les cliniciens commencent à s'intéresser sérieusement aux concepts et aux méthodes de l'épidémiologie. Quelles ont été les étapes marquantes de cette convergence ?

2] La méthode numérique

Une première étape de la convergence de l'épidémiologie et de la clinique va de 1750 à 1930. L'idée de l'époque est que la quantification de la pratique médicale permettra de donner une assise objective à l'activité médicale. C'est ce que l'on appelle en France la « méthode numérique ». Les travaux et écrits du médecin parisien Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) sont exemplaires des premières applications de l'épidémiologie à la médecine clinique.

Louis est souvent perçu comme le pionnier de la « méthode numérique », car il s'est mis, avec une conviction militante, à comptabiliser patients, signes et symptômes, traitement, évolution, observations d'autopsie. Personne n'a pour l'instant d'explication solide sur les raisons qui l'ont amené à se distinguer en ceci de la plupart des autres médecins de son époque.

2. U. Tröhler, *“To Improve the Evidence of Medicine”: The 18th Century British Origins of a Critical Approach*, Edinburgh, Royal College of Physicians, 2000.

Jeune médecin, Louis a l'occasion de suivre le comte de Saint-Priest en Ukraine. Il pratique la médecine à Odessa, où il prend conscience des limites de l'approche clinique traditionnelle, de la superficialité du savoir médical. En 1820, il décide de rentrer à Paris pour se consacrer à l'observation de malades. Pendant sept années, il va examiner, et le cas échéant autopsier, tous les patients hospitalisés dans le service du docteur Chomel à l'hôpital de la Charité et recueillir les observations sur des fiches. Cette expérience donne à Louis un profil exceptionnel. Il est respecté des cliniciens, car il est lui-même un clinicien savant et méticuleux. Mais il est aussi moderne, car il saisit l'importance de la pensée populationnelle, ou si l'on préfère probabiliste, en médecine. Il comprend, ce qui est rare en 1820, que la comparaison de groupes de patients peut apporter des réponses à des questions médicales que l'examen individuel de patients, aussi nombreux soient-ils, ne peut pas résoudre³.

Louis n'a pas particulièrement de formation en mathématiques ou en théorie des probabilités. Il ne semble pas avoir étudié les travaux de « statisticiens » de son époque, en particulier Pierre-Simon Laplace (1749-1827). Il a en revanche en commun avec les médecins anglais quantitativistes du XVIII^e siècle d'avoir toujours été relativement marginal par rapport à l'establishment académique parisien. Comme l'a suggéré Tröhler, cette pratique marginale laisse plus de liberté à des esprits ambitieux et originaux pour innover et ainsi se distinguer du lot des médecins de province aux yeux des médecins de la capitale⁴.

Louis a été de son vivant bien connu en France, en Grande-Bretagne et aux États-Unis. Il a été médecin de l'Hôtel-Dieu, médecin en chef des épidémies du département de la Seine, président perpétuel de la Société médicale d'observation et membre de l'Académie royale de médecine de Paris. Hors de France, il était aussi membre honoraire de la Société médicale du Massachusetts, de celle d'Édimbourg, de l'Association provinciale médicale et chirurgicale de Worcester, associé au Collège des médecins et à la Société médicale de Philadelphie, membre de l'Académie de Saint-Pétersbourg, des Sociétés de médecine de Heidelberg et de Bruges, de la Société médicale d'observation de Boston.

À partir de 1825, il publie une série d'ouvrages qui compteront dans l'histoire de la nosologie médicale, tels que ses *Recherches sur la phthisie* (1825)

3. A. Morabia, "P.C.A. Louis and the Birth of Clinical Epidemiology", *Journal of Clinical Epidemiology*, 49, 1996, p. 1327-1333 @.

4. U. Tröhler, "To Improve the Evidence of Medicine": *The 18th Century British Origins of a Critical Approach*, op. cit.

basées sur 123 cas, la première version des « Recherches sur la saignée » (1828) et ses *Recherches sur la fièvre typhoïde* (1829)⁵. Entre 1828 et 1853, Louis continuera à récolter des observations clinico-pathologiques, en particulier à l'hôpital de la Pitié. Accablé par le décès, dû à la tuberculose, de son fils Armand en 1854, il se retire de fait de la vie professionnelle.

Il y a une troisième composante de la personnalité de Louis, au-delà de l'excellence clinique et de la pensée populationnelle, qui le fait vraiment sortir du lot des autres cliniciens de son époque qui ont pratiqué des comparaisons de patients, par exemple Ignaz Semmelweis à Vienne : son attachement à des *principes* de recherche. Louis ne découvre pas par hasard. Ses recherches sont guidées par des principes méthodologiques. Qu'il étudie l'efficacité de la saignée, les causes de l'emphysème ou celles de la tuberculose, il décrit les principes donnant à ses résultats un caractère objectif et reproductible. Il explique le raisonnement, défend la qualité des observations et la validité de la comparaison des groupes. Il énonce les principes puis recourt à des techniques analytiques variées, à condition que celles-ci soient fidèles aux principes et servent sa réflexion scientifique. Les deux exemples qui suivent vont me permettre d'illustrer ce point.

[2.1] Les recherches sur la saignée

Au lendemain de la Révolution française, François Joseph Victor Broussais (1772-1838), un médecin parisien influent, un jacobin ayant servi dans l'armée impériale, enseignait que les fièvres étaient la manifestation d'une inflammation d'organe et que la saignée et les sangsues pouvaient venir à bout de toutes les fièvres. Les sangsues devaient être appliquées à la surface du corps correspondant à l'organe enflammé. Par exemple, la poitrine de patients dont on suspectait qu'ils souffraient de tuberculose était couverte d'une multitude de sangsues. À l'apogée de l'influence de Broussais, la France utilisait des

5. P.-C.-A. Louis, *Recherches anatomico-pathologiques sur la phtisie. Précédées du rapport fait à l'Académie royale de médecine par MM. Bourdois, Royer-Collard et Chomel*, Paris, Gabon, 1825 ; Louis, « Recherche sur les effets de la saignée dans plusieurs maladies inflammatoires », *Archives générales de médecine*, 18, 1828, p. 321-336 ; Louis, *Recherches anatomiques, pathologiques et thérapeutiques sur la maladie connue sous les noms de gastro-entérite, fièvre putride, adynamique, ataxique, typhoïde, etc., comparée avec les maladies aiguës les plus ordinaires*, Paris, J.-B. Baillière, 1829.

dizaines de millions de sangsues par an. En 1833 seulement, elle en importa quarante-deux millions⁶.

Louis a soumis les théories de Broussais au verdict de la « méthode numérique ». Parmi les monographies critiques de Broussais qu'il publia, l'une s'intitule *Recherche sur les effets de la saignée dans certaines maladies inflammatoires*. Une première version apparut comme article dans les *Annales de médecine générale* en 1828⁷. L'article fut transformé en livre en 1835⁸. Le livre fut traduit en anglais et publié par un étudiant américain de Louis en 1836⁹.

Dans ce livre, Louis rapporte l'expérience suivante : à partir des descriptions de cas qu'il avait accumulées pendant ses années d'intense activité clinique et d'autopsie à la Charité, Louis sélectionna soixante-dix-sept patients ayant tous eu une forme bien caractérisée de pneumonie et qui étaient en parfaite santé au moment des premiers symptômes de la maladie¹⁰. Il y eut parmi eux vingt-sept décès. Pour chaque patient, Louis calcula la durée de la maladie jusqu'à la mort ou la guérison.

D'emblée, Louis énonce le principe de sa démarche comparative¹¹ :

Que fallait-il faire pour savoir si la saignée avait une influence favorable sur la marche de la pneumonie, et connaître le degré de cette influence ? Évidemment rechercher si, toutes choses étant égales par ailleurs, les malades saignés le premier, le deuxième, le troisième, le quatrième jour de l'affection, guérissaient plus promptement et en plus grand nombre, que ceux qui avaient été saignés plus tard. Il fallait encore procéder de la même manière pour apprécier l'influence de l'âge ou, plus généralement, d'une circonstance quelconque, sur les effets appréciables de la saignée.

Louis présente ses données sous la forme de deux tableaux, l'un pour les cinquante patients ayant guéri, l'autre pour les vingt-sept ayant succombé à

6. E.H. Ackerknecht, *La Médecine hospitalière à Paris (1794-1848)*, Paris, Payot, 1986, p. 84.

7. Louis, « Recherche sur les effets de la saignée... », *art. cit.*

8. Louis, *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie*, Paris, Librairie de l'Académie royale de médecine, 1835 @.

9. Louis, *Researches on the Effects of Bloodletting in Some Inflammatory Diseases*, Boston, Hilliard, Gray and Company, 1836 @.

10. A. Morabia & T. Rochat, "Reproducibility of Louis' Definition of Pneumonia", *Lancet*, 358, 2001, p. 1188 @.

11. Louis, *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires...*, *op. cit.* @, p. 70-71.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	5 18	53 5 65	4 1 57	29 2 19	16 4 58	62 4 20	20 2 68	25 1 40	22 1 50
		12 3 69	16 2 54	29 4 46	8 2 63	10 2 40			
		8 2 65	6 3 30	12 1 85	9 4 24	29 3 24			
		12 1 55	6 4 47	15 3 37					
		17 7 75	47 2 75	17 1 67					
			11 4 45	20 3 22					
6	5 18	20 3 35 6	15 3 51	20 2 49	11 3 48	33 3 23	20 2 68	25 1 40	22 1 50

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	3	7 3	19 3	19 3	28 2	13 1	24 2	19 2	35 1
12	2	10 2	20 3	12 2	17 3	16 2	12 4	12 1	11 2
14	2	12 2	20 2	15 2	40 2	23 3	18 2	18 1	17 2
			20	22 4	13 2	35 5	19 2	20 3	30 3
			16 3	12 4	21 2	17 2	15 2	13 2	
			17 4	21 2	13 2		27 2	21 2	
				25 3					
				28 4					
				40 2					
				16 2					
				12 4					
12	2½	10 2½	20 3	20 8	22 2	21 2½	19 2½	17 2	23 2

The figures upon the horizontal line above the columns indicate the day when the first bleeding was performed ; the figures on the left in each column mark the duration of the disease ; those on the right, the number of bleedings ; and those on the horizontal line below, show the mean duration of the disease and the average number of bleedings.

la maladie (**figures 1 et 2 ↑**). Les tableaux indiquent, pour chaque patient, la durée de la maladie et la fréquence des saignées. Ils proviennent de l'édition anglaise dans laquelle les erreurs présentes dans l'édition française ont été corrigées¹². Ils classent les patients selon le moment au cours de l'évolution de la maladie auquel ils ont été saignés pour la première fois. Enfin, pour l'analyse, Louis groupa ceux qui avaient été saignés au cours des quatre premiers jours de la maladie et ceux qui furent saignés pour la première fois entre le cinquième et le neuvième jour après le début de la maladie.

12. A. Morabia, "P.C.A. Louis and the Birth of Clinical Epidemiology", *art. cit.* @

Tableau 1. Âge, durée de la maladie et pourcentage de décès selon le jour de la première saignée, après la survenue du frisson solennel marquant le début de la pneumonie.

Jour de la première saignée	Nombre de sujets	Âge moyen (ans)	Durée de la maladie (jours)	Décès (%)
1-4	41	41	17,8	44
5-9	36	38	20,8	25
Total	77	40	19,2	35

Le **tableau 1** montre que les deux groupes de patients étaient d'âge comparable (environ 40 ans en moyenne). La durée moyenne de la maladie était de trois jours plus courte parmi ceux qui avaient eu une saignée précoce (17,8 jours) que parmi les patients ayant eu une saignée tardive (20,8 jours). Cependant, le risque de décès était de 44 % chez les patients saignés au cours des quatre premiers jours de la maladie contre 25 % parmi ceux qui avaient été saignés plus tard. Ces résultats étaient en contradiction avec la théorie de Broussais. Non seulement la saignée n'avait pas l'effet protecteur escompté par Broussais, mais elle semblait même accroître les décès :

Si l'on réunit, d'un côté, tous les malades qui ont été saignés pour la première fois, dans les quatre premiers jours de la pneumonie, quelle qu'ait été d'ailleurs sa terminaison ; de l'autre, tous ceux qui ont été saignés plus tard : on a, dans l'ordre indiqué, d'une part, quarante-et-un sujets, parmi lesquels dix-huit, ou les trois septièmes environ, ont succombé ; et de l'autre, trente-six, parmi lesquels neuf, ou la quatrième partie seulement, ont eu le même sort. Résultat effrayant, absurde en apparence¹³.

Il ne concluait cependant pas que la saignée était inutile, mais simplement qu'elle était moins utile qu'on le pensait généralement :

Ainsi, l'étude des symptômes généraux et locaux, la mortalité, et les variations de la durée moyenne de la pneumonie, suivant l'époque à laquelle les émissions sanguines furent commencées ; tout dépose des bornes étroites de l'utilité de ce moyen de traitement, dans la pneumonie¹⁴.

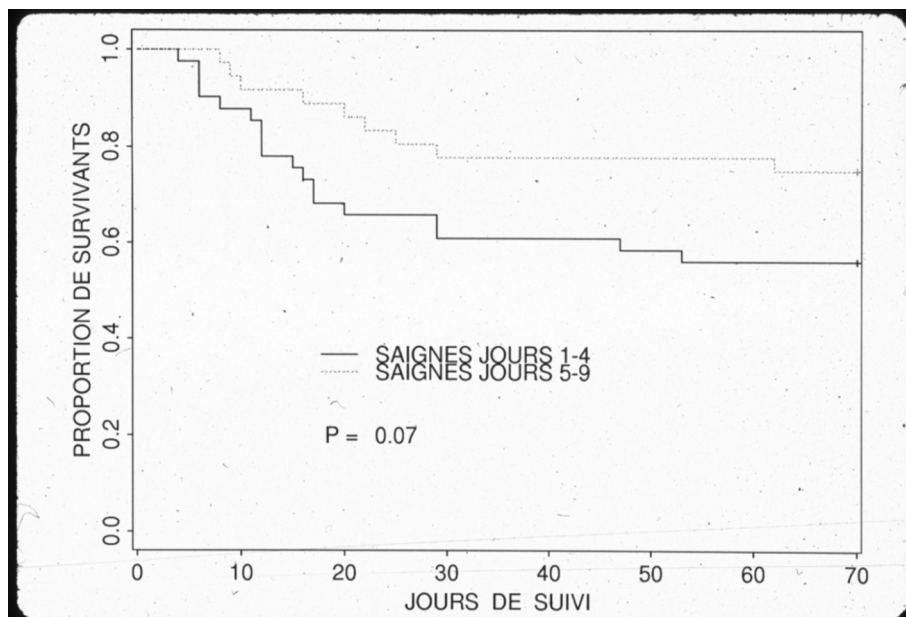
Selon Louis, la saignée n'était efficace que parmi les cas sévères de pneumonie : « J'ajouterai que malgré les bornes de leur utilité, les émissions sanguines ne peuvent pas être négligées dans les maladies inflammatoires graves, et

13. Louis, *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie, op. cit.*, p. 17.

14. *Ibid.*, p. 21.

qui ont pour siège un organe important¹⁵. » Enfin, les saignées générales sont plus « utiles » que les saignées locales, et donc « la lancette paraît devoir être préférée aux sangsues¹⁶ ».

Les données de Louis¹⁷ peuvent être réanalysées avec des outils statistiques modernes¹⁸. Nous pouvons comparer la survie parmi ceux qui furent saignés au cours des quatre premiers jours de la maladie comparé à ceux qui le furent plus de quatre jours après le début de la maladie (**figure 3** ↓, résultats de la réanalyse de survie des données de Louis présentées dans les figures 1 et 2). Le



groupe saigné au cours des quatre premiers jours de la maladie a eu la moins bonne survie. D'un point de vue statistique, on ne peut pas conclure que les différences de survie sont significatives (valeur de $P = 0,07$). On ne peut exclure non plus, même si Louis s'en est défendu, que les patients saignés tardivement aient eu un meilleur pronostic au moment de l'hospitalisation que ceux saignés précocement. En effet, les cas les plus graves de pneumonie furent probablement présentés plus tôt au médecin, alors que les patients saignés

15. *Ibid.*, p. 32.

16. *Idem.*

17. Elles sont disponibles sur www.epidemiology.ch/index3.htm @.

18. A. Morabia, "P.C.A. Louis and the Birth of Clinical Epidemiology", *art. cit.* @

après quelques jours de maladie avaient en fait survécu à la phase la plus dangereuse et avaient au départ un meilleur pronostic. Louis était conscient de cela et spécifia avoir soigneusement vérifié que la sévérité de la maladie était en moyenne la même dans les deux groupes.

[2.2] Recherche sur la phtisie

Au temps de Louis, la tuberculose, que l'on nommait encore la phtisie (du grec, consommation chronique) était une des maladies qui tuait le plus, en dehors des périodes d'épidémie au cours desquelles d'autres causes de décès pouvaient lui ravir transitoirement la première place. Elle concernait surtout les pauvres des villes – les mangeurs de patates ou tubercules selon l'une des interprétations de l'origine du mot tuberculose, mais pas seulement. En 1815, en Angleterre, la tuberculose était responsable d'un quart des décès. On n'en connaissait encore ni la cause ni le traitement. La bactérie responsable, *Mycobacterium tuberculosis*, fut décrite en 1882 par Robert Koch, ce qui lui valut un prix Nobel en 1905.

Dans ses recherches sur la phtisie, Louis commence par décrire en détail la clinique et l'anatomo-pathologie des patients de son étude de cas. Dans la première édition qui paraît en 1825, la deuxième partie de l'ouvrage consacrée aux causes et traitement de la phtisie est très brève. Louis l'amplifiera substantiellement dans la deuxième édition, revue et augmentée, qui paraît en 1843¹⁹.

Avant que l'on ne connaisse l'origine bactérienne de la tuberculose et les lois mendéliennes de l'hérédité, il était extrêmement difficile d'étudier les causes héréditaires de cette maladie. Nous savons aujourd'hui qu'une aggrégation familiale des cas peut résulter de la transmission par inhalation de la tuberculose, même en l'absence de cause héréditaire. Au début du XIX^e siècle, tant que la nature infectieuse de la maladie n'avait été établie, cela restait une question ouverte. Toutefois, Louis doutait de l'influence de facteurs héréditaires dans le développement de la phtisie. Dans le paragraphe qu'il consacre à l'hérédité, il commence typiquement par décrire le plan d'étude idéal pour obtenir une réponse à la question : « Mais, évidemment, pour mettre l'influence de l'hérédité dans tout son jour, et connaître exactement le degré de cette influence, il faudrait dresser des tableaux de mortalité au moyen desquels on

19. Louis, *Recherches anatomiques, pathologiques et thérapeutiques sur la phtisie. Deuxième édition considérablement augmentée*, Paris, J.-B. Baillière, 1843.

pourrait comparer un égal nombre de sujets nés de parents phtisiques, et de père et mère qui ne l'étaient pas²⁰. »

Louis décrit ici ce que nous appellerions aujourd'hui une étude de cohorte : le suivi dans le temps de l'expérience de sujets nés de parents soit tuberculeux soit non tuberculeux, tel que le fera près d'un siècle plus tard Wilhelm Weinberg en Allemagne²¹. Il ne dispose cependant pas de données permettant de vérifier le principe directement lorsqu'il examine la monographie sur la phtisie du docteur Briquet, médecin à l'hôpital Necker, dans laquelle il est rapporté qu'environ 35 % à 38 % des parents de patients tuberculeux sont eux-mêmes tuberculeux. À première vue cela semble une proportion très élevée, suggérant une transmission héréditaire. Mais Louis souscrit à l'argument d'un des rédacteurs des *Archives de médecine* au sujet de la monographie de M. Briquet, qui fait remarquer que, pour estimer si cette proportion est élevée, il faudrait savoir quelle serait la proportion attendue de parents tuberculeux en l'absence d'influence de l'hérédité :

Si la mortalité phtisique, à l'hôpital Necker, dont M. Briquet est médecin, a été, dans l'espace de trois années, de 11/37, ou un peu moins du tiers ; et si ce rapport était l'expression de la loi générale de cette mortalité ; il signifierait que les 11/37 de la population de Paris meurent phtisiques, et que par conséquent, toutes les fois qu'on voudra étudier l'hérédité dans une maladie, on devra trouver des parents tuberculeux onze fois sur trente-sept ; en sorte que si cette même proportion persistait pour les parents des tuberculeux, c'est que l'influence de l'hérédité serait nulle (*Archives générales de médecine*, 3^e série, t. xv, p. 216). Évidemment aussi, d'après cela, les faits recueillis par M. Briquet ne prouvent pas tout ce qu'ils paraissent prouver au premier abord²².

Le raisonnement est le suivant. La mortalité hospitalière par phtisie à l'hôpital Necker de Paris a représenté, sur trois ans, les 11/37 de la mortalité totale, soit un peu moins du tiers. Considérons que ce rapport indique la mortalité proportionnelle de la tuberculose dans la population générale de Paris. Si l'on trouve la même proportion de tuberculeux chez les parents de patients tuberculeux que dans la population générale de Paris, on peut exclure une forte influence héréditaire dans l'étiologie de la maladie. En l'absence d'influence

20. Louis, *Recherches anatomico-pathologiques sur la phtisie*, op. cit., p. 582.

21. A. Morabia & R. Guthold, "Wilhelm Weinberg's 1913 Large Retrospective Cohort Study : a Rediscovery", *American Journal of Epidemiology*, 165, 2007, p. 727-733 @.

22. Louis, *Recherches anatomico-pathologiques sur la phtisie*, op. cit., p. 583.

de l'hérédité, on s'attendrait à ce que 30 % des parents de tuberculeux soient tuberculeux eux aussi. Cette proportion est un peu plus faible que celle rapportée par Briquet. Mais Louis pense que les données de Briquet doivent être inexactes. Il le soupçonne d'avoir considéré comme positives des réponses peu fiables, car écrit Louis, il y a *trop peu* de sujets dans la série de Briquet qui n'ont pas pu donner des renseignements dignes de confiance sur la santé de leurs père et mère.

3] L'intégration de l'épidémiologie à la médecine

Ce sont donc les principes du raisonnement épidémiologique qui guident Louis : pensée populationnelle et comparaison de groupes. La technique analytique utilisée, en revanche, dépend entièrement du contexte et des observations disponibles : comparaison de deux groupes de patients selon le moment de la saignée pour la pneumonie, comparaison des cas observés aux cas attendus pour la tuberculose.

Pendant les cent-soixante-dix ans qui séparent les travaux de Louis de l'EBM, l'épidémiologie s'est progressivement rapprochée de la médecine. Mon but ici n'est pas de décrire toutes les étapes de la convergence progressive de la médecine et de l'épidémiologie, mais simplement de montrer que cette convergence s'est accélérée dans les années 1960 et 1970 et d'en identifier les raisons.

Après la Deuxième Guerre mondiale, un grand nombre de tests diagnostics et de traitements médicamenteux furent introduits dans la pratique médicale sans avoir été formellement évalués. Ils entraînèrent une « épidémie » d'effets indésirables que Robert Moser appela les « maladies du progrès médical²³ ». Peu de temps après, les États-Unis adoptèrent la loi fédérale sur l'alimentation, les médicaments et les produits cosmétiques de 1962 (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*). Dans son livre intitulé *Clinical Judgment*²⁴, Alvan Feinstein notait que l'absence de procédure de contrôle lors de l'adoption par les hôpitaux et les médecins de nouveaux procédés diagnostiques et thérapeutiques était à l'origine d'aberrations médicales telles que les hystérectomies pour soigner les maux de tête, les extractions dentaires totales pour prévenir la fièvre rhu-

23. R.H. Moser, *Diseases of Medical Progress. A Survey of Diseases and Syndromes Unintentionally Induced as the Result of Properly Indicated, Widely-Accepted Therapeutic Procedures*, Springfield (Il.), Ch. C. Thomas, 1959.

24. A.R. Feinstein, *Clinical Judgment*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1967.

matismale, les transfusions de sang non compatible, les cancers de la peau consécutifs à la radiothérapie pour l'acné, et le traitement à la thalidomide, un somnifère, à l'origine de malformations congénitales.

La société avait également des raisons économiques de se préoccuper de l'évaluation des nouvelles procédures médicales. La fin de l'expansion économique de l'après-guerre, vers 1975, avait mis en évidence le caractère limité des ressources qui pouvaient être consacrées à la santé. La publication de *Efficacy and Effectiveness* (1972) de Archie Cochrane résultait de cette préoccupation de l'époque, mais la liait également à un principe d'équité : en concentrant les ressources sur les procédures qui « marchent », qui sont efficaces, on rend l'accès à celles-ci plus équitable, plus universel²⁵. Que l'intégration de l'épidémiologie à la médecine puisse servir des idéaux de justice sociale n'était pas sans importance aux yeux d'une nouvelle génération de médecins empreints des idéaux égalitaires des années 1960.

Enfin, dans un contexte d'évolution rapide des technologies médicales et, chose extrêmement nouvelle caractérisant la deuxième moitié du xx^e siècle, de prolifération des médicaments et des technologies diagnostiques à disposition du clinicien, le jugement clinique devait évoluer. Imaginons le cas d'un clinicien qui, à la fin des années 1960, est confronté à un patient chez qui il suspecte une embolie pulmonaire. Le clinicien saisit la nouvelle possibilité de faire une angiographie chez son patient, sans se douter qu'il s'agit d'un examen invasif et potentiellement mortel. Malheureusement, le patient meurt pendant l'examen. Tirant la leçon de cette expérience, le clinicien décide d'anticoaguler immédiatement le prochain patient du même type se présentant avec une suspicion d'embolie pulmonaire, sans faire d'angiographie cette fois. Les anticoagulants doivent être prescrits pendant plusieurs semaines. Malheureusement, le patient a un accident de voiture et meurt d'hémorragie. Une fois de plus, tirant leçon de cette expérience, le clinicien décide que le prochain patient comparable ayant une suspicion d'embolie pulmonaire n'aura ni anticoagulant ni angiographie. Il s'agit également d'une décision risquée étant donné qu'une embolie pulmonaire non traitée s'accompagne d'un risque de décès de 30 %. Or les risques associés à l'angiographie, à l'anticoagulation ou à l'absence de traitement sont mesurables dans des populations de patients. Ces mesures permettent de prédire les conséquences d'une décision médicale en termes de probabilité.

25. Traduit en français, *Inflation médicale. Réflexion sur l'efficacité de la médecine*, Paris, Editions Galilée, 1977.

Certes, ils ne permettent aucune prédiction au niveau du patient individuel, mais offrent un support à la réflexion qui peut aider la décision médicale dans des situations complexes. C'est dans ce contexte qu'une petite fraction de cliniciens commença à s'intéresser à des approches probabilistes permettant de donner une base scientifique et reproductible à la décision médicale.

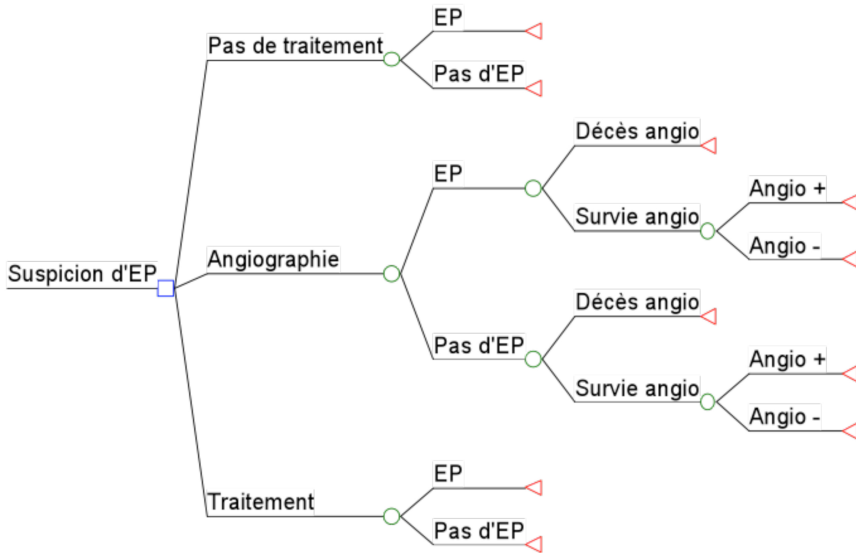
4] L'analyse décisionnelle

Dans mon expérience d'épidémiologiste clinique, l'analyse décisionnelle fut la première théorie, ayant trouvée une certaine audience auprès des cliniciens, qui intégrait concepts épidémiologiques et démarche clinique. Elle apparaissait comme une solution aux dilemmes cliniques, tels que celui de la prise en charge de l'embolie pulmonaire, que l'expérience clinique ne permettait pas de trancher spontanément. Elle permettait d'allier jugement clinique, probabilités et stratégie de décision médicale en intégrant de façon explicite les observations décrites dans la littérature médicale. Pour créer et analyser un arbre décisionnel, il faut tirer de la littérature les données probantes sur la capacité du test à séparer les malades (sensibilité) des non-malades (spécificité), les effets secondaires des tests, l'histoire naturelle de la maladie étudiée, les effets secondaires des traitements. Il faut pondérer les issues possibles. La **figure 4** (arbre d'analyse décisionnel pour la prise en charge de l'embolie pulmonaire, page suivante) montre un arbre décisionnel correspondant à l'exemple de la prise en charge de l'embolie pulmonaire (EP).

Dans un tel arbre de décision, les nœuds de décision sont indiqués par des carrés et les conséquences possibles d'une décision sont indiquées par des nœuds de chance ronds. Les trois décisions retenues dans cet exemple (qui correspondent aux trois attitudes du médecin des années 1960 décrites plus haut) sont : « ne pas traiter », « traiter sans angiographie » ou « faire une angiographie ». Les trois décisions et leurs implications peuvent être regroupées en un seul arbre.

Vers le milieu des années 1970, l'analyse décisionnelle commença à être pratiquée par un petit groupe de chercheurs cliniciens. Leurs travaux furent publiés dans les journaux lus par les cliniciens tels que les *Annals of Internal Medicine*, le *New England Journal of Medicine* et le *Journal of the American Medical Association (JAMA)*²⁶.

26. S.G. Pauker, "Coronary Artery Surgery : the Use of Decision Analysis", *Annals of Internal Medicine*, 85, 1976, p. 8-18 @ ; M.C. Weinstein & W.B. Stason, "Foundations



L'analyse décisionnelle a contribué à familiariser une génération de jeunes médecins avec des concepts difficiles tels que ceux de sensibilité, de spécificité et de valeur prédictive. Au milieu des années 1980, ces concepts avaient été compris et intégrés dans la pratique médicale par de nombreux médecins. L'analyse décisionnelle n'est peut-être pas devenue l'instrument quotidien aidant à la décision médicale au lit du malade qu'elle promettait de devenir, mais elle aura certainement contribué à familiariser des cliniciens avec la pensée populationnelle qui est à la base de l'épidémiologie²⁷. Lorsque sont apparus des scores de risque, en particulier cardiovasculaires, issus d'études de cohorte comme la *Framingham Heart Study* ou le *Multiple Risk Factor Intervention Trial*, ils ont été rapidement intégrés dans la prise en charge thérapeutique²⁸.

of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices”, *New England Journal of Medicine*, 296, 1977, p. 716-721 @ ; B.J. McNeil, E. Keller & S.J. Adelstein, “Primer on Certain Elements of Medical Decision Making”, *New England Journal of Medicine*, 293, 1975, p. 211-215 @ ; J.C. Sisson, E.B. Schoomaker & J.C. Ross, “Clinical Decision Analysis. The Hazard of Using Additional Data”, *Journal of the American Medical Association*, 236, 1976, p. 1259-1263 @.

27. A. Morabia, M. Steinig-Stamm, P.F. Unger, D. Slosman, P.A. Schneider, A. Perrier & A.F. Junod, “Applicability of Decision Analysis to Everyday Clinical Practice : a Controlled Feasibility Trial”, *Journal of General Internal Medicine*, 9, 1994, p. 496-502 @.

28. P.W. Wilson, W.P. Castelli & W.B. Kannel, “Coronary Risk Prediction in Adults (the Framingham Heart Study)”, *American Journal of Cardiology*, 59, 1987, 91G-94G.

L'analyse décisionnelle a le défaut de ne pas être très pratique. C'est un exercice intellectuel formidable, mais, pour le clinicien, le temps de latence entre la question et la réponse est trop long. La démarche n'est pas très intuitive pour le clinicien. Mais elle a constitué la couche de fond culturelle sur laquelle va prendre l'EBM.

5] La médecine fondée sur les preuves

Lorsque *JAMA* publia la première série d'articles du groupe de travail sur la médecine fondée sur les preuves en 1993, la convergence de l'épidémiologie et de la médecine avait déjà beaucoup progressé²⁹. Une frange croissante de cliniciens était prête à reconnaître que de nombreuses conclusions auxquelles ils arrivaient sur la base de leur expérience clinique et de l'observation quotidienne de patients ne leur fournissaient qu'une vision partielle des problèmes cliniques.

Voici comment les fondateurs de l'EBM définissent celle-ci :

La médecine fondée sur les preuves consiste en l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles dans les prises de décision relatives aux soins à donner aux patients individuels. Pratiquer la médecine fondée sur les preuves signifie intégrer l'expertise clinique individuelle avec les meilleures données cliniques issues de la recherche disponibles³⁰.

Le grand succès de l'EBM est d'avoir accéléré l'intégration des méthodes et concepts épidémiologiques à la médecine clinique. Elle a stimulé la curiosité de cliniciens pour des nouveaux aspects de l'épidémiologie, tels que les plans d'études (étude de cohorte ou cas-témoins, essai clinique randomisé), les mesures d'effet de traitement (les ratios et différences de risque, *odds* ou taux, le nombre de personnes à traiter) et les analyses de sous-groupes (interactions). Ces concepts classiques en épidémiologie ont souvent été reformulés (la réduction de risque relative ou absolue, par exemple) ou présentés d'une façon qui avait plus de sens pour les cliniciens. Prenez un concept tel que le nombre de personnes à traiter (*number needed to treat*, NNT) décrit par Rose dès 1981³¹. Il

29. A.D. Oxman, D.L. Sackett & G.H. Guyatt, "Users' Guides to the Medical Literature. I. How to Get Started. The Evidence-Based Medicine Working Group", *Journal of the American Medical Association*, 270, 1993, p. 2093-2095 @.

30. D.L. Sackett, W.M. Rosenberg, J.A. Gray, R.B. Haynes & W.S. Richardson, "Evidence-Based Medicine : What It Is and What It Isn't", *British Medical Journal*, 312, 1996, p. 71-72 @ (la citation est extraite de la page 71).

31. G. Rose, "Strategy of Prevention : Lessons from Cardiovascular Disease", *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 282, 1981, p. 1847-1851 @.

s'agit simplement de l'inverse de la différence de risque, mais son interprétation est beaucoup plus intuitive pour un clinicien³². Une différence de risque de 5 % par an est beaucoup moins parlante qu'une notion équivalente de (100 : 5 =) 20 patients à traiter pour éviter un cas additionnel de la maladie par an.

Tout comme l'analyse décisionnelle, l'EBM a trouvé un large écho dans les principales revues de médecine, telles que le *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, le *Lancet*, le *British Medical Journal* et les *Annals of Internal Medicine*. En quelques années, la référence à des concepts épidémiologiques auxquels les médecins semblaient jusque-là réfractaires a fleuri dans le jargon médical, les cours, les séminaires et la pratique. Il est évident que ceci n'a pu se produire que parce que les médecins passaient beaucoup plus de temps à lire, à apprendre et à se former en épidémiologie.

6] Techniques et principes

En principe, l'EBM considère toute technique de recherche comme potentiellement génératrice de preuves, qu'elles proviennent d'essais cliniques randomisés ou d'études d'observations :

La médecine fondée sur les preuves ne se réduit pas aux essais randomisés et aux méta-analyses. Elle inclut la recherche des meilleures données à l'aide desquelles répondre à nos questions cliniques. Pour établir la précision d'un test diagnostic, nous avons besoin de trouver des études transversales portant sur des patients dont on peut soupçonner d'un point de vue clinique qu'ils sont touchés par la maladie à diagnostiquer, et non d'un essai randomisé. Pour une question portant sur un pronostic, nous avons besoin d'études de suivi bien conduites, portant sur des patients pris en charge de manière uniforme et assez tôt dans le cours clinique de leur maladie. Parfois, les données dont nous avons besoin viendront de sciences fondamentales telles que la génétique ou l'immunologie³³.

L'EBM établit toutefois que, pour *l'évaluation des traitements*, les essais cliniques randomisés représentent l'étalon-or :

C'est lorsque l'on se pose des questions à propos de thérapies que nous devrions essayer d'éviter les approches non expérimentales, dans la mesure où celles-ci

32. A. Laupacis, D.L. Sackett & R.S. Roberts, "An Assessment of Clinically Useful Measures of the Consequences of Treatment", *New England Journal of Medicine*, 318, 1988, p. 1728-1733 @.

33. D.L. Sackett, W.M. Rosenberg, J.A. Gray, R.B. Haynes, W. S. Richardson, "Evidence-Based Medicine : What It Is and What It Isn't", *art. cit.*, p. 72

conduisent régulièrement à des conclusions faussement positives en matière d'efficacité. Parce qu'il est beaucoup plus probable que l'essai randomisé, et plus particulièrement la recension systématique de plusieurs essais randomisés, nous informe et qu'il est beaucoup moins probable qu'il nous égare, qu'il est devenu « l'étalon-or » pour juger si un traitement fait plus de bien que de mal. Pourtant, certaines questions thérapeutiques ne nécessitent pas d'essais randomisés (par exemple les interventions réussies dans le cas de maladies autrement mortelles) ou ne peuvent attendre que des essais soient réalisés. Et si aucun essai randomisé n'a été réalisé pour le problème qui concerne notre patient, nous devons remonter la piste jusqu'aux meilleures données disponibles et travailler à partir de ces dernières³⁴.

L'idée est difficilement contestable : si l'on peut évaluer l'efficacité d'un traitement dans la population cible par un essai randomisé, c'est l'approche de choix. Le problème est que les principes de l'EBM concernant l'évaluation des traitements ont acquis une interprétation vulgaire très différente de l'intention de ces concepteurs. L'échelle de la qualité des preuves concernant l'efficacité des traitements est devenue une échelle générale de validité des techniques de recherche plaçant les essais randomisés en tête, les études d'observation au milieu et les séries de cas ou l'expérience clinique en queue de liste. Dans cette vision des choses, ce sont les techniques (l'essai clinique randomisé) qui sont garantes de la validité des résultats, indépendamment de la question posée ou du contexte dans lequel on est amené à répondre à la question. Or il est naïf de penser que certains plans d'études sont invariablement porteurs de vérité. Les plans d'études sont des outils et, utilisés à bon escient, ils peuvent permettre de tester des hypothèses qui, elles, reposent sur la biologie, la clinique et l'épidémiologie. De plus, les contingences de la recherche font que la pratique des essais cliniques s'écarte passablement du modèle théorique et de l'idée platonicienne que le clinicien s'en fait souvent.

En théorie, un essai clinique randomisé offre des conditions idéales pour évaluer l'effet d'un traitement (ou de toute autre intervention potentiellement bénéfique) en garantissant la comparabilité des groupes et la prescription indépendante du pronostic individuel (*concealment*). Toutefois, l'essai clinique ne diffère substantiellement de l'étude d'observation que dans la mesure où il est conduit correctement, qu'un nombre suffisant de personnes est randomisé, que la randomisation est maintenue durant toute la durée de suivi, et que les

34. *Ibid.*, p. 72

sujets ne devinent pas en cours de suivi s'ils reçoivent le nouveau traitement actif ou son contrôle.

Plus l'on s'écarte des principes expérimentaux de l'essai clinique, moins les groupes sont comparables, et plus la distinction entre étude de cohorte et essai clinique randomisé s'estompe. Prenons l'exemple récent d'un essai clinique dont les résultats ont fortement influencé la pratique médicale. Dans l'essai clinique de la *Women's Health Initiative*, 16 608 femmes ménopausées ont été randomisées dans quarante centres états-uniens entre 1993 et 1998, avec succès. Du point de vue des prémisses, l'essai de la *WHI* est une réussite, mais il a aussi des points négatifs à son passif. La proportion de femmes ayant arrêté le traitement attribué par randomisation en cours de route (*drop out*) est de 42 % dans le groupe recevant le traitement de substitution hormonale (TSH) et 38 % dans le groupe placebo. La nature du traitement a été révélée aux médecins traitants de 3 444 femmes (40,5 %) dans le groupe TSH contre seulement 548 (6,8 %) dans le groupe placebo (cette levée du double aveugle a été principalement motivée par des saignements vaginaux persistants, qui sont pour la participante un indice qu'elle reçoit des hormones et non une substance inactive). Le taux de *drop in*, c'est-à-dire de femmes à qui le médecin traitant a prescrit des hormones, est de 6,2 % dans le groupe TSH contre 10,7 % des femmes sous placebo³⁵. Avec de tels écarts aux principes, on ne peut exclure la possibilité que les bénéfices de la randomisation aient été en partie perdus au cours des cinq années de suivi, suffisamment pour en biaiser les résultats. Il existe en outre des questions importantes de santé publique, qui ont été évaluées par de nombreux essais cliniques, dont les résultats positifs n'ont pas pour autant mis fin aux polémiques. L'évaluation du dépistage du cancer du sein par mammographie en est un exemple³⁶.

Une conception superficielle de l'EBM peut donc porter des médecins à croire que les essais cliniques et les méta-analyses combinant les résultats de nombreux essais sont systématiquement supérieurs aux résultats d'études d'observation. Nous assistons à une espèce de coup d'État culturel par lequel une technique, l'essai clinique randomisé, se substitue à la pensée critique du clinicien. Or, il ne devrait pas en être ainsi. La pensée populationnelle et

35. S. Shapiro, "Risks of Estrogen Plus Progestin Therapy : a Sensitivity Analysis of Findings in the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial", *Climacteric*, 6, 2003, p. 302-310 @.

36. A. Morabia & F.F. Zhang, "The History of Medical Screening", *Postgraduate Medical Journal*, 80, 2004, p. 463-469 @.

la comparaison des groupes sont là pour enrichir l'expérience clinique, pas pour s'y substituer.

7] L'après-EBM

La convergence de l'épidémiologie et de la clinique est un processus progressif, qui a son mouvement lent, comme aurait pu dire Fernand Braudel. Il me semble cependant que le produit de cette convergence s'est manifesté par des sauts qualitatifs en termes d'intérêts, de temps et d'énergie dépensée pour acquérir les concepts et les intégrer à la clinique. Il est donc probable que les étapes à venir se manifesteront de la même façon, par « sauts quantiques ».

Les domaines de progression potentielle sont :

1. Développer la pensée populationnelle en tant que compétence spécifique du clinicien. La pensée populationnelle est une façon de concevoir les phénomènes de santé qui est basée sur le groupe de personnes, la population. Elle part de l'idée que l'on peut décrire et prédire avec une relative certitude la survenue des phénomènes de santé au niveau d'une population. Chaque population a son individualité, sa personnalité. Elle n'est pas seulement la somme des individus qui la composent. Les éléments d'une population ne sont pas des électrons libres ou des monades. Ils appartiennent à une communauté qui contribue à forger leur comportement. Il y a des sociétés plus tolérantes que d'autres envers l'obésité, la consommation d'alcool, de tabac, etc. Il y a des sociétés plus actives et d'autres plus sédentaires. Par exemple, les personnes vivant au sein de populations où la consommation de tabac est plus fréquente sont moins motivées à arrêter de fumer, essayent moins souvent d'arrêter et consomment plus de cigarettes que celles vivant au sein de populations qui fument moins³⁷. Le fait que les individus d'une même population s'influencent et se ressemblent est bien établi, même si les mécanismes de ce phénomène ne sont pas vraiment élucidés. Cette dimension populationnelle peut considérablement enrichir le raisonnement clinique.

2. Valoriser les études épidémiologiques d'observation. Les potentialités de l'épidémiologie sont encore loin d'avoir été épuisées par la recherche clinique, en particulier dans le domaine des études d'observations telles que les études de cohorte et études cas-témoins, dans lesquelles l'exposition au facteur étu-

37. J.F. Etter, "Associations Between Smoking Prevalence, Stages of Change, Cigarette Consumption, and Quit Attempts Across the United States", *Preventive Medicine*, 38, 2004, p. 369-373 @.

dié n'est pas attribuée par l'expérimentateur, mais simplement observé, sans intervention. Les études d'observations constituant la plus grande richesse méthodologique et conceptuelle de l'épidémiologie, il est fort probable que la prochaine étape d'intégration de l'épidémiologie à la médecine se caractérisera par une réévaluation des études d'observations.

[7.1] **Polémiques vieillottes**

D'ici quelques années, de nombreuses controverses actuelles opposant études observationnelles et expérimentales seront dépassées³⁸. Elles seront considérées comme des exemples de rigidité intellectuelle vieillotte. La complexité des phénomènes étudiés par la recherche clinique est telle qu'il serait naïf de penser qu'un seul plan d'étude, l'essai clinique randomisé, est dans tous les cas l'étalon-or. Il est crucial pour les cliniciens de pouvoir intégrer des données probantes d'origines différentes. Les études observationnelles sont indispensables pour étudier les effets délétères de facteurs de risque et ont produit des résultats importants en ce qui concerne les effets secondaires des traitements³⁹. Elles peuvent être plus appropriées que des essais cliniques pour évaluer certaines formes de dépistage⁴⁰.

[7.2] **L'AMBRE**

Il y a toujours eu un courant de pensée en épidémiologie qui a insisté sur la prééminence du jugement scientifique sur les techniques analytiques. Jerome Cornfield, un des épidémiologistes les plus créatifs sur le plan méthodologique du siècle dernier, n'écrivait-il pas qu'il faut privilégier le « jugement scientifique raisonnable » au détriment de « la validité singulière d'une procédure particulière⁴¹ ».

38. J. Concato, N. Shah & R.I. Horwitz, "Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs", *New England Journal of Medicine*, 342, 2000, p. 1887-1892 @ ; S.J. Pocock & D.R. Elbourne, "Randomized Trials or Observational Tribulations", *New England Journal of Medicine*, 342, 2000, p. 1907-1909 @ ; K. Benson & A.J. Hartz, "A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials", *New England Journal of Medicine*, 342, 2000, p. 1878-1886 @.

39. S. Piantadosi, "Larger lessons from the Women's Health Initiative", *Epidemiology*, 14, 2003, p. 6-7 @.

40. O.S. Miettinen, "Screening for Lung Cancer : Do We Need Randomized Trials ?", *Cancer*, 89, 2000, p. 2449-2452 @.

41. J. Cornfield, "Recent Methodological Contributions to Clinical Trials", *American*

Les techniques servent la pensée scientifique et non le contraire. Une technique peut être optimale dans un contexte et tout à fait inadéquate dans un autre. L'essai clinique randomisé peut être le plan d'étude optimal pour tester l'efficacité de certains médicaments dans un certain contexte, mais pas de tous les médicaments dans tous les contextes.

Étant donné que la convergence progressive de l'épidémiologie et de la médecine a été marquée par une série d'acronymes (*Clinical Decision Analysis* [CDA], EBM), l'EBM pourrait donc bien être conduite à céder le pas à l'AMBRE (acronyme anglais pour *Appropriate Method Based Research and Evaluation*)⁴². L'AMBRE, ou en français, la « recherche et l'évaluation fondées sur des méthodes appropriées », pourrait peut-être caractériser cette nouvelle période de convergence de l'épidémiologie et de la médecine.

La pensée médicale sera revenue à ce qui était sa quête primordiale, l'établissement des principes d'une pratique scientifique et reproductible, tels que les énonçait Louis, mais enrichie cette fois d'un riche corpus méthodologique et conceptuel.

Journal of Epidemiology, 104, 1976, p. 408-421 @ (la citation est extraite de la page 408).

42. A. Morabia & M.C. Costanza, "Everybody's Talkin' 'Bout a New Way of Reportin' Observational Studies", *Preventive Medicine*, 45, 2007, p. 245-246.

CHAPITRE 4 Alain Leplège

Mathématisation de l'incertitude en médecine.

Aspects épistémologiques et métaéthiques

La médecine factuelle, ou encore médecine basée sur les preuves, est définie par Bruno Trumbic de la façon suivante : « l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient¹ ». François

Fourrier, qui rapporte cette citation de Trumbic, remarque que la médecine factuelle correspond à « l'entrée dans un nouveau mode de pensée rationnelle, la disparition d'un certain romantisme médical, le passage de l'art subjectif au jugement mathématique. C'est une méthodologie qui gouverne une éthique, toutes deux indissociables des caractéristiques du monde moderne, intégrées aux réseaux informatiques et liées aux sciences exactes² ».

L'objectif de ce chapitre est de contribuer à clarifier la nature de l'éthique qui, selon les termes de cet auteur, est gouvernée par la méthodologie promue par la médecine scientifique. Il comporte cinq parties. Tout d'abord, j'esquisse une phénoménologie de l'incertitude en médecine en notant la multiplicité de ses sources. Puis je montre comment la mathématisation de l'incertitude et l'utilisation des méthodes statistiques permettant d'analyser ces données s'inscrivent dans le cadre d'une conception décisionnelle de la production de connaissances. Dans une troisième partie, je décris comment l'analyse contemporaine de la décision en situation d'incertitude distingue l'évaluation sub-

1. B. Trumbic, "Evidence-Based Medicine", *EBM Journal*, 13, 1988, p. 1, cité par F. Fourrier, "Evidence-Based Medicine", in D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, p. 462.

2. F. Fourrier, "Evidence-Based Medicine", *op. cit.*, p. 463.

jective de la probabilité des conséquences des actions et l'évaluation de leur valeur. Je présente ensuite la façon dont probabilités et valeurs sont identifiées dans le cadre de la mesure de l'utilité des conséquences des décisions élaborée par von Neumann et Morgenstern. Enfin, je m'interroge sur la façon dont le caractère normatif de la théorie statistique de la décision rationnelle intervient dans les réflexions contemporaines sur l'éthique médicale.

1] Connaissance médicale et incertitude

L'incertitude médicale est souvent méconnue, car médecins comme patients la redoutent et lui préfèrent souvent des affirmations non prouvées mais rassurantes, ou des arguments d'autorité. Or, l'incertitude est une caractéristique fondamentale et permanente de la connaissance médicale et donc du contexte dans lequel sont prises les multiples décisions qui concernent le diagnostic, les soins individuels ainsi que l'élaboration des politiques de santé publique. Les sources de cette incertitude sont multiples : la liberté inhérente au sujet malade, la variabilité naturelle, les erreurs de mesures ou de raisonnement et enfin le caractère inévitablement incertain des inférences inductives. Examinons tour à tour chacune de ces sources d'incertitude médicale.

Tout d'abord, l'objet de la connaissance médicale peut à l'occasion être le sujet malade pris dans son ensemble. La médecine, qui s'apparente alors aux sciences sociales, rencontre une difficulté bien connue de ces disciplines : l'objet de la médecine est aussi un sujet qui dispose d'une liberté, ce qui implique que son comportement, ses attitudes ne sont pas complètement déterminés. En d'autres termes, l'objet de la médecine est, partiellement du moins, imprévisible.

Ensuite, la variabilité est une caractéristique fondamentale des phénomènes biologiques. Les objets des connaissances dans les sciences biologiques et médicales (la taille, le poids, la température, etc.) sont donc, au sens propre, des variables (souvent de distribution normale).

Par ailleurs, la médecine scientifique place au sommet de la hiérarchie des niveaux de preuve les essais contrôlés. Ce qui est valorisé, à juste titre, ce sont donc les résultats de l'application de la méthode expérimentale, qu'elle soit hypothético-déductive ou nomologico-déductive, aux problèmes posés par la variabilité des objets de connaissance des sciences biologiques et médicales (d'où l'importance de la *randomisation*). On ne le souligne pas assez, ces résultats sont aussi les résultats de mesures. Ce qui explique que la réflexion sur la mesure soit indissociablement liée à la réflexion sur la méthode expérimentale.

En effet, la validité des résultats obtenus par la méthode expérimentale, qui rattache des lois de la nature identifiées par induction à un système déductif représenté par un modèle mathématique, dépend de la précision des mesures réalisées. Le progrès des sciences naturelles (i.e. la physique) dépend de celui des mesures, lorsqu'il s'agit de vérifier des hypothèses. Autrement dit, « la mesure assume dans la science le double rôle fondamental d'outil de mathématisation et de pierre de touche expérimentale³ ». L'hypothèse est ici que la mesure joue également un rôle fondamental dans les sciences sociales en général, et dans les sciences biologiques et médicales qui se trouvent à l'interface des sciences naturelles et des sciences sociales expérimentales⁴. Inévitablement, les mesures et les connaissances qu'elles soutiennent sont alors entachées d'erreurs.

Quant à notre capacité cognitive ou computationnelle, elle n'est pas infinie. Les limites de notre rationalité impliquent que ceux qui analysent l'ensemble de ces informations et prennent des décisions font souvent des erreurs de raisonnement ou s'appuient sur des modules cognitifs simples (des heuristiques) qui conduisent parfois à des conclusions inexactes⁵. Ce qui revient à dire que la crédibilité des différents raisonnements sur lesquels reposent les décisions qui intéressent le patient ou la santé publique n'est pas assurée. Leur vérité ou leur justesse n'est le plus souvent que probable.

Enfin, l'incertitude est en quelque sorte redoublée en raison des conditions logiques de la production des connaissances. Rappelons que les sciences expérimentales sont des sciences inductives. Par induction, on entend le raisonnement grâce auquel on passe de l'observé à l'inobservé, du passé au futur, des faits à la loi, des données à l'hypothèse, d'un échantillon à la population, etc. L'intérêt de l'induction, comme raisonnement, réside dans sa capacité à augmenter la quantité de nos connaissances ; son danger réside

3. P. Malifaud, « Mesure », *Encyclopaedia Universalis*, 2001, CD rom version 6.

4. A. Leplège, "Editorial. Epistemology of Measurement in the Social Sciences : Historical and Contemporary Perspectives", *Social Science Information*, 42(4), 2003, p. 451-462 @ ; A. Leplège, "Measuring Qualities : How to Quantify Health, Pain, Well-being, etc.", *Proceedings of the 12th International Congress of Logic, Methodology and Philosophy of Science, Oviedo, 07-13 Aug 2003*, Oxford, Elsevier, 2005.

5. H. Simon, *Reason in Human Affairs*, Stanford University Press, 1983 ; J.-B. Paolaggi & J. Coste, *Le Raisonnement médical, de la science à la pratique clinique*, Éditions ESTEM, 2001 ; A. Tversky & D. Kahneman, "Judgment Under Uncertainty : Heuristics and Biases", *Science*, 185, 1974, p. 1124-1131 @.

dans cette capacité même, car il y a dans l'induction un risque logique que l'on ne court pas quand on raisonne par déduction. Alors que, dans le cas de la déduction, la valeur de vérité des conclusions est strictement déterminée par la valeur de vérité des prémisses, dans le cas de l'induction, la valeur de vérité des conclusions, si les prémisses sont vraies, n'est que probable.

Au total, cet ensemble de causes naturelles, épistémiques, cognitives et logiques place l'incertitude au centre de l'expérience médicale et confère ainsi aux statistiques et aux probabilités une place centrale comme mode de représentation des connaissances médicales :

Il y a des raisons de penser que la « logique » du raisonnement clinique ou expérimental est en un sens « profond » une logique probabiliste et que sa formalisation exacte exige les pleines ressources de la théorie mathématique des probabilités⁶.

2] Inférence statistique et décision

Le principal problème posé par la production de connaissances utiles grâce aux méthodes d'analyses statistiques et au calcul des probabilités a, me semble-t-il, été formulé par Jean Largeault quand il cherchait à répondre à la question suivante : « La théorie de l'inférence statistique est-elle une théorie de l'induction ?⁷ » Selon Jean Largeault, en systématisant certains procédés inductifs, l'analyse statistique aurait réformé la manière de concevoir l'induction des classiques. Il avançait trois arguments :

1/ « l'induction statistique » n'a pas grand-chose de commun avec une généralisation, elle ne repose pas sur les mêmes raisons que celle de « tous les cygnes observés sont blancs » à « tous les cygnes sont blancs » ;

2/ analysée d'après le schéma de Bayes (une méthode permettant de calculer la probabilité d'un événement unique ; voir *infra*), l'induction échappe à la répétition pour devenir un processus d'apprentissage, c'est-à-dire d'innovation ;

3/ la théorie des tests et de l'estimation de Neyman et Pearson rend compte de l'induction, mais la conçoit comme une procédure cognitive d'adaptation

6. A. Fagot, « Analyse d'une procédure bayésienne – essai sur la “logique” du raisonnement médical », in A. Fagot (dir.), *Médecine et probabilités, Actes de la journée d'études du 15 novembre 1979*, Paris, Didier-Érudition, 1982, p. 152.

7. J. Largeault, *Hasards, probabilités, induction*, Toulouse, Publications de l'Université Toulouse le Mirail, 1979.

à des quantités limitées d'information. L'induction devenue statistique s'est donc transformée en un comportement par lequel un décideur s'adapte à une situation caractérisée par des informations partielles.

Cette évolution apparaît dès 1938, quand Jerzy Neyman proposa d'utiliser l'expression de « comportement inductif » pour faire référence aux règles, plus ou moins générales, que nous suivons pour ajuster nos actions aux résultats d'observations limitées⁸. Elle apparaît également dans un autre article, quand Neyman se demande si le calcul des probabilités et la statistique mathématique forment la base d'un procédé mental qu'on peut appeler un « raisonnement inductif », ou s'il est préférable de n'employer le terme de raisonnement que pour le procédé qui conduit à un savoir certain : la déduction⁹. Selon Neyman, la statistique mathématique a pour but d'étudier les propriétés des règles de comportement inductif qui déterminent nos actions comme autant de fonctions des valeurs observées de variables aléatoires. Il pense que la statistique mathématique est la partie du calcul des probabilités qui se rattache le plus étroitement aux problèmes du comportement inductif. L'intérêt de suivre une règle de comportement inductif, nous dit-il, apparaît quand l'on considère la fréquence avec laquelle on peut atteindre les résultats désirés (dans des cas différents) en la suivant. Alors, la connaissance compte moins pour elle-même que pour nous guider dans nos décisions et adopter un comportement inductif consiste à agir en tirant au mieux parti d'informations incomplètes¹⁰.

Tout cela revient à dire que, dans un contexte d'incertitude, tel que celui de la médecine, l'utilisation des statistiques et des probabilités conduit à une conception comportementale, c'est-à-dire décisionnelle, de la production d'énoncés scientifiques. Nous passons d'un idéal spéculatif de la connaissance pour lequel le sujet connaissant était d'abord pensé comme un observateur, à une conception opérationnelle de la connaissance pour laquelle le sujet connaissant choisit le niveau de savoir qui sert ses intérêts.

8. J. Neyman, « L'estimation statistique traitée comme un problème classique de probabilités », *Actualités scientifiques et industrielles*, 739, 1938, p. 25-57 ; Neymann note qu'une expression alternative pour désigner l'ajustement de nos actions aux valeurs observées des variables aléatoires est celle de « procédé statistique ».

9. J. Neyman, « Raisonnement inductif ou comportement inductif ? Les conceptions modernes de la statistique mathématique », *Proceedings of the International Statistical Conferences*, 1947, vol. III.

10. J. Largeault, *Hasards, probabilités, induction*, op. cit.

3] Analyse de décision et probabilités

Toute décision peut être analysée en distinguant trois ensembles (cf. **tableau 1**, matrice de décision) :

a/ L'ensemble $E = (e^1, e^2, e^3, \dots, e^i \dots e^n)$ des n états du monde (ou de la nature) possibles. Par état du monde, on entend les différentes alternatives situationnelles, par exemple l'ensemble des diagnostics qui sont évoqués pour rendre compte de l'état d'un patient donné. À chacun de ces états est associée la probabilité de sa survenue. La somme de ces probabilités doit être égale à 1, car on suppose que l'énumération est exhaustive¹¹.

b/ L'ensemble $A = (a^1, a^2, \dots, a^j, \dots, a^m)$ des m décisions ou des actes qui sont possibles, par exemple traiter suivant tel ou tel protocole, etc.

c/ L'ensemble $C = (c^{11}, \dots, c^{ij}, \dots, c^{nm})$ des conséquences ou des enjeux des différents actes en fonction des différents états du monde possibles, par exemple guérison, handicap, consolidation, etc. À chaque conséquence est associée une mesure de sa valeur : son « utilité » $[U(c^{ij})]$.

Décisions	États du monde (diagnostics)						Évaluation globale des décision $\sum p^{ij} * U^j$
	E			E ⁱ		E	
A							
A ^j				U ^{c^{ij}}			
A							

Pour estimer la probabilité des principales alternatives, par exemple pour identifier l'attitude thérapeutique qui procure au patient les meilleures chances d'amélioration de son état de santé, la médecine scientifique s'appuie sur les résultats « objectifs » des études épidémiologiques descriptives ou expérimentales. Le principal problème qui se pose a pour origine le fait que l'unité d'intérêt du praticien est un être humain chaque fois singulier, quand celle de l'épidémiologiste est un agrégat d'êtres humains à partir duquel il construit une représentation moyenne. Or, les fréquences mises au jour par l'épidémi-

11. Un état de la nature est une description conjecturale de l'univers à un moment donné. Une telle description est sans limites car l'univers est constitué d'un ensemble indénombrable d'objets. L'ensemble de toutes les descriptions imaginaires de l'univers contient donc une masse considérable d'informations inutiles ; c'est pourquoi en pratique on travaille avec une partition de E.

logiste sont distinctes des probabilités de survenue des différents enjeux pour le patient. Ce problème est appelé « problème des probabilités inverses », en référence à la loi faible des grands nombres de Jacques Bernoulli publiée dans son *Ars Conjectandi* en 1713. La loi faible des grands nombres nous dit que la fréquence moyenne d'apparition d'un résultat dans une répétition d'épreuves tend (ou converge) vers la probabilité d'observer cette apparition dans une épreuve et présuppose cette probabilité connue. Mais la loi ne nous aide pas à déterminer cette probabilité à partir des résultats observés.

Pour comprendre cette difficulté, il suffit de comparer la probabilité (ou plus précisément la crédibilité) conditionnelle de A étant donné B à la probabilité de B étant donné A¹². Pour résoudre le problème convers de celui traité par Jacques Bernoulli, c'est-à-dire pour remonter des observations statistiques aux probabilités sous-jacentes, nous avons besoin d'une règle de raisonnement inductif. Cette règle doit nous permettre de généraliser les résultats de nos observations, c'est-à-dire de déterminer la probabilité des causes (les probabilités sous-jacentes) par les événements (les observations). Le théorème de Bayes (1702-1761) est la première formulation explicite d'une telle règle¹³. Il s'agit d'un théorème élémentaire qui se retrouve dans tous les manuels de calcul des probabilités. Il lie la probabilité de A étant donné B à la probabilité de B étant donné A : si $P(B) > 0$, alors $P(A/B) = P(B/A) \times P(A)/P(B)$ ¹⁴. Quand on connaît la valeur de $P(B/A)$, le théorème peut être utilisé pour connaître $P(A/B)$, mais uniquement si l'on connaît la valeur de $P(A)$ et celle de $P(B)$. La probabilité élémentaire $P(A)$ est appelée la probabilité *a priori*, la probabilité $P(A/B)$, celle que l'on cherche, est appelée la probabilité *a posteriori*. Par exemple, dans le cas de l'estimation de la probabilité d'un diagnostic à partir des résultats d'un test diagnostique (T), les informations dont on dispose sont les proportions de cas où le test est positif (T+) alors que les sujets sont malades (M+) et non malades (M-), ainsi que les proportions de cas où le test est négatif (T-), alors que les sujets sont en bonne santé (M-) et malades (M+). Ces taux permettent

12. L.J. Cohen, *An Introduction to the Philosophy of Induction and Probability*, Clarendon Press, Oxford, 1989, p. 22

13. T. Bayes, "An Essay toward Solving a Problem in the Doctrine of Chance", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 53, 1763, p. 370-418 @, reproduit dans *Biometrika*, 45, 1958, p. 293-315.

14. Il s'agit d'une version simplifiée du théorème : cf. G.R. Iversen, *Bayesian Statistical Inference, Series : Quantitative Applications in the Social Sciences*, A Sage University Paper N° 43, Beverly Hills, Sage, 1984 @.

d'estimer la sensibilité du test, c'est-à-dire la probabilité conditionnelle que le test soit positif alors que le sujet est malade ($Se = P(T+/M+)$), et la spécificité du test, c'est-à-dire la probabilité conditionnelle que le test soit négatif alors que le sujet n'est pas malade ($Sp = P(T-/M-)$). À partir de ces indicateurs, on définit le taux de faux positifs ($1-Sp$) et le taux de faux négatifs ($1-Se$). Or, les informations dont on a besoin pour interpréter les résultats (positifs ou négatifs) d'un test administré à un patient donné afin de faire un diagnostic sont la probabilité que le patient soit malade si le test est positif (la valeur prédictive positive du test : VPP) ou en bonne santé si le test est négatif (la valeur prédictive négative du test : VPN). Soit, par exemple, $P(M+/T+)$ la valeur prédictive positive du test. L'application du théorème de Bayes nous permet de passer de $P(T+/M+)$ à $P(M+/T+)$ en faisant intervenir la probabilité *a priori* que le sujet soit malade $P(Ma)$. Dans sa forme simplifiée, la formule, bien connue, est la suivante : $P(M+/T+) = P(Ma) * P(T+/M+) / P(T+)$. Ces applications du théorème de Bayes expliquent le rôle central qu'il joue dans l'analyse des décisions en situation d'incertitude, par exemple en médecine¹⁵. La difficulté de l'approche bayésienne réside dans la clarification conceptuelle de la nature des probabilités *a priori* (encore appelée probabilités initiales). Ne pouvant être déterminées (ou approchées) de façon empirique, les probabilités *a priori* sont fondées sur l'opinion de ceux qui les énoncent¹⁶. C'est pourquoi on les assimile à des probabilités subjectives. La question centrale est alors d'identifier la nature de ce que mesurent les probabilités (préférences, désirs, force des jugements, etc.)¹⁷.

4] Probabilités et valeurs

Le mot « probable » a plusieurs sens, qui correspondent à plusieurs façons d'interpréter les probabilités. Benjamin Matalon fait remarquer que contrairement aux autres sciences, l'axiomatisation des probabilités¹⁸ ne

15. Pour un historique détaillée, voir A. Fagot, « Analyse d'une procédure bayésienne – essai sur la "logique" du raisonnement médical », in A. Fagot (dir.), *Médecine et probabilités, Actes de la journée d'études du 15 novembre 1979, op cit.*, p. 63-79.

16. Un certain nombre de règles ou de procédures ont été avancées pour leur estimation. Un cas particulier est de les identifier aux fréquences observées et, dans le cas de notre exemple médical, une probabilité *a priori* pourra être la prévalence de la maladie.

17. Sur quelques autres questions épistémologiques relatives à la définition des probabilités, cf. T. Martin, « De la diversité des probabilités », in J.-J. Kupiec *et al.*, *Le Hasard au cœur de la cellule*, Paris, Éditions Matériologiques, 2011 @. (Ndé.)

18. Due à A. Kolmogorov, *Grundbegriffe der Wahrscheinlichkeitsrechnung*, Berlin, Julius

s'est pas accompagnée de l'apparition d'un accord sur les fondements des probabilités, même si l'intensité des controverses s'est peu à peu apaisée¹⁹. La raison en est, dit-il, que « les théoriciens admettent, plus ou moins explicitement que le calcul des probabilités formalise quelque chose qui, en un certain sens, "existe" par ailleurs ; les divergences portent sur la nature de ce "quelque chose" qui serait représenté par la probabilité du mathématicien²⁰ ». Pour Jean Largeault, notre interprétation des probabilités dépend de notre réponse à la question de savoir si l'inférence statistique se rapporte à l'action ou au raisonnement, à la décision ou à la preuve : « Mathématiquement celles-ci sont des mesures. Que mesurent-elles dans la réalité ? La probabilité s'interprète-t-elle mieux dans le contexte de l'utile que dans celui du vrai ?²¹ »

Ce sont, me semble-t-il, les travaux de Frank Ramsey et, surtout, ceux de John von Neumann et Oskar Morgenstern qui ont éclairé, dès 1943, la liaison qui existe entre l'utilité et les probabilités²². Ces auteurs ont supposé qu'il existe une fonction de préférence sur un ensemble de choix telle que, si l'on accepte certaines hypothèses, il existe au moins une fonction d'utilité V qui satisfait la condition $V(aF+bG) = aV(F)+bV(G)$, où F et G sont des paris et a et b des nombres positifs tels que $a+b = 1$ ²³. Le pari de référence standard (*Standard Gamble*) de von Neumann et Morgenstern est le modèle qui établit la relation qui existe entre le risque et la valeur d'un enjeu pour un sujet²⁴. Le dispositif empirique (dans le cas d'un exemple médical) consiste à demander au sujet de choisir entre, d'une part, un ticket de loterie promettant la santé parfaite (d'utilité = 1) avec une probabilité p et la mort (d'utilité = 0) avec une probabilité $1-p$, et, d'autre part, un état de santé dont la probabilité est fixée

Springer, 1933 (trad. anglaise, *Foundations of the Theory of Probability*, 2^e éd., New York, Chelsea, 1956 @).

19. B. Matalon, « Épistémologie des probabilités », in J. Piaget (dir.), *Logique et connaissance scientifique*, Paris, Gallimard, Paris. p. 526-553.

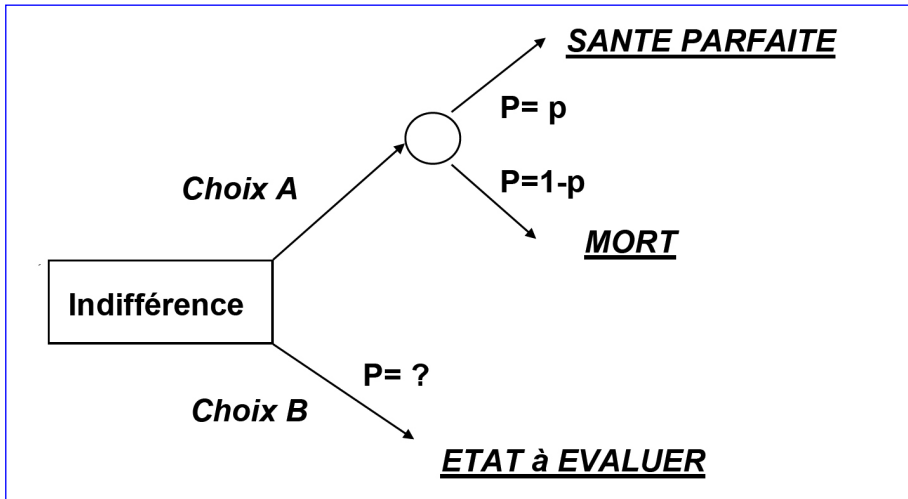
20. *Ibid.*, p. 527.


21. J. Largeault, *Hasards, probabilités, induction, op. cit.*, p. 155.

22. F.P. Ramsey, "Truth and Probability" @, in F.P. Ramsey, *Foundations : Essays in Philosophy, Mathematics and Economics*, édité par D.H. Mellor, Londres, Routledge & Kegan Paul, 1978 ; J. von Neumann & O. Morgenstern, *Theory of Games and Economic Behavior*, New York, John Wiley, 1953 @.

23. L.J. Savage, *The Foundations of Statistics*, 2^e éd. révisée, New York, Dover publications, 1972.

24. J. von Neumann & O. Morgenstern, *Theory of Games and Economic Behavior, op. cit.* @



à 1 (état certain), mais dont l'utilité u est inconnue (**figure 1** , le pari de référence standard de von Neumann-Morgenstern). On fait varier la valeur de p jusqu'à ce que le sujet indique qu'il ne préfère pas l'une des alternatives à l'autre (situation d'indifférence). On estime alors que l'espérance mathématique des deux alternatives est identique et, donc, que $1 * p = u * 1$. La valeur de p est identifiée à la valeur de u , ce qui permet de la mesurer. De façon remarquable, le pari standard traduit en termes d'attitudes vis-à-vis du risque ce qui s'exprimait jusqu'alors en termes de valeurs. L'équation précédente, après élimination des unités, peut s'écrire $p = u$, ce qui suggère que la théorie moderne de la décision en situation d'incertitude identifie les probabilités à des valeurs, à des utilités.

Cette identification a deux conséquences très importantes pour notre interprétation des probabilités et pour les métathéories de la décision et de la valeur : 1/ les probabilités sont des mesures de valeurs (d'utilités) ; et 2/ nos jugements de valeurs, dans un contexte incertain, suivent les règles du calcul des probabilités.

5] Théorie de la décision rationnelle en situation d'incertitude et éthique médicale

La théorie contemporaine de l'utilité décrit les relations qui existent entre la quantification de l'incertitude et les procédures et recommandation qui visent à prendre des décisions en situation d'incertitude (par exemple, les décisions médicales). La valeur de ces estimations dépend de la mesure avec laquelle les

sujets adoptent un comportement rationnel face à l'incertain. C'est pourquoi von Neumann et Morgenstern ont fondé leur théorie de la valeur subjective sur une axiomatique qui définit le comportement rationnel²⁵.

L'étape suivante a été franchie par Leonard Savage qui établit un lien entre la conception subjective des probabilités et la théorie de l'utilité. L'ouvrage principal de Savage s'intitule *The Foundations of Statistics*²⁶. Dans ce livre, Savage indique quels sont les principes de la décision rationnelle en situation d'incertitude. Ces principes indiquent quelles règles doivent être suivies pour prendre une bonne décision quand les conséquences des décisions ne sont pas certaines. Il n'est pas surprenant que la plupart de ces règles soient dérivées de celles du calcul des probabilités et que les axiomes du comportement rationnel en situation d'incertitudes soient dérivés des axiomes de Kolmogorov. Suivre ces règles, se conformer à ces axiomes lorsque l'on est en situation d'incertitude, ce serait donc faire preuve d'un comportement rationnel.

Le problème qui se pose ici est celui du statut exact de cette théorie. En effet, en pratique, tout un chacun ne se comporte pas vraiment comme s'il tenait compte des axiomes de la théorie des probabilités. Comment expliquer la différence qui existe entre ces règles du calcul des probabilités et la façon dont tout un chacun manipule et combine les informations qui sont à sa disposition lorsqu'il se trouve en situation d'incertitude ? Parmi les hypothèses qui ont été avancées, la principale est qu'en raison des limitations de nos capacités cognitives, lorsque nous sommes dans une situation d'incertitude, nous ne suivons pas les règles du calcul des probabilités, mais des raisonnements simplifiés qu'on appelle des heuristiques. Ce sont les psychologues cogniticiens Tversky et Kahnemann qui, grâce à l'analyse des comportements de sujets communs confrontés à des problèmes décisionnels simples, ont les premiers étudié ces « heuristiques », ainsi que les « erreurs » ou « biais » auxquels leur usage peut parfois conduire. Leur conclusion est que la théorie du comportement rationnel, dans la mesure où elle prescrit de suivre les règles du calcul des probabilités, n'a pas une très grande valeur descriptive. Pour autant, il ne semblerait pas raisonnable de renoncer aux règles du calcul des probabilités.

25. R. Charreton & J.-M. Bourdairé, *La Décision économique*, Paris, PUF, 1985 ; Charreton et Bourdairé remarquent qu'alors que « Bernoulli avait, *a priori*, défini une utilité pour en déduire des préférences, von Neumann et Morgenstern, comme Savage quelques années plus tard, ont eu la démarche exactement inverse ; ils sont partis de la notion de préférence [...] pour définir l'utilité » (p. 64).

26. L.J. Savage, *The Foundations of Statistics*, *op. cit.*

Par conséquent, la question qui se pose est la suivante : si la théorie rationnelle de la décision en situation d'incertitude n'est pas descriptive, de quel type de théorie s'agit-il ? La valeur de cette théorie, nous disent Leonard Savage et de nombreux autres auteurs, est *normative*. Elle ne nous dit pas ce que nous faisons, elle nous dit ce que nous devons faire. Ses règles sont celles qui doivent être suivies pour prendre des décisions en situation d'incertitude si l'on souhaite que notre comportement soit qualifié de rationnel. Mais toute théorie prescriptive ou normative n'est pas une éthique. Quelles sont dès lors les conceptions éthiques associées à la théorie que nous venons d'exposer ?

Les conceptions éthiques généralement associées aux théories de la décision rationnelle ont été principalement étudiées par des spécialistes de la théorie des jeux ou des théoriciens de l'économie du bien-être social. C'est un théoricien des jeux, John Harsanyi, qui a, me semble-t-il, explicité de la façon la plus claire le contenu de ce qu'il appelle l'éthique de la décision rationnelle²⁷. Harsanyi défend l'idée d'une théorie générale du comportement rationnel dont les composantes sont les suivantes :

1/ La théorie de l'utilité, c'est-à-dire la théorie du comportement rationnel des individus en situation de a/ certitude, b/ de risque et c/ d'incertitude (a, b et c constituent la théorie de l'utilité ; b et c constituent la théorie de la décision).

2/ La théorie des jeux, c'est-à-dire la théorie du comportement rationnel quand au moins deux individus rationnels qui cherchent tous les deux à maximiser leur propre intérêt interagissent.

3/ L'éthique, c'est-à-dire la théorie des jugements rationnels de valeur morale, *i.e.* des jugements de préférence qui sont basés sur des critères interpersonnels.

Harsanyi pense que les jugements rationnels de valeur morale impliquent la maximisation de la moyenne de l'utilité de tous les individus dans la société. Il distingue la morale, qu'il considère comme la théorie des intérêts communs, c'est-à-dire du bien-être de la société prise comme un tout, de la théorie des jeux, qui peut être considérée comme la théorie des conflits possibles entre des intérêts individuels. Il justifie l'intégration de ces trois disciplines dans le cadre d'une même théorie générale par les raisons suivantes :

27. J. Harsanyi, "Advances in Understanding Rational Behavior", in R.E. Butts & J. Hintikka (eds.), *Proceedings of the Fifth International Congress of Logic, Methodology and Philosophy of Science*, Part II, Dordrecht, Reidel, 1977, p. 315-343 ; J. Harsanyi, "Does Reason Tell us What Moral Code to Follow and, Indeed, to Follow any Moral Code at All ?", *Ethics*, 96, 1977, p. 42-55 @.

1/ La première raison est métathéorique : chacune de ces disciplines utilise fondamentalement la même méthode. La rationalité est définie à l'aide d'un ensemble d'axiomes ou par l'énoncé d'un modèle de décision (c'est, dit-il, la définition primitive de la rationalité dans le champ considéré). Ensuite, à partir de cette définition primitive, chaque théorie dérive une définition secondaire plus pratique. Par exemple, dit-il, dans le cas de la théorie du comportement individuel en situation de risque, la définition secondaire est la maximisation de l'utilité espérée (avec une pondération par les probabilités objectives dans le cas de risque et par les probabilités subjectives dans le cas d'incertitude). Cette méthode représente une combinaison unique d'analyse philosophique et de raisonnement mathématique. Dans tous les cas, dit-il, le passage des définitions primitives aux définitions secondaires est une déduction, mais la découverte des définitions primitives reste un problème philosophique ou conceptuel.

2/ La deuxième raison est analogique : les ensembles d'axiomes fondamentaux de la théorie de la décision, la théorie des jeux et l'éthique rationnelle sont mathématiquement très proches, affirme Harsanyi. Ils sont basés sur des propriétés de symétrie, d'efficacité, d'évitement des stratégies dominées, de continuité, de maximisation de l'utilité, d'invariance, et ils visent à préserver les transformations linéaires de l'utilité.

3/ La troisième raison est analytique : il pense possible une réduction, partielle ou totale, de certains problèmes de théorie des jeux et d'éthique à des problèmes de théorie de la décision.

Comme de nombreux économistes contemporains, Harsanyi inscrit donc la théorie de la décision rationnelle dans le cadre général de la tradition utilitariste. D'un point de vue métaéthique, c'est-à-dire du point de vue de la considération des caractéristiques de cette théorie par comparaison avec d'autres théories éthiques, il lui semble possible de dire que cette éthique de la décision rationnelle s'apparente à l'une des grandes théories éthiques existantes : l'utilitarisme des conséquences, la rationalité étant ici pensée comme instrumentale.

La rigueur de son analyse a été discutée et il est probable que la force du lien indiqué par Harsanyi n'est pas aussi importante qu'il l'aurait souhaité²⁸. Cependant, l'orientation générale qu'il indique n'est pas remise en cause.

28. P. Mongin, *Impartiality, Utilitarian Ethics, and Collective Bayesianism*, Laboratoire d'économétrie, École polytechnique, Cahier n° 2002-030, CNRS, 2002 @.

6] Conclusion

En médecine, la variabilité naturelle des caractères est telle que le raisonnement statistique est devenu le crible au travers duquel se fait l'évaluation de toute innovation thérapeutique et par lequel se teste toute hypothèse étiologique. Presque toutes les avancées de la médecine doivent être attestées statistiquement. Les techniques statistiques, en tant que mode d'évaluation, s'intègrent dans une théorie plus vaste : la théorie de la décision statistique ou théorie de la décision en situation d'incertitude. Mais l'analyse nous révèle que l'identification statistique des facteurs étiologiques est un « comportement inductif », qui relève d'une approche décisionnelle. Cette théorie de la décision rationnelle en situation d'incertitude a une valeur descriptive faible, mais ses recommandations ont une valeur normative. En tant que théorie normative, la théorie de la décision statistique se rapproche d'une version de l'utilitarisme philosophique : l'utilitarisme des préférences. Or, en tant que théorie morale téléologique, l'utilitarisme peut recommander, par exemple au nom de la maximisation du bien du plus grand nombre, des décisions différentes de celles qui résultent du simple respect des devoirs affirmés par l'éthique médicale (par exemple celles qui découlent du principe *primum non nocere*²⁹).

Le débat éthique contemporain en médecine étant fondamentalement caractérisé par une pluralité métaéthique, il me semble naturel de penser que la mathématisation de l'incertitude promue par la médecine scientifique incite à considérer de manière favorable, dans ce débat, la rationalité instrumentale et l'utilitarisme des préférences.

29. « D'abord, ne pas nuire. » (*Ndé.*)

CHAPITRE 5 Jean-Paul Amann

La philosophie de l'essai clinique selon Austin Bradford Hill

The critical step forward which brought an experimental approach into clinical medicine can be variously dated. As previously mentioned I personally like to associate it with the publication in 1952 by Daniels and Hill. At any rate there is no doubt that the credit belongs to Sir Austin Bradford Hill. He has been much honoured but I doubt if we honour him enough. Archibald L. Cochrane¹

Peter Armitage a écrit que les médecins statisticiens qui sont à l'origine de l'*Evidence Based Medicine* avaient inventé « une manière philosophique » de faire de la médecine². Et l'on trouve précisément dans la bibliographie d'Austin Bradford Hill (1897-1991) – un des plus grands noms de la statistique médicale – un article intitulé « The Philosophy of the Clinical Trial³ ».

Austin Bradford Hill est mondialement connu pour avoir publié, à la fin des années 1930, un ouvrage qui allait devenir le manuel international de méthodologie de la statistique médicale et qui fut réédité jusque dans les années 1990, les *Principles of Medical Statistics*⁴. Il est connu également pour avoir

1. A.L. Cochrane, *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*, London, Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972, p. 22 (la publication mentionnée est : M. Daniels & A.B. Hill, "Chemotherapy of Pulmonary Tuberculosis in Young Adults. An Analysis of the Combined Results of Three Medical Research Council Trials", *British Medical Journal*, 1, 1952, p. 1162-1168 @).
2. P. Armitage, "Trials and Errors. The Emergence of Clinical Statistics", *Journal of the Royal Statistical Society A*, 146, Part 4, 1983, p. 321-334, cité par A. Fagot-Largeault, « Preuves et niveaux de preuves dans les sciences biomédicales », in J.-P. Changeux (dir.), *La Vérité dans les sciences*, Paris, Odile Jacob, 2003, p. 215.
3. A.B. Hill, "The Philosophy of the Clinical Trial", in A.B. Hill, *Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine*, Edinburgh & London, E. & S. Livingston, 1962, p. 3-14 (article d'abord publié dans *The National Institutes of Health Annual Lectures 1953*, Public Health Service Publications, No. 388, U.S. Government Printing Office, Washington, p. 24).
4. Sur A.B. Hill, les sources principales sont deux numéros spéciaux de revues : *Statistics in Medicine*, 1(4), 1982, et *International Journal of Epidemiology*, 32(6),

été le concepteur de l'essai clinique de la streptomycine pour le traitement de la tuberculose pulmonaire, entre 1947 et 1948. Essai dont les résultats impeccables allaient justifier auprès des praticiens l'intérêt de cette méthodologie rigoureuse et exigeante. Selon les propres mots de Bradford Hill quarante-trois ans plus tard : « Je pense qu'il ne fait aucun doute que ce fut le premier essai strictement contrôlé – il ouvrit la voie à une nouvelle ère de la médecine⁵. »

Si l'on voulait résumer en quelques mots la « philosophie de l'essai clinique » selon Bradford Hill, on pourrait en citer ce passage : « En résumé, la philosophie de l'essai clinique se trouve plutôt dans l'approche expérimentale que dans l'approche observationnelle⁶. »

Pour des oreilles françaises, cela sonne comme du Claude Bernard. Il s'agit pourtant d'une tout autre épistémologie : alors que pour le physiologiste français, il s'agissait de *faire varier expérimentalement les phénomènes* par le moyen du laboratoire au lieu de s'en tenir à l'observation passive, pour le statisticien Bradford Hill, il s'agit, comme on va le voir, de *soumettre la variabilité naturelle du vivant et du pathologique* au calcul statistique.

Mais Hill ajoute autre chose à sa philosophie de l'essai clinique :

La condition fondamentale de la plupart des essais cliniques est donc l'existence de « contrôles » simultanés – un groupe de patients correspondant dans leurs caractéristiques au groupe traité de façon spécifique, mais ne recevant pas le traitement spécifique. Là, cependant, réside une difficulté qui est unique ou presque unique dans le champ de l'expérimentation scientifique.

2003. Sur son apport scientifique, on consultera R. Doll, "Hill, Austin Bradford", in P. Armitage (ed.), *Encyclopedia of Biostatistics*, vol. 3, Chichester, John Wiley & Sons, 1998, p. 1924-1927. Plus spécialement sur Hill et les essais contrôlés, voir P. Armitage, "Bradford Hill and the Randomized Controlled Trial. Guest Lecture to the Faculty of Pharmaceutical Medicine at the Royal College of Physicians, 30 October 1991", *Pharmaceutical Medicine*, 6, 1992, p. 23-37 ; et R. Doll, "Controlled Trials : The 1948 Watershed", *British Medical Journal*, 317, 1998, p. 1217-1220 @. Sur ses rapports avec les grands épidémiologistes de son temps, voir A. Hardy & E.M. Magnello, "Statistical Methods in Epidemiology : Karl Pearson, Ronald Ross, Major Greenwood and Austin Bradford Hill, 1900-1945", *Sozial und Präventivmedizin*, 47, 2002, p. 80-89 @. Pour une bibliographie, "Bibliography : Publications (in English) of Sir Austin Bradford Hill", *Statistics in Medicine*, 12, 1993, p. 797-806 ; la référence au manuel original de Hill est la suivante : A.B. Hill, *Principles of Medical Statistics*, London, The Lancet, 1937.

5. Hill, "Suspended Judgment. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The First Randomised Clinical Trial", *Controlled Clinical Trials*, 11, 1990, p. 78 @.

6. Hill, "The Philosophy of the Clinical Trial", art. cit., p. 13.

L'expérimentateur en puissance doit affronter un problème éthique. Est-il convenable de refuser à un patient un traitement qui pourrait vraisemblablement lui procurer un bénéfice ?

Avec les *Principles of Medical Statistics*, Austin Bradford Hill fut un des pères de la théorie des essais cliniques ; avec l'essai streptomycine, il en fut aussi l'un des plus grands praticiens. J'aimerais ajouter qu'en formulant avec franchise et, on va le voir, avec rudesse les problèmes éthiques posés par ces essais (problèmes qui sont encore les nôtres), il a vraiment illustré une manière philosophique de faire de la médecine.

1] Austin Bradford Hill, des *Principles of Medical Statistics* à l'essai streptomycine

Austin Bradford Hill, fils du physiologiste anglais Leonard Erskine Hill (1866-1952), dut renoncer à étudier la médecine à cause d'une tuberculose contractée durant la Première Guerre mondiale alors que, engagé à 19 ans dans le Royal Naval Air Service, il combattait dans les Dardanelles⁷. Il ne dut la vie qu'à un pneumothorax artificiel qui le priva de l'usage d'un poumon. Sur les conseils de Major Greenwood (1880-1947), un médecin dont son père avait favorisé la carrière de chercheur, Bradford Hill étudia l'économie et obtint un diplôme de l'Université de Londres en 1922⁸. En 1923, il rejoignit Greenwood au sein de l'unité de statistique du Medical Research Council (MRC)⁹. Major Greenwood était lui-même le disciple d'un des premiers biostatisticiens anglais, Karl Pearson (1857-1936). Sous l'influence de Pearson, Greenwood s'était orienté

7. Le patronyme d'Austin Bradford Hill est Hill, mais lui-même prit pour nom « Bradford Hill » à la fin des années 1920, en utilisant son second prénom pour se différencier d'un collègue physiologiste A.V. Hill, avec lequel il était parfois confondu (sur ce point, voir le témoignage de Peter Armitage dans *International Journal of Epidemiology*, 32(6), 2003, p. 945 @). À l'exemple des auteurs de langue anglaise, j'utiliserai donc souvent le nom que Hill s'était lui-même choisi.

8. Sur leurs rapports, on peut lire la préface de Hill à la réédition du livre de M. Greenwood, *The Medical Dictator*, Cambridge, The Keynes Press, 1986 ; sur le rôle crucial de Greenwood dans le développement de la statistique médicale entre les deux guerres, J. Rosser Matthews, *Quantification and the Quest of Medical Certainty*, Princeton, Princeton University Press, 1995 @, en particulier le chapitre 5.

9. Le MRC existe sous cette dénomination depuis 1920, date à laquelle il prit la suite du Medical Research Committee créé en 1913 après la naissance de la sécurité sociale anglaise (*National Insurance Act*, en 1911). C'est également en 1920 que Greenwood entra au MRC.

vers l'épidémiologie, seule discipline médicale au sein de laquelle les statistiques avaient alors une place.

Les premiers travaux de Bradford Hill au MRC, sous la direction de Greenwood, portèrent sur l'épidémiologie des maladies professionnelles. Pour traiter les données recueillies, il suivit lui aussi les cours de statistique de Karl Pearson. À partir de 1933, et parallèlement à ce travail, il fut chargé d'enseigner l'épidémiologie et la statistique médicale à la London School of Hygiene and Tropical Medicine. Cet enseignement donna lieu à la publication en 1937 d'une série d'articles dans le *Lancet* qui furent recueillis la même année dans un livre qui allait devenir la Bible de la statistique médicale, les *Principles of Medical Statistics*¹⁰. Ce livre, qui fut constamment réédité au cours du xx^e siècle, contribua à former plusieurs générations de chercheurs cliniciens.

Durant les dix années qui suivirent la parution des *Principles*, Bradford Hill chercha l'occasion de faire auprès des médecins la démonstration concrète de la nécessité et de la valeur de la méthodologie statistique de l'expérimentation thérapeutique, alors absente de la tradition médicale essentiellement centrée sur l'observation clinique. Dans les *Principles*, il avait soutenu que le réquisit fondamental des études sur les effets des traitements médicaux était la *comparaison simultanée*. Ce besoin spécifique provenait selon lui de la distinction entre les éléments invariants, rares en médecine, et les phénomènes variables auxquels, au contraire, les médecins sont sans cesse confrontés. Comme il l'écrit dans « The Philosophy of the Clinical Trial » : « [...] sous bien des aspects, les réactions des êtres humains à la plupart des maladies sont, la plupart du temps, extrêmement variables. Elles ne se produisent pas du tout de façon uniforme et déterminée. Elles varient, et c'est là que la difficulté commence¹¹. »

On peut esquisser ici une comparaison avec les fondateurs de la biostatistique, Francis Galton (1822-1911) et Karl Pearson, dont Bradford Hill est en quelque sorte l'héritier¹². Ces derniers étaient partis de l'idée que les *phénomènes vitaux* sont caractérisés par leur *variabilité* pour légitimer l'approche statistique du vivant ; le point de départ de Bradford Hill est, pourrait-on dire, *la variabilité des phénomènes morbides*. C'est ce qui le conduisit à caractériser ainsi l'idée fondamentale de l'essai clinique :

10. Entre 1937 et 1991, les *Principles* connurent douze éditions constamment enrichies et révisées ; on dénombre également une traduction espagnole (1950), russe (1958), coréenne (1960), et polonaise (1962). Une recherche sur Internet montre qu'on peut aujourd'hui encore se procurer un *reprint* de la douzième édition en Inde.

11. Hill, "The Philosophy of the Clinical Trial", art. cit., p. 4-5.

12. Sur cet héritage, on consultera J. Rosser Matthews, *op. cit.*, chapitre 5.

Les effets d'un traitement doivent être comparés avec les effets d'un autre traitement [...] Et parce que les patients varient dans leur réponse, nous devons en avoir un grand nombre pour rendre la comparaison informative et convaincante. Le but de l'essai clinique comparatif [*controlled clinical trial*] est très simple : c'est de s'assurer que les comparaisons que nous faisons sont aussi précises, aussi informatives et aussi convaincantes que possible¹³.

L'occasion d'une démonstration du type de celle que Hill cherchait se présenta juste après la Seconde Guerre mondiale. En 1946, une quantité limitée d'un médicament antituberculeux découvert en novembre 1943 aux États-Unis, la streptomycine, se trouva disponible en Grande-Bretagne¹⁴. En octobre 1946, sous l'impulsion de Hill, un comité se forma au MRC, chargé d'utiliser une partie de la réserve de streptomycine pour un essai clinique *contrôlé* et *randomisé*. Les premiers patients furent inclus dans l'essai en janvier 1947. La publication des résultats eut lieu en octobre 1948 dans le *British Medical Journal*¹⁵. La mortalité après inclusion indiqua un avantage clair pour le nouveau traitement : 4 morts avant la fin des six mois parmi les 55 patients qui reçurent la streptomycine contre 14 parmi les 52 patients qui suivirent le traitement de référence du moment : l'alitement. L'essai – il est important de le noter – mit également en évidence les limites du traitement à la streptomycine : apparition de souches de bacilles tuberculeux résistants, affaiblissant la réponse chez certains patients ; sérieux effets toxiques sur la fonction vestibulaire ; enfin, le médicament parut avoir peu d'effet sur les formes chroniques de tuberculose fibreuse¹⁶.

L'essai du MRC entre 1947 et 1948 n'était pas le premier essai sur l'homme de la streptomycine. Le premier essai de ce type avait eu lieu aux États-Unis, dès 1945¹⁷. Mais, d'un point de vue méthodologique, l'essai américain avait

13. Hill, "Aims and Ethics", in A.B. Hill (ed.), *Controlled Clinical Trials*, Oxford, Blackwell, 1960, p. 3-4.

14. La publication initiale est : A. Schatz, E. Bugie & S.A. Waksman, "Streptomycin, a Substance Exhibiting Antibiotic Activity Against Gram-positive and Gram-negative Bacteria", *Proceedings of the Society for Experimental and Biological Medicine*, 55, 1944, p. 66-69. Le biochimiste Selman A. Waksman reçut le prix Nobel en 1952 pour cette découverte.

15. Medical Research Council, "Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis", *British Medical Journal*, 2, 1948, p. 769-782 @ (reproduit dans A.B. Hill, *Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine*, 1962, p. 44-85 ; dans ce qui suit, je cite d'après cette dernière édition).

16. *Ibid.*, p. 76-80.

17. La bibliographie de l'article de 1948 du *British Medical Journal* se limite à huit références, dont six concernent les essais américains. Sur l'histoire américaine de la streptomycine, on consultera H. Marks, *The Progress of Experiment. Science*

rapidement tourné à l'échec. Non pas que la streptomycine fût inefficace, bien au contraire : devant l'évidente efficacité du médicament, les cliniciens à qui avait été laissée une grande latitude d'appréciation dans l'inclusion des patients se montrèrent réticents à ne pas l'utiliser. En conséquence, l'idée d'un groupe contrôle fut rapidement abandonnée¹⁸. L'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis fut cependant acquise dès 1946. En revanche, c'est bien l'essai britannique qui par sa méthodologie exigeante et précise put montrer non seulement l'efficacité – dont on ne doutait plus guère – mais aussi les limites et la toxicité de certains usages de la streptomycine.

Il importe ici de noter que l'existence de ce précédent (l'essai méthodologiquement imparfait des Américains) explique l'insistance des investigateurs à rappeler que la Grande-Bretagne ne disposait alors que d'une réserve limitée de streptomycine¹⁹. Cela justifiait à leurs yeux le recours aux groupes contrôles, qui ne suivaient que le traitement de référence du moment (l'alitement), alors même que l'expérimentation animale et les essais américains donnaient déjà des raisons de croire à l'efficacité du nouveau médicament²⁰. À propos de cette situation de quasi-pénurie, Philip D'Arcy Hart, le directeur de l'unité de recherche sur la tuberculose du MRC, qui assurait aussi le secrétariat du comité de l'essai, parlera avec ironie en 1999 d'un « *statistician dream*²¹ ». Cette insistance attire l'attention sur une conséquence paradoxale du principe éthique fondamental de l'équivalence de traitement des patients. Cette conséquence

and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1990, Cambridge, Cambridge University Press, 1997 @, qui donne une chronologie et une bibliographie précises (trad. fr. par F. Bouillot, *La Médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*, Paris, Institut Synthélabo, 1999).

18. En 1991, Peter Armitage, citant les mêmes articles américains que Hill en 1948, s'étonne : alors que leurs auteurs avaient dès 1944 une claire conscience de la nécessité des essais contrôlés, « curieusement, le papier des mêmes auteurs sur la streptomycine [1946] était entièrement basé sur des séries non contrôlées » (P. Armitage, "Bradford Hill and the Randomized Controlled Trial", p. 28). À en croire H. Marks, l'explication est qu'à ce moment-là, aux États-Unis, les tenants d'une méthodologie rigoureuse furent incapables d'imposer leur point de vue aux promoteurs des essais et aux cliniciens (cf. H. Marks, *op. cit.*, en particulier chapitre 4).
19. Hill, "Suspended Judgment. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The First Randomised Clinical Trial", p. 78.
20. Un des critères d'inclusion était que les patients soient déconseillés pour le pneumothorax artificiel.
21. P. D'Arcy Hart, "A Change in Scientific Approach : From Alternation to Randomized Allocation in Clinical Trials in the 1940s", *British Medical Journal*, 319, 1999, p. 572-573 @.

est mise en évidence par Bradford Hill lorsqu'il demande s'il est convenable de refuser à un patient inclus dans un groupe contrôle un traitement qui pourrait vraisemblablement lui procurer un bénéfice²². Cela signifie qu'une fois qu'une conviction est acquise par le corps médical – à tort ou à raison – à propos de l'efficacité d'un traitement, alors, comme le dit Bradford Hill, pour des raisons éthiques, « il peut être tout à fait impossible de répéter un essai²³ ».

Je reviendrai bientôt sur les questions éthiques soulevées par les essais contrôlés, et sur la façon dont Bradford Hill les aborde. Mais auparavant il faut insister sur la place tout à fait particulière que l'essai streptomycine occupe dans l'histoire de la médecine scientifique. Cette place tient d'abord au fait que l'essai britannique, venant après les essais américains, servit moins d'essai de la streptomycine, dont l'efficacité était en voie d'être largement reconnue, que de preuve de la valeur des méthodes mises au point par les statisticiens de la médecine, au premier rang desquels Bradford Hill.

C'est la raison pour laquelle je vais maintenant aborder une des caractéristiques méthodologiques exemplaires de cet essai : la randomisation.

2] Une question de méthode : le contrôle des biais de sélection

L'essai streptomycine ne doit pas son importance scientifique au succès du nouvel antibiotique. Son exemplarité est méthodologique. Pourtant, Philip D'Arcy Hart, dans l'article de 1999 déjà cité, relevait à ce sujet :

[...] il a abouti après bien des années, à l'usage actuel, pratiquement universel, de l'affectation randomisée dans les essais cliniques. Le premier essai de la streptomycine ne respectait pas toutes les règles. Il n'y avait pas de double aveugle dans la relation entre les médecins et les patients, ni de contrôle contre placebo ; et l'environnement hospitalier durant le traitement était différent pour les patients et les membres du groupe témoin²⁴.

L'auteur marque donc en même temps les limites de l'essai (« il ne respectait pas *toutes* les règles ») et son caractère essentiel : « l'affectation randomisée » des patients dans les groupes étudiés. C'est bien de cette façon que Bradford Hill lui-même présentait les choses :

L'essence d'un tel essai est la comparaison. À la phrase célèbre de Helmholtz selon laquelle « toute science est mesure », nous devons ajouter, comme

22. Hill, "The Philosophy of the Clinical Trial", p. 6.

23. *Ibid.*, p. 7.

24. P. D'Arcy Hart, *art. cit.*, p. 573.

l'a fait remarquer Sir Henry Dale, la clause supplémentaire « toute véritable mesure est essentiellement comparative ». Habituellement, mais encore une fois pas toujours, nous n'avons pas seulement besoin du groupe des patients soumis à un ou à des traitements spéciaux en cours d'investigation, mais nous avons aussi besoin d'un autre groupe, traité différemment – en général au moyen des méthodes anciennes et les plus orthodoxes du moment. Le premier pas de la technique statistique est alors l'affectation *randomisée* [*random allocation*] des patients dans l'un ou l'autre de ces groupes²⁵.

La publication de 1948 accordait nommément à Bradford Hill la responsabilité de la procédure de randomisation : la répartition, après inclusion, des patients en deux groupes S et C traités différemment (S : streptomycine et alitement ; C : alitement seul), selon un ordre aléatoire « en référence à une série statistique basée sur des nombres choisis au hasard [*random sampling numbers*]²⁶ » ; et le recours bien connu à des enveloppes scellées. Dans « The Philosophy of the Clinical Trial », c'est très précisément le procédé de *random allocation* dont il expose la « philosophie sous-jacente », en précisant que ce procédé garantit trois choses :

- 1/ que les idiosyncrasies personnelles des médecins chargés d'inclure les malades dans l'essai n'interviendraient pas dans la constitution des groupes de traitement ;
- 2/ que leurs efforts pour surmonter ces idiosyncrasies n'introduiraient pas de nouveaux biais ;
- 3/ que des critiques extérieurs ne pourraient pas mettre en doute le caractère complètement aléatoire des affectations de patients dans les groupes²⁷.

Dans le compte rendu de l'essai de 1947-1948, il était précisé que ni les organisateurs, ni les médecins ne connaissaient les détails des séries ; ce qui signifie qu'ils ignoraient au moment de l'inclusion le traitement que recevrait chaque patient. En 1952, Bradford Hill exprima sans détour la conséquence considérable de cette méthode sur le rôle du médecin soignant : « Une fois qu'il

25. Hill, "The Clinical Trial II", in A.B. Hill, *Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine*, p. 34 (article d'abord publié dans le *New England Journal of Medicine*, 247, 1952, p. 113-119, sous le titre "The Clinical Trial" @).

26. Medical Research Council, "Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis", p. 47.

27. Je résume "The Philosophy of the Clinical Trial", p. 10. Dans ce passage, Hill cite son article "The Clinical Trial", paru l'année précédente dans le *New England Journal of Medicine*.

a été décidé que le patient a le bon type pour être inclus dans l'essai, la méthode d'affectation par randomisation retire toute responsabilité au clinicien.²⁸ »

Quant aux patients, notons-le, ils ne savaient pas qu'ils participaient à un essai. À partir des années 1960, Hill se sentira tenu de justifier l'ignorance (et par conséquent l'absence du consentement) des patients. Mais avant d'en venir aux aspects éthiques, je voudrais préciser l'importance méthodologique de la randomisation.

Comme le rappellera inlassablement Hill, il s'agit par ce procédé de lutter contre les biais introduits dans l'expérimentation par l'activité même des chercheurs ; que ces biais soient conscients ou inconscients²⁹. Pour montrer l'originalité de cet usage de la randomisation, on peut ici aussi faire une comparaison avec un autre grand biostatisticien de ce temps, Ronald Fisher (1890-1962). Dès 1926 ce dernier montra, dans le domaine de la statistique en recherche agronomique, comment lutter en utilisant le hasard contre les biais *objectifs* dans l'évaluation de la qualité relative des semences agricoles. En agriculture, la variabilité de la qualité des sols est une donnée objective qui ne peut pas être éliminée (une différence dans la récolte est-elle due à la qualité des semences ou à celle des terrains ?) Pour contrôler ces biais objectifs, Fisher proposait de faire un usage systématique d'une technique connue des agronomes : diviser un champ en carrés (*plots*) dans lesquels les semences seraient réparties au moyen d'un procédé basé sur le hasard. Il s'agissait donc d'une randomisation individuelle des parcelles³⁰.

On admet généralement que Bradford Hill trouva l'idée de la randomisation chez Fisher, qu'il connaissait personnellement et qu'il cite dans les *Principles*. Il n'en reste pas moins qu'il attendait autre chose de l'affectation aléatoire des patients dans des groupes : à savoir, la neutralisation des biais *subjectifs* dus aux interventions des investigateurs. Car, comme le remarquent Richard Doll et

28. Hill, "The Clinical Trial II", p. 35 ; Hill, "The Philosophy of the Clinical Trial", p. 10.

29. Ce passage concernant les trois garanties offertes par la randomisation tient visiblement à cœur à Bradford Hill : on le retrouve identiquement (Hill se cite lui-même non seulement dans "The Clinical Trial II" (p. 35) et dans "The Philosophy of The Clinical Trial" (p. 10), mais aussi à partir de 1955 dans les rééditions des *Principles of Medical Statistics* (par exemple, A.B. Hill, *Principles of Medical Statistics*, London, Lancet, 1955, 6^e éd., p. 241 ; et 1971, 9^e éd., p. 254).

30. R.A. Fisher, "The Arrangement of Field Experiments", *Journal of the Ministry of Agriculture*, 33, 1926, p. 503-513 @. La méthode est exposée en détail en 1935 dans *The Design of Experiments*, Edinburgh, Oliver and Boyd.

Peter Armitage, les procédures beaucoup plus simples et déjà en usage d'affectation alternée (*alternation*) des patients, ou le tirage à pile ou face, ou encore tout autre procédé générateur de hasard, visent également à neutraliser les biais objectifs, non moins présents en médecine qu'en agriculture³¹. Mais, selon Bradford Hill, elles ne fournissent pas une garantie suffisante contre les interventions des cliniciens, autrement dit contre les attentes, les craintes et les croyances des médecins qui sont chargés de répartir les patients dans les groupes en suivant ces procédures. Les essais américains l'avaient bien montré : si l'on confie aux cliniciens la répartition des patients, ils interviennent. S'ils interviennent, les groupes ne sont plus comparables. Si les groupes ne sont plus comparables, les résultats de l'essai n'ont plus de valeur scientifique. Seule une stricte randomisation permet de confier au hasard cette répartition et d'établir les conditions d'une réelle comparaison.

Tout ceci vient confirmer la thèse soutenue par Sir Iain Chalmers : le problème qu'affrontait Hill dans l'essai streptomycine était bien celui des biais de sélection³². Car s'il est vrai que toute la difficulté est de comparer « *like with like* », selon l'expression de Iain Chalmers, il faut alors se garder non seulement des différences produites par la variabilité naturelle des sujets humains étudiés et des phénomènes morbides (biais objectifs), mais encore des différences introduites par les cliniciens eux-mêmes quand ils sont chargés de constituer les groupes (biais subjectifs). Ces praticiens étant animés du désir de soigner ceux qui sont à la fois des sujets d'étude et des patients sous leur responsabilité, ils répugnent à laisser le hasard seul décider qui recevra tel traitement.

Sur ce point, Bradford Hill était bien persuadé de heurter et les habitudes et les convictions des médecins de son temps :

31. R. Doll, "Controlled Trials : The 1948 Watershed", p. 1217-1220 @ ; P. Armitage, "Bradford Hill and the Randomized Controlled Trial", p. 27-28. On estime aujourd'hui que la randomisation est supérieure à tout autre procédé pour neutraliser les biais objectifs. Ici, j'insiste avec Peter Armitage et Iain Chalmers sur le fait que l'argumentation constante de Hill montre qu'il en attendait surtout la neutralisation des biais subjectifs.

32. I. Chalmers, "Comparing Like with Like : Some Historical Milestones in the Evolution of Methods to Create Unbiased Comparison Groups in Therapeutic Experiments", *International Journal of Epidemiology*, 30, 2001, p. 1156-1164 @ ; et "Statistical Theory Was not the Reason That Randomization Was Used in the British Medical Research Council Clinical Trial of Streptomycin for Pulmonary Tuberculosis", in G. Jorland, A. Opinel & G. Weisz, *Body Counts. Medical Quantification in Historical and Sociological Perspective*, Montréal, McGill-Queen's University Press, 2005, p. 309-334 @.

En ce qui me concerne, j'avais publié dans le *Lancet* les articles qui se retrouvèrent dans mon manuel *Principles of Medical Statistics*, juste dix ans auparavant en 1937. Dans ces articles, j'avais présenté le besoin des expérimentations contrôlées dans la médecine clinique au moyen de groupes choisis au hasard [*groups chosen at random*]. Au début, je pense que je plaçais pour que les essais soient conçus en utilisant des cas alternés [*alternate cases*]. Je pensais en effet que si (et c'est un très grand SI) ils étaient faits rigoureusement, ils le seraient au hasard. Délibérément, je laissai de côté les mots « randomisation » et « nombres choisis au hasard » à cette époque, parce que j'essayais de persuader les médecins d'en venir aux essais contrôlés dans la forme la plus simple, et cela les aurait effrayés. Je pense que les concepts de « randomisation » et de « nombres tirés au hasard » sont un peu bizarres pour le profane ou, en l'occurrence, pour le médecin lorsqu'il débute dans les statistiques. Je pensais qu'il valait mieux apprendre aux médecins à marcher avant d'essayer de les faire courir³³.

On comprend pourquoi Bradford Hill était pessimiste quant à la possibilité de convaincre les cliniciens de l'intérêt de sa méthodologie : elle revenait à leur retirer le contrôle de l'affectation initiale des malades dans les groupes. C'était donc – leur semblaient-ils – rompre avec l'autonomie du médecin, condition de sa responsabilité ; et rompre aussi avec le contrat de soin qui lui enjoit de toujours mettre à la disposition de son patient les meilleures chances thérapeutiques à sa portée.

Ainsi se trouvaient posés quelques-uns des principaux problèmes relatifs à l'éthique des essais cliniques.

3] Une éthique de l'expérimentation médicale

Dès le début des années 1950, Bradford Hill s'est régulièrement exprimé sur les questions d'éthique, et l'ensemble de ses interventions constitue une véritable éthique de l'expérimentation médicale. Ceci le conduisit d'abord à discuter l'éthique traditionnelle des médecins de son temps, avec ses principes et ses « règles d'or » ; puis, à partir des années 1960, à s'exprimer sur l'éthique de l'expérimentation humaine alors en cours d'élaboration au sein des institutions médicales internationales. D'un point de vue général, on pourrait dire qu'il ne s'agit pas seulement d'une éthique *pour* l'expérimentation, mais de façon éminente d'une éthique *de* l'expérimentation. En effet, pour Hill,

33. Hill, "Suspended Judgment. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The First Randomised Clinical Trial", p. 77.

non seulement il est nécessaire d'entourer les essais de précautions éthiques, mais avant tout, l'éthique médicale bien comprise commande de tester scientifiquement les traitements administrés aux patients. Pour lui, par essence la médecine est expérimentale : « Il n'y a donc pas, de mon point de vue, le fossé infranchissable entre l'approche statistique et l'approche clinique que certaines personnes semblent observer ou voudraient créer.³⁴ »

C'est d'ailleurs pourquoi il faut souhaiter l'extension des essais :

Qu'en est-il du futur, demandera-t-on ? Il y a, je crois, un proverbe danois disant qu'il est très dangereux de prophétiser – particulièrement au sujet du futur. En dépit de ce risque, il me semble que l'essai contrôlé sera appliqué de façon croissante. Bien que nombre de difficultés de définition et autres, doivent être résolues, je ne vois pas pourquoi il ne devrait pas être appliqué, par exemple, à la série des médicaments modernes de l'hypertension, aux nouveaux traitements dans le domaine de la santé mentale, et même à ces très beaux appareils dont usent les kinésithérapeutes pour restaurer notre santé³⁵.

Dans ce qui suit, j'aimerais souligner trois aspects de l'ensemble des réflexions éthiques de Bradford Hill : d'abord, la question déjà évoquée de la randomisation ; puis, ce qu'il appelle « l'approche spécifique » dans l'éthique des essais ; enfin, la question du consentement des sujets dans les études.

[3.1] La question de la randomisation

Si c'est une exigence de la méthodologie statistique que de confier au hasard et non au médecin l'affectation de tel patient dans le groupe traité avec le nouveau médicament ou dans le groupe contrôle, cela ne signifie pas pour autant que la responsabilité médicale (et éthique) est éliminée. Elle se trouve seulement déplacée. Pour Hill, l'attitude éthique commande que la question médicale soit posée non seulement avant la randomisation, mais surtout *avant l'inclusion de ce patient dans l'essai* : le médecin considère-t-il que l'état du malade est tel qu'il peut recevoir indifféremment le traitement de référence ou le nouveau traitement ? Cet impératif peut d'ailleurs être généralisé, comme il le fait très explicitement dès 1951 : « Si un traitement ne peut pas éthiquement être refusé, alors il est clair qu'aucun essai contrôlé ne peut être institué³⁶. » De même, s'il s'avère que l'état du malade en cours

34. Hill, "The Philosophy of the Clinical Trial", p. 3.

35. Hill, "Conclusion : The Statistician", in A.B. Hill (ed.), *Controlled Clinical Trials*, p. 168.

36. Hill, "Clinical Trial I", in A.B. Hill, *Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine*, p. 18 (article d'abord publié dans le *British Medical Bulletin*, 7, 1951,

d'essai s'aggrave de telle sorte que le médecin juge qu'il doit changer le traitement, le changement doit être fait : « Même si un tel changement risque de nuire sérieusement à la valeur de l'essai, ou même de la détruire, il ne peut y avoir d'autres moyens de répondre à la situation éthique³⁷. » Ainsi, dans l'essai streptomycine de 1947-1948, alors qu'une des conditions d'inclusion était que le patient fut déconseillé pour le traitement par le pneumothorax, en définitive onze patients sur les cinquante-deux du groupe C (alitement seul) durent recevoir ce traitement. Les essais contrôlés, dit Bradford Hill, « doivent être souples – bien qu'ils puissent exiger à juste titre encore plus d'observation et de réflexion soigneuse avant qu'un changement dans le traitement ne soit fait³⁸ ». On devine que ce mélange de souplesse et de rigueur exigé des investigateurs est destiné à poser des problèmes difficiles. Il n'en reste pas moins que les normes de la statistique médicale sont clairement subordonnées à celles de l'éthique médicale : « Mais bien entendu cela a été accepté dès le début dans tout essai contrôlé – que l'obligation éthique l'emporte toujours et entièrement sur l'obligation expérimentale³⁹. »

Hill reconnaît sans peine que la question de la différence de traitement entre les patients est « la croix de tous les essais cliniques contrôlés⁴⁰ ». Les lecteurs français feront peut-être le rapprochement avec la formule bien connue de Jean Bernard : les essais sont « moralement nécessaires et nécessairement immoraux⁴¹ ». Mais une réflexion supplémentaire sur l'essence même de l'intervention médicale montre que le paradoxe n'est qu'apparent. Comme le savent les médecins, étant donnée la variabilité naturelle des réponses individuelles, toute intervention sur l'être humain comporte une part d'aléa. Et Hill se plaît à citer un éditorial du *British Medical Journal* :

p. 278-282 @). On notera que ceci peut tout à fait s'appliquer à l'essai streptomycine : s'il y avait eu davantage de produit, il n'eût pas été éthique de le refuser aux patients du groupe contrôle. C'est dans ce sens que la situation de pénurie a rendu l'essai éthiquement acceptable. Puisqu'il n'y avait pas assez de médicament pour tous les malades éligibles, certains allaient en être privés. Pour les organisateurs, l'éthique commandait donc d'organiser la distribution sous une forme qui permette d'apprendre le plus de choses possible au sujet du nouveau traitement, c'est-à-dire sous la forme d'un essai contrôlé randomisé.

37. Hill, "Medical Ethics and Contrôle Trials (Marc Daniels Lecture)", *British Medical Journal*, 1, 1963, p. 1043 @.

38. *Ibid.*, p. 1047.

39. *Id.*

40. Hill, "Aims and Ethics", p. 5.

41. J. Bernard, *De la biologie à l'éthique*, Paris, Hachette, 1990, p. 45.

En traitant les patients avec des remèdes non éprouvés, nous nous livrons, que nous le voulions ou non, à des expérimentations sur les êtres humains, et une bonne expérience bien documentée peut être meilleure sur le plan éthique et entraîner moins de négligences qu'une expérience peu documentée⁴².

La question éthique est donc retournée à ceux qui voudraient opposer thérapeutique et recherche. Toutes les thérapeutiques doivent être évaluées, même (et surtout) celles qu'une pratique constante fait considérer comme efficaces et sûres :

L'histoire de la médecine est remplie de remèdes qui ont été longtemps et largement utilisés avant de tomber dans le discrédit et de disparaître. Un test planifié aurait pu grandement accélérer leur disgrâce et aurait ainsi encouragé la recherche de quelque chose de mieux⁴³.

Puisque la part d'aléa de toute intervention en fait une sorte d'expérimentation, la question éthique est moins de savoir si nous devons expérimenter que de nous assurer que nous expérimentons dans des conditions éthiques optimales :

[...] la littérature médicale abonde en exemples qui montrent que la croyance selon laquelle un traitement non éprouvé (nouveau ou ancien) *doit* pour des raisons éthiques être prescrit est injustifiée. Certains traitements sont sans valeur, d'autres sont dangereux. La vraie question est de savoir comment nous pouvons au mieux découvrir ces faits. Si l'essai clinique est la méthode de choix, alors la question devient : en quelles circonstances le médecin peut-il refuser (ou donner) un traitement tout en préservant le haut standard éthique exigé par sa profession ?⁴⁴

Pour Hill, la question des circonstances est essentielle et elle caractérise ce qu'il nomme une « approche spécifique ».

[3.2] Une éthique de l'approche spécifique

En 1959, le CIOMS réunissait à Vienne une conférence paneuropéenne sur les essais cliniques. Bradford Hill fut chargé d'en assurer l'organisation scientifique. Il consacra son allocution introductive à l'éthique. Après avoir répété que la randomisation n'était pas en soi contraire à l'éthique, il se livra à une critique précise de deux points de vue médicaux traditionnels sur le sujet. D'abord, il

42. Hill, "The Clinical Trial II", p. 42 (selon Peter Armitage, l'éditorial était de Hill lui-même : voir "Bradford Hill and the Randomized Controlled Trials", p. 30).

43. Hill, "Aims and Ethics", p. 3.

44. Hill, "Medical Ethics and Controlled Trials (Marc Daniels Lecture)", p. 1045.

existerait une « règle d'or » en vertu de laquelle un essai ne serait pas éthique si le médecin ne consentirait pas à y être soumis ou à y inclure un de ses proches. « Je n'en suis pas sûr », objecte-t-il, car les émotions peuvent troubler le jugement : « Ne pourrions-nous pas soutenir un traitement dans lequel nous n'avons pas confiance à cause de cette relation personnelle ? » Ensuite, poursuit-il, on prétend parfois que le groupe contrôle recevant le meilleur traitement déjà disponible est, du point de vue du patient qui lui appartient, le mieux traité : « C'est possible, répond-il, mais si j'étais atteint d'une maladie grave, je suspecte que je serais désireux de tout essayer⁴⁵ ». Aux formules toutes faites et faussement rassurantes de l'éthique médicale familière aux médecins participant à la conférence, Hill oppose donc une attitude résolument pragmatique :

Il y a en fait une seule chose dans ce champ éthique dont je me sente personnellement à peu près sûr, c'est qu'on ne peut faire aucune généralisation. On ne peut poser aucune condition générale. Je crois que le problème doit être affronté à nouveaux frais avec chaque essai proposé. C'est la seule règle d'or que je me sente capable d'adopter et de proposer⁴⁶.

Car ce qui manque à une éthique faite de principes abstraits, c'est l'évaluation *spécifique* et à chaque fois différente des risques encourus par les patients ; risques qui doivent eux-mêmes être comparés à la gravité de la maladie qui est en cause. S'il s'agit par exemple d'un essai concernant le coryza, mené dans une population de jeunes adultes pris aux premiers stades de la maladie, « nos consciences, demande-t-il, doivent-elles nous harceler si nous traitons la moitié avec une poudre inerte, et l'autre moitié avec le dernier médicament miracle ? » Inversement, « pouvons-nous sans scrupule affecter de façon aléatoire les patients atteints d'un cancer du poumon à une pneumonectomie ou à une radiothérapie ?⁴⁷ ». Ainsi l'évaluation éthique n'est-elle pas autre chose ici que l'évaluation des risques, la plus précise possible pour chaque essai et pour chaque patient. Et il faut reconnaître que les essais contrôlés fournissent un cadre rigoureux à cette évaluation.

Mais donner un cadre précis à un problème n'est pas l'éliminer : « Le devoir du médecin vis-à-vis de son patient et les exigences de la science peuvent entrer en conflit », prévient-il⁴⁸. En 1970, l'Américain Henry K. Beecher, un autre grand

45. Hill, "Aims and Ethics", p. 6.

46. *Id.*

47. *Id.*

48. Hill, "The Philosophy of the Clinical Trial", p. 6.

expérimentateur, donnera pour titre à son livre sur l'éthique de la recherche sur l'homme *Research and the Individual*, mettant ainsi l'accent sur le point d'achoppement irréductible⁴⁹. On le sait depuis Claude Bernard, dès lors que l'on fait du progrès médical une valeur, on est conduit à légitimer la recherche et l'expérimentation sur l'homme. Au début du xx^e siècle, la statistique s'impose comme le nouveau moyen de la médecine expérimentale. Cela ne saurait faire oublier, rappelle Hill, que « l'approche statistique n'est pas concernée par les individus⁵⁰ ». Quelle que soit la procédure utilisée, le statisticien doit reconnaître qu'elle ne peut montrer que les réactions comparatives des *groups* :

[...] pour l'individu, il est clair que nous ne pouvons pas toujours, ni même souvent, prédire le résultat ou dire que le traitement est nécessaire. Mais aucune approche, sauf peut-être la double vue ou la boule de cristal, ne semble pouvoir éliminer ce problème⁵¹.

L'utilisation du calcul statistique n'élimine nullement le hasard et l'aléa attachés au cas individuel. Elle en donne seulement une estimation rigoureuse. Cela signifie que le risque pour l'individu n'est pas exclu ; il est seulement mieux connu dans la mesure où il est exprimé par une probabilité statistique.

Pendant, avoir reconnu clairement les problèmes qui se posaient, et se posent encore, à la recherche clinique ne signifie pas que Bradford Hill fut toujours en accord avec l'évolution de l'éthique de l'expérimentation humaine telle qu'elle s'institua peu à peu au cours de la deuxième moitié du xx^e siècle. C'est ce que montre sa réflexion sur le consentement des sujets participant aux essais.

[3.3] *La question du consentement*

En 1990, un an avant sa mort, revenant sur les essais de 1947-1948, Hill marqua avec rudesse son scepticisme devant cette évolution :

Je me demande si, en l'absence de cette pénurie du nouveau médicament, le Comité du MRC serait arrivé à cette même conclusion de procéder à un essai clinique. J'en doute plutôt, mais je n'en saurai jamais rien. Je pense qu'ils se seraient probablement dérobés.

Bien entendu, il n'y avait aucun problème éthique en ce temps-là : nous n'avions pas demandé la permission des patients, ni la permission de quiconque. Nous ne leur avons pas dit qu'ils étaient dans un essai – nous l'avions simple-

49. H.K. Beecher, *Research and the Individual. Human Studies*, Boston, Little, Brown and Company, 1970.

50. Hill, "The Philosophy of the Clinical Trial", p. 12.

51. *Ibid.*, p. 13.

ment fait. À vrai dire, toute cette discussion aujourd'hui au sujet du consentement éclairé du patient me paraît toujours un non-sens absolu [*absolute rubbish*]⁵².

En 1948, l'ignorance des patients était d'ailleurs indiquée en toutes lettres dans le compte rendu de l'essai publié dans le BMJ :

On n'a pas dit aux patients avant admission qu'ils allaient recevoir un traitement spécial. Les patients [du groupe] C ne savaient pas, tout au long de leur séjour à l'hôpital, qu'ils étaient des patients de contrôle dans une étude spéciale⁵³.

Les débats précédant la publication de la déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale mondiale (AMM) donnèrent à Hill l'occasion de justifier son désaccord. Le 8 janvier 1963, il fut invité à prononcer la Conférence Marc Daniels devant le Royal College of Physicians de Londres. Saisissant l'occasion de cet hommage à l'un des membres éminents du MRC, il se livra à une critique publique et argumentée du projet de code d'éthique de l'expérimentation humaine de l'AMM (qui deviendra la déclaration d'Helsinki), alors en discussion. Et en particulier de l'obligation qui y était faite que « la nature, la raison et les risques de l'expérimentation soient complètement expliqués au sujet, lequel devra avoir l'entière liberté de décider de prendre part ou non à l'expérimentation⁵⁴ ».

Les critiques de Bradford Hill sont de deux ordres. La première est la réaffirmation de son choix d'une approche spécifique des problèmes éthiques et de la considération attentive des circonstances :

Personnellement, en tant que patient, je n'ai pas de doute qu'il y a des circonstances dans lesquelles le consentement du patient à prendre part à un essai contrôlé devrait être recherché. Je n'ai également pas de doute qu'il y a des circonstances dans lesquelles il n'en est pas besoin – et même dans lesquelles il ne devrait pas être recherché. Ce qui me pose problème, c'est que ce code

52. Hill, "Suspended Judgment. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The First Randomized Clinical Trial", p. 78.

53. Medical Research Council, "Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis", p. 47. Rappelons que l'essai commença en 1946 et que les premiers patients furent inclus en janvier 1947 ; le Code de Nuremberg, qui est le premier texte de portée internationale à exiger le consentement des patients dans les expérimentations, fut publié en août 1947 en conclusion du jugement des médecins nazis par le tribunal américain délégué par les Alliés et le tribunal international de Nuremberg (voir G.J. Annas & M.A. Grodin, *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code*, Oxford University Press, 1992).

54. Hill, "Medical Ethics and Controlled Trials (Marc Daniels Lecture)", p. 1045.

ne prend pas en considération – et parce qu'il s'occupe de généralités ne peut pas prendre en considération – les circonstances extrêmement variées de la médecine clinique⁵⁵.

Cette critique rejoint la position traditionnelle du corps médical quant à l'information du patient : elle doit être laissée au jugement du médecin. Édicter comme principe absolu que le médecin devra rechercher le consentement et expliquer complètement les raisons et les risques reviendrait à lui retirer la possibilité d'agir différemment dans les circonstances (mais lesquelles ?) où ce consentement « ne devrait pas être recherché ». La deuxième critique est plus intéressante, parce qu'elle anticipe bien des débats ultérieurs au sujet de la nature et surtout des limites du consentement du patient en situation de recherche :

La situation implicite dans l'essai contrôlé est que l'on a deux (ou plusieurs) traitements possibles et que l'on est complètement, ou dans une large mesure, ignorant de leur valeur ou de leur danger relatifs. Pouvez-vous décrire cette situation à un patient de telle façon qu'il ne perde pas confiance en vous – l'essence de la relation médecin/malade – et de telle façon qu'il la comprenne entièrement et puisse ainsi donner un consentement *éclairé* à son inclusion dans un essai ? À mon avis, rien n'est moins sûr. Demander seulement au patient si cela ne le dérange pas si vous essayez sur lui de nouveaux comprimés, je prétends que cela ne touche en rien le problème. C'est seulement se payer de mots. Si le patient ne peut pas vraiment saisir complètement la situation, ou ne peut être amené à la saisir sans que soit compromise sa confiance dans votre jugement, alors, à mon avis, la décision éthique – s'il est ou non approprié de donner ou de refuser un traitement – revient toujours au médecin. Il ne peut pas s'en débarrasser simplement par le moyen d'un consentement illusoire et dénué de compréhension⁵⁶.

On le voit, après le rappel de l'argument traditionnel de la confiance du malade envers le médecin, Bradford Hill formule un dilemme : soit le patient comprend la situation et perd confiance (donc ne consentira probablement pas), soit il ne la comprend pas et il consent ; mais alors son consentement dénué de compréhension est illusoire. La conclusion est donc que c'est toujours au médecin que revient la décision éthique : « s'il est ou non approprié de donner ou de refuser un traitement ».

55. *Ibid.*, p. 1046.

56. *Id.*

On objectera peut-être ici qu'un patient pourrait conserver sa confiance à un médecin qui l'informerait honnêtement de la situation expérimentale, c'est-à-dire qu'il se trouvera des patients pour comprendre et consentir... Mais pour Hill là n'est pas l'important, car la question sous-jacente est *qui décide ?* (c'est-à-dire qui prend la responsabilité) et *de quoi ?* Ce que vise sa critique c'est une recherche du consentement qui tendrait à déresponsabiliser le médecin. On le voit à ce qui est pour lui l'objet de la « décision éthique » : savoir « s'il est approprié ou non de donner ou de refuser un traitement ». Et en effet, on ne peut nier que ce soit l'affaire du médecin. On pourrait toutefois ici faire une autre objection : n'est-ce pas l'affaire du patient de savoir s'il *veut* entrer ou non dans un essai, laissant par ailleurs les médecins décider s'il est *approprié* ou non qu'il y entre, c'est-à-dire s'il est médicalement indifférent qu'il reçoive le traitement à l'essai ou le traitement de référence. Or il s'agit là de deux questions différentes : l'une porte sur le respect de l'autonomie des sujets de la recherche, et l'autre sur l'évaluation du risque individuel. On doit reconnaître que, pour Hill, la seconde l'emporte clairement sur la première.

Bien que son pragmatisme l'éloigne d'une éthique purement déontologique qui ferait du consentement un principe auquel on ne peut déroger, la réflexion de Hill sur les limites du raisonnement statistique l'éloigne aussi d'un utilitarisme qui mettrait sur le même plan les risques encourus par les individus et les avantages recueillis par la collectivité. Selon le témoignage de Peter Armitage :

Dans la conversation, il exprimait souvent sa défiance envers les arguments fondés sur des prémisses utilitaristes, parce qu'ils pouvaient trop facilement mener sur la pente glissante de pratiques clairement détestables. Les essais cliniques servent certainement des fins collectives en mettant à la disposition de la communauté des thérapeutiques efficaces, mais ils doivent toujours être soumis à des contraintes éthiques qui protègent les intérêts du patient individuel⁵⁷.

Toutefois, comme on vient de le voir, pour Hill la protection de ces intérêts reste très traditionnellement de la responsabilité du corps médical.

Archibald Cochrane écrivait en 1972, qu'on ne peut guère surestimer l'apport d'Austin Bradford Hill à l'approche expérimentale dans la médecine clinique. En adaptant les procédures statistiques mises au point par Pearson et Fisher, il apprit aux médecins comment ils pouvaient tester rigoureusement leurs hypothèses, et en planifiant les essais cliniques du MRC il donna en quelque sorte la

57. P. Armitage, "Bradford Hill and the Randomized Controlled Trial", p. 31.

démonstration expérimentale de la validité de la nouvelle médecine expérimentale. Il savait qu'en adoptant une méthodologie statistique, les essais cliniques allaient profondément renouveler les questions que se posait la recherche médicale. La philosophie de cette nouvelle « approche expérimentale » ne demandait plus seulement au médecin qu'il se transporte du chevet du malade au laboratoire de physiologie, comme le voulait déjà Claude Bernard, elle lui demandait désormais de considérer les groupes avant de considérer les individus. À cause de cela, elle posait également de nouveaux problèmes éthiques. En 1952, Hill se fait l'écho de protestations contre « le remplacement des valeurs humanistes et cliniques par des formules mathématiques », la dégradation des patients au rang d'échantillons anonymes, et le risque « d'élimination de la responsabilité du praticien dans la restauration de la santé⁵⁸ ». Tout cela est en partie justifié, répond-il, mais dès lors qu'on admet qu'en soumettant les individus à des thérapeutiques non validées on leur fait courir plus de risques qu'en les faisant participer à une expérimentation bien conçue, il faut aussi admettre que la profession médicale n'a pas seulement la responsabilité de soigner les malades et de prévenir la maladie, elle a aussi la responsabilité du progrès des connaissances dont ces tâches dépendent. Et « cette troisième responsabilité ne peut être remplie que par la recherche et l'expérimentation⁵⁹ ». En réfléchissant sur les conditions éthiques de cette transformation de la responsabilité du médecin, Hill fut conduit à montrer les limites d'un déontologisme abstrait tout autant que les risques d'une approche purement utilitariste. Comme le dit Peter Armitage⁶⁰, aujourd'hui encore ces questions sont les nôtres et il n'est pas sûr qu'elles aient reçu des réponses satisfaisantes⁶¹.

58. Hill, "The Clinical Trial II", p. 42.

59. *Id.*

60. P. Armitage, *op. cit.*, p. 32.

61. Remerciements. Je remercie Michela Marzano (CNRS) et Marc Kirsch (Collège de France) d'avoir relu différents états du présent article et de m'avoir utilement conseillé. Je remercie également Sir Iain Chalmers (James Lind Library) de m'avoir confié un exemplaire de son article alors sous presse "Statistical Theory Was not the Reason That Randomization Was Used in the British Medical Research Council Clinical Trial of Streptomycin for Pulmonary Tuberculosis" (*in* G. Jorland, A. Opinel & G. Weisz, *Body Counts, op. cit.*, p. 309-334) tandis que je rédigeais le mien.

CHAPITRE 6 Zbigniew Szawarski

Le concept de placebo¹

La médecine moderne présuppose un modèle mécanique, cartésien de l'être humain. Une personne humaine est une entité composée d'un corps et d'un esprit. Si toutes les fonctions organiques de cette entité sont dans la norme, la personne est alors considérée en bonne santé.

Si l'organisme est endommagé, ou si ses fonctions organiques sont perturbées, alors on dit que la maladie et la souffrance apparaissent. Le diagnostic est un processus par lequel on décide de la nature et des causes du dysfonctionnement. Par traitement, on entend une méthode par laquelle l'organisme va être ramené dans la norme ; ce peut être une prescription médicamenteuse ou un changement de style de vie. L'objectif principal du traitement, celui qui importe le plus, est de changer l'état du corps. La nature somatique de la plupart des problèmes médicaux détermine en grande partie la manière de les traiter. Si une appendicite est la cause de la souffrance du patient, alors il suffit d'ôter l'appendice pour qu'il se retrouve en bonne santé. Si le patient est déprimé, alors le médecin doit prescrire du Prozac[®] ou un autre antidépresseur actuellement en vogue sur le marché. Quelle que soit la méthode, elle vise à changer l'état du corps ; il est entendu qu'une modification de l'état du corps sera suivie d'une modification de l'état mental du patient.

Un médicament actif produit un effet sur le corps, tandis qu'un placebo opère avant tout sur l'état mental et l'imagination du patient. Parce que le patient est une unité psychosomatique au sein de laquelle les états mentaux sont étroitement liés aux états du corps, il est possible qu'agir sur les états mentaux, sur les émotions et l'imagination du patient ait un effet thérapeutique positif, conduisant par exemple à l'abaissement de la pression sanguine, la

1. Article originellement paru dans *Science and Engineering Ethics*, 10, 2004, p. 57-64 @. Traduit et reproduit avec l'aimable autorisation de Springer Science and Business Media.

disparition d'un ulcère, l'apaisement d'une douleur angineuse ou l'amélioration de la dextérité chez un malade atteint de rhumatismes. Beaucoup de médecins croient fermement à l'effet placebo, comme le prouve toute une littérature qui va des articles classiques de H.K. Beecher jusqu'aux études récentes réalisées dans ce domaine².

Il convient ici de soulever certains problèmes cruciaux. Premièrement, il est possible de soutenir que tout médicament est un placebo et fonctionne comme un placebo, le produit pharmacologiquement actif étant simplement la combinaison d'un placebo et d'une substance active (placebo+). Deuxièmement, on peut soutenir que l'efficacité de tout médicament dépend non seulement de ses propriétés pharmacologiques, mais aussi et surtout du contexte dans lequel il est utilisé, c'est-à-dire du contexte dans lequel s'inscrit le traitement. Dans tous les contextes, il existe des facteurs qui accroissent ou diminuent significativement l'efficacité d'un médicament.

Gordon Claridge, dans son étude classique de l'influence des médicaments sur le comportement humain, affirme qu'en plus des propriétés pharmacologiques, les quatre facteurs suivants déterminent l'effet global d'un médicament :

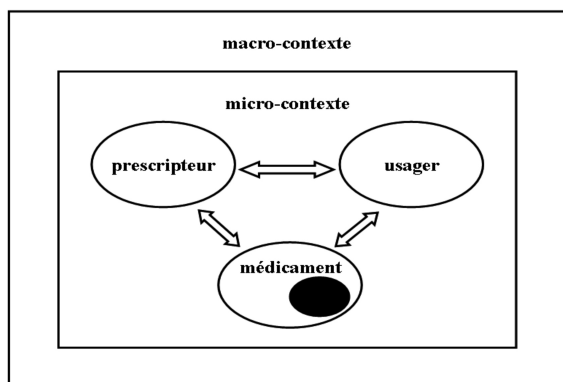
1. les caractéristiques du médicament lui-même (goût, forme, couleur, nom) ;
2. les caractéristiques de celui qui reçoit le médicament (âge, expérience, éducation, personnalité, origines socioculturelles) ;
3. les caractéristiques du prescripteur ou du fournisseur (personnalité, âge, attitude, statut professionnel, sens de l'autorité) ;
4. l'environnement physique dans lequel la prescription ou l'administration du produit est faite (cabinet médical, service hospitalier, laboratoire, rencontre sociale)³.

Cecil G. Helman, dans son ouvrage classique *Culture, Health and Illness*, ajoute que, même si ce modèle rend bien compte des relations entre patient, médecin et médicament à l'échelle « micro » (c'est-à-dire dans le contexte

2. H.K. Beecher, "The Powerful Placebo", *Journal of the American Medical Association*, 159, 1955, p. 1602-1606 @ ; H.K. Beecher, "Surgery as Placebo : a Quantitative Study of Bias", *Journal of the American Medical Association*, 176, 1961, p. 1102-1107 @ ; pour une étude récente, voir A.H. Roberts, D.G. Kewman, L. Mercier & M. Howell, "The Power of Nonspecific Effects in Healing : Implications for Psychosocial and Biological Treatments", *Clinical Psychology Review*, 13, 1993, p. 375-391 @.

3. G. Claridge, *Drugs and Human Behaviour*, London, Allen Lane, 1970.

clinique), il ne prend pas en considération l'échelle « macro », c'est-à-dire la situation d'ensemble (sociale, culturelle, économique et politique) au sein de laquelle la prescription et l'usage d'un médicament s'opèrent⁴. La situation du malade et du médecin, dans un pays pauvre disposant d'un système de soins centralisé et d'un système de production, de mise sur le marché et de distribution des médicaments sans aucune concurrence, est entièrement différente de la situation du malade et du médecin dans un pays où il existe un système de soin privé, une concurrence entre les firmes pharmaceutiques et une commercialisation agressive des produits. Il faut aussi se souvenir que les malades ne sont pas les seuls consommateurs de substances pharmaceutiques. Nombre de ces substances ont de forts effets narcotiques ou enivrants. Il existe des personnes dépendantes à ces produits, et d'autres qui les leur procurent (*dealers*). L'alcool et la nicotine, ajoute Helman, ont aussi un impact significatif sur le comportement et la santé de ceux qui les consomment. Un modèle adéquat de l'effet médicamenteux devrait prendre en compte toutes les formes d'usage et leur contexte, de sorte à inclure les substances pharmacologiquement actives ou inactives (placebo), les médicaments et les stupéfiants. L'effet médicamenteux global peut être illustré par le schéma suivant :



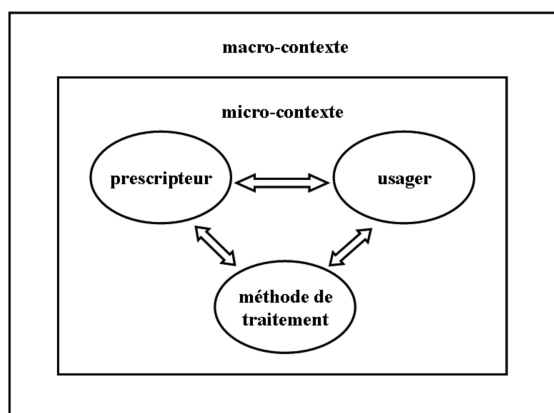
Helman définit l'effet placebo comme « “l'effet médicamenteux global”, mais en l'absence d'une substance active⁵ ». Ce qui importe alors, c'est l'apparence du médicament, son nom de marque, son prescripteur, les caractéristiques du patient, l'état psychique, social, économique dans lequel se trouve ce dernier, etc. Notons qu'avec cette définition élargie on peut parler

4. C.G. Helman, *Culture, Health and Illness*, 3^e éd., Oxford, Butterworth, Heinemann, 1996 @.

5. *Ibid.*, p. 196.

d'effet placebo pour les stupéfiants et l'alcool. Quand, comment et avec qui on consomme une substance est, comme il est bien connu, important pour l'effet qu'elle induit.

La définition de l'effet placebo proposée par Helman ne s'applique que dans le contexte culturel de l'usage et de l'abus d'une substance pharmacologique. Je pense néanmoins que ce modèle peut être généralisé, de façon à décrire toute relation thérapeutique possible. Il suffit de remplacer « médicament » par « méthode de traitement ». On obtient alors le modèle suivant pour l'effet thérapeutique global :



Il s'agit là d'une modification cruciale, car elle prend en compte l'effet placebo même quand, loin d'être réductible à l'effet non pharmacologique d'un médicament, il constitue une méthode de traitement spécifique qui produit les effets thérapeutiques désirés. Des exemples de traitements de ce type sont fournis par la chirurgie simulée, l'acupuncture, la psychothérapie ou des traitements offerts par des guérisseurs, des prêtres ou des sorciers dans des cultures indigènes. Mais si nous acceptons une définition aussi large pour le placebo, alors à peu près tout et n'importe quoi peut être qualifié de placebo, si l'effet thérapeutique désiré existe. Pire, aucune méthode fiable n'existe qui permette de distinguer entre l'effet placebo et l'effet véritable ou spécifique d'un traitement. Par exemple, comment savoir si la psychothérapie est une méthode thérapeutique scientifiquement fiable ou seulement une forme de placebo ? Est-il possible de définir adéquatement le placebo d'une façon assez large pour inclure à la fois les substances pharmacologiques actives et inactives, la chirurgie simulée, l'acupuncture, la psychothérapie, et d'autres méthodes de traitement non conventionnelles spécifiques à certaines cultures qui consistent à influencer sur l'état mental du patient, ses émotions, son imagi-

nation ? Je vais tenter de proposer une telle définition. Mais pour ce faire, je dois d'abord définir ce que j'entends par médicament. Supposons que :

X est un médicament si, et seulement si, X a une propriété d telle que, chaque fois que dans une situation thérapeutique T un stimulus S apparaît, alors dans les conditions A il entraîne une réaction bénéfique R chez le patient.

L'ensemble des X possibles est fermé. Seule une substance dont l'efficacité thérapeutique a été confirmée par la recherche clinique est considérée comme un médicament. En d'autres termes, un médicament est une substance qui, sur la base d'une recherche scientifique fiable (*evidence-based medicine*), est reconnue par la pharmacopée officielle et est admise en pratique clinique. En même temps, la structure chimique (*d*) de la substance, son action, les indications et contre-indications à son emploi, ses possibles effets secondaires indésirables sont connus. On sait aussi à qui, quand et comment le médicament doit être administré. L'aspirine est sans aucun doute un médicament. Elle a une propriété *d* (sa structure chimique) telle que si j'ai un mal de tête (situation T) et que je prends une aspirine (stimulus S) alors, si je ne suis ni allergique à l'aspirine, ni affecté de brûlures d'estomac provoquant des vomissements, etc. (conditions A), la douleur se calmera, voire disparaîtra (réaction R).

Bien que la structure formelle de la définition d'un placebo soit identique à celle d'un médicament, elle introduit des changements significatifs en ce qui concerne les substitutions possibles aux variables X et *d*.

X est un placebo si, et seulement si, X a une propriété d_p telle que, chaque fois que dans une situation thérapeutique T un stimulus S apparaît dans les conditions A, il entraîne une réaction bénéfique R chez le patient.

L'ensemble des substitutions possibles pour X est essentiellement ouvert. Il peut s'agir d'une substance pharmacologiquement active ou d'une substance neutre. Mais il peut aussi s'agir d'une forme spécifique de traitement, par exemple de chirurgie simulée, d'acupuncture ou de psychothérapie. Il peut s'agir de la personnalité du médecin : son opinion à l'égard de la méthode de traitement choisie et son attitude (amicale ou autoritaire) envers le patient, sa façon de se comporter, voire même ce qu'il dit au patient et la manière dont il le dit. Ce pourrait même être la vue qu'on a depuis la fenêtre de la chambre d'hôpital où se trouve le patient, une prière ou un pèlerinage à Lourdes⁶.

6. A. Harrington, "Seeing the Placebo Effect : Historical Legacies and Present Opportunities", in H.A. Guess, A. Kleinman J.W. Kusek & L.W. Engel (eds.), *The*

La réaction R est l'« effet placebo ». Quoi qu'on substitue à X, ce qui est substitué doit produire l'effet thérapeutique désiré. Le patient doit se sentir mieux sous l'influence de X. L'amélioration de l'état du patient n'a pas à être seulement psychologique, il peut aussi être somatique. La foi fait des merveilles et la littérature médicale livre des centaines d'exemples de cas où, dans des situations apparemment désespérées, sous l'effet d'un traitement « miraculeux » ou par la vertu de facteurs « surnaturels », le patient recouvre la santé.

Par « situation thérapeutique T », j'entends une situation dans laquelle il existe un problème de santé et dans laquelle, le plus souvent, deux personnes – patient et médecin (ou guérisseur) – sont impliquées, l'une étant affectée par le problème tandis que l'autre peut aider à le résoudre. Il est évident que la manière dont cette situation se présente dépend de la culture et de la période historique au sein de laquelle elle se produit. Cependant, en toute situation T, que nous parlions des prêtres de l'ancienne Égypte, des shamans de Sibérie ou d'ardents partisans contemporains de la médecine *evidence-based*, le patient est en général foncièrement convaincu qu'il existe un expert qui pourrait l'aider et il veut que cette aide soit efficace. On dit parfois que l'effet placebo dépend largement des attentes et de la foi du patient, des attentes et de la foi du médecin, ainsi que de la relation patient-médecin. Plus grande est la foi dans le pouvoir miraculeux de la médecine, plus grand est l'effet placebo.

Par « stimulus S », j'entends un certain facteur qui déclenche le processus des changements thérapeutiques désirés. Si le patient ne prend pas ses médicaments avec régularité, s'il ne se plie pas à la chirurgie prescrite (même s'il s'agit de chirurgie simulée), s'il n'accomplit pas le rituel prescrit par le shaman ou le guérisseur, il ne doit pas compter sur le résultat désiré. Une description rigoureuse de ce qui constitue exactement le stimulus S dans une situation thérapeutique donnée est pratiquement impossible. Tous les effets thérapeutiques résultent d'un réseau compliqué de causes, où il n'est pas toujours possible d'identifier précisément les facteurs significatifs qui de fait ont été responsables de l'amélioration de la santé du patient⁷. Le stimulus S

Science of Placebo : Toward an Interdisciplinary Research Agenda, London, BMJ Books, 2002, p. 33-53 @.

7. H.R. Wulff, S.A. Pedersen & R. Rosenberg, *Philosophy of Medicine. An Introduction*, Oxford, Blackwell, 1986, p. 64. Voir aussi H.R. Wulff & P.C. Gøtzsche, *Rational Diagnosis and Treatment. Evidence-Based Decision Making*, Oxford, Blackwell, 3^e édition, 2000, p. 107-111 @.

peut être la décision d'un médecin de prescrire un médicament nouveau, dont la presse parle beaucoup et pourtant difficile à obtenir ; ce peut être le fait d'arriver à se procurer le médicament et de le prendre ; ce peut être une histoire « authentique » racontée par le voisin de chambre du patient hospitalisé, qui parle de guérison miraculeuse obtenue grâce à ce médicament. La science médicale tient pour certain qu'il n'y a pas d'effet thérapeutique sans causes précises. La difficulté avec le placebo est qu'il n'y a jamais une cause précise unique et clairement identifiée ; ce qui joue un rôle est un tout complexe, fait de facteurs entremêlés qui produisent leur effet essentiellement sur l'esprit du patient.

Les conditions A sont le contexte culturel et clinique dans lequel un placebo est utilisé. Elles sont constituées par l'ensemble des facteurs énumérés dans la description de l'effet thérapeutique « global », depuis la couleur, la forme, la voie d'administration, ou le nom particulièrement remarquable du médicament, jusqu'à la conscience que doit avoir le patient de ce qui lui arrive et jusqu'à un désir suffisamment fort d'aller mieux. Autant que je sache, à l'exception peut-être des essais cliniques, le placebo n'est pas utilisé dans les traitements vétérinaires. La raison en est qu'il présuppose un rôle actif de l'esprit dans le processus de guérison. En conséquence, je juge difficile d'imaginer un usage du placebo chez des patients comateux ou déments.

Avec la propriété *d* on tient l'essence du problème placebo. Notre attitude (sceptique ou pleine d'enthousiasme) envers le placebo dépend de la façon dont nous interprétons cette propriété *d*. Prenons un exemple pour mieux comprendre où se situe le problème. L'aspirine est un antidouleur efficace communément utilisé. Son efficacité dépend d'une structure chimique déterminée qui occasionne certaines modifications dans nos réactions à la douleur. N'étant pas pharmacologue, je ne peux pas décrire avec précision le déroulement des réactions qui se produisent dans mon corps après la prise de deux comprimés d'aspirine ; mais je sais par expérience que, lorsque j'ai mal à la tête, l'aspirine me fait habituellement du bien. Nous dirons que l'aspirine est un médicament actif, ayant un ensemble de propriétés caractéristiques qui, dans des conditions normales, provoque une réaction physiologique et psychologique chez une personne ayant consommé une dose appropriée du médicament. Il est certain que l'aspirine, prise pour soulager un mal de tête, n'est pas un placebo, mais un médicament efficace.

Modifions un peu notre exemple. Supposons qu'une personne insomniaque prend un comprimé d'aspirine. Supposons aussi que cela produit le

résultat désiré : la personne s'endort. Les recherches de Helman montrent que 36 % des personnes qui prennent des médicaments psychotropes de façon prolongée utilisent avec succès des produits antidouleur ordinaires comme l'aspirine pour traiter insomnie et anxiété⁸. Pourtant, calmer un état anxieux et traiter une insomnie ne sont pas des indications normales de l'aspirine. Si l'aspirine a aidé ces patients à s'endormir, ce n'est pas à cause de sa composition chimique pharmacologiquement active, mais à cause de l'effet placebo produit par la prise d'aspirine. La nature du mécanisme psychosomatique de l'effet placebo n'est pas claire. Le placebo a-t-il un effet sur la production d'endorphines dans le cerveau, agit-il par réflexe conditionné, ou d'autres facteurs encore inconnus interviennent-ils dans le processus ?⁹ Néanmoins c'est un fait qu'il existe une propriété d_p qui fait que, chez certaines personnes, l'usage de l'aspirine est un remède efficace contre l'insomnie. Pourtant, dans ce cas, la propriété d_p ne désigne pas la structure chimique de l'aspirine, mais une autre combinaison de facteurs (objectifs et subjectifs) qui fait que certaines personnes se calment et s'assoupissent après avoir pris de l'aspirine. Howard Brody, qui a écrit un livre entier sur l'effet placebo, tend à expliquer cette combinaison de facteurs en se référant à la signification de la maladie dans la vie du patient¹⁰. L'effet placebo est plus fort quand le patient comprend, pour en avoir parlé avec son médecin, comment et pourquoi le mal est apparu, et ce qu'on peut faire pour l'apaiser, quand le patient sent que le personnel médical est attentif à son problème, quand il s'est convaincu que ce mal ne signifie pas la fin du mode de vie qu'il a connu jusqu'ici et qu'on peut traiter son problème. Dans ce cas, la propriété d_p est entièrement interprétée en termes psychologiques.

-
8. C.G. Helman, "Tonic, Fuel and Food : Social and Symbolic Aspects of the Long-Term Use of Psychotropic Drugs", *Social Science and Medicine*, 1981, 15B, p. 521-533 @.
 9. M. Amanzio & F. Benedetti, "Neuropharmacological Dissection of Placebo Analgesia : Expectation-Activated Opioid Systems Versus Conditioning-Activated Specific Sub-Systems", *Journal of Neuroscience*, 1999, 119, p. 484-494 @ ; S. Siegel, "Explanatory Mechanism for Placebo Effects - Pavlovian Conditioning", in H.A. Guess, A. Kleinman, J.W. Kusek & L.W. Engel (eds.), *Science of Placebo : Toward a Interdisciplinary Research Agenda*, London BMJ Books, 2002, p. 133-157.
 10. H. Brody, *Placebos and the Philosophy of Medicine : Clinical, Conceptual and Ethical Issues*, Chicago, University of Chicago Press, 1980 ; Voir aussi H. Brody, "The placebo response. Recent research and implications for family medicine", *The Journal of Family Practice*, 2000, 49, p. 649-B. 54.

L'affaire devient plus compliquée lorsqu'on aborde des façons de traiter singulières et non orthodoxes, comme l'acupuncture, l'homéopathie et autres méthodes de ce qu'on appelle les « médecines alternatives ». Sait-on vraiment comment marche l'acupuncture ? Est-il possible de distinguer les cas où l'acupuncture marche en accord avec les lois d'une certaine théorie scientifique (propriété d , analogue à l'effet analgésique de l'aspirine) des cas où elle marche comme placebo (propriété d_p , analogue à l'effet somnifère de l'aspirine) ? Bernard Lown, professeur de cardiologie à l'École de santé publique de Harvard, l'inventeur du défibrillateur et l'introducteur de la lidocaïne dans la pharmacologie moderne, décrit, dans un livre très personnel et partiellement autobiographique, *The Lost Art of Healing*, d'incroyables expériences d'acupuncture qu'il a vécues en Chine¹¹. Lown ne met pas en doute le pouvoir qu'a l'acupuncture d'enrayer le mécanisme de la douleur. Ce qui l'a convaincu est une cruelle expérience sur un lapin, animal qui normalement n'est pas sensible à la suggestion. Et pourtant, bien qu'ayant bénéficié lui-même des usages thérapeutiques de l'acupuncture, il ne sait pas dire si ses effets sont de l'ordre de la neurophysiologie ou bien de la psychobiologie. L'explication possible de l'efficacité de l'acupuncture, formulée dans le langage de la théorie moderne de la douleur, est en tout cas complètement différente de l'explication donnée par la médecine chinoise traditionnelle, qui se fonde sur le concept traditionnel d'énergie vitale (*ch'i*).

J'ai bien peur que, dans l'état actuel du développement de la médecine, nous ne puissions dire avec assurance si l'acupuncture est une méthode de traitement efficace et scientifiquement validée ou si elle n'agit que comme un placebo. Il se peut que la possibilité scientifiquement confirmée de contrôler la douleur ne puisse être établie que pour certains groupes particuliers de patients appartenant à une culture donnée ; un usage approprié des aiguilles peut sûrement déclencher une cascade de processus psycho-immunologiques qui peuvent avoir une valeur thérapeutique. Pourtant, on ne sait pas encore jusqu'à quel point la recherche en psycho-immunologie satisfait aux principes méthodologiques de la médecine *evidence-based*.

La situation de la psychothérapie est assez semblable. Il existe des centaines d'écoles psychothérapeutiques, qui ont toutes la conviction que leur approche particulière constitue la seule méthode thérapeutique fiable et digne de confiance. Y a-t-il un mécanisme psychologique spécifique (une propriété d

11. B. Lown, *The Lost Art of Healing*, New York, Ballantine Books, 1999 @.

confirmable scientifiquement) qui soit commun à toutes les écoles et toutes les méthodes de psychothérapie ? Comment est-il possible de distinguer le mécanisme psychologique spécifique qui agit en psychothérapie du mécanisme non spécifique ? Pour en revenir à notre exemple de l'aspirine, comment est-il possible, dans le contexte de la psychothérapie, de distinguer d et d_p ? Même s'il est vrai que la psychothérapie peut entraîner des changements, empiriquement testables, dans l'activité cérébrale, qu'est-ce que cela signifie réellement ? Il n'est pas impossible qu'une prière, ou la méditation transcendante, puissent provoquer des changements analogues, voire plus intenses, dans le cerveau ; et pourtant, ces pratiques ne sont pas recommandées comme traitements dans les manuels médicaux modernes.

Il me semble que la clef de l'explication du concept de placebo est l'idée que l'action d'une substance ou d'un traitement peut être spécifique ou non spécifique. Si, en référence aux données scientifiques, nous pouvons expliquer logiquement ce qu'est l'activité spécifique d'une substance dans le cas d'une affection particulière, alors il est superflu d'aller chercher des facteurs mystérieux, psychologiques ou psycho-immunologiques, pour compléter l'explication. Il n'y a pas lieu alors de parler d'effet placebo. Soit une substance est active, soit elle ne l'est pas, et si elle l'est, nous savons avec précision comment elle agit. Le concept de spécificité repose sur la notion d'explication scientifique. Par ailleurs, si nous ne pouvons pas expliquer scientifiquement les résultats d'un traitement, alors il est naturel d'invoquer l'effet placebo¹².

Aucune substance ou procédé en particulier ne saurait une fois pour toutes être défini comme un placebo. Le placebo en soi n'existe tout simplement pas. Quelle que soit notre définition du contenu descriptif du concept, c'est-à-dire quoi que ce concept désigne dans un contexte clinique ou culturel particulier, la connotation émotionnelle du terme ne changera pas. Parce que, quoi qu'il désigne – que ce soit une pilule colorée, la personnalité d'un médecin, le toucher guérisseur d'un roi, un rituel particulier, ou toute autre chose –, ce sera toujours quelque chose qui apporte au patient un soulagement et la sensation d'aller mieux. Je conclus donc que la seule définition possible du placebo est une définition « persuasive ». « Une définition "persuasive" est une définition qui donne à un terme familier une nouvelle signification conceptuelle sans changer sa signification émotionnelle et qui est utilisée dans le but, conscient

12. A. Grünbaum, "The Placebo Concept in Medicine and Psychiatry", *Psychological Medicine*, 1986, 16, p. 19-38 @.

ou inconscient, de changer l'orientation des intérêts des gens¹³. » Quel que soit le contenu descriptif du concept, son message émotionnel est toujours le même, et toujours clair – c'est de plaire au patient, de lui apporter de la joie et de la satisfaction, de l'amener à se sentir complètement « guéri », même si cela ne dure que peu de temps.

13. C.L. Stevenson, *Facts and Values. Studies in Ethical Analysis*, New Haven, Yale University Press, 1963 @.

CHAPITRE 7 Claude Debru

La classification des leucémies lymphoïdes chroniques : évolution et problèmes d'une approche scientifique

L'hématologie est une partie de la médecine qui possède des traditions et une organisation particulièrement solides et qui se trouve, en conséquence, particulièrement bien fondée comme discipline. Ses développements depuis environ un demi-siècle sont impressionnants. Elle constitue donc un thème de choix

pour l'enquête épistémologique sur la médecine scientifique, ou médecine fondée sur les preuves (*evidence-based*). Les preuves (*in fine* l'efficacité d'un traitement) ne peuvent être fournies qu'à la condition d'une identification-classification des maladies en groupes et sous-groupes. En France, Jean Bernard, Marcel Bessis et Jacques-Louis Binet se sont beaucoup intéressés à la pratique et à l'épistémologie des classifications, ainsi qu'au statut de l'inclassable dans les leucémies¹.

L'objet de la présente étude est de prendre en compte des données récentes qui ont pu renouveler l'approche de certaines leucémies, les leucémies lymphoïdes chroniques, et d'insérer ces données dans la discussion d'une question de scientificité : dans quelle mesure le tableau classificatoire de ces maladies, dans lequel sont intégrées les grandes parties de la médecine, diagnostique, pronostic et thérapeutique, s'approche-t-il de la cohérence ?

1. Le premier volume de la revue *Blood Cells* qu'ils ont fondée était consacré aux leucémies inclassables : "Unclassifiable Leukemias", *Blood Cells*, 1, 1975. Sur leurs encouragements, j'ai abordé ces problèmes dans Claude Debru, *Philosophie de l'inconnu. Le vivant et la recherche*, Paris, PUF, 1998, chapitre III « Classer : les leucémies et l'inclassable ».

Deux commentaires de Claude Bernard, tirés des *Principes de médecine expérimentale*, peuvent donner la philosophie d'ensemble de la discussion qui va suivre. « Voici comment je m'exprimais, en 1847, en montant dans cette chaire : la médecine scientifique, que je suis chargé d'enseigner, n'existe pas². » « L'empirique scientifique est un ignorant qui a conscience de son ignorance et qui cherche à en sortir³. »

William Dameshek a caractérisé les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) par l'accumulation (plutôt que par la prolifération) de lymphocytes à longue durée de vie dont la fonction immunitaire est altérée⁴. On sait aujourd'hui que, dans ces leucémies, les lymphocytes ne subissent pas l'apoptose, la mort cellulaire programmée, ce qui explique leur accumulation. Eugène Cronkite a perçu le premier les différences importantes de durée de survie chez les malades atteints de LLC⁵. La variabilité, la diversité des LLC ont été souvent remarquées. Dans la discussion de ces leucémies, la clinique a joué un rôle particulièrement important, à côté du pronostic et de la thérapeutique qui constituent les autres parties traditionnelles de la médecine, pour aider à la détermination des cas qu'il convient de traiter et de ceux qu'il est préférable de ne pas traiter. Comment distinguer les uns des autres ? On voit ici se poser immédiatement la question des caractères ou critères à utiliser dans les classifications, ainsi que l'urgence d'établir ces classifications.

Au début des années soixante, Eugène Cronkite a introduit la technique d'irradiation extracorporelle du sang en vue de mieux étudier la lymphopoïèse (genèse des lymphocytes)⁶. Cette technique a pour but de diminuer le nombre des lymphocytes, très sensibles aux radiations, dans le sang et les tissus lymphopoïétiques. Cronkite a observé de grandes différences entre les

2. Claude Bernard, *Principes de médecine expérimentale*, Introduction et notes par le Dr Léon Delhoume, Paris, PUF, 1947, p. 18. Karl Popper semble avoir dit la même chose de la philosophie des sciences lorsqu'il est entré en fonction à la London School of Economics.

3. *Ibid.*, p. 52. Les antécédents de cette catégorisation de l'« empirique scientifique » sont présentés plus en détail dans les contributions d'Ulrich Tröhler et de Hee Jin Han à ce volume.

4. William Dameshek, "Chronic Lymphocytic Leukemia – An Accumulative Disease of Immunologically Incompetent Lymphocytes", *Blood*, 29, 1967, p. 566-584 @.

5. Eugene P. Cronkite, "An Historical Account of Clinical Investigations on Chronic Lymphocytic Leukemia in the Medical Research Center, Brookhaven National Laboratory", *Blood Cells*, 12, 1987, p. 285-295.

6. *Ibid.*, p. 287.

patients dans les cinétiques de disparition et de réapparition des lymphocytes. Ces observations consolidaient l'idée d'une variabilité du cours temporel et du pronostic des LLC et conduisaient à une classification en « *stages* » (pour reprendre le terme anglais), qui ne sont pas à proprement parler des stades, mais des prédictions sur les durées d'évolution au moment du diagnostic. Cette classification en « stades », initialement fondée sur certaines données anatomo-cliniques – lymphocytose, adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, anémie, thrombopénie – corrélées aux durées de survie par rapport au moment du diagnostic, a d'abord été l'œuvre de Kanti Rai et de Jacques-Louis Binet au milieu des années soixante-dix. Cela permit à Kanti Rai d'ordonner l'observation de cent vingt-cinq patients en cinq stades (de 0 à IV)⁷. L'âge et le sexe étaient également évoqués. Le stade 0 pouvait ne pas évoluer pendant très longtemps. Peu après, Jacques-Louis Binet a proposé une classification en trois groupes, plus simple et plus discriminante, prenant en considération quelques critères (le nombre de territoires affectés, l'anémie et la thrombopénie) ayant une corrélation forte aux durées de survie⁸. Binet a à la fois réarrangé et rendu plus fortement prédictive la classification en stades, en vue « d'améliorer la compréhension de la maladie et d'optimiser les décisions thérapeutiques et les essais cliniques⁹ ».

De nouveaux types de données (morphologie cellulaire, immunophénotypage, anomalies chromosomiques) ont permis d'aller plus loin dans la classification des LLC. Un groupe d'hématologistes, le groupe FAB (franco-américano-britannique), très connu pour avoir joué un rôle de pionnier dans la classification des leucémies en général, s'est également intéressé aux LLC. Le groupe a distingué par l'immunophénotypage les divers degrés de maturation des lymphocytes B et T et des prolymphocytes (précurseurs des lymphocytes matures). Une approche à la fois morphologique, immunologique et cytogénétique (la classification MIC) s'est donc mise en place dans les années quatre-vingt et a été largement exploitée depuis, sans d'ailleurs que la classification de Rai-Binet perde son usage en clinique. Une autre caractéristique importante doit être également notée. Les LLC sont jusqu'à

7. K.R. Rai, A. Sawitsky, E.P. Cronkite, A. Chanana, R.N. Levy, B. S. Pasternack, "Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia", *Blood*, 46, 1975, p. 219-234 @.

8. J.-L. Binet *et alii*, "A Clinical Staging System for Chronic Lymphocytic Leukemia. Prognostic Significance", *Cancer*, 40, 1977, p. 855-864 @.

9. J.-L. Binet *et al.*, "A New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis", *Cancer*, 48, 1981, p. 204 @.

présent incurables. Il n'y a pas de moyen d'éradiquer la maladie des patients. Cependant, des thérapeutiques sont apparues, qui permettent d'améliorer leur qualité de vie, sinon leur espérance de vie.

Une grande partie de l'enjeu de la médecine fondée sur les preuves (*evidence-based*) est de mieux établir l'efficacité des drogues par des statistiques précises. On doit pourtant constater que les nouvelles thérapeutiques sont souvent testées sans distinction de sous-groupes appartenant aux classifications fines. Pas de preuve sans essai et usage de classification. Il est donc souhaitable d'insister sur le fait que les critères anatomo-cliniques, morphologiques, immunologiques et cytogénétiques d'une part, les essais et résultats thérapeutiques d'autre part, doivent s'ajuster mutuellement dans cette recherche. Il est à noter que, dans de nombreuses leucémies, la thérapeutique fait partie des critères de classification.

Dans un éditorial récent du *New England Journal of Medicine*, Kanti Rai remarquait que les premiers systèmes de classification en stades étaient utiles comme aides à la décision thérapeutique ainsi que pour les tests de nouveaux traitements (les essais cliniques) par « l'enrôlement exclusif de patients dotés d'une perspective de survie similaire¹⁰ ». Cependant, pour Rai, ces systèmes échouent à prédire avec précision le cours de la maladie pour les patients individuels et ne prennent pas en compte les découvertes nouvelles.

Au cours des dix dernières années environ, des découvertes inattendues sur la pathologie moléculaire des LLC, sur la définition des sous-groupes à l'aide de l'immunophénotypage et de la cytogénétique, ont produit des améliorations considérables dans la finesse du pronostic. Parallèlement à ces découvertes, des traitements nouveaux (par exemple les anticorps monoclonaux humanisés), plus spécifiques que les médicaments conventionnels, sont apparus. Aujourd'hui, trois grands types de LLC sont distingués, selon les types de lymphocytes affectés, qu'il s'agisse des lymphocytes B, des lymphocytes T, ou des prolymphocytes. Comme 95 % des LLC sont des leucémies à cellules B, nous allons concentrer notre attention sur elles. Mais il est nécessaire de remarquer au préalable que le tableau classificatoire est plus compliqué.

Dans les LLC de type B, des anomalies des cellules T ont été également découvertes. Cette situation n'est pas sans évoquer, quoique d'assez loin et

10. K. Rai & N. Chiorazzi, "Determining the Clinical Course and Outcome in Chronic Lymphocytic Leukemia", *New England Journal of Medicine*, 348, 18, 2003, p. 1797 @.

d'une manière trop analogique, les leucémies biphénotypiques dans lesquelles une même cellule est porteuse des marqueurs caractéristiques de deux leucémies différentes. En outre, les LLC de type B ne sont plus considérées aujourd'hui comme un groupe homogène. Elles comportent différents sous-groupes à l'intérieur desquels on observe une corrélation très forte entre caractères biologiques, caractères génétiques et survie.

Mais on observe également que, selon les critères utilisés, par exemple l'expression de telle ou telle protéine, les sous-groupes ne coïncident pas et qu'il subsiste donc une certaine incohérence. Plus précisément, l'utilisation de telle protéine de surface ou de telle autre protéine comme marqueur biochimique permet de définir des sous-groupes dotés de différences marquées sur le plan de la durée de survie. Mais d'autres marqueurs dotés également de valeur prédictive forte ne sont pas nécessairement corrélés aux premiers.

Des données de ce type ont été récemment synthétisées par Kanti Rai et Nicholas Chiorazzi dans l'éditorial précédemment cité du *New England Journal of Medicine* : « Il est maintenant clair que la LLC est hétérogène, non seulement au niveau clinique, mais aussi aux niveaux cellulaire et moléculaire¹¹. » Les patients peuvent être divisés en deux sous-groupes sur la base de la présence ou de l'absence de mutations somatiques dans les gènes de la région variable de la chaîne lourde des immunoglobulines spécifiques produites par les cellules leucémiques. On distingue donc des patients mutés et des patients non mutés. Les patients non mutés ont des durées de survie beaucoup plus faibles. La corrélation entre l'état mutationnel de ces gènes et la durée de survie est meilleure que pour tout autre facteur, mais reste évidemment à consolider encore. L'intérêt d'utiliser ce caractère comme critère de classification réside bien dans cette corrélation particulièrement forte. Encore s'agit-il de corrélations statistiques, de pourcentages, étant entendu qu'il subsiste quelques cas inclassables qui ne rentrent pas dans la corrélation considérée.

Si nous allons maintenant dans la direction des mécanismes physiopathologiques, la présence ou l'absence de mutations de ces gènes dans les cellules leucémiques pourrait être corrélée à différents états de stimulation antigénique des cellules transformées, mais cela reste à mieux établir et nous pénétrons ici dans un domaine nouveau.

En tout état de cause, des mutations dans les gènes des immunoglobulines sont d'une manière ou d'une autre étroitement corrélées au cours clinique

11. *Ibid.*

de la maladie, dans le sens où les patients porteurs de ces mutations ont des perspectives de survie bien meilleures que les patients qui en sont dépourvus. « La disparité dans la durée de vie est très frappante, avec une survie moyenne de plus de vingt-quatre ans et de six à huit ans respectivement. Bien qu'une compréhension complète des relations entre les mutations d'immunoglobulines et l'issue clinique échappe encore, un facteur est probablement relié aux différentes anomalies chromosomiques associées à chacun de ces deux sous-groupes¹². » Les patients porteurs de LLC qui n'ont que peu ou pas de mutations des gènes d'immunoglobulines sont porteurs d'autres anomalies chromosomiques. Des études sont en cours pour confirmer ces corrélations. Les auteurs mentionnent la recherche de critères plus simples et d'utilisation plus aisée. Par exemple, la protéine CD38 est souvent corrélée aux immunoglobulines mutées. Mais elle ne l'est pas toujours et elle est désormais considérée comme un marqueur indépendant possédant une valeur de pronostic propre.

En d'autres termes, les LLC ne sont pas seulement hétérogènes au sens où il est possible de définir en leur sein des groupes disjoints à l'intérieur desquels le cours clinique et les propriétés cellulaires et moléculaires sont fortement corrélés. Elles sont également hétérogènes au sens où ces groupes peuvent être définis de manières différentes et qui ne coïncident pas. La signification précise, physiopathologique, de ce trait reste mystérieuse. Mais ce caractère rappelle fortement l'anarchie que les anciens hématologistes avaient jugé être l'un des traits les plus frappants des cellules leucémiques. La classification n'est donc pas uniforme, car les différents critères ne coïncident pas toujours. Un certain nombre d'entre eux seulement peuvent coïncider.

Par exemple, la protéine ZAP-70, une enzyme, s'exprime seulement, dans les cellules de la LLC, lorsque les gènes d'immunoglobulines sont non mutés, ce qui signifie une maladie plus rapidement fatale. Cette protéine enzymatique est normalement exprimée dans les lymphocytes T, où elle participe à l'activation des lymphocytes par l'antigène. Son expression dans les cellules leucémiques B est un signe du dysfonctionnement de la régulation génétique. En outre, l'expression de cette enzyme est fortement corrélée à l'accélération de la progression de la maladie. Le rôle que cette protéine, une tyrosine kinase qui normalement signale l'activation de l'antigène dans les lymphocytes T, joue dans la cellule pathologique B est actuellement étudié. Il est possible que des travaux de ce genre conduisent à des thérapies nouvelles qui prendraient

12. *Ibid.*

ces molécules comme cibles. C'est du moins ce qui est envisagé, comme on peut naturellement s'y attendre. D'autres voies sont d'ailleurs possibles, par d'autres gènes et d'autres protéines, par exemple celles qui sont impliquées dans la régulation de l'apoptose.

Comment ces classifications, qu'elles soient cliniques comme celle de Rai-Binet ou plus récemment moléculaires, aident-elles à l'évaluation des thérapeutiques introduites ? Cette question est d'autant plus intéressante que jusqu'à présent ces thérapeutiques n'augmentent pas l'espérance de vie des patients, mais améliorent leur qualité de vie. Cette question appartient éminemment à la médecine fondée sur les preuves. Or le but des classifications en stades était et reste d'aider le médecin à décider des cas qu'il convient de traiter ou de ne pas traiter. Grâce aux classifications en stades, on s'est rendu compte qu'il était préférable de ne pas traiter les patients correspondant au stade 0 de Rai ou A de Binet, d'abord parce que le traitement n'améliore pas l'espérance de vie, et ensuite parce que les patients traités peuvent subir d'autres processus malins après traitement (bien que, selon la littérature consultée, il y ait quelques désaccords sur ce point). Aujourd'hui, et c'est la force de l'*evidence-based medicine*, l'efficacité des traitements est évaluée par des réseaux nationaux ou, de plus en plus, internationaux de chercheurs qui effectuent le suivi d'importantes cohortes de patients. On étudie ainsi la proportion, la qualité, la durée des rémissions selon les thérapies utilisées, qui sont souvent des polychimiothérapies, les effets des différentes combinaisons et des différents ordres d'administration possibles.

Par exemple, il est établi que la fludarabine, qui est le médicament le plus actif, administré isolément, induit comme traitement primaire jusqu'à 60 % de rémissions complètes, dans lesquelles aucune cellule pathologique n'est plus décelable (encore que cela ne soit pas tout à fait vrai). Cela ne signifie pas que ces rémissions sont durables, la maladie rechutant nécessairement. Il est à souligner que les traitements conventionnels sont de nature largement empirique, mais que des traitements spécifiquement ciblés, et obtenus par des procédés biotechnologiques, à savoir les anticorps monoclonaux humanisés, sont de plus en plus fréquemment utilisés. Ces anticorps monoclonaux sont cytotoxiques par des mécanismes spécifiques actuellement étudiés.

Cependant, la relation entre groupes classificatoires et traitement n'est pas actuellement très nette. L'âge étant considéré comme un critère de classification, il constitue certainement un facteur pris en considération dans le choix de tel ou tel traitement. De même, nous l'avons constaté, le stade dans

la classification de Rai-Binet est un facteur dans la décision de traiter ou de ne pas traiter. Il semble cependant que l'on ne soit pas encore arrivé à apparier les caractérisations moléculaires et cellulaires différentielles de ces leucémies à des traitements spécifiques eux-mêmes plus différenciés, même si cela est clairement le but poursuivi. Les chercheurs, les médecins sont donc encore dans la situation décrite par Claude Bernard comme « empirique scientifique », mais cela en un sens certainement nouveau, que l'on peut définir par le fait que le champ de l'ignorance est désormais assez bien délimité et que cette ignorance est consciente d'elle-même dans son extension.

Federico Caligaris-Cappio a récemment énuméré et commenté les nouveaux progrès en matière de biologie et de thérapeutique des LLC, en soulignant que ces progrès permettent d'avoir une attitude plus active à l'égard de ces maladies. Il relève en premier lieu l'obtention de rémissions complètes, bien que l'espérance de vie moyenne n'ait pas été modifiée, avec des traitements qui ont des effets secondaires peu marqués ; en second lieu, l'hétérogénéité des LLC découverte par la présence ou l'absence de mutations des gènes d'immunoglobulines corrélées à la durée de survie, ce qui montre que l'analyse de l'hétérogénéité clinique des LLC est faisable et qu'elle devrait aboutir à des traitements mieux ajustés au patient individuel ; en troisième lieu, le fait que la base biologique des LLC est aujourd'hui plus accessible, ce qui permet d'espérer que de nouvelles cibles pour une thérapeutique fondée sur les propriétés biologiques du clone malin seront découvertes¹³. Il semble donc que les hématologistes aient bon espoir de sortir du domaine de l'« empirique scientifique », pour paraphraser Claude Bernard, par l'élaboration d'une médecine de plus en plus fondée sur les preuves d'un ajustement entre classifications raffinées et thérapeutiques à améliorer, inventer et pluraliser. En l'état actuel des choses, les deux ensembles ne correspondent pas, car la clinique, qui comprend l'approche de biologie cellulaire et moléculaire, conserve une avance sur la thérapeutique.

13. F. Caligaris-Cappio, A. Cignetti, L. Granziero, P. Ghia, "Chronic Lymphocytic Leukemia : a Model for Investigating Potential New Targets for the Therapy of Indolent Lymphomas", *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 15, 3, 2002, p. 566 @.

CHAPITRE 8 **Iain Chalmers,**
Larry V. Hedges, Harris Cooper

Une brève histoire des synthèses de la recherche¹

Si, comme on le suppose parfois, la science consistait uniquement à accumuler laborieusement des faits, elle en viendrait vite à un point d'arrêt, comme écrasée par son propre poids. Suggérer une idée nouvelle, détecter une loi, prend avantagement la place d'une masse de faits qui encombrerait la mémoire et, en introduisant ordre et cohérence, facilite la mémorisation du reliquat sous une forme plus commode. Deux processus travaillent ainsi de concert : l'enregistrement de matériaux nouveaux, la digestion et l'assimilation de matériaux anciens. Comme les deux sont essentiels, nous pouvons nous dispenser d'examiner leur importance respective. Il faut cependant noter la chose suivante : les travaux qui méritent le plus d'estime (et auxquels, je le crains, on n'en témoigne pas toujours) sont ceux dans lesquels la découverte et l'explicitation vont de pair, ceux dans lesquels non seulement on présente des données nouvelles, mais dans lesquels on met aussi en évidence le lien de ses données avec des travaux plus anciens².

Ainsi s'exprimait le professeur de physique de l'université de Cambridge dans son discours à la 54^e réunion de la British Association for the Advancement of Science, qui s'est tenue à Montréal en 1884. Plus d'un siècle plus tard, les agences de financement de la recherche, les comités d'éthique de la recherche, les chercheurs, les rédacteurs en chef de journaux dans la plupart des domaines

1. Publication originale : I. Chalmers, L.V. Hedges & H. Cooper, "A Brief History of Research Synthesis", *Evaluation & The Health Professions*, vol. 25, 1, mars 2002, p. 12-37 @. © 2002 Sage Publications. Traduit et republié avec la permission de Sage Publications.
2. Lord Rayleigh, *Presidential Address at the 54th Meeting of the British Association for the Advancement of Science, Montreal, August/September 1884*, London, John Murray, 1885, p. 20.

de la recherche scientifique, n'ont toujours pas pris au sérieux sa recommandation. Il est vrai qu'il y a eu récemment quelques améliorations dans la qualité scientifique des évaluations « indépendantes ». Mais quand il s'agit d'évaluer le lien entre faits « nouveaux » et « anciens » dans la section « discussion » de l'exposé d'une recherche nouvelle, il est rare que les scientifiques recourent à des méthodes destinées à réduire le risque qu'ils se laissent abuser, ainsi que leurs lecteurs, par des biais ou par l'intervention du hasard³.

1] Quelques cas anciens dans lesquels on s'est aperçu du besoin d'une synthèse de la recherche

Longue est l'histoire des efforts pour réduire le risque de se laisser abuser par des biais ou par le hasard en faisant une synthèse de la recherche⁴. Au XVIII^e siècle par exemple, James Lind, un chirurgien de marine écossais, se trouva confronté à une pléthore de témoignages relatifs aux moyens de prévenir et de traiter le scorbut. La page de titre de son fameux traité sur cette maladie déclare qu'il contient « des recherches sur la nature, les causes et le traitement de cette maladie. Avec un Tableau chronologique & critique de ce tout qui a été publié sur le sujet ». Lind fait observer :

Comme il n'est point aisé de déraciner les préjugés [...], il était devenu indispensable d'exposer de façon complète et impartiale ce qui avait été publié jusqu'ici sur le scorbut, et cela dans l'ordre chronologique, ce qui permettait de détecter les sources d'erreurs. En fait, avant que le sujet puisse être présenté en toute justesse et clarté, il était nécessaire de faire un grand nettoyage⁵.

Une vingtaine d'années plus tard, Arthur Young, un propriétaire foncier qui joua un rôle pionnier dans le développement des enquêtes par sondage, notait que « d'expériences isolées, ou d'un grand nombre d'expériences conduites

-
3. M. Clarke & I. Chalmers, "Discussion Sections in Reports of Controlled Trials Published in General Medical Journals : Islands in Search of Continents ?", *Journal of the American Medical Association*, 280, 1998, p. 280-282 @.
 4. H. Cooper & L.V. Hedges, *The Handbook of Research Synthesis*, New York, Russell Sage, 1994 @ ; L.V. Hedges, "Commentary", *Statistics in Medicine*, 6, 1987, p. 381-385 ; M. Hunt, *How Science Takes Stock : The Story of Meta-Analysis*, New York, Russell Sage, 1997 @.
 5. J. Lind, *A Treatise of the Scurvy. In Three Parts. Containing an Inquiry into the Nature, Causes and Cure, of that Disease. Together with a Critical and Chronological View of What Has Been Published on the Subject*, Edimbourg, A. Kincaid & A. Donaldson, 1753 @.

dans des lieux différents et considérées séparément, il est impossible de tirer une preuve satisfaisante de la supériorité d'aucune méthode⁶ ».

Au début du XIX^e siècle, le statisticien français [Adrien-Marie] Legendre développa la méthode des moindres carrés pour résoudre le problème posé par la combinaison de données provenant d'observatoires astronomiques différents dont on savait que les taux d'erreurs n'étaient pas identiques⁷. À la fin du siècle commencèrent à apparaître des exemples impressionnants d'applications des principes de synthèse de la recherche. Ainsi, en 1891, Herbert Nichols publia une analyse de 76 pages portant sur les théories et les expériences traitant de la psychologie du temps⁸.

Ce ne fut pourtant pas avant le XX^e siècle que la science de la synthèse de recherche telle que nous la connaissons aujourd'hui a vraiment commencé à émerger. En 1904, Karl Pearson, directeur du laboratoire de biométrie à University College (Londres), publia un article fondamental dans le *British Medical Journal*. On lui avait demandé de passer en revue les faits attestant de l'efficacité d'un vaccin contre la typhoïde. Il rassembla des données venant de onze études traitant de l'immunité et de la mortalité parmi des soldats servant dans différentes parties de l'Empire britannique. Il calcula les coefficients de corrélation pour chacune de ces onze études (en remarquant que ceux-ci étaient très variables et en se demandant comment on pouvait expliquer cette variation) et fit une synthèse des coefficients pour deux sous-groupes, obtenant ainsi des corrélations moyennes (cf. **tableau 1**, ci-après).

Trois années plus tard, Joseph Goldberger, qui travaillait alors dans le laboratoire qui devait par la suite devenir le National Institute of Health, publia une analyse des statistiques relatives à la bactériurie⁹ dans la fièvre typhoïde dans le District de Columbia¹⁰. Warren Winkelstein note que l'analyse faite par Joseph Goldberger prenait en compte plusieurs des critères que les synthèses actuelles sont censées satisfaire :

6. Cité par L. Brunt, "The Advent of the Sample Survey in the Social Sciences", *The Statistician*, 50, 2001, p. 181 @.

7. S. Stigler, *The History of Statistics : The Measurement of Uncertainty Before 1900*, Cambridge, Harvard University Press, 1986 @.

8. H. Nichols, "The Psychology of Time", *American Journal of Psychology*, 3, 1891, p. 453-529.

9. Présence de bactéries dans les urines. (Ndé.)

10. W. Winkelstein, "The First Use of Meta-Analysis ?", *American Journal of Epidemiology*, 147, 1998, p. 717 @.

Tableau 1. Inoculation contre la typhoïde		
Corrélation entre l'immunité et l'inoculation		
I. Personnel hospitalier	+0,373	+/- 0,021
II. Garnison Ladysmith	+0,445	+/-0,017
III. Colonne de Methuen	+0,191	+/-0,026
VI Régiments indépendants	+0,021	+/-0,033
V. Armée en Inde	+0,100	+/-0,013
Valeur moyenne	+0,226	
Corrélation entre mortalité et inoculation		
VI. Personnel hospitalier	+0,307	+/-0,128
VII. Garnison Ladysmith	-0,010	+/-0,081
VIII. Colonne de Methuen	+0,300	+/-0,093
IX. Régiments indépendants	+0,119	+/-0,022
X. Hôpitaux militaires divers	+0,194	+/-0,022
XI. Armée en Inde	+0,248	+/-0,050
Valeur moyenne	+0,226	

Premièrement, une revue de la littérature distingue les études pertinentes. Goldberger a identifié 44 études dont il donne les références complètes dans sa bibliographie. Deuxièmement, des critères spécifiques sont utilisés pour la sélection des études à analyser. Goldberger a utilisé un test d'agglutination du sérum qui venait d'être mis au point pour séparer les études fiables de celles qu'il jugeait non fiables. Troisièmement, on extrait des données des études sélectionnées. Goldberger a présenté sous forme de tableau les données brutes de 26 études sélectionnées. Quatrièmement, on entreprend l'analyse statistique des données retenues. Goldberger a calculé le taux moyen de bactériurie à partir des données rassemblées¹¹.

L'attention portée par Goldberger à chacune de ces étapes est un exemple précoce du besoin qu'on a, en synthèse de la recherche, de distinguer deux défis méthodologiques : faire d'abord en sorte de réduire les biais ; se demander ensuite si une méta-analyse peut réduire l'imprécision statistique.

Il y a d'autres exemples de tentatives de synthèse de la recherche dans la première moitié du xx^e siècle. En 1916, par exemple, Thorndike et Ruger ont

11. *Ibid.*

dérivé des résultats moyens de deux expériences comparant les effets de l'aération par air extérieur ou par air recyclé dans les salles de classe, sur l'aptitude des enfants à faire une addition, à vérifier des nombres et des lettres, à trouver et copier des adresses¹². En 1933, Peters a résumé plus de 180 expériences traitant des effets de « l'éducation du caractère » sur des enfants scolarisés de Pennsylvanie¹³. Et au cours des années 1930, on a aussi commencé à opérer des synthèses de la recherche en physique et en agriculture¹⁴.

2] Note sur la terminologie

Des termes variés ont été utilisés pour décrire les procédés (ou au moins certains d'entre eux) dont nous parlons – en particulier *synthèse de la recherche*, *revue systématique* et *méta-analyse*.

La raison pour laquelle nous utilisons l'expression *synthèse de la recherche* est d'abord qu'elle a été largement utilisée par les spécialistes des sciences sociales qui ont développé ce type de recherche et de pratique pendant la Seconde Guerre mondiale.

Nous aurions aussi pu choisir l'expression *revue systématique*. Il y a bien sûr des cas d'usage de l'expression *revue systématique* plus précoces que ceux de *synthèse de la recherche* ; mais il n'est pas sûr que l'usage de l'expression au cours de la période qui précède la Seconde Guerre mondiale reflète la procédure très structurée que cette expression désigne aujourd'hui¹⁵. Bien qu'on l'ait utilisée dans les années 1970, ce n'est pas avant la fin des années 1990 que l'expression *revue systématique* se diffusa plus largement¹⁶. Cela

12. E.L. Thorndike & G.J. Ruger, "The Effects of Outside Air and Recirculated Air upon the Intellectual Achievement and Improvement of School Pupils : A Second Experiment", *School and Society*, 4, 1916, p. 261-264.

13. C.C. Peters, "Summary of the Penn State Experiments on the Influence of Instruction in Character Education", *Journal of Educational Psychology*, 7, 1933, p. 269-272 @.

14. R.T. Birge, "The Calculation of Errors by the Method of Least Squares", *Physical Review*, 40, 1932, p. 207-227 @ ; F. Yates & W.G. Cochran, "The Analysis of Groups of Experiments", *Journal of Agricultural Science*, 28, 1938, p. 556-580 @.

15. H. Mandel, *Racial Psychic History : A Detailed Introduction and a Systematic Review of Investigations*, Leipzig, Heims, 1936.

16. W. Shaikh, E. Vayda & W. Feldman, "A Systematic Review of the Literature on Evaluative Studies of Tonsillectomy and Adenoidectomy", *Pediatrics*, 57, 1976, p. 401-407 @.

reflète probablement deux facteurs en particulier. Premièrement, c'était l'expression utilisée par Archie Cochrane dans sa préface à une compilation de synthèses de la recherche traitant de multiples aspects des soins dispensés pendant la grossesse et au moment de la naissance, qui a été publiée à la fin des années 1980¹⁷. L'utilisation de l'expression fut ensuite préconisée par ceux qui souhaitaient qu'une distinction fut faite entre une procédure impliquant des mesures prises pour contrôler les biais en synthèse de la recherche et un élément optionnel de cette procédure, à savoir le recours à la quantification et aux statistiques, pour lequel ils suggéraient que l'on réserve le terme de *méta-analyse*¹⁸.

Le terme de *méta-analyse* fut introduit en 1976 par Gene Glass, dans un discours inaugural qui soulignait le besoin de produire de meilleures synthèses des résultats de la recherche. Les amateurs de néologismes l'ont rapidement adopté et il fut utilisé dans les titres de certains des premiers textes importants concernant les méthodes statistiques de synthèse quantitative¹⁹. Cependant, il devint progressivement évident que le mot était utilisé dans des sens différents et que certains y étaient fortement allergiques, en particulier ceux qui contestaient l'usage de synthèses quantitatives pour réduire l'imprécision statistique. Ainsi Eysenck parla-t-il de « méga-sottise », Shapiro de « bêta-analyse » (*schmeta-analysis*) et Feinstein d'« alchimie statistique pour le XXI^e siècle²⁰ ». Ces critiques, comme bien d'autres, ne témoignaient d'aucun intérêt pour le besoin d'adopter des méthodes permettant de réduire les biais dans les revues de recherches – et ce indépendamment du fait que la synthèse statistique peut être utilisée pour réduire l'imprécision statistique. Restreindre le terme *méta-analyse* à la procédure de synthèse statistique paraissait être une façon d'aider les gens à comprendre que la science de la synthèse de la recherche englobe une grande variété de méthodes répondant à une grande variété de défis.

17. I. Chalmers, M. Enkin & M.J.N.C. Keirse (eds.), *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Oxford, Oxford University Press, 1989.

18. I. Chalmers & D.G. Altman (eds.), *Systematic Reviews*, London, BMJ Book, 1995 ; M. Egger, G. Davey Smith & D. Altman (eds.), *Systematic Reviews in Health Care : Meta-Analysis in Context*, 2^e éd., London, BMJ Books, 2001 @.

19. L.V. Hedges & I. Olkin, *Statistical Methods for Meta-Analysis*, San Diego, Academic Press, 1985.

20. H.J. Eysenck, "An Exercise in Mega-Silliness", *American Psychology*, 33, 1978, p. 517 @ ; S. Shapiro, "Meta-Analysis/Shmeta-Analysis", *American Journal of Epidemiology*, 140, 1994, p. 771-778 @ ; A.R. Feinstein, "Meta-Analysis : Statistical Alchemy for the 21st Century", *Journal of Clinical Epidemiology*, 48, 1995, 71-79 @.

Cette convention terminologique est maintenant adoptée dans certains domaines. Par exemple, la seconde édition de *Systematic Reviews* est sous-titrée « méta-analyse en contexte²¹ ». La quatrième édition du dictionnaire d'épidémiologie de Last donne les définitions suivantes :

REVUE SYSTÉMATIQUE : application de stratégies qui limitent les biais dans la collecte, l'évaluation critique et la synthèse de toutes les études pertinentes sur un sujet spécifique. Une méta-analyse peut être utilisée, sans pour autant que cela soit nécessaire, comme élément de cette procédure²².

MÉTA-ANALYSE : synthèse statistique des données résultant d'études séparées, mais similaires, c'est-à-dire comparables, conduisant à une récapitulation quantitative des résultats collectés²³.

La définition de l'expression que nous avons choisie – *synthèse de la recherche* – devra attendre la publication de la cinquième édition du dictionnaire !

3] Réduire l'imprécision dans une synthèse de la recherche (méta-analyse)

Le développement de méthodes pour réduire l'imprécision statistique dans la synthèse de la recherche (méta-analyse) a précédé le développement de méthodes pour contrôler les biais. La plupart des méthodes statistiques utilisées aujourd'hui en méta-analyse trouvent leurs origines dans les travaux de Gauss et de Laplace, qui furent répandues par un « manuel » de « méta-analyse » destiné aux astronomes et publié en 1861 par G.B. Airy, astronome royal britannique²⁴. L'usage fait par Pearson des méthodes statistiques de synthèse de la recherche (voir *supra*) au début du siècle suivant est un exemple précoce de l'utilisation de ces techniques dans la recherche médicale²⁵. Quelques années plus tard, un article statistique publié par les physiologistes

21. M. Egger, G. Davey Smith & D. Altman (eds.), *Systematic Reviews in Health Care : Meta-Analysis in Context*, op. cit.

22. J.M. Last, *A Dictionary of Epidemiology*, Oxford, Oxford University Press, 2001, p. 176-177.

23. *Ibid.*, p. 114.

24. M. Egger, G. Davey Smith & K. O'Rourke, "Rationale, Potentials, and Promise of Systematic Reviews", in M. Egger, G. Davey Smith & D. Altman (eds.), *Systematic Reviews in Health Care : Meta-Analysis in Context*, op. cit., p. 3-19 ; G.B. Airy, *On the Algebraical and Numerical Theory of Errors of Observations and the Combination of Observations*, London, Macmillan, 1861 @.

25. K. Pearson, "Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics", *British Medical Journal*, 3, 1904, p. 1243-1246 @.

Rietz et Mitchell examinait le genre d'informations qu'une série d'expériences peut produire²⁶.

Plusieurs statisticiens travaillant dans la recherche agronomique en Grande-Bretagne dans les années 1930 développèrent et appliquèrent ces approches dans ce domaine²⁷. En particulier Ronald Fisher, dans son ouvrage classique *Méthodes statistiques pour ceux qui travaillent dans la recherche* (1931), note que « bien que peu [de tests statistiques] pris individuellement puissent prétendre être significatifs, considérés globalement ils donnent l'impression que les probabilités sont plus faibles que si elles avaient été obtenues au hasard²⁸ ».

Fisher présenta ensuite une technique pour combiner les valeurs de p venant de tests de la même hypothèse réalisés indépendamment²⁹. L'intérêt des statisticiens pour la synthèse de la recherche se poursuit jusqu'à la Seconde Guerre mondiale et le travail de Fisher fut suivi par plus d'une douzaine d'articles publiés sur le sujet avant 1960³⁰.

Ces procédures statistiques pour combiner les résultats d'études indépendantes ne furent pas beaucoup utilisées, jusqu'à ce que, dans les années 1960, la recherche en sciences sociales commence à connaître une période de rapide croissance. Au milieu des années 1970, ceux qui avaient à faire des revues en sciences sociales aux États-Unis se trouvèrent en situation d'avoir à traiter, par exemple, 345 études sur les effets des attentes interpersonnelles sur le comportement, 729 estimations du lien entre le nombre d'élèves par classe

26. H.L. Rietz & H.H. Mitchell, "On the Metabolism Experiment as a Statistical Problem", *Journal of Biological Chemistry*, 8, 1910-1911, p. 297-326 @.

27. W.G. Cochran, "Problems Arising in the Analysis of a Series of Similar Experiments", *Journal of the Royal Statistical Society*, 4 (Suppl.), 1937, p. 102-118 @ ; R.A. Fisher, *Statistical Methods for Research Workers*, 4^e éd., London, Oliver and Boyd, 1932 @ ; K. Pearson, "On a Method of Determining Whether a Sample of Given Size n Supposed to Have Been Drawn from a Parent Population Having a Known Probability Integral Has Probably Been Drawn at Random", *Biometrika*, 25, 1933, p. 370-410 @ ; L.H.C. Tippett, *The Method of Statistics*, London, Williams and Norgate, 1931 ; F. Yates & W.G. Cochran, "The Analysis of Groups of Experiments", *art. cit.*@

28. R.A. Fisher, *Statistical Methods for Research Workers*, *op. cit.*, p. 99 @.

29. *Ibid.*

30. W.G. Cochran, "The Combination of Estimates from Different Experiments", *Biometrics*, 10, 1954, p. 101-129 @ ; L.V. Jones & D. Fiske, "Models for Testing the Significance of Combined Results", *Psychological Bulletin*, 50, 1953, p. 375-382 ; F. Mosteller & R.R. Bush, "Selected Quantitative Techniques", in G. Lindsay (ed.), *Handbook of Social Psychology : Vol. I. Theory and Method*, Reading (MA), Addison-Wesley, 1954, p. 289-334.

et la réussite scolaire, 833 tests sur l'efficacité des psychothérapies et 866 comparaisons de la validité différentielle des tests d'aptitude au travail entre employés noirs et employés blancs³¹. De façon largement indépendante, les équipes de chercheurs qui traitaient ces questions redécouvrirent ou réinventèrent les solutions de Pearson et Fischer aux problèmes auxquels ils étaient eux-mêmes confrontés. En discutant sa solution, Gene Glass forgea le terme *méta-analyse* pour désigner « l'analyse statistique d'une grande collection de données issues d'études indépendantes, dans le but d'intégrer les données obtenues³² ». Au milieu des années 1980, Rosenthal présenta un abrégé des méthodes de méta-analyse³³.

La publication de *Méthodes statistiques de méta-analyse* par Hedges et Olkin en 1985, un article clef de Richard Peto et ses collègues publié la même année, et les actes d'un colloque organisé par l'Institut national américain cœur poumons et l'Institut national du cancer publié en 1987 dans un numéro spécial de *Statistics in Medicine* contribuèrent ensemble à assurer la reconnaissance, chez les statisticiens, de la pratique de la synthèse quantitative de la recherche³⁴.

4] Réduire les biais en synthèse de la recherche

Le développement et l'adoption de méthodes pour réduire les biais dans la synthèse de la recherche ont eu tendance à être à la traîne par rapport au développement de méthodes pour réduire l'imprécision statistique. Avec l'aug-

-
31. R. Rosenthal & D. Rubin, "Interpersonal Expectancy Effects : The First 345 Studies", *Behavioral and Brain Sciences*, 3, 1978, p. 377-415 @ ; G.V. Glass & M.L. Smith, "Meta-Analysis of the Relationship Between Class Size and Achievement", *Educational Evaluation and Policy Analysis*, 1, 1979, p. 2-16 @ ; M.L. Smith & G.V. Glass, "Meta-Analysis of Psychotherapy Outcome Studies", *American Psychologist*, 32, 1977, p. 752-760 ; J.E. Hunter, F.L. Schmidt & R. Hunter, "Differential Validity of Employment Tests by Race : A Comprehensive Review and Analysis", *Psychological Bulletin*, 86, 1979, p. 771-735 @.
32. G.V. Glass, "Primary, Secondary and Meta-analysis of Research", *Educational Researcher*, 10, 1976, p. 3-8 @ (la citation est tirée de la page 3 de l'article).
33. R. Rosenthal, *Meta-Analytic Procedures for Social Research*, Beverly Hills (CA), Sage, 1984 @.
34. L.V. Hedges & I. Olkin, *Statistical Methods for Meta-Analysis*, op. cit. ; S. Yusuf, R. Peto, J. Lewis, R. Collins & P. Sleight, "Beta Blockade during and after Myocardial Infarction : An Overview of the Randomised Trials", *Progress in Cardiovascular Research*, 27, 1985, p. 336-371 ; S. Yusuf, R. Simon & S.S. Ellenberg (eds.), "Meta-Analysis of Controlled Trials [Special Issue]", *Statistics in Medicine*, 6 : 3, 1987.

mentation massive de l'échelle de la recherche scientifique après la Seconde Guerre mondiale, des chercheurs travaillant dans toutes sortes de domaines commencèrent à reconnaître qu'il fallait mettre en ordre et évaluer les ensembles de données qui s'accumulaient³⁵. Il est vite devenu évident que la synthèse de la recherche soulevait tout un cortège de problèmes méthodologiques bien plus complexes que le simple choix de méthodes pour la synthèse statistique. Dans les sciences physiques par exemple, on en vint à considérer la synthèse de la recherche comme une « évaluation critique » et on mettait l'accent sur la découverte de biais dans les expériences elles-mêmes, ainsi que sur le développement d'ensembles de valeurs de propriétés physiques interdépendantes aussi constantes et non biaisées que possible³⁶.

Le défi fut très clairement explicité par un chercheur en sciences sociales américain, David Pillemer, qui caractérisa la conception classique des revues comme « subjective, reposant sur des jugements idiosyncrasiques portés sur des problèmes clés, tels le choix des études à inclure ou la façon d'en tirer des conclusions globales. Les études sont examinées une à une, leurs forces et faiblesses sont identifiées arbitrairement et débattues de manière superficielle. La procédure étant informelle, il n'est pas étonnant que différents *reviewers* aboutissent fréquemment à des conclusions très différentes sur la base du même ensemble d'études³⁷ ».

Avec la reconnaissance grandissante du besoin de rigueur méthodologique pour garantir la validité des revues de la recherche – tout comme c'est le

35. Voir par exemple R.A. Chase, S. Sutton & D. First, "Bibliography : Delayed Auditory Feedback", *Journal of Speech and Hearing Research*, 2, 1959, p. 193-200 ; S. Greenhouse, "Some Statistical and Methodological Aspects in the Clinical Evaluation of the Tranquilizers in Mental Illness", *Biometrics*, 14, 1958, p. 135 ; C. Herring, "Distil or Drown : The Need for Reviews", *Physics Today*, 21, 1968, p. 27-33 @ ; D.R. Lide, "Critical Data for Critical Needs", *Science*, 212, 1981, p. 1343-1349 @ ; D.R. Lide & S.A. Rossmassler, "Status Report on Critical Compilation of Physical Chemical Data", *Annual Review of Physical Chemistry*, 29, 1973, p. 135-158 @.

36. A.H. Rosenfeld, "The Particle Data Group : Growth and Operations", *Annual Review of Nuclear Science*, 25, 1975, p. 555-599 @ ; Y.S. Touloukian, "Reference Data on Thermophysics", in H.A. Skinner (ed.), *International Review of Physical Chemistry : Vol. 10. Thermochemistry and Thermodynamics*, Newton (MA), Butterworth-Heinemann, 1975, p. 119-146 ; B.J. Zwolinski & J. Chao, "Critically Evaluated Tables of Thermodynamic Data", in H.A. Skinner (ed.), *International Review of Physical Chemistry : Vol. 10. Thermochemistry and Thermodynamics*, op. cit., p. 93-120.

37. D.B. Pillemer, "Conceptual Issues in Research Synthesis", *Journal of Special Education*, 18, 1984, p. 27-40 @ (la citation est extraite de la page 28).

cas dans la recherche primaire –, se développa aussi une prise compte de la gamme de méthodes requises pour préparer des synthèses de la recherche non biaisées³⁸. À cet égard, ce sont les chercheurs en sciences sociales qui, aux États-Unis, ont montré l'exemple. Ils reconnurent par exemple que les méthodes utilisées pour choisir les données à inclure dans les revues étaient potentiellement des sources majeures de biais, en particulier parce que les recherches méthodologiques commençaient à montrer que les chercheurs étaient plus enclins à prendre en compte les études ayant obtenu des résultats « positifs », c'est-à-dire statistiquement significatifs. Une étude des comptes rendus publiés dans un échantillon de journaux de psychologie datant de la fin des années 1950 montra qu'une très grande proportion de ceux-ci présentaient des résultats statistiquement significatifs³⁹. L'évaluation de l'importance des biais de publication qui en résultaient montrait que les efforts pour contrôler les biais dans la synthèse de la recherche devaient s'attaquer à ce problème⁴⁰.

À quelques rares exceptions, les chercheurs dans le domaine de santé se mirent assez tardivement aux synthèses de la recherche⁴¹. En 1972, Cochrane attira l'attention sur les effets négatifs, pour le British National Health Service, de l'ignorance collective portant sur les effets de différents éléments des soins médicaux et observa, dans un essai publié en 1979, que « notre profession est sans doute à blâmer pour n'avoir pas organisé de résumés critiques, par spécialité ou sous-spécialité, périodiquement mis à jour, de tous les essais contrôlés randomisés pertinents⁴² ».

38. H.M. Cooper, "Scientific Principles for Conducting Integrative Research Reviews", *Review of Educational Research*, 52, 1982, p. 291-302 @ ; G.B. Jackson, "Methods for Integrative Reviews", *Review of Educational Research*, 50, 1980, p. 438-460 @.

39. T.D. Sterling, "Publication Decisions and their Possible Effects on Inferences Drawn from Tests of Significance - Or Vice Versa", *Journal of the American Statistical Association*, 54, 1959, p. 30-34 @.

40. L.V. Hedges, "Estimation of Effect Size under Nonrandom Sampling : The Effects of Censoring Studies Yielding Statistically Insignificant Mean Differences", *Journal of Educational Statistics*, 9, 1984, p. 61-85 @.

41. H.K. Beecher, "The Powerful Placebo", *Journal of the American Medical Association*, 159, 1955, p. 1602-1606 @ ; S.W. Greenhouse, "Some Statistical and Methodological Aspects in the Clinical Evaluation of the Tranquilizers in Mental Illness", *art. cit.*

42. A.L. Cochrane, *Effectiveness and Efficiency. Random Reflections on Health Services*. London, Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1972 ; A.L. Cochrane, "1931-1971 : A Critical Review, with Particular Reference to the Medical Profession", in *Medicines for the Year 2000*, London, Office of Health Economics, 1972, p. 1-11 (la citation est extraite de la page 8).

L'insistance de Cochrane sur les essais contrôlés randomisés était applicable à un élément d'un problème qui était apparu chez les chercheurs en sciences sociales, à savoir le choix du critère permettant de distinguer les études suffisamment indemnes de biais pour être incluses dans les synthèses de la recherche.

Quelques « résumés critiques d'essais randomisés » en médecine furent effectués dans les années 1970, mais il fallut attendre la décennie suivante pour que des synthèses de la recherche médicale commencent à voir le jour dans différents journaux et que les difficultés scientifiques qu'il fallait affronter soient clairement explicitées en ce qui concerne les professions de santé⁴³. Dans l'ouvrage majeur de Kenneth Warren sur les façons de s'y retrouver dans la littérature biomédicale, Edward Kass remarquait que « les revues devront être évaluées de façon tout aussi critique que si elles étaient des publications scientifiques de première main⁴⁴ ». Cynthia Mulrow initia ce procédé dans un article majeur publié en 1987 dans les *Annals of Internal Medicine*. Celui-ci concluait que les articles de synthèse publiés dans quatre des principaux journaux médicaux n'avaient pas utilisé de méthode scientifique pour identifier, évaluer et synthétiser les informations⁴⁵. D'autres articles influents visant le lectorat médical furent publiés la même année⁴⁶.

-
43. G. Andrews, B. Guitart & P. Howie, "Meta-Analysis of the Effects of Stuttering Treatment", *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 45, 1980, p. 287-307 @ ; Anonyme, "Aspirin after myocardial infarction", *Lancet*, 1, 1980, p. 1172-1173 @ ; I. Chalmers, "Randomized Controlled Trials of Fetal Monitoring 1973-1977", in O. Thalhammer, K. Baumgarten & A. Pollak (eds.), *Perinatal Medicine*, Stuttgart, Georg Thieme, 1979, p. 260-265 ; T.C. Chalmers, R.J. Matta, H. Smith & A.-M. Kunzler, "Evidence Favoring the Use of Anticoagulants in the Hospital Phase of Acute Myocardial Infarction", *New England Journal of Medicine*, 297, 1977, p. 1091-1096 @ ; J. Stjernsward, L.R. Muenz & C.F. von Essen, "Postoperative Radiotherapy and Breast Cancer", *Lancet*, 1, 1976, p. 749.
44. E.H. Kass, "Reviewing Reviews", in K.S. Warren (ed.), *Coping with the Biomedical Literature*, New York, Praeger, 1981, p. 79-91 (la citation est tirée de la page 82).
45. C.D. Mulrow, "The Medical Review Article : State of the Science", *Annals of Internal Medicine*, 106, 1987, p. 485-488 @.
46. K.A. L'Abbé, A.S. Detsky & K. O'Rourke, "Meta-Analysis in Clinical Research", *Annals of Internal Medicine*, 107, 1987, p. 224-232 ; R. Peto, "Why Do We Need Systematic Overviews of Randomized Trials ?", *Statistics in Medicine*, 6, 1987, p. 233-240 @ ; H.S. Sacks, J. Berrier, D. Reitman, V.A. Ancona-Berk & T.C. Chalmers, "Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials", *New England Journal of Medicine*, 316, 1987, p. 450-455 @.

À la fin des années 1980, une collaboration globale entre les chercheurs responsables des essais randomisés dans le cancer et les maladies cardiovasculaires aboutit à des synthèses de la recherche basées sur des ré-analyses des données menées en collaboration, concernant des patients individuels et provenant de presque tous les essais randomisés de certaines thérapies⁴⁷. Ces différentes entreprises sont devenues des étalons à partir desquels juger la qualité scientifique d'autres synthèses de la recherche dans le champ médical. Pendant ce temps, la collaboration internationale conduisait aussi à la préparation de centaines de revues systématiques des essais contrôlés pertinents pour la prise en charge des femmes pendant la grossesse et l'accouchement. Celles-ci furent publiées dans un ouvrage en deux volumes totalisant 1 500 pages, *Effective Care in Pregnancy and Childbirth* (1989), considéré comme un jalon important de l'histoire des essais contrôlés et de la synthèse de la recherche⁴⁸. Trois années plus tard, les résultats d'un projet similaire, évaluant les effets des soins donnés aux nouveau-nés, furent publiés⁴⁹.

Au sein des sciences sociales, l'importance de cette phase dans l'histoire de la synthèse de la recherche est reflétée dans l'évaluation, faite par Lipsey et Wilson en 1993, de plus de 300 synthèses quantitatives de la recherche portant sur l'étude d'interventions comportementales et éducationnelles, ainsi que dans l'ouvrage de 570 pages de Cooper et Hedges, le *Handbook of Research Synthesis* (1994)⁵⁰.

47. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group, "Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: An Overview of Randomised Clinical Trials", *British Medical Journal*, 303, 1991, p. 884-893 @ ; Antiplatelet Trialists' Collaboration, "Secondary Prevention of Vascular Disease by Prolonged Anti-Platelet Treatment", *British Medical Journal*, 296, 88, p. 320-331 @ ; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, "Effects of Adjuvant Tamoxifen and of Cytotoxic Therapy on Mortality in Early Breast Cancer. An Overview of 61 Randomized Trials Among 28,896 Women", *New England Journal of Medicine*, 319, 1988, p. 1681-1692 @.

48. I. Chalmers, M. Enkin & M.J.N.C. Keirse (eds.), *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, op. cit. ; pour l'importance de cette publication, voir la préface de Cochrane à cet ouvrage et F. Mosteller, "The Prospect of Data-Based Medicine in the Light of ECPC", *Milbank Quarterly*, 71, 1993, p. 523-532 @.

49. J.C. Sinclair & M.B. Bracken (eds.), *Effective Care of the Newborn Infant*, Oxford, Oxford University Press, 1992.

50. M.W. Lipsey & D.B. Wilson, "The Efficacy of Psychological, Educational and Behavioral Treatment", *American Psychologist*, 48, 1993, p. 1181-12a09 ; H. Cooper & L.V. Hedges, *The Handbook of Research Synthesis*, op. cit.

Dans le domaine de la santé, l'importance concrète de l'amélioration de la qualité scientifique des revues reçut une grande impulsion d'une analyse conduite par un groupe de chercheurs mené par Thomas Chalmers et Frederick Mosteller : une comparaison des recommandations sur le traitement des infarctus du myocarde et des résultats de synthèses systématiques des essais randomisés pertinents montra que l'adoption de certains traitements qui sauvaient des vies avait été retardée d'au moins une décennie, tandis que d'autres formes de soins avaient été défendues longtemps après qu'il avait été montré qu'elles étaient nocives⁵¹. Ce rapport montra de façon évidente que l'échec des chercheurs à opérer des revues systématiques de la recherche thérapeutique pouvait avoir des coûts humains bien réels.

5] La reconnaissance universitaire de la synthèse de la recherche en tant que recherche

Dans les dernières décennies, la synthèse de la recherche était largement considérée dans le monde universitaire comme un travail de second ordre, scientifiquement peu original, indigne d'être mentionné dans les rapports ou documents attestant du crédit scientifique des chercheurs ou des institutions. D'ailleurs, les revues systématiques sont parfois qualifiées de « recyclage parasite » des efforts investis dans le réel travail scientifique, qui est d'apporter encore plus de données à l'ensemble « atomisé » de la production scientifique.

Comme le notait Bentley Glass il y a plus d'un quart de siècle :

L'immensité de la littérature scientifique rend chaque jour plus ardue la recherche d'une compréhension et d'une perception générale des relations et possibilités nouvelles. [Néanmoins] l'éditeur d'un journal spécialisé dans la revue critique rencontre chaque année un peu plus de répugnance de la part des scientifiques les plus qualifiés à consacrer le temps et l'énergie nécessaires à cette tâche⁵². [...]

Celui qui ajoute son petit fait à la somme du savoir a une fonction utile et nécessaire. Mais qui nierait le rôle, de loin plus important, du penseur original

51. E.M. Antman, J. Lau, B. Kupelnick, F. Mosteller & T.C. Chalmers, "A Comparison of Results of Meta-Analyses of Randomized Control Trials and Recommendations of Clinical Experts", *Journal of the American Medical Association*, 268, 1992, p. 240-248 @.

52. B. Glass, "The Critical State of the Critical Review Article", *The Quarterly Review of Biology*, 50th Anniversary Special Issue (1926-76), 1976, 415-418 @ (la citation est tirée de la page 417).

et critique qui discerne les grandes lignes du plan, qui synthétise, à partir du savoir existant, en identifiant les fausses relations et en mettant en lumière les vraies, une théorie, un modèle conceptuel ou une hypothèse susceptible d'être testée⁵³.

L'analyse récemment publiée par Horde (en 2001) sur la relation, au sein de la pensée en biologie du développement, entre le concept d'organisateur (articulé dans les années 1920⁵⁴) et le concept d'information positionnelle (proposé dans les années 1970⁵⁵) fournit une illustration contemporaine incontestable du type de revue réclamé par Glass⁵⁶. Horde concluait sa revue en notant :

La « science » doit être reconnue comme un édifice historique : elle n'est pas seulement constituée par les derniers résultats obtenus, mais plus exactement, elle est constituée par l'ensemble provenant de l'accumulation des données acquises antérieurement, par des interprétations et par des hypothèses⁵⁷.

La plupart de ceux qui appartiennent aujourd'hui au monde universitaire n'ont pas encore reconnu le bien-fondé des synthèses de la recherche et les défis méthodologiques qu'elles représentent, et s'y sont encore moins confrontés. Ils n'ont pas non plus compris que ce bien-fondé vaut pour toutes les sphères de recherche, et pas seulement dans le champ des sciences humaines et médicales où elles se sont initialement développées. Les chercheurs en recherche médicale appliquée qui ont commencé à mettre en œuvre des méthodes rigoureuses de synthèse de la recherche à l'expérimentation animale, par exemple, ont commencé à mettre au jour des conclusions troublantes⁵⁸. Une revue systématique des effets d'un antagoniste du calcium (nimodipine) dans des expériences sur modèles animaux portant sur l'ischémie cérébrale focale

53. *Ibid.*

54. Par les embryologistes Hans Spemann et Hilde Mangold. (*Ndé.*)

55. Lewis Wolpert ("Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation", *J. Theoret. Biol.*, 25, 1969 @) choisit le terme *information positionnelle* pour désigner le fait que le sort d'une cellule dépend de sa position à l'intérieur de l'embryon. Il associa cette information positionnelle à un gradient de concentration de protéine (un morphogène) qui guide le développement. (*Ndé.*)

56. T.J. Horder, "The Organizer Concept and Modern Embryology : Anglo-American Perspectives", *International Journal of Developmental Biology*, 45, 2001, p. 97-132 @.

57. *Ibid.*, p. 124.

58. J. Horn, R.J. de Haan, M. Vermeulen, P.G.M. Luiten & M. Limburg, "Nimodipine in Animal Model Experiments of Focal Cerebral Ischaemia", *Stroke*, 32, 2001, p. 2433-2438 ; I. Roberts, communication personnelle, juillet 2001 @.

souleva la question de savoir s'il était toujours justifié de poursuivre des essais contrôlés sur l'homme qui impliquaient environ 7 000 patients. Une revue systématique des études menées auprès de ces patients montra qu'il n'y avait aucun signe d'effets bénéfiques de ce médicament⁵⁹.

Dès 1971, Feldman écrivait que faire des revues systématiques et y intégrer les données significatives obtenues par la recherche « [pouvait] être considéré comme un type de recherche à part entière, avec ses techniques et ses méthodes de recherche propres⁶⁰ ». La même année, Light et Smith notaient qu'il était impossible de considérer certaines hypothèses autrement qu'à travers l'analyse des variations parmi les études apparentées et que l'on ne pouvait pas attendre que des informations et pistes de recherche valides résultent de ce processus si celui-ci reposait sur l'approche usuelle, c'est-à-dire dépourvue de rigueur scientifique, des revues⁶¹.

En 1977, Eugene Garfield attira l'attention sur l'importance des revues d'articles scientifiques pour l'avancement de la recherche de laboratoire : les articles de revue ont un niveau de citation élevé et les journaux spécialisés dans les revues ont un facteur d'impact élevé. Garfield proposa la création d'une nouvelle profession – celle de *reviewer* scientifique – et son Institute for Scientific Formation en vint à cofinancer (avec l'éditeur Annual Reviews Inc.) un prix annuel, décerné par l'Académie nationale des sciences des États-Unis, pour « l'excellence dans la revue scientifique⁶² ».

Au début des années 1980, cette conception de la « revue comme recherche » fut présentée de façon explicite par deux articles publiés dans la *Review of Educational Research*. Dans un premier temps, après avoir examiné les méthodes utilisées dans trente-six revues d'articles tirés de différents périodiques

59. J. Horn & M. Limburg, "Calcium Antagonists for Acute Ischemic Stroke (Cochrane Review)", consulté en décembre 2001, Cochrane Library Database (numéro 3) @.

60. K.A. Feldman, "Using the Work of Others : Some Observations on Reviewing and Integrating", *Sociology of Education*, 44, 1971, p. 86-102 @ (la citation est tirée de la page 86).

61. R.J. Light & P.V. Smith, "Accumulating Evidence : Procedures for Resolving Contradictions among Research Studies", *Harvard Educational Review*, 41, 1971, p. 429-471.

62. E. Garfield, "Proposal for a New Profession : Scientific Reviewer", *Essays of an Information Scientist*, 3, 1977, p. 84-87 @ ; E. Garfield, "The NAS James Murray Luck Award for Excellence in Scientific Reviewing", *Essays of an Information Scientist*, 4, 1979, p. 127-131 @.

de sciences sociales prestigieuses et après avoir conclu que « relativement peu d'attention avait été accordée aux méthodes pour opérer des revues d'ensemble », Jackson proposait de distinguer six impératifs de la revue scientifique, « analogues à ceux qui s'appliquent à la recherche de laboratoire⁶³ ». Quelques années plus tard, l'un de nous (Harris Cooper) esquissa une analogie entre synthèse de la recherche et recherche de laboratoire et présenta un modèle de la synthèse de la recherche en cinq étapes, incluant la formulation du problème, la collecte de données (la recherche des études potentiellement pertinentes), l'évaluation des données (estimation de leur qualité), l'analyse et l'interprétation des données (méta-analyse le cas échéant) et la présentation au public⁶⁴. L'article appliquait aussi à la synthèse de la recherche l'idée de « menaces à la validité inférentielle » (*threats to inferential validity*), introduite par Campbell et Stanley pour évaluer les protocoles de recherche de laboratoire⁶⁵.

La valorisation de cette conception de la « revue comme recherche » se trouva confortée par la publication de deux ouvrages importants au début des années 1980. Le plus « érudit » des deux était une publication collective, à savoir un numéro de *Evaluation Studies Review Annual* dirigé par Richard Light, qui comprenait quinze contributions portant sur les procédures et les problèmes d'ordre méthodologique, suivies de vingt articles illustrant comment les méthodologies avaient été appliquées en pratique⁶⁶. En 1984, Richard Light et David Pillemer publièrent un ouvrage important et facile d'accès intitulé *Summing Up : The Sciences of Reviewing Research*⁶⁷. Celui-ci devint une ressource majeure non seulement pour leurs collègues en sciences sociales, mais aussi pour tout ceux qui commençaient à prendre ce programme au sérieux dans le domaine de la santé. En s'appuyant sur les principes et les ressources développés par les chercheurs en sciences sociales, Oxman et Guyatt

63. G.B. Jackson, "Methods for Integrative Reviews", *Review of Educational Research*, art. cit. @

64. H.M. Cooper, "Scientific Principles for Conducting Integrative Research Reviews", art. cit. @

65. D.T. Campbell & J.C. Stanley, *Experimental and Quasi-Experimental Designs for Research*, Chicago, Rand McNally, 1966 ; T.D. Cook & D.T. Campbell, *Quasi-Experimentation : Design and Analysis Issues for Field Setting*, Chicago, Rand McNally, 1979.

66. R.J. Light (ed.), *Evaluation Studies Review Annual*, Beverly Hills, Sage, 1983.

67. R.J. Light & D.B. Pillemer, *Summing up : The Science of Reviewing Research*, Cambridge, Harvard University Press, 1984 @.

publièrent par exemple des directives pour évaluer la qualité scientifique des revues dans la recherche médicale⁶⁸.

La reconnaissance universitaire de l'aspect scientifique de la synthèse de la recherche s'est encore accentuée récemment. Des exemples existent de son intégration sans réserve aux méthodes utilisées dans certains domaines de la recherche fondamentale (par exemple en physique des particules ou dans certains champs de la psychologie) et dans certains domaines de la recherche appliquée (par exemple, l'éducation et certains aspects des soins de santé). Comme le remarquait Mark Petticrew dans un article dénonçant les mythes et fausses représentations associés à la synthèse de la recherche, il existe des synthèses de la recherche pour des sujets aussi divers que la publicité, l'agriculture, l'archéologie, l'astronomie, la biologie, la chimie, la criminologie, l'écologie, l'éducation, l'entomologie, le droit, l'industrie, la parapsychologie, la psychologie, les politiques publiques, la zoologie, et même à propos des témoignages oculaires sur les tours de prestidigitatation indiens avec une corde⁶⁹.

Même les moyens graphiques de présentation des résultats de la synthèse de la recherche présentent des similitudes entre des sphères d'investigation très différentes. Un type de présentation à présent souvent appelé *forest plot* (« graphique en forêt ») associe les résultats de plusieurs expériences (sous la forme de points) à une représentation de leur fiabilité (sous la forme de barres d'erreur)⁷⁰. Ce type de présentation est maintenant largement utilisé par les chercheurs dans le domaine de la santé, mais a aussi été très communément utilisé par les physiciens. Par exemple, Taylor, Parker et Langenberg ont utilisé cette méthode pour donner une illustration des données empiriques de douze expériences portant sur une constante atomique appelée « constante de structure fine⁷¹ ».

68. A.D. Oxman & G.H. Guyatt, "Guidelines for Reading Literature Reviews", *Canadian Medical Association Journal*, 138, 1988, p. 697-703 @.

69. M. Petticrew, "Systematic Reviews from Astronomy to Zoology : Myths and Misconceptions", *British Medical Journal*, 322, 2001, p. 98-101 @.

70. S. Lewis & M. Clarke, "Forest Plots - Trying to See the Wood and the Trees", *British Medical Journal*, 322, 2001, p. 1479-1 480 @.

71. B.N. Taylor, W.H. Parker & D.N. Langenberg, "Determination of e/h , using Macroscopic Quantum Phase Coherence in Superconductors : Implications for Quantum Electrodynamics and the Fundamental Physical Constants", *Reviews of Modern Physics*, 41, 1969, p. 375-496 @ ; L.V. Hedges, "How Hard is Hard Science, How Soft is Soft Science : The Empirical Cumulativeness of Research", *American Psychologist*, 42, 1987, p. 443-455.

Comme, dans cette forêt de barres, l'œil est attiré par les plus longues barres d'erreurs, les données des études les moins informatives ont un effet visuel relativement plus grand. Pour compenser cette caractéristique déformante, des boîtes, dont la taille est inversement proportionnelle à la variance de l'évaluation dérivée de chaque étude, ont été utilisées afin d'indiquer les évaluations. Ce dispositif a été introduit dans les années 1980, principalement par des chercheurs du domaine médical, et semble avoir été inspiré par un article publié en 1978 par McGill, Tukey et Larsen⁷².

Même quand aucune étude au sein d'un groupe d'études connexes n'est suffisamment étendue pour être informative, les « graphiques en forêt » peuvent aider à révéler un schéma reconnaissable. Par exemple, pour tester l'hypothèse selon laquelle une forme largement utilisée de réanimation chez les patients dans un état critique (perfusion d'une solution d'albumine humaine) réduit la mortalité, les *Albumin Reviewers* ont analysé les données relatives à la mortalité dans dix-huit essais contrôlés⁷³. Dans quatre de ces essais, aucun des participants ne mourut, et le nombre de décès survenus dans les quatorze essais restants s'échelonnait seulement de un à douze. Néanmoins, la présentation en « graphiques en forêt » des évaluations faites à partir des soixante-quatre morts constatés ne montra pas seulement que rien ne permettait d'affirmer l'utilité d'un traitement largement utilisé depuis plus d'un demi-siècle, mais elle suggéra en fait que les solutions d'albumine humaine augmentaient le risque de décès des patients dans un état critique.

C'est en partie parce que la synthèse de la recherche conduit parfois à des résultats gênants qui mettent en question des opinions bien établies et des intérêts particuliers que l'acceptation des principes scientifiques sur lesquels elle repose est si variable. Par exemple, bien qu'il y ait une forte tradition de la synthèse de la recherche chez les chercheurs en sciences sociales américains, seule une infime minorité de chercheurs en sciences sociales anglais a une quelconque expérience de ce type de recherche, et beaucoup se révèlent y être vivement hostiles. De la même manière, dans le domaine de la santé, les attitudes à l'égard de la synthèse de la recherche peuvent aussi varier. Ainsi, bien que le *New England Journal of Medicine* ait publié d'importantes synthèses

72. S. Lewis, communication personnelle, août 2001.

73. Albumin Reviewers (P. Alderson, F. Burin, C. Lefebvre, A. Li Wan Po, L. Li, I. Roberts *et al.*), "Human Albumin Solution, for Resuscitation and Volume Expansion in Critically Ill Patients (Cochrane Review)", consulté en juin 2000 sur The Cochrane Library (Issue 2) database @.

ses de la recherche dans les années 1980, il a fait montre récemment d'une hostilité ouverte à l'égard des comptes rendus de telles études.

Pourtant, comme nous allons le montrer dans ce qui suit, nous croyons que le futur statut de la synthèse de la recherche, conçue comme recherche, sera probablement plus façonné par des forces extérieures au monde académique qu'intérieures à celui-ci. Les consommateurs de la recherche ont commencé à mettre énergiquement en avant le fait que les productions « atomisées » non synthétisées de la recherche n'aident que de manière très limitée ceux qui souhaitent les utiliser afin d'éclairer leurs décisions.

6] L'usage des synthèses de la recherche pour informer les politiques et les pratiques

Une des forces qui façonnent les façons de percevoir la synthèse de la recherche est l'appétit grandissant des décideurs publics, des praticiens et, plus généralement, du grand public pour les preuves scientifiques tirées de la recherche. Cet appétit a commencé à devenir manifeste pendant la dernière décennie du xx^e siècle, mais des exemples plus précoces existent. Dans un article biographique sur le statisticien Franck Yates, Michael Healy notait⁷⁴ :

Quand la guerre commença et qu'il devint clair que les engrais au phosphate et à la potasse allaient devenir extrêmement rares, Yates et E.M. Crowther, qui était alors à la tête du Département de chimie de Rothampsted, rassemblèrent et analysèrent toutes les expérimentations publiées qu'ils avaient pu se procurer sur les fertilisants (Yates et Crowther 1941). [...] Par exemple, il fut établi qu'on pouvait espérer de l'application de 1 cwt (50,7 kg) de sulfate d'ammonium à l'arpent, pour un coût de 4 millions de livres, un surplus de récolte équivalent à 11 millions de livres. À la suite de cette étude, le rationnement de l'engrais, en Grande-Bretagne, fut organisé sur des bases rationnelles, rationnement au crédit duquel on peut en partie mettre la survie de la Grande-Bretagne pendant la guerre. D'autres études de même nature furent entreprises au même moment, notamment une sur l'alimentation des vaches laitières (Yates, Boyd et Pettit 1942). Ce ne fut que vingt ans plus tard qu'on commença à réaliser, dans d'autres champs d'application, combien il était

74. M.J.R. Healy, "Frank Yates, 1902-1994 - The Work of a Statistician", *International Statistical Review*, 63, 1995, p. 271-288 @ (la citation est tirée de la page 277) ; les travaux évoqués dans la citation sont F. Yates & E.M. Crowther, "Fertilizer Policy in Wartime : The Fertilizer Requirements of Arable Crops", *Empire Journal of Experimental Agriculture*, 1941, 9, p. 77-97, et F. Yates, D.A. Boyd & G.H.N. Pettit, "Influence of Changes in Levels of Feeding on Milk Production", *Journal of Agricultural Science*, 32, 1942, p. 428-456 @.

absurde de ne pas procéder de temps en temps à une analyse critique des résultats des différents travaux expérimentaux avant de décider quelle action entreprendre, qu'elle concerne l'application de la recherche ou l'orientation de la recherche à venir.

En effet, il est bien absurde « de ne pas procéder de temps en temps à une analyse critique des résultats des différents travaux expérimentaux avant de décider quelle action entreprendre », mais il fallut attendre la fin des années 1980 pour que l'acceptation du besoin de synthèse de la recherche se fasse jour chez les décideurs publics et les praticiens, ne serait-ce que parce que le volume d'informations auquel ils devaient faire face était en train de devenir accablant. Eleanor Chelimski, qui avait été contrôleuse générale adjointe en charge de l'évaluation des programmes et de la méthodologie au General Accounting Office des États-Unis, décrivait dans les termes suivants la situation à laquelle elle et ses collègues étaient confrontés au début des années 1980 :

J'espérais que la synthèse pourrait mettre en évidence, pour nos interlocuteurs engagés dans le processus législatif, non seulement ce qui était, de fait, connu, mais aussi ce qui n'était *pas* connu. En ce sens, je pensais que nous pourrions alors attirer l'attention sur ce que l'on avait besoin d'apprendre (et sur les moyens de l'apprendre), pour répondre à temps aux questions des décideurs publics, par exemple avant la reconduction d'un programme. Si on s'intéressait au compte rendu législatif de certains programmes, il semblait évident, d'une part, que la distinction entre savoir bien établi et simple opinion n'était pas toujours reconnue et, d'autre part, que ce qu'on aurait besoin de chercher à l'étape suivante n'était parfois même pas entraperçu... Pour résumer, il semblait raisonnable d'essayer de développer une méthode systématique pour utiliser la synthèse comme un moyen de canaliser les informations pertinentes disponibles, de manière à répondre aux questions spécifiques du Congrès⁷⁵.

En 1994, trente synthèses de la recherche avaient été effectuées pour le compte du Congrès par le General Accounting Office des États-Unis, sur des thèmes allant de l'accès à l'éducation spécialisée à l'efficacité des armes chimiques⁷⁶.

Les synthèses des résultats d'essais contrôlés concernant le cancer, les maladies cardiovasculaires et différents types de soins proposés aux femmes

75. E. Chelimsky, *Politics, Policy, and Research Synthesis*. Keynote address before the National Conference on Research Synthesis, Sponsored by the Russell Sage Foundation, Washington, DC, 1994, p. 3-4.

76. *Ibid.*

au cours de la grossesse et lors de l'accouchement furent de plus en plus considérées, dans les années 1990, comme des aides pour ceux qui souhaitaient prendre des décisions mieux informées dans le domaine de la santé. Les synthèses de la recherche furent reconnues dignes d'un soutien financier initial à partir du moment où fut lancé en 1991 un programme de recherche et de développement pour financer le National Health Service (NHS) en Grande-Bretagne, ce qui se traduisit par la création de deux centres – le NHS Center for Reviews and Dissemination et le UK Cochrane Center – afin de mener à bien ce programme⁷⁷.

Dans les années 1990, l'importance de la synthèse de la recherche commença à être aussi prise en compte par ceux qui évaluaient les projets de recherche à entreprendre. Ainsi, le Programme d'évaluation des technologies de santé du NHS et les Conseils de la recherche médicale britannique et hollandais commencèrent à exiger comme condition préalable à la possibilité du financement d'une étude nouvelle la revue systématique des recherches existantes. Au Danemark, le Comité national d'éthique de la recherche commença à exiger des candidats, pour donner son assentiment éthique aux nouvelles recherches qui lui étaient soumises, qu'ils montrent, en se référant aux synthèses des données existantes, que les nouvelles recherches proposées étaient nécessaires et qu'elles avaient été conçues pour prendre en compte les leçons des recherches précédentes⁷⁸. Ces évolutions au sein des organisations responsables du financement et de la recevabilité éthique de la recherche ont peu à peu contraint le monde universitaire à considérer la synthèse de la recherche plus sérieusement. Il est probable que cette tendance reçoive une nouvelle impulsion grâce à la très large médiatisation de la mort d'un jeune volontaire d'une étude physiologique dont la conception n'avait pas suffisamment été éclairée par une revue systématique des études préexistantes sur les risques encourus⁷⁹.

Dans une histoire de la synthèse de la recherche publiée en 1997, Morton Hunt arrivait à la conclusion que les revues systématiques des résultats scientifiques semblaient avoir une influence sur les politiques et les pratiques dans les

77. M. Peckham, "Research and Development in the National Health Service", *Lancet*, 338, 1991, p. 367-371 @.

78. I. Chalmers, "Using Systematic Reviews and Registers of Ongoing Trials for Scientific and Ethical Trial Design", in M. Egger, G. Davey Smith & D. Altman (eds.), *Systematic Reviews in Health Care : Meta-Analysis in Context*, op. cit., p. 429-443.

79. O. Clark, L. Clark & B. Djulbegovic, "Is Clinical Research Still Too Haphazard ?", *Lancet*, 358, p. 1648 @.

écoles, les hôpitaux, les programmes d'aide sociale, les cliniques pour malades mentaux, les tribunaux, les prisons et autres institutions. Aujourd'hui, les interrogations relatives à l'utilisation sélective de ressources limitées au bénéfice du public ne concernent plus les engrais au phosphate ou à la potasse, mais la capacité de la synthèse de la recherche à éclairer les décisions politiques et pratiques demeure substantielle, quoiqu'encore trop peu exploitée.

On ne voudrait néanmoins pas suggérer qu'il n'y a pas eu de domaine où des revues systématiques conduites sérieusement ont été contestées, même lorsque les études composant la revue étaient des expériences contrôlées. Les réactions à la revue Cochrane sur les effets des solutions d'albumine humaine chez les patients dans un état critique en fournissent, selon les points de vue, une illustration remarquable ou un exemple tristement célèbre⁸⁰. On peut compter sur les revues de données observationnelles pour générer d'après discussions, en particulier si on utilise la méta-analyse pour faire la synthèse de données tirées d'études non expérimentales⁸¹.

7] L'usage des médias électroniques pour faire en sorte que les synthèses de la recherche restent correctes et à jour

L'appétit grandissant des décideurs publics, des praticiens, des utilisateurs de services et de bien d'autres acteurs pour les synthèses de la recherche est en fait un appétit grandissant pour une information correcte et à jour. Cette attente raisonnable a posé de nouveaux défis à la communauté des chercheurs. La capacité à relever ces défis s'est extraordinairement accrue avec l'évolution des publications électroniques. À la fin des années 1980, le groupe international qui avait effectué les synthèses de la recherche sur les types de soins proposés pendant la grossesse et l'accouchement publia ses résultats sous différentes formes, dont une avait recours à un média électronique⁸². Ce qui signifiait que les synthèses publiées sur papier pouvaient être mises à jour et corrigées si de nouvelles données étaient disponibles ou des erreurs découvertes.

80. Albumin Reviewers (P. Alderson, F. Burin, C. Lefebvre, A. Li Wan Po, L. Li, I. Roberts et alii), *Human Albumin Solution, for Resuscitation and Volume Expansion in Critically Ill Patients (Cochrane Review)*, op. cit. @

81. M. Egger, M. Schneider & G. Davey Smith, "Spurious Precision ? Meta-Analysis of Observational Studies", *British Medical Journal*, 316, 1998, p. 140-144 @.

82. I. Chalmers (ed.), *The Oxford Database of Perinatal Trials*, Oxford, Oxford University Press, 1998.

À la fin de l'année 1992, le Centre Cochrane de Grande-Bretagne fut constitué pour poursuivre cette expérience et faciliter la création d'un réseau international pour préparer et soutenir des revues systématiques des effets des différentes interventions menées dans l'ensemble du champ de la santé. Au terme de l'année suivante, cette initiative aboutit à la constitution d'un réseau international de particuliers – la Cochrane Collaboration⁸³. Depuis le lancement de la *Cochrane Database of Systematic Reviews* en 1995, les synthèses de la recherche qui ont été publiées par cette encore jeune organisation ont eu un effet encourageant sur la teneur des directives et des politiques internationales de santé.

D'autres ont reconnu qu'il était dans une large mesure possible d'étendre les collaborations internationales développées par la Cochrane Collaboration pour préparer, soutenir et diffuser les synthèses de la recherche. Dans son discours présidentiel à la Royal Statistical Society en 1996, Adam Smith, professeur de statistiques à l'Imperial College de Londres, salua la création de la Cochrane Collaboration, tout en se demandant :

Mais qu'est-ce que la médecine a de si particulier ? Nous sommes, en tant que citoyens ordinaires, confrontés quotidiennement, à travers les médias, à des controverses et débats concernant tout l'éventail des problèmes de politique publique. Or, en règle générale, nous n'avons accès à aucune forme de « fondement par la preuve » systématique – et de ce fait aucun moyen de participer au débat de façon adulte et informée. Des exemples typiques peuvent

83. G. Antes & A.D. Oxman (pour la Cochrane Collaboration), "The Cochrane Collaboration in the 20th century", in M. Egger, G. Davey Smith & D. Altman (eds.), *Systematic Reviews in Health Care : Meta-Analysis in Context*, op. cit., p. 447-458 ; L. Bero & D. Rennie, "The Cochrane Collaboration : Preparing, Maintaining, and Disseminating Systematic Reviews of the Effects of Health Care", *Journal of the American Medical Association*, 274, 1995, p. 1935-1938 ; I. Chalmers, "The Cochrane Collaboration : Preparing, Maintaining, and Disseminating Systematic Reviews of the Effects of Health Care", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 703, 1993, p. 156-163 @ ; I. Chalmers, D. Sackett & C. Silagy, "The Cochrane Collaboration", in A. Maynard & I. Chalmers (eds.), *Non-Random Reflections on Health Services Research : On the 25th anniversary of Archie Cochrane's Effectiveness and Efficiency*, London, BMJ Books, 1997, p. 231-249 ; K. Dickersin & E. Manheimer, "The Cochrane Collaboration : Evaluation of Health Care and Services Using Systematic Reviews of the Results of Randomized Controlled Trials", *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 41, 1998, p. 315-331 ; A.D. Oxman, "The Cochrane Collaboration in the 21st century : Ten Challenges and One Reason Why They Must Be Met", in M. Egger, G. Davey Smith & D. Altman (eds.), *Systematic Reviews in Health Care : Meta-Analysis in Context*, op. cit., p. 459-473.

être donnés à propos de l'éducation – qu'est-ce qui fonctionne en classe ? – ou encore en matière de politique pénale – qu'est-ce qui est efficace pour prévenir les récidives ? Peut-être y a-t-il là une opportunité pour la société – en collaboration avec des alliés compétents dans d'autres sociétés savantes et avec les médias – de lancer une campagne, ayant pour but de développer des initiatives analogues à la Cochrane Collaboration, pour fournir des preuves fondées, pertinentes dans d'autres domaines que la médecine, avec l'objectif d'obtenir un bouleversement météorologique [*quantal change*] dans la maturité quantitative des débats sur les politiques publiques⁸⁴.

Les mêmes principes qui avaient conduit à l'évolution rapide de la Cochrane Collaboration furent adoptés quand, au début du XXI^e siècle, fut inaugurée la Campbell Collaboration. Cette organisation, qui s'appuie particulièrement sur la riche expérience des chercheurs en sciences sociales américains, prépare, soutient et diffuse des revues systématiques sur les effets des politiques et des pratiques sociales et éducatives⁸⁵. Plus important, les Cochrane et Campbell Collaborations vont travailler ensemble au développement de méthodes permettant d'améliorer la qualité des synthèses de la recherche⁸⁶.

8] L'histoire à venir de la synthèse de la recherche

*Upon this gifted age, in its darkest hour,
Rains from the sky a meteoric shower of facts...
They lie unquestioned, uncombined.
Wisdom enough to leach us of our ill is daily spun ;
But there exist no loom to weave it into fabric...*

Edna St. Vincent Millay (1892-1950), *Huntsman, What Quarry ?*

Une profusion immense et en pleine croissance de savoir est aujourd'hui éparpillée par-delà le monde ; un savoir qui suffirait sans doute à

84. A.F. Smith, "Mad Cows and Ecstasy : Chance and Choice in an Evidence-Based Society", *Journal of the Royal Statistical Society*, 159, 1996, p. 367-383.

85. R. Boruch, A. Petrosino & I. Chalmers, "The Campbell Collaboration : A Proposal for Systematic, Multinational, and Continuous Reviews of Evidence", in P. Davies, A. Petrosino & I. Chalmers (eds.), *The Effects of Social and Educational Interventions : Developing an Infrastructure for International Collaboration to Prepare, Maintain and Promote the Accessibility of Systematic Reviews of Relevant Research*, London, University College London School of Public Policy, 1999, p. 1-22 ; Campbell Collaboration Steering Group, *Decisions and Action Plans Made at the Working Inaugural Meeting of the Campbell Collaboration*, 2000.

86. M. Clarke & H. Cooper, *Discussion Paper on Cochrane and Campbell methods Groups*, 2000.

résoudre toutes les imposantes difficultés de notre époque, mais qui est dispersé et désorganisé. Nous avons besoin d'une sorte de chambre de compensation pour l'esprit : un entrepôt où le savoir et les idées seraient reçus, classés, résumés, digérés, clarifiés et comparés.
H.G. Wells (cité dans le *Sunday Independent*, 30 août 1997)

Bien qu'il soit largement admis que la science est cumulative, ce n'est que récemment que l'on a commencé à admettre que les scientifiques ont la responsabilité d'accumuler de manière scientifique. Comme l'a montré ce chapitre, on trouve des preuves dispersées de la reconnaissance de cette responsabilité par certains scientifiques depuis au moins un siècle, mais ce n'est réellement que depuis le dernier quart du xx^e siècle que le besoin de développer et d'appliquer des méthodes pour améliorer la synthèse de la recherche a été largement pris en compte.

Jusque-là, la plupart des activités engagées ont été dirigées vers la préparation de synthèses de la recherche indépendantes. Comme le remarquait cependant Lord Rayleigh il y a déjà plus d'un siècle, les travaux qui méritent le plus d'estime (et auxquels, nous le craignons, on n'en témoigne pas toujours) sont ceux dans lesquels la découverte et l'explicitation vont de pair, ceux dans lesquels non seulement on présente des données nouvelles, mais dans lesquels on met aussi en évidence le lien de ses données avec des travaux plus anciens⁸⁷.

La digestion et l'assimilation du matériel ancien et l'intégration du nouveau matériel avec les données existantes sont deux éléments essentiels des entreprises scientifiques, et ils doivent trouver leur reflet dans la qualité méthodologique des sections consacrées à la discussion des comptes rendus des recherches de laboratoire. Comme le montrent les données du **tableau 2**, même dans des articles publiés dans cinq journaux médicaux généralistes hautement respectés, il reste très rare que les résultats des nouveaux essais contrôlés soient évoqués dans le cadre d'une revue systématique des études similaires⁸⁸.

87. Cf. Lord Rayleigh, *Presidential Address at the 54th Meeting of the British Association for the Advancement of Science*, *op. cit.*, p. 20.

88. M. Clarke, P. Alderson & I. Chalmers, "Discussion Sections in Reports of Controlled Trials Published in General Medical Journals", *art. cit.* @ ; M. Clarke & I. Chalmers, "Discussion Sections in Reports of Controlled Trials Published in General Medical Journals : Islands in Search of Continents ?", *art. cit.* @

Tableau 2. Classification des sections « discussions » dans les comptes rendus d'essais contrôlés randomisés publiés en mai 1997 et mai 2001 dans cinq journaux majeurs de médecine générale.

Classification	Mai 1997 (n = 26)	Mai 2001 (n = 33)
Premier essai sur la question	1	3
Intégrant une revue systématique à jour intégrant les résultats nouveaux	2	0
Discutant une revue précédente mais sans tenter d'y intégrer les résultats nouveaux	4	3
Pas de tentative apparente pour intégrer les nouveaux résultats dans le cadre d'autres essais	19	27

Il y a de cela quelques années, le rédacteur en chef de *Evaluation & the Health Professions* suggéra que l'idée d'un moratoire sur les nouveaux projets de recherche en laboratoire était défendable, jusqu'à ce que les résultats des recherches disponibles aient été intégrés à des revues scientifiquement dignes de ce nom⁸⁹. Bien qu'il ait dû penser à cette époque qu'il faisait là une proposition radicale, il est clair que les financeurs de la recherche commencent à prendre en compte ce type de position.

Il semble donc probable que l'investissement dans la synthèse de la recherche ainsi que son statut futur vont plutôt être façonnés par des pressions externes venant des utilisateurs de la recherche que par les attitudes traditionnelles du monde universitaire à l'égard de ce type de travail. En fait, nous prédisons que nous nous acheminons vers un âge où le public commencera à demander de façon de plus en plus clairvoyante pourquoi il a fallu tant de temps au monde universitaire pour commencer à pratiquer le type d'autodiscipline scientifique appelé de ses vœux par Lord Rayleigh dès 1885.

Plus radicalement, le public pourrait aussi demander pourquoi les chercheurs travaillant sur des questions proches ou identiques ne collaborent pas et ne rendent pas leurs données brutes publiquement accessibles et exploitables

89. B.B. Bausell, "After the Meta-Analytic Revolution", *Evaluation and the Health Professions*, 16, 1993, p. 3-12.

par d'autres. Les avantages des recherches menées en collaboration et utilisant des données brutes mises en commun ont été largement illustrés par les entreprises coopératives de ceux qui font de la recherche clinique, en particulier ceux qui ont travaillé sur le cancer et les maladies du cœur⁹⁰. Les physiciens ont ouvert la voie en rendant leurs données brutes accessibles au public sous forme électronique⁹¹. Comme le notait Gene Glass, « la méta-analyse est née du besoin d'extraire des informations utiles de comptes rendus sibyllins contenant des analyses inférentielles de données figurant dans des rapports de recherche abrégés tirés de revues ou d'autres sources⁹² ». Nous pensons comme lui que le futur de la synthèse de la recherche devra de plus en plus dépendre de la création d'archives de données brutes accessibles au public⁹³.

90. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group, "Chemotherapy in Advanced Ovarian Cancer: An Overview of Randomised Clinical Trials", *art. cit.* @ ; Antiplatelet Trialists' Collaboration, "Secondary Prevention of Vascular Disease by Prolonged Anti-Platelet Treatment", *art. cit.* @

91. P. Ginsparg, *Electronic Research Archives for Physics*, 1998 ; consulté en décembre 2001 à partir de

92. V.G. Glass, *Meta-Analysis at 25*, 2001 @.

93. Note des auteurs : nous sommes très reconnaissants au professeur Milos Jenicek, l'auteur du premier livre sur la méta-analyse en médecine (M. Jenicek, *Méta-analyse en médecine. Évaluation et synthèse de l'information clinique et épidémiologique*, St. Hyacinthe & Paris, EDISEM & Maloine, 1987), d'avoir aidé à la traduction en français des termes techniques.

CHAPITRE 9 **Jeanne Daly**

Chercheurs d'or : médecine *evidence-based* et science de la clinique

La médecine *evidence-based* (EBM) est née dans le monde anglophone pendant les années 1990 et s'est rapidement propagée dans les écoles de médecine et la littérature médicale. D'autres disciplines relatives à la santé, d'autres groupes linguistiques et d'autres intérêts s'y sont bientôt

mêlés. Aujourd'hui, au bout de plus d'une décennie, il est temps d'évaluer le phénomène. Ce chapitre puise dans des arguments et des matériaux extraits d'interviews tirés de mon livre *Evidence-based Medicine and the Search for a Science of Clinical Care*¹. Ces matériaux servent ici à donner une vue d'ensemble sur l'EBM telle qu'elle est apparue essentiellement dans des pays de langue anglaise. Mon but premier est de présenter les préoccupations de fond qui conduisirent au développement de l'EBM et quelques-uns des efforts intellectuels qui ont été faits pour répondre à ces préoccupations. Je veux aussi présenter deux courants majeurs dans le développement de l'EBM, l'un à l'université McMaster au Canada, l'autre au Royaume-Uni. Je souhaite enfin soulever quelques questions touchant aux résultats et aux limites de cette initiative, et suggérer les directions à prendre pour l'avenir.

1] Détresse de la médecine et remèdes proposés

La médecine est entrée dans une période de trouble au cours des années 1960. Les responsables politiques aux États-Unis s'inquiétaient de l'augmenta-

1. J. Daly, *Evidence-Based Medicine and the Search for a Science of Clinical Care*, Berkeley, University of California Press & New York, Milbank Memorial Fund, 2005 @.

tion du coût des soins de santé : dans les années 1970, les dépenses de santé aux États-Unis s'élevaient à 7,3 % du produit national brut ; elles atteignirent 12,2 % du PNB en 1990². Or, on ne pouvait être certain que ces dépenses fassent du bien aux malades. Pourquoi y avait-il des variations géographiques dans l'usage des services de santé qui ne pouvaient s'expliquer par des besoins de santé au sein de la population ?³ S'ajoutait à ce problème un mouvement des consommateurs de soins, qui commençait – et pour longtemps – à critiquer la profession médicale pour la mauvaise qualité de sa communication avec les malades.

De leur côté, les médecins praticiens avaient eux aussi leurs propres soucis. L'enseignement médical mettait l'accent sur deux manières de prendre de bonnes décisions cliniques : la médecine était à la fois une science et un art. Or, ni la science ni l'art ne fournissaient de base solide à la décision clinique. La science médicale dérivait des sciences fondamentales traditionnellement enseignées dans les facultés de médecine, sciences de laboratoire comme l'anatomie et la physiologie. Lorsqu'il fallait appliquer cette science au lit du malade, l'art prenait le dessus. Cet art était enseigné avec autorité par d'éminents cliniciens qui guidaient un apprentissage de plusieurs années. Mais comment un étudiant pouvait-il distinguer entre l'argument d'autorité et la pratique scientifiquement fondée ? J'illustrerai ces points en montrant comment trois des pionniers de l'EBM ont conçu le problème, et quelles solutions ils ont proposées.

Alvan Feinstein était, dans les années 1950, un jeune clinicien, quand il a été amené à travailler sur un projet de recherche où l'on étudiait l'efficacité des antibiotiques pour prévenir, chez des enfants qui avaient été atteints de rhumatisme articulaire aigu, la récurrence de la maladie valvulaire du cœur. Son travail consistait à détecter, au moyen d'un stéthoscope, les valves cardiaques qui avaient été endommagées par la maladie. Feinstein n'avait pas de formation en cardiologie et il trouvait que les manuels donnaient des bruits du cœur, normaux et anormaux, une description qui ne correspondait pas à ce qu'il entendait avec son stéthoscope. Il fallait donc (c'est du moins ainsi qu'il vit la situation) qu'il prenne les choses au début, et qu'il classe correctement les sons :

2. D.W. Shapiro, R.D. Lasker, A.B. Bindman, P.R. Lee, "Containing Costs while Improving Quality of Care : The Role of Profiling and Practice Guideline", *Annual Review of Public Health*, 14, 1993, p. 219-241 @.

3. J.E. Wennberg & A.M. Gittelsohn, "Small Area Variations in Health Care Delivery", *Science*, 182, 117, 1973, p. 1102-1108 @.

La première étape était de reconnaître ce que nous entendions. Je disais : « Voyons, êtes-vous d'accord pour dire que ce que vous entendez, c'est comme un loubch, loubch, loubch, loubch ? » « Ouais, ça ressemble à ça. » « Bon alors, à votre avis, qu'est-ce qui est le loub et qu'est-ce qui est le ch ? Ou bien, êtes-vous d'accord pour dire que c'est comme lp dp, lp dp, lp dp ? » « Ouais, ouais. » « Bon, alors à votre avis, qu'est-ce qui est lr, hp, dd, pp ? » Ce genre de cardiophonétique nous menait, mes collègues et moi, à nous accorder sur ce que nous entendions. Nous pouvions alors continuer à partir de là⁴.

Une fois d'accord sur ce que les sons du cœur signifiaient, ils pouvaient identifier les enfants qui avaient des valves cardiaques endommagées (un tiers environ) et ceux dont le cœur était normal. On avait coutume à l'époque de garder tous les enfants au lit pour le cas où la maladie récidiverait, mais à présent ils pouvaient tester si cette précaution était nécessaire.

Feinstein décida de ne pas enregistrer séparément chaque manifestation de la maladie (cardite, arthrite, chorée), mais de représenter chaque symptôme par un cercle, les intersections entre les cercles montrant les combinaisons de symptômes. L'allure de l'ensemble était celle d'un diagramme de Venn, et le pronostic à long terme ainsi que l'effet de la prophylaxie par antibiotique pouvaient être analysés par ordinateur pour chaque groupe. Ils montrèrent que la prophylaxie par antibiotique était efficace pour les enfants dont les bruits du cœur étaient anormaux, tandis que le risque n'était pas augmenté chez les enfants qui avaient une première poussée de rhumatisme articulaire et dont les bruits du cœur étaient normaux⁵. Ces derniers pouvaient vivre normalement sans rester au lit. Feinstein fut ravi d'avoir ainsi réussi à soumettre à l'examen critique les jugements d'autorité des enseignants cliniciens. Il exposa ses arguments en 1967 dans le livre intitulé *Clinical Judgment*, qui allait inspirer une nouvelle approche de la clinique.

Feinstein a dit avoir pris conscience à ce moment que la clinique était une « mine d'or » pour les chercheurs, une magnifique alternative à la recherche en laboratoire. Et il entreprit de développer une méthodologie pour cette nouvelle science fondamentale de la décision clinique :

Nous ne pensons pas encore que ces activités étaient particulièrement scientifiques. Nous le faisons parce que notre métier était de prendre des décisions

4. J. Daly, *Evidence-Based Medicine*, op. cit., p. 28.

5. A.R. Feinstein & R. Di Massa, "Prognostic Significance of Valvular Involvement in Acute Rheumatic Fever", *The New England Journal of Medicine*, 260, 20, 1959 p. 1001-1007 @.

diagnostiques et qu'il était plus facile d'ajuster nos arguments avec des faits et des critères spécifiques qu'avec des dogmes et des prescriptions autoritaires⁶.

L'approche de Feinstein était taxonomique et consistait à classer les allures de la maladie. Elle s'inspirait de l'approche de Thomas Sydenham, au XVII^e siècle en Angleterre, mais Feinstein avait rendu l'approche systématique en utilisant la puissance de l'ordinateur pour enregistrer et analyser les données. Cette approche requérait des capacités mathématiques bien développées et ne fut pas acceptée par tous, mais on doit à Feinstein d'avoir démontré que la décision clinique requiert une « science fondamentale additionnelle » qui lui est spécifique⁷. Il fut pendant plus de quarante ans la conscience scientifique de la médecine nouvelle, poussant toujours à la mise au point d'une méthodologie plus fine pour l'étude de la clinique.

Au Danemark, Henrik Wulff rencontrait les mêmes problèmes. Il pensait que les cliniciens n'avaient pas la connaissance des principes de la décision clinique, et qu'étant donné le développement de la puissance des interventions médicales, leurs anciennes méthodes n'étaient plus acceptables⁸. Il lut le livre de Feinstein, *Clinical Judgment*, et le rencontra en 1970 à Copenhague. Il était clair qu'ils avaient des préoccupations semblables. L'ouvrage de Feinstein avait exprimé une insatisfaction touchant la manière dont la clinique était enseignée et pratiquée. Comme Feinstein, Wulff voulait distinguer la science clinique de la science de laboratoire :

Si, par exemple, nous voulons établir l'intérêt d'un nouveau médicament pour le traitement de l'asthme, il nous faudra étudier son effet sur la fréquence, la durée et la gravité des crises d'asthme. Si nous nous désintéressons des effets cliniques, comme le font certains chercheurs, et si nous choisissons de mesurer l'effet du médicament sur une quelconque variable spirométrique, nous obtiendrons sans aucun doute des résultats plus exacts, mais le projet tout entier sera alors dépourvu de pertinence clinique⁹.

Les cliniciens avaient besoin d'une réponse claire et scientifique, d'une réponse spécifique à la pratique clinique, qui leur dise si ce qu'ils font a un

6. A.R. Feinstein, *Clinical Judgment*, Malabar, Robert E Krieger Publishing Company, 1967, p. 6.

7. A.R. Feinstein, "An Additional Basic Science for Clinical Medicine. Parts I-III", *Annals of Internal Medicine*, 99, 1983, p. 393-397 @, 544-550 @ & 705-712 @.

8. H.R. Wulff, *Rational Diagnosis and Treatment*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1976, p. 2.

9. *Idem*.

effet bénéfique ou néfaste sur leurs malades. Cela impliquait une approche critique de la médecine. Wulff apercevait le problème posé par une médecine qui, dominée par les sciences biomédicales et par leur point de vue réaliste et mécaniste, supposait qu'il y avait un droit chemin de la maladie au traitement et à la guérison. Les cliniciens savaient que soigner n'est pas aussi simple. Dans son livre intitulé *Rational Diagnosis and Treatment* (1976), Wulff proposait de développer une « théorie de la décision clinique¹⁰ ».

Feinstein avait une formation mathématique. Wulff était un gastroentérologue et il se tourna vers la statistique médicale, en particulier vers l'œuvre de l'anglais Austin Bradford Hill¹¹. Dans son livre, Wulff fait une analyse historique de la pensée scientifique en médecine clinique. Il examine chaque étape du processus clinique, depuis le moment où l'on retrace l'histoire de la maladie jusqu'au choix du traitement le mieux adapté, expose avec clarté les éléments de méthode statistique dont on a besoin pour tirer de la littérature médicale des conclusions sensées, et aide le clinicien à comprendre en quoi consiste la probabilité qu'une décision particulière soit la bonne décision. Il soutient que l'essai contrôlé randomisé est le moyen de mesurer l'efficacité d'un traitement en clinique quotidienne. Dans un essai contrôlé randomisé, les malades sont simplement assignés au hasard à un groupe expérimental qui reçoit le traitement que l'on teste ou à un groupe de référence qui reçoit un placebo ou le traitement standard. Si les deux groupes sont par ailleurs traités exactement de la même façon, alors toute différence de résultat est attribuable au traitement que l'on teste.

La contribution de Wulff au développement de l'EBM est singulière en ce qu'elle vient de la tradition européenne. Le style accessible de son livre fait qu'il a été largement lu aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe. La première édition en danois fut publiée en 1973 et l'ouvrage reste disponible dans une troisième édition sous le titre *Rational Diagnosis and Treatment. Evidence-Based Clinical Decision Making*¹².

En raison peut-être de ses origines européennes, Wulff va plus loin sur le plan philosophique que les autres pionniers dans le domaine. Comme Feinstein,

10. *Idem*.

11. A.B. Hill, *Principles of Medical Statistics*, London, Lancet, 1937 ; A.B. Hill, *Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine*, Edinburgh & London, E. & S. Livingstone, 1962.

12. H.R. Wulff & P.C. Gøtzsche, *Rational Diagnosis and Treatment (Evidence-Based Clinical Decision-Making)*, 3^e éd., Oxford, Blackwell Science Publications, 2000.

il croit qu'étudier le processus clinique de décision est un défi intellectuel de taille, qui s'ajoute aux connaissances tirées de la médecine de laboratoire. À la différence de Feinstein, il identifie deux aspects de la médecine clinique qu'on risque de négliger quand on se concentre sur les aspects techniques du soin. Un clinicien doit avoir une compréhension interprétative et empathique du malade et de la signification qu'a pour lui la maladie. De plus, un clinicien doit savoir faire entrer dans la consultation les jugements de valeur des individus et les normes morales de la société.

Ce que je n'aime pas, de nos jours, c'est que les médecins raisonnent scientifiquement, et qu'ils professent par ailleurs un intérêt pour l'éthique. On dissocie les deux choses. J'aimerais que l'éthique soit, comme la démarche herméneutique, intégrée à la médecine humaniste, qu'on cherche à comprendre un autre être humain ; j'aime à considérer la médecine clinique comme une discipline à la fois scientifique et humaniste. [...] Je n'aime pas non plus que l'éthique, de nos jours, surtout en Amérique du Nord, se réduise systématiquement aux droits de l'individu. L'éthique médicale concerne aussi nos devoirs les uns envers les autres. Le devoir de soin est, après tout, la force qui meut un service de santé. [...] En Europe continentale, l'importance de l'approche statistique est partout reconnue par les cliniciens s'ils ont un tant soit peu d'esprit critique, mais en même temps il y a beaucoup plus d'intérêt pour la philosophie de la médecine et pour les aspects humanistes de la pensée médicale qu'en Amérique du Nord¹³.

L'intérêt de Wulff pour les essais contrôlés randomisés faisait écho aux travaux conduits au Royaume-Uni, où Archibald Cochrane s'était consacré à des études épidémiologiques de terrain dans la communauté minière du sud du Pays de Galles. À la différence de Feinstein et de Wulff, le souci initial de Cochrane était d'améliorer le rendement des investissements publics dans le service de santé. Son inspiration concordait avec celle de la médecine sociale britannique, et notamment avec ses deux objectifs centraux de répondre aux besoins de santé de la population et de fournir un service de qualité. Cochrane fut également un chaud partisan du Service national de santé (NHS) introduit dans ce pays après la Seconde Guerre mondiale. Il s'engagea activement en faveur de la réforme lorsqu'il vit combien étaient médiocres les services disponibles dans les vallées où il travaillait, la région de Rhonda Fach :

J'étais depuis longtemps un partisan du NHS, croyant passionnément que « tout traitement efficace doit être gratuit ». Au cours de nos enquêtes, j'ai

13. J. Daly, *Evidence-Based Medicine*, op. cit., p 39.

été suffisamment familiarisé avec la manière de travailler des hôpitaux et cliniques, et en général l'offre de soin, pour être consterné par le niveau de ce qui passait pour un service rendu aux malades. J'ai été troublé par les prescriptions variables et bizarres des médecins généralistes, les raisons bien trop hétérogènes d'hospitaliser les malades, les attitudes et les comportements des médecins qu'ils rencontraient à l'hôpital, et les variations dans la manière de remplir les certificats de décès. Il m'est parfois arrivé de songer à cela comme à mon regard terre-à-terre d'homme du Rhonda Fach sur le travail du NHS. Le tableau était sombre...¹⁴

La cible particulière de Cochrane était les cliniciens qui ne voulaient pas que leurs interventions soient soumises à étude pour voir si elles étaient vraiment bénéfiques pour les malades. En 1971, il publia un livre, *Effectiveness and Efficiency : Random Reflections on Health Services*, dans lequel il défendait l'idée que les soins médicaux sont pour la plupart sans effet ni réelle efficacité, et que les essais contrôlés randomisés constituent une excellente stratégie pour identifier les traitements qui ne servent à rien¹⁵. Un service de santé efficace ne financerait que les traitements qui ont un effet, les économies ainsi réalisées étant consacrées à fournir de meilleurs soins à ceux qui en ont besoin. Les médias rapportèrent que la profession médicale en « titubait de peur » (supplément médical du *Times*, 22 janvier 1982), ce qui ne surprendra pas, l'approche d'Archie Cochrane ayant encore moins d'attrait pour la profession médicale que le programme de Feinstein.

Les trois programmes très différents lancés par Feinstein, Wulff et Cochrane contribuèrent à stimuler la perception d'un besoin de changement. Lorsqu'il se produisit, ce changement prit deux directions, l'une à l'université McMaster au Canada, l'autre à la Cochrane Collaboration, organisation basée au Royaume-Uni.

2] L'université McMaster et l'épidémiologie clinique

En 1967, une nouvelle école de médecine fut créée à l'université McMaster au Canada. Les membres fondateurs de ce qui devint le Département d'épidémiologie clinique et de biostatistique avaient clairement l'objectif d'enseigner aux étudiants à répondre à la question clinique simple : comment savez-vous

14. A.L. Cochrane & M. Blythe, *One Man's Medicine : An Autobiography of Professor Archie Cochrane*, London, The British Medical Journal, 1989, p. 157-158 @.

15. A.L. Cochrane, *Effectiveness and Efficiency : Random Reflections on Health Services*, London, The Nuffield Provincial Hospitals Trust, 1971.

que ce que vous faites cause à vos patients plus de bien que de mal ? Aussi simple que la démarche paraisse, elle s'écartait substantiellement du cursus médical traditionnel. Si, dans cette école de médecine, les fondateurs voulaient persuader leurs collègues d'accepter cette nouvelle orientation, il fallait qu'ils embauchent un responsable qui puisse persuader ceux qui hésitaient à s'y convertir de l'importance de la nouvelle orientation. Ils le trouvèrent en la personne de David Sackett.

Sackett décrit les débuts de sa carrière comme ceux d'un néphrologue et physiologiste du tubule rénal. Il fut incorporé dans le service public de santé américain lors de la crise des missiles à Cuba et devint ainsi un « épidémiologiste de terrain malgré lui¹⁶ ». Sackett représente ces générations d'étudiants en médecine américains qui, tout occupés par la médecine de laboratoire, avaient été peu formés en épidémiologie ou en santé publique et n'en voyaient guère l'importance. Sackett était intéressé par la clinique ; il réalisa que les principes de l'épidémiologie et de la biostatistique pouvaient s'appliquer à l'analyse de l'activité clinique. Comme Feinstein et Wulff, il voulait développer la science de l'art médical. En 1967, il fut nommé chef du Département d'épidémiologie clinique et biostatistique de l'université McMaster.

L'expression « épidémiologie clinique » est intéressante. Dans les années 1960, Feinstein essayait de trouver un nom pour le travail qu'il faisait. Un épidémiologiste britannique en visite chez lui qualifia son travail d'« épidémiologique », un terme qui lui parut inacceptable. Feinstein répondit qu'il ne faisait pas de l'épidémiologie, mais de l'épidémiologie clinique. Le terme plut aux nouveaux responsables du département de l'université McMaster. Sackett définit l'épidémiologie clinique comme « l'application, par un médecin qui soigne directement des malades, de méthodes épidémiologiques et biométriques à l'étude du processus diagnostique et thérapeutique, dans le but d'obtenir une amélioration de la santé¹⁷ ». Cette définition écartait nombre de questions traditionnelles en épidémiologie de santé publique, notamment en ce qui concernait la santé au sein de la communauté. Au lieu de cela, l'épidémiologie était ici appliquée spécifiquement à des populations de malades.

Les premières recrues du nouveau département furent des statisticiens, puis arriva un courant continu de « jeunes esprits brillants », selon l'expression

16. D.L. Sackett, R.B. Haynes, G.H. Guyatt, P. Tugwel, *Clinical Epidemiology : A Basic Science for Clinical Medicine*, 2^e éd., Boston, Little Brown, 1991, p. ix.

17. D.L. Sackett, "Clinical Epidemiology", *American Journal of Epidemiology*, 89, 1969, p. 125-128 @ (la citation est tirée de la page 125).

même de Sackett, attirés par le charisme avec lequel il promouvait les activités du nouveau département. Leur premier manuel, publié en 1985, porte un sous-titre qui reprend un thème familier : *Clinical Medicine : A Basic Science for Clinical Medicine*¹⁸. Eux aussi proposaient un nouveau fondement scientifique pour les « croyances, jugements et intuitions qu'on ne pouvait expliquer » et qui constitue l'art médical. Le livre traite des aspects clefs de la clinique (diagnostique et prise en charge) et fournit une initiation substantielle à la statistique, en particulier touchant l'usage du raisonnement probabiliste. L'accent est mis sur la rationalité scientifique : comprendre les processus diagnostiques, évaluer les connaissances de façon critique, et les appliquer à la démarche décisionnelle. Il s'agit de substituer le processus rationnel à la démarche largement inconsciente par laquelle les experts cliniciens ont l'habitude de prendre leurs décisions diagnostiques et thérapeutiques. Ainsi, l'intuition clinique associée à l'art médical serait rendue rationnelle.

Notre présupposé d'arrière-plan, une fois de plus, est que la médecine est rationnelle, et que vous l'êtes aussi. C'est-à-dire, que vos activités cliniques qui consistent à faire un diagnostic et à choisir un traitement reflètent votre appréciation du fait que tel ou tel test diagnostique est valide et fera plus de bien que de mal. Si cette conception de la pratique médicale est correcte, alors vous devriez constamment chercher quels sont les faits, et pas seulement recourir à des conclusions, ou pire à des opinions toutes faites. Tout comme votre capacité à parvenir à des diagnostics exacts et à des thérapies efficaces détermine votre efficacité clinique aujourd'hui, ce sont vos talents à vous évaluer vous-même et à repérer et évaluer les connaissances biomédicales (dont le gros se trouve dans les journaux spécialisés) qui, de plus en plus, détermineront votre efficacité clinique demain¹⁹.

La principale source de connaissances utiles à la décision clinique se trouvait dans la littérature médicale et, à cette époque précisément, les publications spécialisées proliféraient. Les bases de données accessibles sur l'internet facilitaient une recherche rapide à travers la littérature. De plus en plus, l'objectif du département incluait la recherche sur les moyens d'optimiser les données issues de la littérature dans les décisions prises au lit du malade.

Si les données (ou les « faits prouvés ») proliféraient, elles n'étaient pas toutes d'assez bonne qualité pour constituer une bonne base de décision. Pour

18. D.L. Sackett, R.B. Haynes, P. Tugwell, *Clinical Epidemiology : A Basic Science for Clinical Medicine*, Boston, Little Brown, 1985.

19. *Ibid.*, p. 246.

résoudre le problème de la fiabilité variable des diverses sources d'information, on définit une « hiérarchie des niveaux de preuve » : si une recommandation se fondait sur des données résultant d'essais contrôlés randomisés ayant une puissance statistique suffisante, elle était considérée comme reliée à la source de connaissance la plus fiable ; si les données venaient d'une étude de cas, la recommandation pouvait être acceptée, mais on la considérait comme fondée à un moindre degré. L'opinion d'expert et la simple anecdote étaient tout au bas de l'échelle. Gordon Guyatt, membre du département, voyait cela comme un argument très utile pour l'enseignement :

Il s'agit ici d'appliquer certaines règles et certains concepts scientifiques à l'expérience clinique, et de les systématiser. « Comment savez-vous que le traitement x marche ? » « Eh bien, je l'ai prescrit et la personne s'en est bien trouvé. » D'accord. Puis vous dites : « Mais jusqu'à quel point pouvez-vous en être sûr ? » Et vous vous apercevez très vite que vous ne pouvez pas du tout en être sûr. Alors vous dites : « D'accord, eh bien, comment puis-je être plus systématique dans la collecte de mes informations cliniques pour renforcer mon raisonnement ? » Et si vous poussez dans cette direction, vous arrivez à la conclusion que la façon systématique d'accumuler de l'expérience clinique, c'est l'essai randomisé en double aveugle. Le problème n'est pas dans l'expérience clinique elle-même, il est que nous la cumulons de façon trop peu systématique, de façon intuitive et sans aucune notion des principes scientifiques. L'expérience clinique est-elle sans valeur ? Non, mais il faut la prendre avec une bonne dose de scepticisme, en sachant jusqu'à quel point les choses peuvent aller de travers²⁰.

L'une des retombées de cet argument fut que le département resserra ses objectifs et se consacra de plus en plus à la recherche faisant usage des essais contrôlés randomisés.

Étant donné que les essais randomisés proliféraient dans la littérature médicale, comment les cliniciens, surchargés de travail, pouvaient-ils repérer toutes les études pertinentes et ensuite distinguer les études fiables de celles qui l'étaient moins ? Brian Haynes ouvrit une nouvelle voie en produisant une forme condensée des données issues de la littérature sous la forme de l'*ACP Journal Club*. Une équipe de chercheurs était chargée de réduire la masse des matériaux publiés aux 2 % des articles « qui sont à la fois valables et d'utilité clinique immédiate²¹ ». Les résumés des articles pertinents étaient envoyés à des épidémiologistes pour le travail d'édition et à un expert clinicien pour le

20. J. Daly, *Evidence-Based Medicine, op. cit.*, p. 88.

21. D.L. Sackett, W.S. Richardson, W.S. Rosenberg & R.B. Haynes, *Evidence-Based*

commentaire. Les résultats publiés dans l'ACP Journal Club offraient ainsi un sommaire rigoureux de la littérature. L'idée se répandit à d'autres journaux spécialisés (*Evidence-Based Medicine, Evidence-Based Nursing, Evidence-Based Mental Health*), et fut ensuite rendue accessible sous forme de base de données électronique. D'après Brian Hayes, ces innovations furent saluées par les cliniciens avec un « soupir de soulagement ».

À ce stade, il pouvait sembler que les problèmes de la clinique étaient résolus. Il n'y avait plus d'excuse à fonder ses décisions sur des intuitions, des arrêts autoritaires ou des manuels périmés. L'étape suivante consistait à former les cliniciens, et toute autre personne intéressée, à l'usage de la méthode nouvelle. Gordon Guyatt déclara qu'un changement de paradigme s'était opéré.

Quels étaient les présupposés de l'ancien paradigme ? Premièrement, que l'expérience clinique était un moyen valable d'acquérir des connaissances touchant le pronostic, la valeur des tests diagnostiques, la thérapeutique. Deuxièmement, qu'on pouvait mettre au point les bons schémas de traitement à partir de la simple physiologie et des principes de la connaissance physiologique. Si vous connaissiez la physiologie et que vous connaissiez les effets physiologiques du médicament, vous deviez pouvoir prédire les effets cliniques du médicament. Le troisième présupposé touchait à la valeur éminente du principe d'autorité, le quatrième était qu'avec une bonne formation médicale et du bon sens, on pouvait critiquer de façon pertinente la littérature médicale. Voilà les quatre présupposés de l'ancien paradigme.

Les présupposés inhérents au nouveau paradigme sont différents sur les quatre points. Le nouveau paradigme suggère que l'expérience clinique a de sévères limites comme guide pour comprendre ce qu'apportent les tests diagnostiques, comment un traitement marche, ou quel est le pronostic. Deuxièmement, la formation médicale et le bon sens sont des guides fortement inadéquats pour décider si quelque chose est scientifiquement valide. Il faut des règles, ce en quoi consiste, essentiellement, l'épidémiologie clinique. Troisièmement, raisonner en fonction de la physiologie se révèle souvent trompeur en l'absence de mise à l'épreuve ; et, quatrièmement, en conséquence des trois premiers présupposés, l'argument d'autorité se trouve fortement dévalué et, en fait, on pratique une sorte d'anticonformisme. « Lorsque vous vous dites "Je vais être extrêmement rigoureux et systématique dans ma façon

Medicine. How to Practice and Teach EBM, 2^e éd., Edinburgh, Churchill Livingstone, 2000, p. 3.

d'accumuler les données de l'expérience", vous êtes passé au nouveau paradigme et vous entrez dans une démarche scientifique²². »

Cette nouvelle façon de faire de la clinique, Guyatt l'appela « *evidence-based medicine*²³ ». C'est pour l'essentiel la version appliquée de l'épidémiologie clinique. Cette nouvelle appellation se révéla bien plus attractive que tout ce qu'avaient proposé Feinstein, Wulff ou Cochrane.

L'université McMaster voulait révolutionner la façon de pratiquer la médecine clinique. Le style des arguments est combatif et messianique. Au lieu de s'appuyer sur les manuels traditionnels, on insiste sur l'accès direct aux banques de données, aux journaux *evidence-based* et aux services en ligne. Sackett et Straus proposèrent même un chariot électronique, afin d'assurer l'accès électronique instantané à ces services pendant la visite au lit du malade à l'hôpital²⁴. Le message de McMaster fut bien accueilli dans le monde entier, grâce en partie à la façon persuasive dont ils présentaient leurs arguments.

La nouvelle orientation fut saluée avec un vif enthousiasme, et souleva des critiques tout aussi vives. Comme le dit Feinstein²⁵ :

Ce dont je parlais [dans *Clinical Judgment*], c'était de la nécessité pour les cliniciens de développer une taxonomie scientifique pour étayer ce qu'ils font. Le développement de cette taxonomie est en général passé à la trappe pendant que l'engouement était aux modèles mathématiques. Ce qui explique le pouvoir de l'essai randomisé ; car si vous vous refusez à réfléchir, l'essai randomisé est une parfaite façon d'éviter de réfléchir.

Si le programme de Feinstein passa à la trappe, la largeur de vue de Henrik Wulff fut aussi éclipsée. En ce sens, l'approche des gens de l'université McMaster peut être qualifiée de réductionniste. Ils ont en vue les cliniciens, et une façon scientifiquement rigoureuse de tester les interventions médicales. Il faut toutefois rappeler que les approches réductionnistes dominent dans les écoles de médecine – et non sans raison, elles ont apporté quelques bénéfices extraordinaires pour le traitement des maladies. Il n'est pas vraisemblable qu'un programme ayant la largeur de vue de celui de Wulff aurait pu survivre

22. J. Daly, *Evidence-Based Medicine*, op. cit., p. 88-89.

23. G.H. Guyatt, "Evidence-Based Medicine", *ACP Journal Club*, A-16, 1991, in *Annals of Internal Medicine*, 114, supplement 2.

24. D.L. Sackett & S.E. Straus, "Finding and Applying Evidence during Clinical Rounds : the 'Evidence Cart'", *Journal of the American Medical Association*, 280, 15, 1998, p. 1336-1338 @.

25. Dans J. Daly, *Evidence-Based Medicine*, op. cit., p. 34.

dans une école de médecine américaine. Mais qu'en est-il de la façon de voir d'Archie Cochrane ?

3] Le Royaume-Uni et la Cochrane Collaboration

Au Royaume-Uni, dans le contexte des expériences faites pendant la Seconde Guerre mondiale et de l'introduction du NHS, il y avait une vision de l'évaluation des soins différente de la vision nord-américaine. Une tradition plus forte voulait qu'on prête attention aux aspects communautaires de la santé plutôt que de s'occuper exclusivement du colloque singulier patient-médecin. Le travail fait par Austin Bradford Hill et Richard Doll sur le cancer du poumon et par Jerry Morris sur les maladies du cœur signalait une tradition bien développée de recherche méthodologique en épidémiologie, et allait au-delà de l'accent mis sur l'essai contrôlé randomisé.

Comment se fit donc le croisement entre les activités menées au Royaume-Uni et celles menées à l'université McMaster ? Revenons à Archibald Cochrane : il s'intéressait passionnément aux essais contrôlés randomisés, pour démontrer quels étaient les aspects des services de santé où l'argent investi donnait des résultats. À mesure que le nombre des essais contrôlés randomisés augmenta, et que des résultats contradictoires apparaissaient, il devenait évident que les essais ne pouvaient pas fournir toutes les réponses. Ce qu'il fallait, selon Cochrane, c'était qu'on identifie dans chaque spécialité la totalité des essais réalisés et qu'on en fasse une revue d'ensemble systématique.

On pouvait ainsi disposer d'une méthode statistique permettant de combiner les résultats de plusieurs essais : c'était ce qu'on appelle méta-analyse, une technique développée dans les sciences sociales et appliquées ensuite dans le champ médical. Tom Chalmers, un contemporain et partenaire d'Alvan Feinstein, s'était consacré à la conduite d'essais cliniques destinés à résoudre des questions relatives à la thérapeutique²⁶. Il avait pris conscience qu'il était possible d'extraire les données d'articles publiés dans la presse médicale avec l'objectif d'en publier une analyse combinée, ou méta-analyse²⁷. Au cas où un certain nombre d'essais dans le même domaine avaient été réalisés sur des

26. T.C. Chalmers, R.J. Matta, H. Smith, A.M. Kunzler, "Evidence Favoring the Use of Anticoagulants in the Hospital Phase of Acute Myocardial Infarction", *New England Journal of Medicine*, 297, 20, 1977, p. 1091-1096 @.

27. I. Chalmers, "Randomised Controlled Trials of Fetal Monitoring 1973-1977" @, in O. Thalhammer, K. Baumgarten & A. Pollak (eds.), *Perinatal Medicine*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1979, p 260-265.

échantillons trop petits pour que l'essai livre un résultat statistiquement significatif, une analyse combinée pouvait être la solution, plutôt que de conduire des essais de plus grande envergure et plus coûteux.

Chalmers était particulièrement attaché à l'idée qu'il devrait y avoir une analyse suivie ou cumulative de tous les essais réalisés dans un domaine afin qu'on sache exactement quand un nouveau traitement a fait la preuve de son efficacité. Hunt donne un merveilleux compte rendu d'un cas qui impressionna particulièrement Iain Chalmers à la Cochrane Collaboration, à savoir la méta-analyse relative au traitement des patients après une crise cardiaque²⁸. Cochrane et ses collaborateurs menèrent une méta-analyse progressive des essais de ces traitements, dans l'ordre où ils étaient publiés²⁹. Ils montrèrent qu'une méta-analyse cumulative aurait pu démontrer l'efficacité de la streptokinase intraveineuse longtemps avant le changement des recommandations des cliniciens experts³⁰.

Iain Chalmers voit dans la méta-analyse une technique statistique qui permet de combiner les estimations issues d'essais analogues relatifs à la même intervention avec l'objectif d'en tirer un résultat d'ensemble d'une meilleure précision statistique et de réduire l'incertitude qui résulte de la prise en compte de ces études une par une. Mais Chalmers préfère parler de « revue systématique », ce qui recouvre à la fois la méta-analyse et d'autres méthodes permettant de faire une synthèse scientifique des études réalisées.

Cette conception a été centrale dans le développement de la médecine *evidence-based* au Royaume-Uni. Chalmers ne la tirait pas de sa formation médicale. On ne lui avait rien enseigné en santé publique, en épidémiologie, ou sur les essais contrôlés randomisés, mais ses expériences personnelles le poussèrent à acquérir ces compétences. L'une de ces expériences se fit lorsqu'il travailla dans un camp à Gaza : il se rendit compte que la manière de soigner qu'il avait apprise en Angleterre était inadaptée pour une population souffrant de malnutrition dans un camp de réfugiés.

28. M. Hunt, *How Science takes Stock : The Story of Meta-Analysis*, New York, Russell Sage Foundation, 1999.

29. J. Lau, E.M. Antman, J. Jimenez-Silva, B. Kupelnick, F. Mosteller, T.C. Chalmers, "Cumulative Meta-analysis of Therapeutic Trials for Myocardial Infarction", *New England Journal of Medicine*, 327, 4, 1992, p. 248-254 @.

30. E.M. Antman, J. Lau, B. Kupelnick, F. Mosteller, T.C. Chalmers, "A Comparison of Results of Meta-Analyses of Randomized Control Trials and Recommendations of Clinical Experts. Treatments for Myocardial Infarction", *Journal of the American Medical Association*, 268, 2, 1992, p 240-248 @.

Il revint au Royaume-Uni, acquit la formation d'obstétricien, et se mit à analyser les effets des différences de pratiques cliniques qu'il observait chez ses collègues³¹. Comme Archie Cochrane, il se convainquit qu'il y avait un problème de biais. Lorsqu'on lui donna le livre de Cochrane à lire, il dit que ce fut comme de « recevoir une boussole au milieu de la jungle » : les données issues d'essais contrôlés randomisés bien conduits étaient une arme puissante pour consolider ce qui marche et se débarrasser de ce qui n'est d'aucun bénéfice pour les patients ; la randomisation fournissait une méthode puissante pour éliminer les biais dans les études sur les effets des interventions médicales, et la méta-analyse permettait de compléter le tableau. En 1979, Chalmers publia sa première recension systématique et sa méta-analyse des essais de monitoring fœtal pendant le travail de l'accouchement. Prises ensemble, ces deux méthodes allaient fournir des études irréprochables, qui permettaient de changer les pratiques cliniques en éradiquant les pratiques nuisibles.

Iain Chalmers est un leader inspiré, comme les leaders charismatiques qui lancèrent à l'université McMaster le modèle de l'épidémiologie clinique et de la médecine *evidence-based*. La différence est qu'il est aussi un fédérateur talentueux, amenant à coopérer quiconque peut contribuer à la compréhension d'un domaine. Après avoir rencontré Archie Cochrane, Chalmers se mit à collecter les comptes rendus d'essais contrôlés randomisés en obstétrique et en pédiatrie néonatale. Avec Murray Enkin, obstétricien à l'université McMaster (mais pas dans le Département d'épidémiologie clinique et biostatistique), il édita un livre qui donnait un examen critique de la médecine prénatale : *Effectiveness and Satisfaction in Antenatal Care*³². Les auteurs des contributions venaient de disciplines variées et il était peu question d'essais. Le chapitre final, rédigé par Enkin et Chalmers, mettait en garde contre la tendance des cliniciens à extrapoler à partir d'expériences portant sur un nombre limité de patients et contre les biais que l'on trouve dans les études d'observation.

En même temps, Chalmers et Enkin participaient à la construction de la base de données d'Oxford sur les essais périnataux (*Oxford Database of Perinatal*

31. I. Chalmers, H. Campbell, A.C. Turnbull, "Evaluation of Different Approaches to Obstetric Care, Part I", *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 83, 12, 1976, p. 921-929 @ ; I. Chalmers, H. Campbell, A.C. Turnbull, "Evaluation of Different Approaches to Obstetric Care, Part II", *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 83, 12, 1976, p. 930-934 @.

32. M. Enkin & I. Chalmers (eds.), *Effectiveness and Satisfaction in Antenatal Care*, London, Spastics International Medical Publications, 1982.

Trials) ; ils avaient identifié 3 000 comptes rendus d'essais tirés de 250 journaux. Ils commencèrent à rechercher les études non publiées. Ils contactèrent 42 000 obstétriciens et pédiatres dans dix-huit pays, obtinrent des données sur 395 essais non publiés. Ils incitèrent leurs collègues à faire des recensions systématiques. Leur livre suivant, *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, se compose de deux volumes massifs, l'un sur la grossesse, l'autre sur la naissance³³. Les 98 auteurs internationaux qui y ont contribué ont utilisé un processus de recension standardisé, centré sur les essais contrôlés randomisés dont la méthodologie atteignait un niveau adéquat ; on prenait en considération les études publiées et non publiées. Les auteurs pouvaient accéder à la base de données. Le but était de synthétiser formellement les résultats d'essais analogues ; un format standard était fourni pour la présentation des résultats. Les matériaux étaient présentés de façon accessible par des graphes.

L'ouvrage donne une image frappante des interventions qui étaient d'un usage commun dans le domaine. Les lecteurs apprenaient que la prescription d'hormones pour faciliter le cours de la grossesse était une pratique à risque, dangereuse en l'absence d'évaluation correcte. Les conséquences tragiques de la prescription de diéthylstilbestrol dans cette indication auraient pu être évitées par un grand essai contrôlé randomisé bien conduit, ou par une recension systématique des essais correctement contrôlés conduits avant 1955. Un résumé en livre de poche, *A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, fut préparé pour que les femmes puissent avoir un accès peu coûteux aux résultats de la recherche³⁴. La base de données fut publiée sous le titre *Oxford Database of Perinatal Trials*³⁵.

Les grands efforts faits pour produire ces livres portèrent leurs fruits. Le Comité de la santé de la Chambre des Communes a dit que ce livre avait eu une influence importante sur les décisions prises. Les femmes trouvèrent le livre utile. Certains obstétriciens, selon Chalmers, ne l'apprécièrent pas et dénoncèrent les auteurs comme « la bande Baader-Meinhof de l'obstétrique ». Au début des années 1990, Chalmers pensa avoir atteint l'objectif qu'il s'était fixé dans le domaine de la périnatalité. La banque de données était constituée, elle

33. I. Chalmers, M. Enkin, M.J.N.C. Keirse (eds.), *Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Oxford, Oxford University Press, 1989.

34. M. Enkin, M.J.N.C. Keirse, I. Chalmers, *A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth*, Oxford, Oxford University Press, 1989.

35. I. Chalmers (ed.), *The Oxford Database of Perinatal Trials*, Oxford, Oxford University Press, 1988.

continuerait à grandir et à servir de ressource pour les chercheurs. La question qui se posait maintenant était : cette approche peut-elle être étendue à d'autres domaines ?

En 1992, le programme de recherche et développement du NHS finança le premier Centre Cochrane, regroupant un petit noyau de gens à Oxford, indépendants de l'université. Le nom du Centre est un hommage à Archibald Cochrane, mais c'est Iain Chalmers qui y joua le rôle décisif, initiant une collaboration internationale de grande envergure. Les travaux dans le domaine de la périnatalité furent rapidement complétés par des travaux dans d'autres domaines, avec la formation de quarante-neuf groupes de révision internationaux, chacun avec son éditeur-coordonnateur, soutenu par une équipe éditoriale.

Ces groupes de recension étaient lancés par des gens qui s'intéressaient à un domaine (comme Chalmers et Enkin s'étaient intéressés au domaine de la périnatalité) et, avec l'accès croissant au courrier électronique, ils pouvaient communiquer rapidement. Chaque groupe devait adhérer aux dix principes cardinaux de la Collaboration : coopérer, s'appuyer sur l'enthousiasme individuel, éviter les doublons, minimiser les biais, être à jour dans son information, s'efforcer d'être pertinent, faciliter l'accès, assurer la qualité et la continuité, s'ouvrir à une large participation. Les recensions mises à jour étaient affichées sur la toile, elles étaient également disponibles sur disque compact à la Bibliothèque Cochrane, où se trouvait une base de données des recensions systématiques, ainsi qu'un registre des essais contrôlés.

Les groupes de recension ont tenu dans la durée. Ils réunissent toujours des volontaires qui donnent leur temps pour ces activités. Les chercheurs sont aidés par des groupes de méthodologie qui raffinent les techniques de synthèse de la recherche. Ils se rencontrent chaque année au Colloque Cochrane. Brian Haynes a créé l'un des quatorze centres nationaux Cochrane à l'université McMaster. Les intérêts croisés de l'université McMaster et de la Cochrane Collaboration ont été mis en évidence quand David Sackett est venu occuper une chaire d'épidémiologie clinique à l'université d'Oxford, dans le premier Center for Evidence-Based Medicine.

4] La médecine *evidence-based* aujourd'hui

Les individus dont on a ici rapporté les activités ont inspiré un mouvement social et professionnel visant à changer la médecine. Sans aucun doute avaient-ils des choses uniques à dire, mais l'intérêt de leurs contributions était aussi amplifié par la perception du besoin urgent d'un changement en médecine clinique.

En fin de compte, les changements qui se sont produits sont limités. Il n'y a pas eu d'engagement massif dans une nouvelle science fondamentale, mais certains aspects de la démarche scientifique ont été incorporés dans la démarche clinique. Au lieu de rendre les cliniciens capables de théoriser leur pratique via des instruments extraits de la statistique et de la philosophie, on leur a donné des instruments pour extraire des connaissances de la littérature médicale.

Ce que les promoteurs de l'EBM ont pu réaliser a été façonné par le contexte social, politique et professionnel dans lequel ils se trouvaient. Ils se sont fait accepter de trois façons. Premièrement, ils ont vendu leur message avec vigueur – et si certaines de leurs affirmations étaient quelque peu excessives, qui peut le leur reprocher ? Leur seconde façon de faire passer leurs idées fut d'offrir une belle approche bien ciselée (quoique partielle) de l'un des problèmes centraux de la pratique médicale – savoir quelles sont les interventions médicales qui marchent. Étant donné que cette évolution de la médecine date au plus de quarante ans, on ne peut que trouver impressionnant le niveau de développement méthodologique atteint et inappréciables les résultats obtenus. La troisième façon de faire accepter leurs idées est liée, je crois, à l'étroitesse des objectifs de la médecine *evidence-based*. Ceux d'entre nous qui sont hors du champ sont frappés par son réductionnisme. N'oublions pas qu'une nouvelle initiative médicale non réductionniste avait peu de chances de survivre dans les écoles de médecine des années 1970, et la même chose s'applique de nos jours aux initiatives encouragées par les pouvoirs publics et les institutions qui soutiennent la Cochrane Collaboration.

Si une conception étroite des « données » (ou « faits prouvés ») était indispensable au succès de la médecine « fondée sur des faits prouvés », alors il reste une tâche à accomplir. Comme Feinsein l'a vu, la clinique est pour les chercheurs une mine d'or. Un seul type de minerai a été exploité. Il reste, à ceux qui utilisent d'autres approches et d'autres méthodes, à trouver l'or qui reste à extraire³⁶.

36. Remerciements. J'exprime ma gratitude aux personnes rencontrées en vue de ce travail. Ian McDonald, de l'hôpital Saint-Vincent à Melbourne, a participé à certains des entretiens et m'a grandement guidée sur le plan clinique pour leur analyse. Le financement de diverses étapes de la présente étude a été assuré par le Comité recherche et développement en santé publique du Conseil national australien pour la recherche en santé et la recherche médicale, et par le Milbank Memorial Fund. Le docteur Daniel Fox, directeur du Milbank Memorial Fund, et le docteur Lynne Withey, directeur des Presses de l'université de Californie, ont fourni un effort de contrôle rigoureux de ce travail et un soutien continu.

CHAPITRE 10 **Élodie Giroux**

Les modèles de risque en médecine.

Quelles conséquences pour la définition des normes et pour le jugement clinique ? Exemple du calcul du risque cardiovasculaire global

Durant ces vingt dernières années, de nombreux modèles statistiques ont été établis pour aider à l'estimation du risque de maladies multifactorielles. L'usage de ces modèles prédictifs serait particulièrement pertinent dans la prévention de maladies comme le cancer du sein ou les maladies cardiovasculaires. Le

calcul du risque cardiovasculaire global d'un individu donne une estimation mathématique du risque que celui-ci présente de développer un événement cardiovasculaire en fonction de l'ensemble de ses facteurs de risque (pression artérielle, cholestérol, etc.) durant une période limitée (généralement cinq ou dix ans). Ce calcul améliorerait le dépistage des sujets à « haut risque » et faciliterait la décision médicale et thérapeutique. Il permet en effet de tenir compte de façon objective et précise, dans l'estimation du risque, de la valeur effective de chacun des principaux facteurs de risque d'un individu donné et, ainsi, de mieux tenir compte de la multiplicité des facteurs en jeu et de leurs interactions¹. Pour ses défenseurs, ce calcul introduirait un « changement de paradigme » dans la prévention cardiovasculaire². À une approche classique

1. On parle en épidémiologie d'interaction entre deux facteurs de risque si la liaison de l'un avec la maladie n'est pas la même selon que l'autre est présent ou absent.
2. Pour le cardiologue américain M.H. Alderman, utiliser le calcul du risque absolu permet une approche individualisée de la prévention cardiovasculaire, individualisation que la multifactorialité de ces maladies rend nécessaire et indispensable : M.H. Alderman, "Blood Pressure Management : Individualized Treatment Based

par facteurs de risque qui tient compte de la multifactorialité par une simple méthode de sommation des facteurs, chacun étant considéré de manière binaire (présent/absent) et comme ayant un poids identique, il substitue une approche globale qui réunit l'ensemble des facteurs d'un individu dans un unique calcul. On ne s'inquiète donc plus des seuils de risque de chaque facteur pris isolément, mais d'un seul chiffre indiquant un seuil de risque global pour l'individu. Ce changement conceptuel conduit à individualiser la prédiction, mais aussi à relativiser considérablement la notion de *norme* d'un facteur de risque et donc, par exemple, la définition même de la pression artérielle *normale* et, par conséquent, celle de *l'hypertension*.

Or si ces modèles de risque existent depuis la fin des années 1960, ils n'ont commencé d'attirer l'intérêt des cliniciens que depuis les années 1990 et font aujourd'hui l'objet de nombreux débats. En pratique, ces modèles sont très peu utilisés. Pour ce qui concerne le calcul du risque cardiovasculaire où les équations sont reconnues comme particulièrement solides, on hésite à recommander la généralisation de leur usage³. L'objectif de cette présentation est d'examiner l'enjeu de ces modèles pour la définition de la normalité et le jugement clinique. Si ce calcul a l'avantage de permettre une prise en charge du risque cardiovasculaire plus globale, plus exacte et mieux ajustée, en quel sens peut-on véritablement dire que la prédiction du risque est « individualisée » ? Par ailleurs, quelle modification cette individualisation de la prédiction, qui repose sur un calcul mathématique fiable et reproductible, introduit-elle dans le jugement clinique pour l'évaluation de la normalité et la décision thérapeutique ? Dans un premier temps, nous décrirons l'origine de la notion de « risque cardiovasculaire global » et des modèles de risque permettant de le calculer, puis nous analyserons les effets de ce calcul sur notre façon de penser et de définir les normes de santé. Dans un deuxième temps, nous examinerons ce que ce calcul, et plus généralement la médecine des risques, modifie dans le jugement clinique.

on Absolute Risk and the Potential for Benefit", *Annals of Internal Medicine*, 119, 1993, p. 329-335 @.

3. ANAES, *Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations cliniques et données économiques*, avril 2000. HAS, *Service des recommandations professionnelles. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Recommandations*, actualisation 2005 @. Voir aussi ANAES, *Service évaluation en santé publique. Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global*, juin 2004.

1] Risque cardiovasculaire global et norme de santé

[1.1] L'origine des facteurs de risque et la multiplicité des expressions du risque

La réalité multifactorielle des maladies cardiovasculaires et leurs principaux facteurs de risque ont été mis en évidence par des enquêtes épidémiologiques d'un genre nouveau. Des enquêtes de cohorte et des enquêtes cas-témoins⁴ portant sur des populations bien définies furent entreprises au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, essentiellement aux États-Unis et en Angleterre, dans le but de donner des éléments de compréhension de l'histoire naturelle de certaines maladies chroniques, en premier lieu les cancers et les maladies cardiovasculaires⁵. Ces maladies devenaient prévalentes dans les pays les plus développés. La médecine curative s'avérait impuissante et la recherche physiopathologique de type expérimental piétinait. On espérait qu'une meilleure connaissance de leur histoire naturelle donnerait des pistes pour en connaître l'étiologie et des moyens pour les prévenir. Avec l'identification de « facteurs de risque » dans les années 1960 et l'émergence de traitements efficaces contre certains d'entre eux dans les années 1970, les médecins ont peu à peu été convaincus d'adopter une démarche préventive vis-à-vis des facteurs de risque. Ainsi en est-il allé pour la prévention cardiovasculaire : le traitement de facteurs de risque de maladie comme l'hypertension et l'hypercholestérolémie et les recommandations pour un changement de mode de vie ou de comportement (alimentation, arrêter de fumer) ont peu à peu pris une place importante dans le quotidien des médecins généralistes.

Les facteurs de risque cardiovasculaires ont principalement été identifiés dans le cadre de l'enquête épidémiologique dite « de Framingham ». C'est une des premières grandes enquêtes prospectives de cohorte. Commencée en 1947 sur une cohorte constituée d'habitants de la ville de Framingham (28 000 habitants environ), voisine de Boston, cette enquête dure encore aujourd'hui. Elle

4. Sur les méthodes des enquêtes de cohorte et des enquêtes cas-témoins, voir par exemple É. Giroux, « Facteurs de risque et causalité en épidémiologie », in G. Lambert & M. Silberstein (dir.), *Matière première*, n° 1/2010 : *Épistémologie de la médecine et de la santé*, Éditions Matériologiques, p. 9-28 @. (Ndé.)

5. Au sujet de l'histoire de l'émergence de ces enquêtes, voir M. Susser, "Epidemiology in the United States after the World War II : the Evolution of Technique", *Epidemiologic Reviews*, 7, 1985, p. 147-177 @ ; L. Berlivet, « Déchiffrer la maladie », in J.-P. Dozon & D. Fassin (dir.), *Critique de la santé publique. Une approche anthropologique*, Paris, Balland, 2001, p. 75-102.

constitue une étape fondatrice de la recherche étiologique en épidémiologie et de l'usage des enquêtes d'observation pour l'identification de facteurs de risque de maladies⁶. Dans cette enquête prospective, les caractéristiques d'individus de la cohorte (initialement constituée de 5 209 individus) sont collectées à l'occasion d'examen cliniques réalisés tous les deux ans. Dans le même temps, chaque survenue d'événement cardiovasculaire dans cette cohorte est relevée. Ceci a permis de calculer le risque et, plus précisément, le *taux d'incidence* de maladies cardiovasculaires dans cette population, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas observés durant une période donnée rapporté au nombre de sujets à risque pendant cette période. Le rapport du taux d'incidence des individus exposés à un facteur étudié sur le taux d'incidence des individus non exposés, ce qu'on appelle le *risque relatif*, donne une mesure de l'association entre un facteur et son effet et permet ainsi d'identifier les variables qui ont une forte corrélation statistique avec la survenue de maladie, soit les *facteurs de risque*. De ce risque relatif, calculé au niveau du groupe, on extrapole une estimation du risque pour l'individu qui a ce même niveau de pression artérielle.

D'autres mesures de l'association entre un facteur d'exposition et une maladie sont possibles, comme le *risque attribuable* ou le *risque en excès*, mais c'est le *risque relatif* qui est le plus utilisé pour identifier les facteurs de risque⁷. Il donne une valeur qu'il est aisé de comprendre et de mémoriser. Il donne facilement à voir la différence de risque induite par la présence d'un facteur donné. C'est essentiellement sur la valeur du *risque relatif* associée à chaque facteur de risque pris séparément que l'on s'est appuyé pour définir les normes de prise en charge clinique en matière de prévention cardiovasculaire : le niveau de pression artérielle, le niveau de taux de cholestérol, le nombre de cigarettes consommées, etc. Mais l'usage du calcul du risque relatif pour évaluer la force de l'association est toutefois critiquable dans la mesure où la valeur donnée est *relative* et ne tient pas compte du niveau *absolu* de

6. É. Giroux, *Épidémiologie des facteurs de risque. Genèse d'une nouvelle approche de la maladie*, thèse de doctorat en philosophie de la médecine, directeur Jean Gayon, Paris, Université de Paris 1 Panthéon-Sorbonne, 2006. Voir aussi R. Aronowitz, « La construction sociale des facteurs de risque des maladies coronariennes », in R. Aronowitz (dir.), *Les Maladies ont-elles un sens ?*, Paris, Synthélabo, 1999, p. 223-289.

7. Le *risque attribuable* donne la proportion de cas due à un facteur de risque. Le *risque en excès* mesure la différence, et non un rapport entre les différents risques des exposés et des non-exposés.

risque qui règne dans la population⁸. Par ailleurs, donnant une mesure pour un facteur de risque isolé, le risque relatif conduit à négliger le rôle d'autres facteurs ainsi que leurs interactions.

[1.2] Le problème de la définition des seuils de normalité des facteurs de risque

Une fois les facteurs de risque identifiés, la définition de la frontière entre le normal et le pathologique pour chacun d'eux, définition qui conditionne le seuil à partir duquel il convient de donner au patient un traitement préventif, pose de redoutables difficultés comme dans le cas de la pression artérielle ou du taux de cholestérol. En effet, les études épidémiologiques montrent une relation croissante, continue et linéaire entre les chiffres de pression artérielle et de cholestérol et la morbi-mortalité cardiovasculaire⁹. Plus le niveau de pression artérielle est élevé, plus le risque d'événements cardiovasculaires l'est aussi ; on ne repère pas de seuil en dessous duquel ce risque ne serait pas augmenté. En tout cas, cette augmentation se maintient en dessous du seuil traditionnellement reconnu comme marquant la frontière entre normotension

-
8. Les limites de l'évaluation de la force de l'association à partir du calcul du *risque relatif* ont été particulièrement mises en évidence par le spécialiste d'épidémiologie cardiovasculaire Geoffrey Rose. Il montre que cette mesure peut conduire à des absurdités puisqu'elle ne tient pas compte du *risque absolu* de la maladie dans la population et repose seulement sur la comparaison de deux groupes à l'intérieur de cette population. En effet, la mesure relative du risque à l'intérieur d'une population présuppose une importante hétérogénéité de l'exposition à l'intérieur de la population étudiée. Or un trait pathologique peut être commun. Si tous fumaient dans la population, la consommation de tabac pourrait ne pas apparaître par ce calcul comme étant un facteur étiologique important car le risque relatif serait très faible. G. Rose, "Strategy of Prevention : Lessons from Cardiovascular Disease", *British Medical Journal*, 282, 1981, p. 1847-1851 @ ; G. Rose, "Sick Individuals and Sick Populations", *International Journal of Epidemiology*, 14, 1985, p. 32-38 @. Voir aussi A. Morabia, "The Essential Tension between Absolute and Relative Causality", *American Journal of Public Health*, 91, 2001, p. 355-357 @.
9. Pour la pression artérielle : W.B. Kannel, "Blood Pressure as a Cardiovascular Risk Factor", *Journal of the American Medical Association*, 275, 1996, p. 1571-1576 @ ; W.B. Kannel, R.S. Vasan & D. Levy, "Is the Relation of Systolic Blood Pressure to Risk of Cardiovascular Disease Continuous and Graded, or Are There Critical Values ?", *Hypertension*, 42, 2003, p. 453-456 @. Pour le cholestérol : J. Stamler, D. Wentworth, J.D. Neaton, "Is Relation between Serum Cholesterol and Risk of Premature Death from Coronary Heart Disease Continuous or Graded ? Findings in 356 222 Primary Screenings of the Multiple Risk Factor Trial (MRFIT)", *Journal of the American Medical Association*, 256, 1986, 256, p. 2823-2828

et hypertension (140 mmHg/90 mmHg). Cette frontière ne cesse d'ailleurs de varier d'une recommandation à l'autre et la zone de flou de s'agrandir¹⁰. On assiste à un éclatement de cette variable quantitative en de multiples sous-classes. Les recommandations du Joint National Committee en 1997 (JNC VI) proposaient de classer la pression artérielle comme « optimale, normale, normale haute, hypertension, hypertension modérée, hypertension sévère »¹¹. Les définitions des seuils de normalité des facteurs de risque et par suite les définitions de l'hypertension et de l'hypercholestérolémie ne cessent donc de varier. Ils sont fréquemment réévalués et renégociés. Il se pourrait même qu'il importe de tenir compte des différences entre populations (leurs risques absolus) et de faire ainsi varier ces seuils d'un pays à l'autre¹².

En pratique, ces seuils sont établis de manière consensuelle à partir du meilleur rapport entre les risques et les bénéfices du traitement de ces facteurs de risque, rapport évalué dans des essais thérapeutiques. Pour la pression artérielle, ils sont bien inférieurs au niveau normal (au sens de fréquent) de la pression artérielle de la population française. Ainsi, dans la médecine du risque, la notion de norme n'a plus une signification *statistique* (le plus fréquent), mais renvoie plutôt à ce qui est *souhaitable* relativement aux possibilités thérapeutiques. Dans les articles et les recommandations, la notion même de norme tend d'ailleurs à disparaître au profit de celles de « seuil d'intervention » ou « d'objectif de santé »¹³. Dans le choix de ces seuils sont

10. On a eu très vite recours aux notions de « zone frontière » (*borderline hypertension*) et d'hypertension légère (*mild hypertension*).

11. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, *Archives of Internal Medicine*, 157, 1997, p. 2413-2446. Les recommandations du JNC VII 2003 proposent une simplification : pression artérielle normale (inférieure respectivement à 120 et 80 mmHg pour la systolique et la diastolique) ; préhypertension (120-139 ou 80-89 mmHg) ; HTA de stade I (140-159 ou 90-99 mmHg) et HTA de stade II pour une systolique supérieure ou égale à 160 mmHg et une diastolique supérieure ou égale à 100 mmHg ; A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Blak *et al.*, "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure", *Journal of the American Medical Association*, 289, 2003, p. 2560-2572 @.

12. L.E. Ramsay, E.J. Wallis, W.W. Yeo & P.R. Jackson, "The Rationale for Differing National Recommendations for the Treatment of Hypertension", *American Journal of Hypertension*, 11, 1998, p. 795-885 @.

13. « Nous avons expliqué que la définition des normes en médecine présentait des aspects arbitraires. Nous avons également montré combien le poids de la thérapeutique avait déplacé la discussion de Canguilhem. Allons plus loin en suggérant

aussi introduites des considérations économiques sur le coût des traitements pour les organismes de santé. De leur côté, les entreprises pharmaceutiques sont intéressées à abaisser ces seuils dans la mesure où une légère diminution augmente considérablement le nombre de traitements potentiels. Les enjeux économiques sont de taille : plus de 5 % des médicaments remboursés en 2000 par l'assurance maladie en France étaient des statines (presque 1 milliard d'euros, plus de 5 millions de Français traités)¹⁴. De multiples intérêts et valeurs, parfois contradictoires, interfèrent donc dans la décision des seuils de normalité des divers facteurs de risque.

[1.3] Les avantages du calcul du risque cardiovasculaire global

Nous l'avons précédemment souligné, cette stratégie fondée sur la recherche de seuils de normalité des facteurs de risque pris isolément conduit à négliger la continuité du risque et, surtout, la dimension multifactorielle des maladies cardiovasculaires. C'est confondre différents niveaux d'organisation : le niveau de la *variable*, celui de l'*individu* et celui de la *population*. La norme définie pour une *variable* donnée ne saurait valoir pour dire la normalité ou le risque d'un *individu*. Ceci est d'autant plus vrai avec les maladies cardiovasculaires pour lesquelles aucun des facteurs mis en évidence n'apparaît comme dominant. Le *risque relatif* donne le risque associé à une *variable* de risque (pression artérielle, par exemple), mais pas celui du risque global pour l'individu. Ce dernier peut avoir d'autres facteurs de risque que la pression artérielle. Or, le risque cardiovasculaire de l'individu varie considérablement en fonction du nombre et de la valeur effective des autres facteurs, car non seulement un facteur de risque cardiovasculaire est rarement seul, mais en outre certains interagissent entre eux. Or seule une équation permet d'en tenir compte avec précision.

Les équations de risque qui font la plus grande unanimité sont celles qui ont été constituées à partir des données de l'enquête de Framingham¹⁵. Ce calcul

qu'à l'avenir la notion de "normal" en prévention cardiovasculaire perd son sens. [...] [C]ette gestion des risques se fera moins au nom de la "normale", comme c'est le cas aujourd'hui, qu'au nom d'objectifs de santé qui seront fixés sur des considérations scientifiques, certes, mais aussi économiques » (N. Postel-Vinay & P. Corvol, *Le Retour du docteur Knock. Essai sur le risque cardiovasculaire*, Paris, Odile Jacob, 1999, p. 262).

14. G. Saba *et al.*, « Instauration des traitements hypolémiantes en France en 2002 », *Revue de l'Assurance Maladie*, 4, 2003, p. 221-231.

15. Les équations de risque de Framingham ont été constituées dans les années 1970 dans le but d'identifier les patients les plus à risque. American Heart asso-

repose sur des techniques statistiques d'analyse multivariée qui mettent en relation les différents facteurs tout en tenant compte de leur poids respectif sur l'effet, grâce à des coefficients¹⁶. Ces modèles furent d'abord utilisés dans un but d'analyse étiologique puis dans un but prédictif. Il est alors par exemple possible d'établir que, pour un homme de 35 ans qui n'a aucun facteur de risque, le risque global d'AVC dans les dix ans est de 0,20 % (un individu sur 500). Pour un homme du même âge, mais ayant une pression artérielle de 220 mmHg, le risque global d'AVC s'élève à 2 % (un individu sur 50)¹⁷. Ainsi, il suffit au médecin ou au patient d'entrer dans l'ordinateur les différents niveaux de facteurs de risque et l'on obtient un calcul objectif, rapide et précis de leur combinaison offrant une évaluation du risque cardiovasculaire global de ce patient.

Dès lors, on comprend l'avantage que représente le calcul du risque cardiovasculaire global pour le jugement de normalité. Il permet ainsi d'estimer plus précisément le risque de l'individu et de mieux adapter la décision thérapeutique. L'approche consistant à fonder une décision clinique à partir des facteurs de risque considérés isolément ou même en tenant compte par une simple sommation de la présence d'autres facteurs peut conduire à des

ciation, *Coronary Risk Handbook : Estimating the Risk of Coronary Heart Disease in Daily Practice*, Dallas, Texas, 1973 ; W.B. Kannel, D.L. McGee, T. Gordon, "A General Cardiovascular Risk Profile : the Framingham Study", *American Journal of Cardiology*, 38, 1976, p. 46-51 @.

16. De manière générale, les méthodes d'analyse multivariée consistent à modéliser le phénomène étudié, c'est-à-dire que l'on cherche à représenter la variable Y caractérisant la maladie (variable dépendante) par une fonction de plusieurs autres variables indépendantes X (facteur de risque ou facteur de confusion). Le modèle permet d'exprimer la valeur moyenne de Y (ou sa fréquence si Y est qualitative) en fonction des valeurs des variables X. Le modèle linéaire le plus souvent utilisé est de la forme suivante : $Y = a + b_1X_1 + \dots + b_nX_n$. Les valeurs des paramètres du modèle (les coefficients a et b) sont estimées à partir des données d'observation. L'équation prend en compte la contribution indépendante de chaque variable par le biais du coefficient β qui quantifie la relation de cette variable et la maladie. C'est historiquement à partir des données de Framingham, en vue de leur analyse étiologique puis dans un but pronostique, que les méthodes et modèles d'analyses multivariées commencèrent d'être utilisés en épidémiologie. Cf. J. Cornfield, "Joint Dependence of Risk of Coronary Heart Disease on Serum Cholesterol and Systolic Blood Pressure : a Discriminant Function Analysis", *Federation Proceedings*, 21, 2, 1962, p. 58-61 ; J. Truett, J. Cornfield, W.B. Kannel, "A Multivariate Analysis of the Risk of Coronary Heart Disease in Framingham", *Journal of Chronic Diseases*, 20, 1967, p. 511-524 @.

17. Nous empruntons l'exemple à N. Postel-Vinay et P. Corvol, *Le Retour du docteur Knock. Essai sur le risque cardiovasculaire, op. cit.*, p. 218.

erreurs de classification : des patients sont traités à tort pour une hypertension légère avec un risque global faible, d'autres, au contraire, sont négligés, avec une même hypertension légère, mais un risque global élevé. Un individu chez lequel coexisteraient plusieurs facteurs dont les niveaux sont moyens peut en réalité être à « haut risque ».

[1.4] Quelles conséquences du calcul du risque cardiovasculaire global pour le concept de norme ?

Après cette présentation un peu technique de ce qui est décrit comme constituant un « changement de paradigme » dans les recommandations cliniques, dégageons quelques conséquences plus générales pour le concept de norme de santé. Premièrement, l'avantage du calcul du risque cardiovasculaire global est que la prédiction du risque sur laquelle se fonde la décision de traitement se trouve située au niveau de l'*individu* et non plus au niveau d'une *variable*. C'est là que réside le changement majeur. L'importance d'un point de vue global sur l'individu pour juger de son niveau de santé se trouve confortée.

Deuxièmement, pour accéder à ce niveau global, le niveau de santé d'un individu est recherché dans la relation entre les variables. Aussi est-il pensé en termes relationnels et contextuels ; ceci semble mettre en difficulté une conceptualisation ontologique de la maladie et donner l'avantage à une conception plus relationnelle¹⁸. Dans un article publié en 1978, le physiologiste tchèque Jiří Vácha a montré l'intérêt de ces analyses multivariées pour permettre une approche plus globale ou systémique de la normalité. Alors qu'il défend un concept individualiste de la norme, Vácha montre que par

18. Tristram H. Engelhardt montre que la multifactorialité des entités morbides modernes invalide le concept ontologique de maladie. Il souligne que dans l'étude de Framingham, le modèle traditionnel de la maladie comme « groupements de symptômes en syndromes » est ramené à un « *pattern* de variables causales » (T.H. Engelhardt, "The Concepts of Health and Disease", in T.H. Engelhardt & S.F. Spicker (eds.), *Philosophy and Medicine. Evaluation an Explanation in the Biomedical Sciences*, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht, 1975, p. 38). Les maladies ne sont pas des entités ou choses mais des modèles explicatifs dont l'unité, toujours ouverte, est constituée par l'objectif que l'on se donne. Elles ne sont pas seulement multifactorielles mais aussi multidimensionnelles, c'est-à-dire qu'elles impliquent des composants génétiques, physiologiques, psychologiques et sociologiques et, pour cette raison, il convient de les penser en termes relationnels plus que substantiels.

[*Ndé* : pour une critique récente du concept ontologique de maladie, cf. G. Lambert, *Vérole, cancer & Cie. La société des maladies*, Seuil, Paris, 2009 @.]

cet artifice des équations mathématiques et de la modélisation quantitative les analyses multifactorielles pourraient bien réconcilier concept individuel et concept statistique de la norme. Avec ces équations, on parvient en effet à dégager ce qu'il désigne comme constituant une « structure relationnelle invariante¹⁹ ». Le niveau populationnel met en évidence une constante pour les organismes individuels d'une même population. Le risque que permet de calculer l'équation ne donne qu'un risque moyen pour un groupe de sujets présentant les mêmes caractéristiques que l'individu concerné. On reste ici donc dans une conception statistique de la normalité et une comparaison de l'individu par rapport à une moyenne ; on ne compare plus des variables individuelles, mais des structures ou « relations de variables ». On dispose alors d'une meilleure compréhension de la déviance de l'individu par rapport à un type empiriquement défini pour une population que dans la recherche de valeurs normales pour chaque variable prise isolément.

2] Calcul du risque cardiovasculaire global et jugement clinique

Dans un deuxième temps, demandons-nous si, en confirmant la pertinence du niveau individuel et en améliorant l'objectivité, la rigueur et la précision de l'estimation de la normalité ou du niveau de risque, ce calcul tend à se substituer au jugement clinique. Jiří Vácha souligne qu'il convient de bien garder conscience que cette meilleure définition de la norme ou du risque, rendue possible par les analyses multivariées, ne constitue qu'une aide grossière au jugement clinique²⁰. En dépit des avantages théoriques que ce calcul représente pour la prévention cardiovasculaire, les experts recommandent la prudence pour son usage²¹.

[2.1] Un consensus sur la validité scientifique de ce calcul

Est-ce l'insuffisante validité scientifique des équations de risque de Framingham qui fonde ces hésitations et ces recommandations de prudence ? En dépit de nombreuses limites de cet outil, il semble qu'un consensus soit établi pour reconnaître leur validité scientifique. Ces limites concernant leur validité interne, c'est-à-dire la validité de la structure même de l'équation, et leur validité externe, celle qui concerne l'aptitude à décrire ce qui se passe

19. J. Vácha, "Biology and the problem of normality", *Scientia*, 113, 1978, p. 838.

20. *Ibid.*, p. 839.

21. ANAES, *Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global : place des modèles de risque*, Saint Denis, Anaes, 2004 @.

dans la population et à généraliser au-delà d'elle, ne constitueraient pas des obstacles insurmontables. La méthodologie statistique tient compte de ces limites, ce qui permet un certain contrôle.

Pour ce qui concerne la validité externe des équations de Framingham, il est reconnu qu'elles surestiment le risque des populations européennes. Cette validité dépend en effet de la représentativité de la population de Framingham. Or le risque de maladies cardiovasculaires dans cette population est supérieur à celui qu'on rencontre dans des populations françaises et même européennes. Pour pouvoir utiliser ces équations pour d'autres populations, il convient de tenir compte de leur risque absolu²². Il est possible de modifier les équations en fonction de ce risque de la population. Un modèle légèrement modifié pour la population française a été proposé en 1994²³. Une division du chiffre de risque cardiovasculaire global estimé par le modèle de Framingham par un facteur constant compris entre 1,5 et 2 suffirait à cet ajustement. D'autres équations ont été établies à partir d'études de cohorte sur des populations européennes et notamment le modèle SCORE publié en 2003²⁴. Les médecins peuvent utiliser ces deux équations et ainsi juger d'après les résultats obtenus par l'une et par l'autre.

Pour ce qui concerne la validité interne, on a reproché à l'équation de négliger un certain nombre de facteurs importants. Le calcul ignore notam-

22. Cette question de la possibilité d'extrapoler à d'autres populations l'usage de ces équations fut un des premiers soucis des promoteurs de Framingham. Dans le cadre du Pooling Research Group notamment, ils commencèrent par vérifier la validité prédictive de leurs équations sur d'autres populations nord-américaines : cf. D. McGee & T. Gordon, "The Results of the Framingham Study Applied to Four Other US Based Studies of Cardiovascular Disease", in W.B. Kannel & T. Gordon (eds.), *The Framingham Study : An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease*, Section 31, US Dept of Health Education and Welfare, publication No. 76-1083, Bethesda (Md), US Government Printing Office, 1976. La prudence est recommandée dans la transposition de ce calcul pour des populations dont le risque absolu de maladies cardiovasculaires est faible. Un ajustement est alors nécessaire. Cf. T. Gordon & W.B. Kannel, "Multiple Risk Functions for Predicting Coronary Heart Disease : the Concept, Accuracy and Application", *American Heart Journal*, 103, 1982, p. 1031-1039 @.

23. Le modèle modifié Framingham-Anderson (1991) de calcul du risque coronarien ou cérébrovasculaire a été adapté à la population française en 1994 dans les équations de Laurier. Cf. D. Laurier *et al.*, "Estimation of CHD Risk in a French Working Population Using a Modified Framingham model", *Journal of Clinical Epidemiology*, 47(12), 1994, p. 1353-1364 @.

24. European Society of Hypertension, Guidelines Committee, "European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension", 2003.

ment des facteurs comme les antécédents familiaux, les types d'obésité, les zones géographiques, mais aussi les facteurs psychosociaux. On ne retient en effet que les facteurs les plus prédictifs : l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme. Pour que le calcul soit aisément applicable, une sélection des facteurs est en effet nécessaire. S'il s'agit de constituer un outil décisionnel pour le médecin, ces facteurs doivent en outre être facilement mesurables dans le cadre d'une consultation médicale. L'équation est le résultat d'une négociation entre précision et applicabilité. Par ailleurs, la valeur prédictive d'un facteur ne correspond pas toujours à sa valeur étiologique. Ceci peut conduire, de manière contre-intuitive, à négliger certains facteurs de risque pourtant importants étiologiquement (poids) ou, inversement, à mettre en avant d'autres facteurs qui le sont moins (diabète). Pour ce genre d'équation, c'est la valeur prédictive qui est donc déterminante dans le choix des facteurs retenus. Mais encore faut-il avoir bien conscience de cette différence entre finalité prédictive et finalité étiologique de l'usage des équations et, surtout, des négociations entre précision et applicabilité (simplification) sur lesquelles l'équation repose.

En dépit de cela, l'avantage théorique de l'outil l'emporterait sur ses limites, des limites inhérentes à tout modèle qui offre nécessairement une vision simplificatrice de la réalité. Voici ce que Pierre Corvol et Nicolas Postel-Vinay concluent sur cette question : « En dépit des imperfections, la prédiction du risque demeure plus fine avec l'aide d'un ordinateur qu'avec le seul "sens clinique" de jadis. La pertinence des équations de risque a notamment pu être confirmée par le résultat d'études récentes, et il est désormais tout à fait licite d'affirmer qu'en matière de prédiction cardiovasculaire, le temps où l'expérience du clinicien isolé paraissait suffisante est révolu²⁵. » Toutefois, avant que la généralisation de son usage puisse être recommandée, il reste à faire preuve de l'efficacité de cette stratégie dans la pratique en la comparant, dans le cadre d'un essai clinique randomisé, à celle qui repose sur une simple sommation. Peu de données et aucune d'étude de ce genre n'ont encore évalué cette efficacité. C'est, semble-t-il, le principal motif qui freine l'intégration de ces modèles de risque dans les recommandations françaises et internationales²⁶.

25. N. Postel-Vinay & P. Corvol, *Le Retour du docteur Knock. Essai sur le risque cardiovasculaire*, op. cit., p. 221.

26. ANAES, *Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global : place des modèles de risque*, Saint Denis, Anaes, 2004 @.

[2.2] De la théorie à la pratique

D'un point de vue théorique, le modèle de risque constitue donc un instrument performant pour l'estimation du risque cardiovasculaire global d'un individu. Mais il demeure très peu utilisé en pratique et la question de son usage soulève de nombreuses discussions et des appels récurrents à la prudence. Voici ce que Gilles Chatellier et ses collaborateurs épidémiologistes ont écrit à ce propos : « Les décisions fondées sur des nombres “magiques” doivent garder la prudence comme ingrédient fondamental d'un bon sens clinique²⁷. » Le « sens clinique » est invoqué de nouveau, là où on aurait pu penser qu'une équation permettrait de s'en passer. Aussi les experts et les promoteurs de l'usage de ces équations de risque en médecine générale se rejoignent-ils pour souligner que ces équations *aident* plus qu'elles ne *remplacent* le jugement clinique²⁸. Rendre plus objectif le processus d'évaluation n'est en aucune façon remplacer le jugement clinique.

La nécessité d'adapter des données générales à des individus particuliers demeure, tout comme l'incertitude inhérente à toute prédiction d'un risque, même si celle-ci se trouve mieux individualisée. Toute prédiction individuelle, qu'elle se situe au niveau d'une variable prise isolément ou de leur ensemble au niveau de l'individu, n'est en effet qu'un chiffre moyen extrapolé à partir d'un groupe. Les diverses mesures de risque sont des propriétés de population qui ne donnent de certitude que pour le niveau populationnel. Dès que l'on passe à l'individu, il ne s'agit que d'approximations et de moyennes. L'estimation est certes une meilleure estimation du risque individuel, mais elle n'énonce en aucune façon une prévision exacte pour un individu donné. Aussi convient-il d'être prudent quand on affirme que le calcul du risque cardiovasculaire global permet une prédiction du risque « individuel ». Ainsi, cet outil d'aide à la décision n'est pas de manipulation si aisée qu'il pourrait paraître :

27. G. Chatellier, E. Zapletal, D. Lemaitre, J. Menard & P. Degoulet, “The Number Needed to Treat : a Clinically Useful Nomogram in its Proper Context”, *British Medical Journal*, 312, 1996, p. 426-429 @.

28. « Il ne faut pas voir une vérité absolue dans les chiffres issus des logiciels de calcul, mais une aide à la décision pour dégager des priorités » (N. Postel-Vinay & P. Corvol, *Le Retour du docteur Knock. Essai sur le risque cardiovasculaire, op. cit.*, p. 223). Voir aussi J. Robson, B. Hart & K. Boom, “Estimating Cardiovascular Risk in Primary Care : Outstanding Questions for Primary Care”, *British Medical Journal*, 320, 2000, p. 702-704 @. Sur le site du NHLBI @ duquel relève l'enquête de Framingham @, il est précisé au sujet de ces équations : « *The score derived from this algorithm should not be used in place of a medical examination.* »

il suppose une bonne connaissance de la nature du risque et des différentes manières de l'exprimer, ainsi qu'une certaine habitude des techniques et des concepts de l'épidémiologie.

[2.3] Retour au problème de la norme et du normal

La possibilité de prédire le risque cardiovasculaire global d'un individu ne résout pas le problème de la définition d'une frontière entre le normal et le pathologique précédemment évoqué à propos de la recherche des seuils pour chaque facteur de risque. Ce problème semble inhérent à une médecine des risques. Tout d'abord, rappelons que, dans une telle médecine, le seuil de la maladie est ramené à une conjecture et le médecin est conduit à traiter et médicaliser des individus qui ne se sentent pas malades et dont l'état présent n'est pas à proprement parler « pathologique » mais « à risque de pathologie ». Est créé un nouveau statut de « malade potentiel » ou « à haut risque », une nouvelle catégorie de maladie probable et virtuelle. Ensuite, que l'on considère un facteur de risque unique ou l'ensemble combiné des facteurs de risque, la corrélation avec l'événement cardiovasculaire apparaît toujours comme continue. Avec la notion de risque, il est difficile de continuer à raisonner en termes dichotomiques opposant normal et pathologique. Le risque tend à substituer une logique quantitative ou dimensionnelle à une logique qualitative ou catégorielle : en fonction des facteurs, on peut dire d'un individu qu'il est à *plus ou moins* haut risque de maladie, mais le risque nul ou la certitude qu'un événement pathologique surviendront sont exclus.

Avec le calcul du risque cardiovasculaire global, on n'évite donc pas la difficile question du choix d'un seuil de risque à partir duquel il convient de recommander une intervention. La question est seulement déplacée du seuil du *facteur de risque* au seuil de *risque global*. Il me semble toutefois que, si la réponse n'est certes pas moins complexe, la question est cependant mieux posée. La recherche d'une définition des seuils de normalité pour chaque *facteur de risque* a conduit à les assimiler à des maladies et à maintenir un raisonnement de type dichotomique dans la prévention cardiovasculaire²⁹. En

29. Pour le cardiologue américain M.H. Alderman, parler de « maladie » à propos de facteurs de risque comme la pression artérielle ne convient pas. Un facteur de risque n'est qu'une des nombreuses caractéristiques biologiques, génétiques, comportementales, etc., dont la présence et l'importance affectent le risque relatif d'occurrence de la maladie. M.H. Alderman, "Blood Pressure Management : Individualized Treatment Based on Absolute Risk and the Potential for Benefit", *Annals of Internal Medicine*, 119, 1993, p. 329-335 @.

cherchant au contraire un seuil acceptable pour un *risque global*, on se situe plus clairement dans le contexte d'une médecine des risques et non d'une médecine curative et, dans ce contexte, un modèle continuiste de la relation entre le normal et le pathologique est plus adapté. Un tel modèle permet de mettre en évidence la relativité de la notion de norme. L'adopter nous paraît rendre plus explicite le fait que le but d'une médecine des risques n'est pas d'éradiquer le risque de maladie, mais de le gérer et de le contrôler. La question devient celle de pouvoir hiérarchiser et échelonner au mieux les risques. Un tel modèle continu rend en outre explicite le fait que le seuil ou la norme ne se découvre pas, mais se décide. Nous l'avons souligné, ce seuil de risque ne relève pas seulement d'un choix technique, mais aussi de la définition de priorités entre différents objectifs sanitaires. Par-delà les multiples expressions et objectivations possibles du risque et les diverses valeurs qui interfèrent pour décider des seuils au niveau des politiques de santé, les représentations que nous nous faisons du risque de maladie diffèrent aussi selon les situations et les systèmes de valeurs. Les médecins, les professionnels de santé publique, les épidémiologistes et les patients ont des représentations différentes, parfois divergentes et contradictoires. Tel médecin envisagera, par exemple, l'importance du risque à partir d'une évaluation de la mortalité sur le long terme. Tel patient peut, quant à lui, préférer sa qualité de vie sur le court terme et ne pas vouloir modifier ses modes de vie, comme son alimentation par exemple.

Ainsi, dans cette relativité et cette multiplicité de systèmes de valeurs qui interfèrent et en ne traitant plus des symptômes, mais des risques de pathologie, le médecin généraliste se voit doté d'un rôle nouveau et se trouve placé devant de nouvelles formes d'incertitude. Il doit prendre des décisions sur des valeurs moins facilement consensuelles : il ne s'agit plus de guérir un mal présent pour lequel le consensus sur la nécessité d'une intervention se fait facilement. Avec la prévention du risque cardiovasculaire, le médecin généraliste devient une sorte d'intermédiaire entre divers systèmes de valeurs et, en particulier, entre celui de la santé publique, celui des experts et de l'épidémiologie et celui de son patient. Les médecins se sont progressivement impliqués dans la définition du seuil optimal qu'il convient de recommander pour décider d'une prise en charge, mais on ne prend pas en compte le point de vue des patients eux-mêmes dans la définition de ces normes générales³⁰.

30. C.M. Will, "Arguing about the Evidence : Readers, Writers and Inscription Devices in Coronary Heart Disease Risk Assessment", *Sociology of Health and Illness*, 2005, 27, p. 780-801 @.

Ensuite, à partir de ces normes établies pour la population, il s'agit d'adapter et de décider avec le patient ce qui est meilleur pour lui relativement à cette norme. L'évaluation du normal pour tel individu à partir de normes décidées pour la population est plus difficile à effectuer quand il faut agir sur des risques de maladie. Une importante difficulté à laquelle les médecins se trouvent par ailleurs davantage confrontés est l'observance des « patients à risque ». En effet, les traitements des facteurs de risque au niveau individuel sont des traitements exigeants puisqu'ils sont la plupart du temps pour le reste de la vie. Le médecin se trouve donc investi, au-delà de sa fonction de praticien, de nouvelles fonctions non seulement de pédagogue, parce qu'il lui faut expliquer au patient les résultats issus des données statistiques, mais aussi d'éducateur, s'il veut le convaincre de modifier certains comportements ou de suivre un traitement sur le long terme³¹.

3] Conclusion

Il apparaît donc que le calcul du risque cardiovasculaire global offre la possibilité d'une prédiction plus objective et plus précise du risque au niveau de l'individu. Outil d'aide à la décision, il ne saurait en aucune façon remplacer l'évaluation et le jugement clinique. En situant la prédiction au niveau de l'individu et en rendant plus explicite la relativité des normes dans une médecine des risques, il conduit bien au contraire à donner au jugement clinique du médecin généraliste un rôle central dans la prévention cardiovasculaire. Le rôle du médecin réside alors, pour une part, dans sa capacité à gérer et à interpréter des données populationnelles pour évaluer le cas singulier du risque d'un patient et le conseiller et, pour une autre part, dans sa capacité à rendre plus explicites les avantages et inconvénients d'une décision thérapeutique, de manière à permettre au patient d'être le mieux informé possible sur ses risques et le bénéfice potentiel qu'il peut tirer d'un traitement préventif.

Par ailleurs, dans une médecine des risques, la multiplicité des valeurs impliquées dans nos savoirs sur le normal et le pathologique est mieux mise à

31. N. Postel-Vinay montre combien la communication et la pédagogie du médecin envers son patient constituent l'enjeu majeur de la prévention des maladies cardiovasculaires. Le nœud de ce problème de communication réside, pour le médecin généraliste, dans la nécessité de passer d'un raisonnement et d'un langage épidémiologique à une assimilation cohérente des données et une utilisation adéquate pour le patient. « Communication et risque cardiovasculaire », numéro spécial de *Communication partenaires santé, prévention RCVA*, 2001, p. 39-41 @.

jour. Le consensus sur la norme de risque à partir de laquelle il convient d'agir devient plus difficile à établir. Ce seuil apparaît plus explicitement comme le résultat d'une décision qui tente d'intégrer de multiples valeurs qui sont parfois contradictoires. Ainsi, au terme de cette analyse des conséquences de l'usage des modèles mathématiques pour le calcul du risque cardiovasculaire global sur le jugement clinique et la conception des normes de santé, nous pouvons confirmer les propos d'Anne Fagot-Largeault dans un article sur la causalité : les facteurs de risque, l'approche probabiliste des maladies et, plus généralement, la médecine des risques rendent d'autant plus urgente et nécessaire la discussion autour des objectifs de santé d'une société donnée³².

32. Cf. A. Fagot-Largeault, "On Medicine's Scientificity – Did Medicine's Accession to Scientific 'Positivity' in the Course of Nineteenth Century Require Giving Up Causal (Etiological) Explanation ?", in C. Delkeskamp, C. Hayes & M.A. Gardell Cutter (eds.), *Science, Technology and the Art of Medicine*, coll. Philosophy and Medicine, vol. 44, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1993, p. 105-126.

CHAPITRE 11 Pierre Corvol

La génétique de l'hypertension artérielle et ses limites

Des progrès considérables ont été réalisés au cours de ces quelques dernières années dans l'élucidation des gènes responsables de nombreuses maladies monogéniques. Ces progrès permettent d'établir un diagnostic précis et d'envisager des thérapeutiques spécifiques, qu'elles soient cellulaires ou géniques.

Les maladies dégénératives communes de l'adulte, comme l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'hyperlipémie ou l'obésité, ont aussi une composante génétique. Toutefois, leur déterminisme génétique (leur « héritabilité ») est bien moindre que celle des maladies monogéniques. L'exemple de l'hypertension artérielle est particulièrement illustratif à cet égard. Quelques très rares formes monogéniques d'hypertension artérielle sont liées à une mutation sur un gène qui a pu être caractérisé, le plus souvent impliqué dans le métabolisme de l'eau et du sel au niveau rénal. Toutefois, identifier les gènes responsables de l'hypertension dite essentielle est particulièrement difficile pour plusieurs raisons :

1/ tout d'abord, l'héritabilité de l'hypertension artérielle est faible (30 % seulement de la variance de la pression artérielle est attribuable à des facteurs génétiques) ;

2/ l'« hypertension » est une définition arbitraire et non un trait quantitatif. En fait, plutôt que de classer de façon dichotomique les patients en hypertendus ou normotendus, il faut analyser la pression artérielle comme un trait quantitatif dans les analyses génétiques ;

3/ rien n'est connu concernant le nombre de gènes impliqués dans l'élévation de la pression artérielle, leur mode de transmission, leur effet quantitatif

sur le niveau de la pression artérielle, leur interaction avec d'autres gènes ou leur modulation par des facteurs d'environnement ;

4/ enfin, d'autres facteurs, tels que les paramètres ethniques, l'âge, le sexe, le poids, les facteurs environnementaux influencent le niveau tensionnel et rendent particulièrement difficile l'étude des facteurs génétiques responsables de l'hypertension.

Deux grandes stratégies génétiques sont utilisées pour tenter de découvrir les gènes responsables des maladies dégénératives communes telles que l'hypertension artérielle essentielle. La première consiste à étudier des grands pédigrés atteints d'hypertension artérielle ou des frères et/ou sœurs hypertendus (études familiales ; études de paires de germains) et à rechercher systématiquement sur l'ensemble du génome les gènes qui coségrègent avec l'élévation de la pression artérielle. Cette étude est faite en aveugle, sans *a priori* sur la nature des gènes en cause. Cette approche de « marche sur le génome » a été particulièrement fructueuse pour la découverte des gènes impliqués dans les formes monogéniques d'hypertension artérielle¹. Elle est utilisée actuellement tant chez le rat génétiquement hypertendu que chez les familles de patients hypertendus. Pour l'instant, seules des régions chromosomiques plus ou moins larges ont été identifiées par cette méthodologie, mais aucun gène précis n'a encore pu l'être.

L'autre stratégie consiste à étudier les gènes candidats, c'est-à-dire les gènes qui peuvent contribuer à une dysrégulation de la pression artérielle du fait de leur rôle bien établi sur les fonctions cardiovasculaire et rénale. Dans un premier temps, on recherche un (ou des) polymorphisme(s) de ces gènes, puis on étudie l'association de ce(s) polymorphisme(s) au sein d'une population témoin et au sein d'une population affectée (études cas-témoin). De nombreux gènes candidats existent pour l'hypertension, car la régulation de la pression

1. R.P. Lifton, R.G. Dluhy, M. Powers, G.M. Rich, S. Cook, S. Ulick & J.-M. Lalouel, "A Chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone Synthase Gene Causes Glucocorticoid-remediable Aldosteronism and Human Hypertension", *Nature*, 355, 1992, p. 262-265 @ ; R.A. Shimkets, D.G. Warnock, C. M. Bositis, C. Nelson-Williams, J.H. Hansson, M. Schambelan, J.J. Gill, S. Ulick, R.V. Milora, J.W. Finding, C. Canessa, B.C. Rossier & R.P. Lifton, "Liddle's Syndrome : Heritable Human Hypertension Caused by Mutations in the β Subunit of the Epithelial Sodium Channel", *Cell*, 79, 1994, p. 407-414 @ ; S. Disse-Nicodeme, J.M. Achard, I. Desitter, A.M. Houot, A. Fournier, P. Corvol & X. Jeunemaitre, "A New Locus on Chromosome 12p13.3 for Pseudohypoaldosteronism type ii, an Autosomal Dominant Form of Hypertension", *American Journal of Human Genetics*, 67, 2000, p. 302-310 @.

artérielle est complexe et fait intervenir des enzymes et leurs substrats, des ligands et leurs récepteurs, des transporteurs ioniques, des gènes de structure de la paroi artérielle, etc. Les premiers résultats obtenus semblent prometteurs, du moins pour certains d'entre eux.

C'est cette approche que notre laboratoire a privilégiée en supposant qu'un gène ou qu'une série de gènes impliqués dans une voie de régulation de la pression artérielle pourrait contribuer à la variation génétique du niveau de la pression. Deux gènes ont été plus particulièrement étudiés par notre groupe, l'angiotensinogène dont on a montré pour la première fois qu'il était génétiquement lié à l'hypertension artérielle humaine, et le canal sodique épithélial sensible à l'amiloride (*epithelial amiloride-sensitive sodium channel* – ENaC)². Ce gène est responsable du syndrome de Liddle, une forme monogénique d'hypertension artérielle marquée par une réabsorption accrue de sodium par le tube contourné distal rénal.

1] Angiotensinogène

Le système rénine-angiotensine joue un rôle clé dans la régulation de la pression artérielle. Les inhibiteurs de ce système (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II) sont largement utilisés dans l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, le post-infarctus, l'insuffisance rénale. L'angiotensinogène est le substrat de la rénine et la réaction rénine-angiotensinogène est l'étape limitante de ce système. Il était donc logique de penser que toute variation génétique du taux d'angiotensinogène pourrait moduler la production d'angiotensine et donc le niveau d'activité du système rénine-angiotensine chez les patients.

De fait, il existe des variants génétiques de l'angiotensinogène. L'un de ces variants consiste en une substitution d'une méthionine par une thréonine en position 235. Les variants homozygotes pour l'allèle thréonine 235 ont en moyenne 20 % d'augmentation du taux d'angiotensinogène plasmatique par rapport aux homozygotes pour la méthionine 235. Dans un premier travail,

2. X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y.V. Kotelevtsev, R.P. Lifton, C.S. Williams, A. Charru, S. C. Hunt, P.N. Hopkins, R.R. Williams, J.-M. Lalouel & P. Corvol, "Molecular Basis of Human Hypertension. Role of Angiotensinogen", *Cell*, 71, 1992, p. 169-180 @ ; R.A. Shimkets, D.G. Warnock, C.M. Bositis, C. Nelson-Williams, J.H. Hansson, M. Schambelan, J.J. Gill, S. Ulick, R.V. Milora, J.W. Finding, C. Canessa, B.C. Rossier & R.P. Lifton, "Liddle's Syndrome : Heritable Human Hypertension Caused by Mutations in the β Subunit of the Epithelial Sodium Channel", *art. cit.* @

nous avons montré qu'il existait une liaison et une association génétique entre l'hypertension artérielle et le variant thréonine 235³. Depuis cette étude, plus de 45 000 patients ont été étudiés. La méta-analyse de l'ensemble des résultats chez les patients caucasiens et asiatiques montre que l'allèle thréonine 235 est significativement associé à l'hypertension artérielle, mais que le risque conféré par cet allèle est modeste : les patients porteurs de l'allèle thréonine 235 ont 20 % de risque supplémentaire de développer une hypertension artérielle par rapport à ceux dépourvus de ce variant⁴.

2] Syndrome de Liddle

Le syndrome de Liddle est une forme monogénique d'hypertension artérielle caractérisée par une baisse du taux du potassium plasmatique et une suppression quasi complète des taux de rénine et d'aldostérone plasmatique du fait d'une excrétion accrue de potassium et d'une augmentation de la réabsorption de sodium au niveau du néphron. Cette hypertension est liée à une mutation de l'une des sous-unités du canal sodique épithélial sensible à l'amiloride (ENaC) ; elle entraîne une augmentation de la fonction de ce canal aboutissant à une réabsorption accrue de sodium et donc à une expansion volémique. L'effet de la mutation d'ENaC peut être reproduit *in vitro* dans un système de culture d'ovocytes de xénope ; elle s'accompagne d'une augmentation de l'activité du canal⁵.

La découverte du syndrome de Liddle était certes intéressante en soi, mais elle permettait en plus de formuler l'hypothèse que ce syndrome était en quelque sorte la forme extrême des hypertensions artérielles dépendantes du sodium. Un certain nombre de patients, notamment d'origine africaine, ont des caractéristiques cliniques et biologiques qui les rapprochent de ceux atteints du syndrome de Liddle : abaissement des taux plasmatiques de rénine et d'al-

3. X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y.V. Kotelevtsev, R.P. Lifton, C.S. Williams, A. Charru, S. C. Hunt, P.N. Hopkins, R.R. Williams, J.-M. Lalouel & P. Corvol, "Molecular Basis of Human Hypertension. Role of Angiotensinogen", *art. cit.* @

4. A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard & A. Tybjærg-Hansen, "Angiotensinogen Gene Polymorphism, Plasma Angiotensinogen, and Risk of Hypertension and Ischemic Heart Disease. A Meta-Analysis", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 23, 2003, p. 1269-1275 @.

5. R.A. Shimkets, D.G. Warnock, C.M. Bositis, C. Nelson-Williams, J.H. Hansson, M. Schambelan, J.J. Gill, S. Ulick, R.V. Milora, J.W. Finding, C. Canessa, B.C. Rossier & R.P. Lifton, "Liddle's Syndrome : Heritable Human Hypertension Caused by Mutations in the β Subunit of the Epithelial Sodium Channel", *art. cit.* @

dostérone, grande sensibilité de leur hypertension artérielle au traitement diurétique⁶. On pouvait donc penser que ces patients présentaient des mutations sur l'une des trois sous-unités d'ENaC mais que ces mutations seraient moins sévères que celles responsables du syndrome de Liddle. Plusieurs groupes, dont le nôtre, ont recherché de telles mutations sur les sous-unités alpha, bêta et gamma d'ENaC. De fait, nous avons identifié quelques variants sur chacune de ces sous-unités. Toutefois, aucune de ces mutations ne s'accompagnait d'une augmentation de la réabsorption de sodium dans le modèle d'œuf de xénope. Ces variants ne sont donc pas fonctionnels. En outre, il n'existe pas d'association ou de liaison indiscutable entre les variants des sous-unités d'ENaC et l'hypertension artérielle essentielle⁷. L'ensemble de ces résultats indique que des variants communs d'un gène responsable d'une forme monogénique sévère d'hypertension artérielle, le syndrome de Liddle, ne sont pas en cause dans l'hypertension artérielle essentielle.

3] Plusieurs enseignements peuvent être tirés de ces résultats⁸

[3.1] *Limites fréquentes de la puissance statistique de la plupart des études d'association ou de liaison*

Le manque de puissance statistique est l'un des problèmes majeurs de la plupart des études de génétique épidémiologique dans les maladies communes, telles que l'hypertension artérielle. En effet, la faible contribution du facteur génétique à la variance de la pression artérielle, le nombre important de gènes vraisemblablement mis en cause, leur faible contribution sur le plan individuel rendent nécessaire l'étude de très nombreuses familles ou, pour les études cas-témoins, de séries très importantes de patients hypertendus et normotendus. Beaucoup d'études publiées à ce jour sont tout simplement ininterprétables du fait de leur faible effectif de patients et de leur absence de puissance statistique.

6. F.C. Luft, C.E. Grim, J.C. Higgins & M.D. Weinberger, "Differences in Response to Na Administration in Normotensive Black and White Subjects", *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 90, 1977, p. 555-562.

7. A. Persu, P. Barbry, F. Bassilana, A.-M. Houot, R. Mengual, M. Lazdunski, P. Corvol & X. Jeunemaitre, "Genetic Analysis of the β Subunit of the Epithelial Na⁺ Channel in Essential Hypertension", *Hypertension*, 32, 1998, p. 129-137 @.

8. P. Corvol, A. Persu, A.-P. Gimenez-Roqueplo & X. Jeunemaitre, "Seven Lessons from Two Candidate Genes in Human Essential Hypertension", *Hypertension*, 33, 1999, p. 1324-1331 @.

[3.2] Hétérogénéité génétique importante des populations étudiées

L'héritabilité de la pression artérielle et les fréquences alléliques des mutations étudiées peuvent varier considérablement pour certains gènes suivant la population étudiée. Par exemple, l'allèle thréonine 235 de l'angiotensinogène prédomine chez la population africaine (90 à 95 %) contre une fréquence bien moindre (40 %) dans la population caucasienne. Ainsi, il est impératif de stratifier les populations en sachant que des résultats faussement négatifs peuvent être observés dans la population africaine du fait de la prédominance de cet allèle.

De même, les variations alléliques des différentes sous-unités d'ENaC s'observent principalement chez les sujets d'origine africaine, ce qui limite les études d'association de l'hypertension de ces variants à ce groupe ethnique. De là l'intérêt d'étudier des populations bien définies sur le plan géographique, dans des isolats tels que l'Islande, la Finlande, le Québec afin de contrôler au mieux ce paramètre.

[3.3] Importance de la définition du phénotype

La plupart des études qui ont été publiées sur l'angiotensinogène, les variants d'ENaC et beaucoup d'autres gènes candidats dans l'hypertension artérielle l'ont été chez des patients classés « hypertendus ». Cette classification qualitative ignore le niveau de la pression artérielle. La génétique des maladies communes est en fait une génétique quantitative. Les études plus récentes considèrent le niveau de pression artérielle (systolique, diastolique ou pression artérielle moyenne). Elles sont toutefois difficiles à réaliser, car elles nécessitent d'être effectuées chez des patients ne prenant pas de traitement antihypertenseur. Elles doivent prendre en compte, en outre, l'âge et le sexe du patient, l'existence de facteurs d'environnement (obésité, consommation d'alcool, traitement œstrogénique, etc.) qui peuvent élever la pression artérielle. Des études rigoureuses, effectuées chez des patients soumis à des régimes calibrés en sel, par exemple, seraient souhaitables. Malheureusement, de telles études ne sont quasiment pas envisageables à large échelle du fait de leur coût et de leur complexité.

[3.4] Difficulté d'établir une relation causale entre un variant génique et l'hypertension artérielle

La découverte d'une liaison ou d'une association entre un variant génique et le niveau de la pression artérielle se fonde sur une analyse statistique. Le variant peut être fonctionnel ou simplement un marqueur en étroit déséquilibre de liaison avec un variant fonctionnel localisé sur le même gène ou sur un

gène adjacent. La découverte du variant fonctionnel est une étape importante parce qu'elle établit un lien fonctionnel entre le variant génétique, le niveau de la pression artérielle et un phénotype intermédiaire. La démonstration de la fonctionnalité d'un variant allélique nécessite des études *in vitro* et *in vivo*. Dans le cas de l'angiotensinogène, le variant allélique thréonine 235T n'est pas le variant fonctionnel, mais se trouve être en déséquilibre étroit de liaison avec un autre variant situé sur le promoteur du même gène. Ce variant serait le variant fonctionnel, car il régulerait le niveau d'expression de l'angiotensinogène dans différents tissus cibles, notamment la paroi artérielle, le cœur et le rein.

Dans le cas d'ENaC, la mutation responsable du syndrome de Liddle est parfaitement identifiée. Sa conséquence peut être reproduite dans le modèle de l'ovocyte de xénope. En revanche, les variants communs découverts dans les trois sous-unités d'ENaC ne sont pas fonctionnels. Rien n'indique qu'ils soient impliqués dans l'hypertension artérielle du patient africain.

[3.5] Faible effet individuel des gènes de susceptibilité à l'hypertension artérielle

Le risque pour un patient atteint d'une forme monogénique d'hypertension artérielle d'élever notablement ses chiffres de pression artérielle est très élevé : la mutation d'ENaC du syndrome de Liddle élève en moyenne de 20 mmHg la pression artérielle. Toutefois, étant donné que très peu de patients sont atteints de cette forme d'hypertension artérielle, le risque attribuable à cette mutation est très bas puisque le risque attribuable est le produit du risque relatif conféré par la mutation et de sa prévalence. Or, en l'occurrence, celle-ci est extrêmement faible (moins de 1 pour 100 000).

Les méta-analyses du polymorphisme de l'angiotensinogène dans l'hypertension artérielle montrent que le risque relatif de développer une hypertension artérielle chez les sujets porteurs de l'allèle Thréonine 235 est de l'ordre de 20 à 30 % plus grand que chez ceux porteurs de l'allèle Méthionine 235. L'élévation de la pression due à ce variant serait de 2 à 3 mmHg. Le risque individuel est donc faible, mais le risque attribuable n'est pas négligeable du fait de la fréquence importante de cet allèle (40 %) dans la population blanche.

[3.6] Absence de prédictibilité des tests génétiques dans le diagnostic et le traitement de l'hypertension artérielle

L'angiotensinogène et ENaC sont des gènes cibles du traitement de l'hypertension artérielle. Les patients dont le système rénine-angiotensine est activé sont plus susceptibles que d'autres aux inhibiteurs du système rénine.

Les patients ayant une réabsorption accrue de sodium au niveau rénal sont particulièrement sensibles à certains diurétiques : les patients atteints du syndrome de Liddle répondent particulièrement bien à l'amiloride, un diurétique bloquant spécifiquement l'activité d'ENaC. Quelques études ont été menées pour tenter de fonder un traitement antihypertenseur sur de tels tests diagnostiques⁹. Le résultat n'est pas probant à l'heure actuelle, essentiellement du fait de nos connaissances encore trop limitées sur les facteurs génétiques contrôlant le niveau de la pression artérielle.

4] Conclusion

En conclusion, un grand enthousiasme est né à la suite de la découverte des gènes impliqués dans de nombreuses maladies monogéniques. On a pensé qu'en peu de temps suivraient des découvertes majeures sur les mécanismes génétiques des maladies communes, comme l'hypertension artérielle, l'hyperlipémie, le diabète de type 2 ou l'obésité. Il a fallu déchanter ou plus précisément revenir à la dure réalité des maladies complexes. Elles sont déterminées certes par des facteurs de prédisposition génétique, mais sans doute beaucoup plus nombreux qu'initialement prévu. Surtout, elles sont influencées par des facteurs d'environnement qu'il est difficile, dans la plupart des cas, de préciser et de quantifier. De nouvelles pistes viendront de l'étude de modèles animaux mimant ces maladies complexes, de la possibilité d'entreprendre des études génétiques sur de très nombreux patients et de très nombreux gènes grâce aux techniques de robotisation du génotypage, de la mise en place d'études de patients ou de familles de patients à très large échelle, d'études circonscrites dans des isolats géographiques. Reste à savoir si ces études qui permettront statistiquement de préciser l'impact de plusieurs facteurs génétiques sur les niveaux de la pression artérielle dans ces larges populations ou dans ces isolats pourront être extrapolées à l'échelle de l'individu. On est encore sans doute très loin du test génétique qui permettra de prédire la susceptibilité à l'hypertension artérielle, au diabète ou à l'obésité et d'en déduire la stratégie thérapeutique à suivre.

9. S. O'Byrne & M. Caulfield, "Genetics of Hypertension : Therapeutic Implications", *Drugs*, 56, 1998, p. 203-214 @.

CHAPITRE 12 Olivier Steichen

La médecine factuelle et les rapports de cas

Les rapports de cas détaillent une ou plusieurs observations cliniques, rarement plus de dix, dont le contenu ne relève pas d'une analyse statistique. Ils occupent une place importante dans l'histoire de la médecine et ont contribué à la constitution et à la transmission du savoir et des pratiques¹.

1] Les rapports de cas dans l'histoire

La *Collection hippocratique* (IV-III^e siècles av. J.-C.) rassemble pour la première fois une centaine de cas indépendants rapportés en suivant une structure uniforme. Ces descriptions servent de fondement empirique à une démarche clinique fondée sur l'observation raisonnée des symptômes. Les rapports de cas connaissent leur apogée avec la méthode des confrontations anatomo-cliniques, systématisée par Jean-Baptiste Morgagni. Ses *Recherches anatomiques sur les sièges et les causes des maladies* (1761) contiennent environ 700 rapports de cas, détaillant chacun l'histoire d'un patient pour la mettre en relation avec les lésions découvertes à l'autopsie.

Les comparaisons statistiques de groupes de malades font leur apparition au XIX^e siècle et s'imposent très progressivement comme fondement factuel des pratiques médicales. Leur rôle devient largement dominant après la première publication d'une étude contrôlée en double aveugle avec allocation aléatoire du traitement, qui démontre en 1948 l'efficacité de la streptomycine contre la tuberculose pulmonaire². Aujourd'hui, la médecine factuelle

1. S.J. Reiser, "The Clinical Record in Medicine. Part 1 : Learning from Cases", *Annals of Internal Medicine*, 1,14(10), 1991, p. 902-907 @.

2. Medical Research Council, "Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis", *British Medical Journal*, 2, 1948, p. 769-782 @.

(*Evidence-Based Medicine, EBM*) encourage l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données contemporaines issues de la recherche clinique pour la prise en charge personnalisée de chaque patient³. Idéalement, les données en question sont issues d'études de grande envergure et méthodologiquement fiables. En revanche, les données contenues dans les rapports de cas sont jugées peu fiables, car elles proviennent d'observations non contrôlées et non représentatives. Ainsi, l'observation isolée d'une évolution favorable après la mise en route d'un traitement ne peut pas garantir que le traitement en question est responsable de l'effet décrit chez ce patient, car il peut s'agir d'une évolution spontanément favorable (absence de contrôle). Même si le traitement a effectivement eu un effet favorable chez un patient, il ne s'ensuit pas que le même bénéfice sera observé chez tous les patients, car le patient index peut avoir des caractéristiques particulières qui font de lui un bon répondant (absence de représentativité).

Pourtant, les rapports de cas constituent aujourd'hui encore environ 10 % des articles originaux publiés dans la littérature médicale internationale, proportion stable depuis au moins quarante ans⁴. Des rubriques spécifiques sont consacrées aux rapports de cas dans les journaux les plus prestigieux. Les intitulés de ces rubriques, présentés dans l'**encadré 1**, indiquent les différents rôles qui leur sont reconnus. Afin de comprendre la persistance des rapports de cas en médecine malgré leurs faiblesses méthodologiques, nous allons détailler les différents types de valeur qu'ils peuvent avoir de nos jours pour le lecteur : heuristique, probante, didactique, idiographique et narrative.

2] Valeur heuristique

[2.1] Suggérer des hypothèses

Les rapports de cas sont susceptibles d'indiquer des voies de recherche prometteuses à explorer par des études plus probantes⁵. Ainsi, les premiers indices annonçant l'émergence d'un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ont été fournis en 1981 par cinq observations de pneumocystose pulmonaire et huit observations de sarcome de Kaposi chez des patients

3. D.L. Sackett *et al.*, *Evidence-Based Medicine : How To Practice and Teach EBM*, 2^e éd., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.

4. Calculs effectués sur la littérature indexée entre 1966 et aujourd'hui dans la base de données bibliographique médicale Medline @.

5. D.E. Riesenber, "Case Reports in the Medical Literature", *Journal of the American Medical Association*, 255, 15, 1986, p. 2067 @.

Encadré 1. Rubriques réservées aux rapports de cas dans les grands journaux médicaux généralistes (traduction personnelle entre parenthèses)
<i>New England Journal of Medicine</i> : <i>Case Records of the Massachusetts General Hospital</i> (Confrontations anatomocliniques du MGH ; <i>Clinical Problem Solving</i> (Résolution de problèmes cliniques) ; <i>Clinical Practice</i> (Pratique clinique) ; <i>Images in Medicine</i> (Images en médecine) ; <i>Videos in Medicine</i> (Vidéos en médecine)
<i>Journal of the American Medical Association</i> : <i>Clinical Crossroads</i> (À la croisée des sentiers cliniques)
<i>The Lancet</i> : <i>Case Report</i> (Rapport de cas)
<i>Annals of Internal Medicine</i> : <i>Clinical Observations</i> (Observations cliniques) ; <i>On Being a Doctor</i> (Être un médecin) ; <i>On Being a Patient</i> (Être un malade)
<i>British Medical Journal</i> : <i>Lesson of the Week</i> (Leçon de la semaine) ; <i>A Memorable Patient</i> (Un patient mémorable) ; <i>A Patient who Changed my Practice</i> (Un patient qui a changé ma pratique) ; <i>Patient's Journey</i> (Le parcours du malade) ; <i>Evidence-Based Case Reports</i> (Rapports de cas factuels) ; <i>Interactive Case Reports</i> (Rapports de cas interactifs)
<i>Archives of Internal Medicine</i> : <i>Clinical Observations</i> (Observations cliniques)
<i>Canadian Medical Association Journal</i> : <i>Practice : Teaching Case Report</i> (Rapport de cas didactique) ; <i>Practice : Clinical Vistas</i> (Clichés cliniques)
<i>American Journal of Medicine</i> : <i>Clinical Communications</i> (Communications cliniques) ; <i>Diagnostic Dilemma</i> (Dilemme diagnostique) ; <i>ECG Image of the Month</i> (Électrocardiogramme du mois) ; <i>Images in Dermatology</i> (Images en dermatologie) ; <i>Images in Radiology</i> (Images en radiologie)
<i>Journal of General Internal Medicine</i> : <i>Case Reports</i> (Rapports de cas) ; <i>Clinical Vignettes</i> (Vignettes cliniques)
<i>Medical Journal of Australia</i> : <i>Lessons from Practice</i> (Leçons tirées de la pratique) ; <i>Diagnostic Dilemmas</i> (Dilemmes diagnostiques) ; <i>Notable Cases</i> (Cas remarquables) ; <i>Snapshot</i> (Cliché)

homosexuels ne présentant aucun facteur d'immunodépression alors connu⁶. L'étude plus systématique d'autres maladies opportunistes survenant dans des populations particulières – homosexuels, hémophiles, consommateurs de drogues injectables – a finalement permis de caractériser ce nouveau syndrome, puis de découvrir le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Les rapports de cas sont également très utiles en pharmacovigilance pour la détection des effets indésirables médicamenteux⁷. Avant leur commerciali-

6. Anonyme, "Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles", *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 30, 21, 1981, p. 250-252 @ ; K.B. Hymes, T. Cheung, J.B. Greene, N.S. Prose, A. Marcus, H. Ballard *et al.*, "Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men – A Report of Eight Cases", *The Lancet*, 2, 8247, 1981, p. 598-600 @.

7. Y.K. Loke *et al.*, "Case Reports of Suspected Adverse Drugs Reactions – Systematic Literature Survey of Follow-up", *British Medical Journal*, 332, 2006, p. 335-339 @.

sation, les médicaments sont testés dans des études cliniques sur un nombre limité de patients pendant des périodes relativement courtes. La probabilité d'observer un effet secondaire rare est donc faible. De plus, les patients à risque – par leur terrain, leurs comorbidités ou le traitement qu'ils prennent déjà – sont habituellement exclus de ces études, alors qu'ils sont fréquents en pratique quotidienne. Tout concourt donc à ce que certains effets secondaires ne puissent être détectés qu'une fois le médicament utilisé à grande échelle. Il en a été ainsi pour les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), faciles à manier, qui ont aujourd'hui remplacé l'héparine standard dans la plupart des situations où une anticoagulation rapidement efficace est nécessaire (phlébite et embolie pulmonaire, infarctus du myocarde, etc.). Contrairement à l'héparine standard, les HBPM sont éliminées par les reins. Pour minimiser les risques d'incidents, les insuffisants rénaux ont donc été exclus des études initiales. Après leur mise sur le marché, des accidents hémorragiques mortels liés à des surdosages inattendus ont été rapportés. Le rôle favorisant de l'insuffisance rénale, notamment chez les personnes âgées, a été évoqué pour la première fois dans la discussion de deux observations cliniques⁸. Cette hypothèse a ensuite été validée par le suivi prospectif de grandes cohortes de malades sous traitement⁹. Les HBPM sont maintenant contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale grave et prescrites avec précaution en cas d'insuffisance rénale modérée¹⁰.

L'évaluation rigoureuse de nombreux traitements innovants a été entreprise à la suite de rapports de cas suggérant leur efficacité¹¹. L'histoire du traitement des maladies articulaires inflammatoires par corticoïdes en est un exemple particulièrement démonstratif. Les observations cliniques ont conduit dans un premier temps à une hypothèse physiologique, transformée dans un second temps seulement en hypothèse thérapeutique. En effet, des rhumati-

8. G. Grateau *et al.*, « Accidents hémorragiques graves lors d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire. A propos de deux observations », *La Revue de médecine interne*, 18, 5, 1997, p. 411-415 @.

9. P. Cestac, H. Bagheri, M. Lapeyre-Mestre, P. Sie, A. Fouladi, E. Maupas *et al.*, "Utilisation and Safety of Low Molecular Weight Heparins : Prospective Observational Study in Medical Inpatients", *Drug Safety*, 26, 3, 2003, p. 197-207 @.

10. J. Hirsh & R. Raschke, "Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin : the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy", *Chest*, 126, 3 (Supplément), 2003, p. 188S-203S @.

11. J. Albrecht, A. Meves & M. Bigby, "Case Reports and Case Series from *Lancet* Had Significant Impact on Medical Literature", *Journal of Clinical Epidemiology*, 58, 12, 2005, p. 1227-1232 @.

sants dont les symptômes s'amendaient à l'occasion de problèmes hépatiques intercurrents ont conduit Philip Hench à évoquer l'effet bénéfique d'un produit biologique s'accumulant dans ces circonstances¹². Hench a ensuite suspecté la nature hormonale du composé en observant des rémissions similaires chez des femmes à l'occasion d'une grossesse¹³. Avec l'aide du biochimiste Edward Kendall, la cortisone a été extraite de surrénales de bœuf et administrée à des malades. Une fois son effet spectaculaire décrit dans un essai sur 16 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde en 1949, elle a rapidement été adoptée par la communauté médicale¹⁴. L'année suivante, Hench et Kendall recevaient le prix Nobel de médecine et physiologie pour cette découverte. L'ironie de l'histoire est qu'aucune des grandes études avec allocation aléatoire et aveugle du traitement réalisées entre 1949 et 1959 n'a pu confirmer la supériorité de la cortisone sur l'aspirine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, pour des raisons encore mal comprises¹⁵.

[2.2] Montrer des lacunes dans les connaissances

Sans proposer de nouvelles hypothèses, certaines observations ont le mérite d'indiquer des questions ouvertes pour la recherche clinique. De telles questions subsistent par exemple au sujet de la prise en charge des infarctus cérébraux, consécutifs à l'obstruction d'une artère. Les anticoagulants et l'aspirine ont un intérêt démontré pour prévenir leurs récurrences, mais ils favorisent aussi les saignements. Confrontés à une hémorragie grave chez un patient sous aspirine pour un antécédent d'infarctus cérébral, les auteurs d'un rapport de cas ont constaté l'absence de données concluantes pour évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement et décider de sa poursuite ou non dans cette situation¹⁶.

12. P.S. Hench, "Analgesia Accompanying Hepatitis and Jaundice in Cases of Chronic Arthritis, Fibrositis and Sciatic Pain", *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 8, 1933, p. 430-437.

13. P. S. Hench, "The Ameliorating Effect of Pregnancy on Chronic Atrophic (Infectious, Rheumatoid) Arthritis, Fibrositis, and Intermittent Hydrarthrosis", *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 13, 1938, p. 161-167.

14. P.S. Hench, E.C. Kendall, C.H. Slocumb & H.F. Polley, "The Effect of a Hormone of the Adrenal Cortex (17-Hydroxy-11-Dehydrocorticosterone : Compound E) and of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone on Rheumatoid Arthritis", *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*, 24, 1949, p. 181-197.

15. I.E. Lundberg *et al.*, "Corticosteroids – From an Idea to Clinical Use", *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 18, 1, 2004, p. 7-19 @.

16. M. Wani, E. Nga & R. Navaratnasingham, "Should a Patient with Primary Intracerebral

L'aspirine a finalement été arrêtée pour minimiser le risque hémorragique. Malheureusement, quelques mois plus tard le patient présentait une volumineuse récurrence d'infarctus cérébral, dont le traitement l'avait peut-être protégé jusqu'alors. Les auteurs ont donc dû décider si la reprise de l'aspirine ou des anticoagulants était indiquée pour cet événement ou si la majoration du risque de saignement était réductrice compte tenu de l'antécédent hémorragique. Mais aucune donnée solide n'existe non plus pour prendre une décision factuelle dans cette situation. En effet, les études qui ont établi l'intérêt de ces traitements dans l'infarctus cérébral ont toujours exclu par précaution les malades ayant des antécédents hémorragiques. Les auteurs concluent leur article par un appel à des études définissant la meilleure conduite à tenir dans ces situations fréquentes, survenues successivement chez le même malade malchanceux.

[2.3] Signaler des coïncidences surprenantes

Certaines observations indiquent des coïncidences surprenantes mais insuffisantes à elles seules pour formuler une hypothèse de travail méritant d'être mise à l'épreuve par une étude. Il est toutefois d'usage d'en alerter la communauté médicale pour susciter un retour d'expérience. Si le cas est isolé, il est probablement inutile d'aller plus loin. En effet, la coïncidence fortuite de deux maladies rares n'est pas exceptionnelle, car il en existe un grand nombre. Par contre, si la coïncidence se répète, elle peut ne pas être fortuite. Ces observations font souvent l'objet de communications dans les congrès médicaux mais sont rarement publiées, sauf si des arguments physiopathologiques convaincants renforcent d'emblée la probabilité d'une connexion réelle. C'est le cas par exemple pour l'observation simultanée d'une mucinose dermique et d'un cancer médullaire de la thyroïde, surprenante, car il s'agit de deux maladies rares¹⁷. Toutefois, les hypothèses physiopathologiques sur le développement de la mucinose dermique rendent plausible qu'elle soit causée par le cancer médullaire de la thyroïde. La publication est donc justifiée même si aucune publication antérieure ne renforce la probabilité d'une association non fortuite.

Haemorrhage Receive Antiplatelet or Anticoagulant Therapy?», *British Medical Journal*, 331, 7514, 2005, p. 439-442 @.

17. C. Fery-Blanco, F. Pelletier, P. Humbert, F. Aubin, « Mucinose dermique faciale associée à un cancer médullaire de la thyroïde sporadique métastatique », *La Revue de médecine interne*, 27, 12, 2006, p. 954-957 @.

[2.4] Valeur heuristique et EBM : tout est bon pour générer des hypothèses à étudier

La valeur heuristique des rapports de cas a toujours été reconnue par la médecine factuelle. De fait, c'est celle qui pose le moins de problèmes épistémologiques. Toutes les méthodes permettant de suggérer des hypothèses à étudier sont bonnes à considérer si elles gardent un minimum de contact avec la réalité. À ce titre, les rapports de cas ont longtemps été classés par la médecine factuelle comme des communications des cliniciens vers les scientifiques¹⁸. En effet, ils fournissent des indices issus de la pratique susceptibles d'orienter la recherche. Ils jouent donc le même rôle que les études préliminaires qui orientent également la recherche en cours (communication des scientifiques vers les scientifiques). Le clinicien, quant à lui, devrait appliquer dans sa pratique les résultats d'études concluantes (communication des scientifiques vers les cliniciens) ou les conclusions d'articles de synthèse systématique concernant un sujet donné (communication des cliniciens vers les cliniciens). À l'encontre de cette vision limitative qui cantonne les rapports de cas à la génération d'hypothèses de travail pour les chercheurs, nous allons nous attacher à montrer dans les sections suivantes qu'ils peuvent également être profitables, de plusieurs façons, aux cliniciens.

3] Valeur probante

[3.1] Démontrer de façon absolument convaincante

Lorsque l'issue d'une maladie est constamment fatale, il peut suffire de quelques observations pour instituer une nouvelle forme de prise en charge si elle sauve des patients. Dès le premier rapport de cas, les injections d'insuline se sont imposées comme traitement de l'acidocétose diabétique, liée à une carence en insuline endogène, auparavant mortelle¹⁹. Plus récemment, le traitement des intoxications graves à la chloroquine par ventilation mécanique,

18. R.B. Haynes, "Loose Connections between Peer-Reviewed Clinical Journals and Clinical Practice", *Annals of Internal Medicine*, 113, 9, 1990, p. 724-728 @ ; B. Haynes, P. Glasziou & S. Straus, "Advances in Evidence-Based Information Resources for Clinical Practice", *American College of Physicians Journal Club*, 132, 1, 2000, p. A11-A14 @.

19. F.G. Banting, C.H. Best, J.B. Collip, W.R. Campbell & A.A. Fletcher, "Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus : Preliminary Report", *Canadian Medical Association Journal*, 12, 1922, p. 141-146. Repris dans *Canadian Medical Association Journal*, 145, 1991, p. 1281-1286 @.

adrénaline et diazépam a été reconnu après la publication d'une série de onze patients sauvés malgré un pronostic sombre²⁰.

Parfois, un cas parfaitement documenté et cohérent suffit à faire reconnaître une nouvelle maladie. Ainsi, une unique observation, très précisément détaillée, a permis à Jerome Conn d'établir en 1954 que certaines hypertensions sont liées à une hypersécrétion d'aldostérone, hormone participant à la rétention du sel dans l'organisme²¹. Cette observation est également intéressante, car, sans les techniques d'imagerie modernes, il était impossible de prévoir que l'hypersécrétion d'aldostérone chez cette patiente était liée à une tumeur sécrétante. L'intervention chirurgicale initialement prévue était donc une ablation des deux surrénales, sources physiologiques de la production d'aldostérone. Par chance, le chirurgien a commencé par aborder la surrénale droite sur laquelle se trouvait une volumineuse tumeur²². Après avoir extirpé la surrénale tumorale, il a décidé de laisser en place l'autre surrénale, d'aspect normal. La disparition de l'hypertension a donné raison au chirurgien, en permettant de rattacher l'excès de sécrétion à la tumeur.

L'histoire aurait été différente si le chirurgien avait commencé par extirper la surrénale gauche, normale, et avait découvert dans un second temps seulement la tumeur à droite. Comme prévu, il aurait alors également retiré la seconde surrénale et la source de l'hypersécrétion n'aurait pas été établie avec certitude. L'hypersécrétion d'aldostérone, qu'elle soit liée à une tumeur ou non, est maintenant reconnue comme le mécanisme le plus fréquent d'hypertension artérielle secondaire. L'histoire de sa découverte illustre bien la part de contingence et d'incertitude inhérente aux observations isolées. Même lorsqu'un rapport de cas est probant, ce n'est pas à l'issue d'une démarche préétablie aux étapes rigoureusement planifiées. D'autre part, si une observation peut suffire à définir la réalité d'un nouveau syndrome, elle ne préfigure pas son importance clinique. Des études ultérieures sont nécessaires pour déterminer sa fréquence et ses formes cliniques.

20. B. Riou, P. Barriot, A. Rimailho & F.-J. Baud, "Treatment of Severe Chloroquine Poisoning", *New England Journal of Medicine*, 318, 1, 1988, p. 1-6 @.

21. J.W. Conn, "Part I. Painting Background. Part II. Primary Aldosteronism, a New Clinical Syndrome", *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 45, 1, 1955, p. 3-17. Repris dans *idem*, 116, 2, 1990, p. 253-267.

22. N. Postel-Vinay, *A Century of Arterial Hypertension : 1896-1996*, Chichester, John Wiley & Sons, 1997.

[3.2] Montrer de la façon la plus convaincante possible

Il reste exceptionnel qu'un rapport de cas assure à lui seul une conclusion irrécusable. Ordinairement, il renforce la plausibilité d'une hypothèse avec des arguments nouveaux en sa faveur, en attendant des études plus probantes. Mais pour la description et la prise en charge des problèmes rares, il est illusoire d'espérer obtenir un jour des données beaucoup plus concluantes que de simples rapports de cas, dont il faut savoir tirer le meilleur profit²³. Internet permet aujourd'hui une capitalisation virtuelle des observations publiées, facilement accessibles à travers les moteurs de recherche spécialisés comme PubMed ou généralistes comme Google. Désormais, n'importe quel clinicien confronté à un cas rare ou surprenant peut facilement s'inspirer d'expériences antérieures similaires rapportées par des confrères²⁴. Des méthodologistes ont même proposé de structurer ces recherches de cas par Internet de manière à en tirer l'information la plus utile possible²⁵.

[3.3] Valeur probante et EBM : la validité d'un résultat ne dépend pas seulement de critères méthodologiques

Depuis ses débuts, la médecine factuelle admet que les qualités méthodologiques d'une étude sont insuffisantes pour juger de la validité et de la pertinence de ses résultats. Les journaux comme l'*ACP Journal Club* ou *Evidence Based Medicine* sont considérés comme des outils fondamentaux pour la pratique de la médecine factuelle²⁶. Ils ont pour vocation de sélectionner les articles les plus valides publiés dans la littérature médicale et de faire une synthèse concise des méthodes et résultats des études retenues. De cette manière, ils permettent au praticien qui veut régler sa pratique sur les meilleures données disponibles de se confronter efficacement à la surabondance d'information. Mais chaque résumé d'étude est également accompagné d'un commentaire

23. C. Martyn, "Case Reports, Case Series and Systematic Reviews", *Quarterly Journal of Medicine*, 95, 4, 2002, p. 197-198 @.

24. D.J. Pierson, "Case reports in *Respiratory Care*", *Respiratory Care*, 49, 10, 2004, p. 1186-1194 @.

25. S. Corrao, R. D'Alia, S. Caputo, S. Arnone, G.B. Pardo & T. Jefferson, "A Systematic Approach to Medical Decision-Making of Uncommon Clinical Pictures : a Case of Ulcerative Skin Lesions by Palm Tree Thorn Injury and a One-Year Follow-Up", *Informatics for Health and Social Care*, 30, 3, 2005, p. 203-210 @.

26. R.B. Haynes, "Of Studies, Syntheses, Synopses, Summaries, and Systems : the '5S' Evolution of Information Services for Evidence-Based Health Care Decisions", *American College of Physicians Journal Club*, 145, 3, 2006, p. A8 @.

par un expert du domaine. Cette mise en perspective clinique, parfois subtile, est essentielle pour interpréter l'étude. Elle replace les résultats dans le contexte des connaissances déjà acquises sur le sujet et évalue leur impact sur la prise en charge des malades.

L'approche critique prônée par la médecine factuelle ne s'est donc jamais résumée à attribuer un niveau de preuve aux études en appliquant des critères méthodologiques prédéfinis. Aujourd'hui, la médecine factuelle se détache encore davantage de l'absolutisme méthodologique à travers une critique de la notion même d'échelle de niveau de preuve²⁷. Ces échelles servent à coter la fiabilité d'une étude en vérifiant qu'elle satisfait un certain nombre de critères méthodologiques prédéfinis. Ainsi, les résultats d'une étude destinée à évaluer un nouveau traitement seront jugés fiables seulement si :

- (1) le nouveau traitement a été comparé au traitement de référence ou à un placebo (étude contrôlée) ;
- (2) le traitement que reçoit chaque malade est tiré au sort entre le nouveau traitement et le traitement de référence (étude randomisée) ;
- (3) le malade n'est pas en mesure de savoir quel traitement il reçoit et son médecin non plus (étude en double aveugle). La simplicité de l'approche par niveau de preuve est séduisante mais la rigidité des échelles prédéfinies ne reflète pas la variété incontournable des approches méthodologiques, qui répond directement à la variété des problèmes cliniques rencontrés en pratique²⁸.

L'existence de rapports de cas probants, alors que ce type d'études est généralement placé en bas des échelles de niveau de preuve, illustre la nécessité de moduler l'appréciation d'une étude selon les spécificités cliniques du problème posé. Dans le contexte de la réflexion sur les niveaux de preuve, la médecine factuelle montre actuellement un regain d'intérêt pour ces cas probants. Certes, les observations montrant l'efficacité spectaculaire d'un nouveau traitement ont toujours été reconnues par la médecine factuelle, de même que celles qui signalent une complication indiscutablement liée à une intervention médicale et celles qui décrivent une nouvelle maladie ou un nouveau

27. P. Glasziou, J. Vandenbroucke & I. Chalmers, "Assessing the Quality of Research", *British Medical Journal*, 328, 7430, 2004, p. 9-41 @.

28. D. Atkins, D. Best, P.A. Briss, M. Eccles, Y. Falck-Ytter, S. Flottorp *et al.*, "Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations", *British Medical Journal*, 328, 7454, 2004, p. 1490 @.

syndrome bien identifié²⁹. Mais jusqu'en l'an 2000, ces observations probantes n'étaient mentionnées que pour souligner leur caractère marginal. Les auteurs de la deuxième édition du manuel de référence pour la médecine factuelle sont les premiers à avoir placé en haut d'une échelle de niveaux de preuve les cas de survie avec un nouveau traitement administré dans une maladie auparavant mortelle, comme l'insuline dans l'acidocétose diabétique³⁰.

Des auteurs ont récemment cherché à spécifier de manière formelle les rapports de cas probants dans le domaine thérapeutique, en utilisant la notion de rapport signal/bruit. Le signal est constitué par les évolutions favorables avec le nouveau traitement, le bruit par les évolutions favorables en son absence. L'observation est probante si le signal est intense (effet spectaculaire : le traitement par insuline sauve les patients en acidocétose diabétique) dans un contexte où le bruit de fond est limité (évolution spontanée défavorable : les malades ne survivaient pas avant le traitement par insuline)³¹. D'autres auteurs se sont intéressés aux cas probants en pharmacovigilance et énumèrent quatre situations, reprises dans l'**encadré 2** (ci-après), dans lesquelles un rapport de cas isolé suffit à attribuer indiscutablement un effet indésirable à un médicament³². Menée à terme, la réflexion sur les cas probants devrait fournir des éléments utiles pour moduler l'évaluation des niveaux de preuve en prenant en compte les particularités cliniques des phénomènes étudiés.

4] Valeur didactique

[4.1] Transmettre des connaissances

Les rapports de cas peuvent participer à la diffusion et à l'adoption des bonnes pratiques définies par la recherche clinique, en les présentant de manière facile à comprendre et à mémoriser³³. L'histoire d'un malade dont l'anévrisme

29. R.B. Haynes, "Loose Connections Between Peer-Reviewed Clinical Journals and Clinical Practice", art. cit. @

30. D.L. Sackett, S.E. Straus, W.S. Richardson, W. Rosenberg, R.B. Haynes, *Evidence-Based Medicine : How To Practice and Teach EBM*, New-York, Churchill Livingstone, 1997.

31. P. Glasziou, I. Chalmers, M. Rawlins & P. McCulloch, "When are Randomised Trials Unnecessary ? Picking Signal from Noise", *British Medical Journal*, 334, 7589, 2007, p. 349-351 @.

32. J.K. Aronson & M. Hauben, "Anecdotes that Provide Definitive Evidence", *British Medical Journal*, 333, 7581, 2006, p. 1267-1269 @.

33. D. Burch, "Anecdotally Speaking", *The Lancet*, 362, 9388, 2003, p. 1004.

Encadré 2. Rapport de cas isolés suffisant pour imputer un effet indésirable à un médicament

- ① L'effet secondaire résulte de dépôts du médicament (par exemple la formation de calculs rénaux provoquant des coliques néphrétiques).
- ② L'effet secondaire se produit au site d'administration du médicament (par exemple la toxicité des chimiothérapies lorsqu'elles diffusent en dehors de la veine au point de perfusion).
- ③ L'effet secondaire est une réaction physicochimique ou allergique reproduite par des tests spécifiques de réexposition (par exemple les allergies liées à certains antibiotiques).
- ④ L'effet secondaire est une infection causée par un microbe vivant pourtant atténué à des fins thérapeutiques (par exemple les infections à BCG – bacille de Calmette et Guérin – lors de son utilisation vaccinale).

de l'aorte abdominale a été révélé par la palpation d'une masse battante n'est pas publiée pour son originalité³⁴. Elle rappelle la présentation typique d'une maladie tellement fréquente que sa recherche systématique est aujourd'hui recommandée chez tous les anciens fumeurs de plus de 65 ans. Présenter une observation caractéristique permet aux auteurs de faire passer efficacement ce message de dépistage, bien étayé par de grandes études.

[4.2] Enseigner le raisonnement médical

D'autres rapports de cas fournissent l'occasion d'aborder le raisonnement médical et ses difficultés, voire ses erreurs. Le récit d'une méprise diagnostique remet ainsi en question l'application systématique du principe de parcimonie d'Occam selon lequel il faut favoriser l'hypothèse qui rend compte de toutes les anomalies dans la présentation du malade³⁵. Une hernie discale, découverte chez un homme jeune à l'occasion d'une paralysie aiguë des membres inférieurs, a été supposée responsable des troubles neurologiques par compression des racines nerveuses au niveau de la colonne vertébrale. Le diagnostic n'a été redressé qu'après l'absence de bénéfice pour le patient du traitement chirurgical de la hernie. Il s'agissait en fait d'une polyradiculonévrite typique, de mécanisme immunologique, dont la prise en charge a été retardée par une image inhabituelle chez un malade de cet âge, que les cliniciens ont

34. B. Trachtenberg, R. Bush & V. Ramanathan, "Abdominal Aortic Aneurysm Presenting as an Epigastric Mass", *The Lancet*, 368, 9547, 2006, p. 1622 @.

35. M.I. Neira, J. Sanchez, I. Moreno, A. Chiaraviglio, A. Rayo, J. Gutierrez *et al.*, "Occam Can Be Wrong : a Young Man with Lumbar Pain and Acute Weakness of the Legs", *The Lancet*, 367, 9509, 2006, p. 540 @.

voulu rattacher de force au problème clinique. D'une manière générale, les récits d'erreurs médicales sont très efficaces pour faire passer des messages cliniques. Ils rappellent au lecteur sa faillibilité et le motivent à ne pas être pris en défaut dans les mêmes circonstances. Dans cette mesure, François Dagognet a raison de suggérer que les erreurs médicales les plus fréquentes soient enseignées dans les facultés³⁶.

[4.3] Valeur pédagogique et EBM: le transfert des résultats de la recherche clinique

La médecine factuelle est le fruit de la réflexion des enseignants du département d'épidémiologie clinique à l'université de McMaster au Canada. Leur souci originel était de rendre les étudiants autonomes sur le plan de la recherche d'information médicale plutôt que de leur enseigner des attitudes cliniques vouées à être dépassées après quelques années. En partant toujours d'un cas clinique concret, les étudiants apprenaient à identifier et à satisfaire leur besoin d'informations pour résoudre le problème posé. Les épidémiologistes cliniques de McMaster ont adapté leur méthode pour la diffuser aux médecins en activité, qui ont des besoins similaires dans leur pratique quotidienne. Le fruit de leur réflexion a été diffusé d'abord dans la série d'articles *How to Read Clinical Journals* en 1981 puis dans l'ouvrage *Clinical Epidemiology* en 1985³⁷.

Aujourd'hui encore, la médecine factuelle peut être vue comme une réaction contre le mauvais transfert des résultats de la recherche clinique au soin des malades. Une étude portant sur un large éventail de maladies aux États-Unis entre 1998 et 2000 a montré que tout juste 50 % des pratiques étaient conformes aux standards de soin admis à cette époque³⁸. Cet écart entre les connaissances acquises par la recherche et les pratiques effectives est régulièrement observé. Plusieurs goulets d'étranglement ralentissent le transfert

36. F. Dagognet, « Erreur », in D. Lecourt (dir.), *Dictionnaire de la pensée médicale*, Paris, PUF, 2004, p. 439-441.

37. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics McMaster University Health Science Center, "How to Read Clinical Journals : I. Why to Read Them and How to Start Reading Them Critically", *Canadian Medical Association Journal*, 124, 1981, p. 555-558 @ ; D.L. Sackett, R.B. Haynes, G.H. Guyatt & P. Tugwell, *Clinical Epidemiology, a Basic Science for Clinical Medicine*, Boston, Little, Brown & Co Inc, 1985 (2^e éd., 1991).

38. E.A. McGlynn, S.M. Asch, J. Adams, J. Keeseey, J. Hicks, A. DeCristofaro, E.A. Kerr, "The Quality of Health Care Delivered to Adults in the United States", *New England Journal of Medicine*, 348, 26, 2003, p. 2635-2645 @.

des résultats de la recherche en pratique courante : les médecins doivent être conscients de leurs défauts de connaissance, l'information doit être facile à obtenir, sa validité et son intérêt pratique doivent être acceptés, elle doit être présentée de façon à être directement applicable, etc³⁹.

Les guides de bonne pratique sont souvent présentés comme les meilleurs outils disponibles pour faciliter l'application concrète des résultats de la recherche clinique. Cependant, synthétiser les données de la recherche clinique sous la forme de recommandations n'est pas suffisant pour assurer leur mise en œuvre. Les raisons alléguées sont diverses : méconnaissance des guides de bonne pratique, absence de conviction sur leur contenu, poids des habitudes (inertie clinique), difficultés de mise en œuvre dans les circonstances de la pratique réelle⁴⁰. C'est pourquoi les grilles d'évaluation des guides de bonne pratique comportent maintenant des entrées relatives aux moyens pour faciliter l'application des recommandations : résumés en quelques pages, algorithmes décisionnels, outils informatisés d'aide à la décision, etc.⁴¹ Force est de constater que les guides de bonne pratique sont des collections parfois arides de recommandations idéalisées et présentées hors contexte, difficiles à appliquer sur le terrain. Or, les rapports de cas replacent les résultats de la recherche clinique dans leurs conditions concrètes d'utilisation, sans en occulter les limites. Ces vertus didactiques en font des instruments efficaces pour promouvoir le transfert des résultats de la recherche clinique en pratique courante.

Bien entendu, les rapports de cas, comme les cas vécus, sont susceptibles d'exercer une influence qui dépasse la validité réelle de leur contenu⁴². Leur

39. P. Glasziou & B. Haynes, "The Paths from Research to Improved Health Outcomes", *American College of Physicians Journal Club*, 142, 2, 2005, p. A8-A10 @.

40. R.S. Hayward, G.H. Guyatt, K.A. Moore, K.A. McKibbin & A.O. Carter, "Canadian Physicians' Attitudes about and Preferences Regarding Clinical Practice Guidelines", *Canadian Medical Association Journal*, 156, 12, 1997, p. 1715-1723 @ ; M.D. Cabana, C.S. Rand, N.R. Powe, A.W. Wu, M.H. Wilson, P.A. Abboud *et al.*, "Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines ? A Framework for Improvement", *Journal of the American Medical Association*, 282, 15, 1999, p. 1458-1465 @ ; R. Sood , A. Sood, A.K. Ghosh, "Non-Evidence-Based Variables Affecting Physicians' Test-Ordering Tendencies : a Systematic Review", *Netherlands Journal of Medicine*, 65, 5, 2007, p. 167-177 @.

41. AGREE collaboration. Appraisal of Guidelines Research and Evaluation @ ; The Conference On Guideline Standardization. COGS statement @.

42. M.W. Enkin & A.R. Jadad, "Using Anecdotal Information in Evidence-Based Health Care", *Annals of Oncology*, 9, 1998, p. 963-966 @.

utilisation à visée pédagogique nécessite donc rigueur et discernement pour ne pas encourager des pratiques discutables sur la foi d'histoires frappantes mais non représentatives ou mal interprétées⁴³. Pour éviter ce risque, le *British Medical Journal* publie désormais des rapports de cas factuels (*evidence-based case reports*)⁴⁴. Un médecin s'est ainsi demandé comment il devait réagir à la découverte fortuite de traces de sang dans son urine⁴⁵. Il raconte avoir commencé par définir clairement le problème auquel il était confronté : la présence asymptomatique et isolée de traces de sang dans les urines d'un homme d'âge moyen sans antécédent particulier. Il a ensuite élaboré une stratégie de recherche bibliographique pour trouver les études documentant le devenir des patients souffrant du même problème. Au terme d'une évaluation critique de la littérature, il a constaté que le devenir de ces patients est identique à celui des patients en tous points comparables mais sans traces de sang dans les urines. En particulier, ils ne sont pas plus à risque d'avoir ou de développer un cancer des voies urinaires. Selon ces résultats, la présence isolée et asymptomatique de sang dans les urines est dépourvue de signification péjorative. L'auteur a donc décidé de ne pas se soumettre à des examens supplémentaires. L'intérêt des rapports de cas factuels est double : ils donnent la solution d'un problème clinique fréquent et ils illustrent l'application de la démarche factuelle en pratique médicale courante. Ils renouent ainsi avec les principes pédagogiques originels des épidémiologistes cliniques de McMaster.

5] Valeur idiographique

La distinction entre sciences nomothétiques et sciences idiographiques a été proposée par Wilhelm Windelband en 1894⁴⁶. Les sciences nomothétiques, comme la physique, cherchent à découvrir les lois générales qui régissent des phénomènes susceptibles de se reproduire. Les sciences idiographiques, comme l'histoire, cherchent à rendre intelligibles des phénomènes non récurrents en

43. T.B. Newman, "The Power of Stories over Statistics", *British Medical Journal*, 327, 7429, 2003, p. 1424-1427 @.

44. F. Godlee, "Applying Research Evidence to Individual Patients", *British Medical Journal*, 316, 1998, p. 1621-1622 @.

45. C. Del Mar, "Asymptomatic Haematuria... in the Doctor", *British Medical Journal*, 320, 2000, p. 165-166 @.

46. W. Windelband, "Geschichte und Naturwissenschaft", *Straßburger Rektoratsrede 1894* @. Wilhelm Windelband, « *Qu'est-ce que la philosophie ?* » et autres textes, traduit par E. Dufour, Paris, Vrin, 2002.

s'appuyant sur leur description détaillée et singularisante. La médecine clinique comporte à la fois des aspects nomothétiques et idiographiques⁴⁷. Elle suit une démarche nomothétique lorsqu'elle applique les règles de bonne pratique établies par la recherche clinique. Elle suit une démarche idiographique lorsqu'elle individualise les décisions médicales en fonction des valeurs et préférences du patient, de ses caractéristiques biomédicales, des spécificités de son problème et du contexte de soins.

[5.1] *Rappeler la singularité des cas individuels*

Certains rapports de cas rendent justement compte du fait que le praticien n'est pas confronté à des catégories abstraites de malades mais à des individus dont la prise en charge doit être personnalisée⁴⁸. Les particularités du patient et du problème qu'il pose sont souvent trop variables et trop complexes pour être régies par des lois immuables⁴⁹. La faculté de moduler les règles de bonne pratique en fonction de ces particularités se développe essentiellement avec l'expérience clinique⁵⁰. Chaque fois qu'un rapport de cas expose la complexité des décisions médicales en conditions réelles et y répond de façon raisonnée, il contribue, comme l'expérience personnelle du médecin qui en prend connaissance, à la maîtrise de ce versant idiographique de l'activité clinique⁵¹. La description de formes frontières ou mixtes d'une maladie polymorphe, comme l'aspergillose pulmonaire par exemple, prépare le lecteur à faire face à une réalité qui ne se plie pas toujours aux descriptions académiques⁵².

47. J.C. Wyatt, "Management of Explicit and Tacit Knowledge", *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94, 1, 2001, p. 6-9 @.

48. M.W. Enkin & A.R. Jadad, "Using Anecdotal Information in Evidence-Based Health Care", art. cit. @ ; G.P. Browman, "Essence of Evidence-Based Medicine : A Case Report", *Journal of Clinical Oncology*, 17, 7, 1999, p. 1969-1973 @.

49. Anonyme, "Patient n plus 1", *Canadian Medical Association Journal*, 172, 12, 2005, p. 1525-1527 @.

50. R.B. Haynes, P.J. Devereaux & G.H. Guyatt, "Clinical Expertise in the Era of Evidence-Based Medicine and Patient Choice", *Evidence Based Medicine*, 7, 2, 2002, p. 36-38 @ ; G. Norman, "Building on Experience – the Development of Clinical Reasoning", *New England Journal of Medicine*, 355, 21, 2006, p. 2251-2252 @.

51. G.P. Browman, "Essence of Evidence-Based Medicine : A Case Report", art. cit. @ ; K.M. Hunter, "A Science of Individuals : Medicine and Casuistry", *The Journal of Medicine and Philosophy*, 14, 2, 1989, p. 193-212 @.

52. M. Marcq, P. Germaud, L. Cellerin, C. Sagan & E. Chailleux, « Aspergilloses respiratoires complexes : difficultés diagnostiques et thérapeutiques », *Revue des maladies respiratoires*, 21, 6, 2004, p. 1162-1166 @.

[5.2] Élaborer des connaissances non quantitatives

L'exercice clinique réclame des compétences et des connaissances qui ne relèvent pas d'études statistiques, notamment celles relatives à la relation médecin-malade. À côté d'autres méthodes qualitatives, les rapports de cas ont un rôle à jouer dans la formation et l'apprentissage de ces connaissances idiographiques. Ils sont par exemple irremplaçables pour faire partager au soignant le point de vue du patient⁵³. Après la lecture d'une observation décrivant le vécu d'un malade, le médecin est mieux préparé pour accompagner ses patients dont l'histoire est proche et prendre les décisions les plus satisfaisantes pour eux. D'autres rapports de cas montrent comment les choix du patient peuvent influencer sa prise en charge. À l'extrême, le patient peut aller jusqu'à refuser ce que les soignants considèrent comme la seule solution pour lui sauver la vie. Ainsi, le cas d'une malade refusant l'assistance ventilatoire pour une décompensation respiratoire grave permet de réfléchir concrètement à ce type de situations difficiles et d'en tirer des enseignements susceptibles de se révéler utiles ultérieurement⁵⁴.

[5.3] Valeur idiographique et EBM : expérience clinique et individualisation des pratiques

La définition de la médecine factuelle proposée en introduction annonce une prise en charge personnalisée de chaque patient. Pourtant, les propositions de la médecine factuelle pour individualiser les prises en charge sont longtemps restées à un niveau très général et théorique⁵⁵. D'abord, il était suggéré d'estimer au plus juste les risques et bénéfices médicaux de chaque intervention pour un patient donné, selon ses caractéristiques, grâce à des résultats d'analyse en sous-groupe et d'ajustements mathématiques. Ces risques et bénéfices devaient ensuite être pondérés selon les préférences du patient. Sans mentionner leurs limites méthodologiques, ces techniques sont difficiles à appliquer en temps réel et à toutes les situations. Par exemple, comment intégrer le refus du patient, en particulier s'il est motivé par des

53. F. Davidoff, "On Being a Patient", *Annals of Internal Medicine*, 124, 2, 1996, p. 269-270.

54. K.A. Bramstedt & A.C. Arroliga, "On the Dilemma of Enigmatic Refusal of Life-Saving Therapy", *Chest*, 126, 2, 2004, p. 630-633 @.

55. F. McAlister, S. Straus, G. Guyatt & R. Haynes, "Integrating Research Evidence with the Care of the Individual Patient", *Journal of the American Medical Association*, 283, 21, 2000, p. 2829-2836.

raisons d'apparence triviale ou irrationnelle ? Quelles que soient leurs raisons, ces refus doivent être pris en compte et aucun calcul mathématique n'aidera le clinicien à ce niveau. Il s'agit alors en effet de comprendre le patient qui a la maladie (versant idiographique), plus que la maladie qu'a le patient (versant nomothétique)⁵⁶.

La médecine factuelle reconnaît désormais la position centrale de l'expérience et du jugement clinique pour adapter en temps réel les décisions médicales à des circonstances particulières⁵⁷. Or, les rapports de cas peuvent enrichir l'expérience du lecteur, car ils se donnent à lui, comme son expérience personnelle, à travers des histoires singulières. Mieux, ils lui fournissent l'occasion et les moyens de réfléchir à ces histoires, quand les contraintes quotidiennes empêchent souvent de le faire avec les cas vécus. À ce titre, les rapports de cas constituent un moyen idéal pour affiner le jugement du clinicien. En assimilant ces histoires vécues ou rapportées, il devient capable de prendre des décisions raisonnables même lorsqu'elles doivent aller au-delà, et parfois à l'encontre, des résultats de la recherche clinique.

6] Valeur narrative

Le dernier type de valeur que l'on attribue aux rapports de cas est d'ordre narratif. Quelques rapports de cas sont dépourvus d'enseignement et ne font rien d'autre que raconter une histoire insolite pour distraire le lecteur. Le cas d'une patiente boulimique dont la brosse à dents reste bloquée dans l'œsophage après qu'elle l'a avalée ne comporte aucune information réutilisable et vaut surtout pour la radiographie spectaculaire qui l'accompagne⁵⁸.

Les observations purement anecdotiques de ce type sont rarement publiées. Cependant, même lorsqu'un rapport de cas délivre un message clinique, il le place nécessairement dans un contexte narratif. Cela lui donne la possibilité de s'ajouter, dans une certaine mesure, à l'expérience personnelle du lecteur. Cette propriété participe de façon essentielle, nous l'avons vu, à la puissance didactique des rapports de cas. C'est aussi le caractère narratif des rapports

56. J. McCormick, "Death of the Personal Doctor", *The Lancet*, 348, 1996, p. 667-668 @.

57. R.B. Haynes, P.J. Devereaux & G.H. Guyatt, "Clinical Expertise in the Era of Evidence-Based Medicine and Patient Choice", art. cit. @

58. J. Faust & O. Schreiner, "A Swallowed Toothbrush", *The Lancet*, 357, 9261, 2001, p. 1012 @.

de cas qui leur permet d'avoir un contenu idiographique. Les détails d'une situation clinique complexe ne peuvent être intégrés qu'au sein d'un récit. En résumé, la dimension narrative des rapports de cas aide le clinicien à gagner la maîtrise des résultats de la recherche clinique, c'est-à-dire les connaître et les appliquer (valeur didactique) sans se laisser dominer par les chiffres (valeur idiographique).

En contrepoint de l'approche factuelle, la communauté médicale montre un intérêt marqué pour une approche narrative de la pratique clinique (*narrative based medicine*)⁵⁹. Suivant cette conception, une image complète du problème posé par un patient n'est possible qu'en intégrant trois histoires grâce au jugement clinique⁶⁰. La première est celle que le patient raconte, la deuxième celle que le médecin reconstruit avec les données de l'examen clinique et la dernière celle qu'il infère à partir des résultats des examens complémentaires. La qualité et la cohérence de l'image résultante dépendent des compétences narratives et interprétatives du clinicien, d'un savoir-faire qui se développe et s'affine par la confrontation raisonnée aux histoires vécues ou rapportées.

Les principaux chefs de file actuels de la médecine factuelle n'ont de cesse de répéter que « les connaissances personnelles, la compassion, la finesse d'esprit, l'expérience et d'autres contributions importantes du clinicien sont nécessaires pour que la démarche factuelle ne soit pas délétère⁶¹ ». En vue d'une prise en charge à la fois rationnelle et individualisée, la complémentarité entre médecine factuelle et approche narrative est évidente. À ce titre, les rapports de cas apparaissent comme un point privilégié de convergence et de conciliation. Cependant, selon les messages qu'ils communiquent, les rapports de cas gagneront à adopter une présentation plutôt factuelle ou plutôt narrative. Un rapport de cas dont la valeur est heuristique ou probante doit s'efforcer de présenter les données selon les canons classiques de l'objectivité scientifique, repris par la médecine factuelle. Au contraire, un message didactique ou

59. R. Charon, "Narrative and Medicine", *New England Journal of Medicine*, 350, 9, 2004, p. 862-864 @ ; J.F. Steiner, "The Use of Stories in Clinical Research and Health Policy", *Journal of the American Medical Association*, 294, 22, 2005, p. 2901-2904 @.

60. T. Greenhalgh, "Narrative Based Medicine : Narrative Based Medicine in an Evidence Based World", *British Medical Journal*, 318, 7179, 1999, p. 323-325 @.

61. S. Straus, B. Haynes, P. Glasziou, K. Dickersin, G. Guyatt, "Misunderstandings, Misperceptions, and Mistakes", *American College of Physicians Journal Club*, 146, 2, 2007, p. A11 @.

idiographique sera transmis avec plus d'efficacité si les événements cliniques sont replacés dans leur histoire singulière, conformément aux principes de l'approche narrative⁶².

7] Conclusion

Les rapports de cas conservent une légitimité indiscutable au sein de la littérature médicale. Ils effectuent un retour en force dans les journaux qui les avaient bannis, en raison de leur faible valeur probante, lors de l'avènement de la médecine factuelle. Outre leur valeur heuristique qui n'a jamais été discutée, les rapports de cas sont réhabilités à plusieurs titres (**encadré 3**).

Encadré 3. Valeurs des rapports de cas
Rapports de cas factuels
Valeur heuristique : indiquer des pistes de recherche Valeur probante : étayer une conclusion
Rapports de cas narratifs
Valeur didactique : diffuser des connaissances médicales Valeur idiographique : enrichir l'expérience clinique du lecteur Valeur narrative : raconter une anecdote

Tout d'abord, ils ont une forte valeur probante dans certaines circonstances. Cette valeur probante est parfois absolue, s'ils suffisent à établir une connaissance de façon indiscutable. Le plus souvent elle est relative : dans les situations où des études plus rigoureuses ne sont pas envisageables, il faut savoir tirer le meilleur profit possible de résultats limités. Ces rapports de cas probants montrent les insuffisances d'une hiérarchisation rigide des résultats de la recherche clinique, fondée uniquement sur des critères méthodologiques.

La dimension narrative des rapports de cas participe de façon essentielle à leur valeur pédagogique. Ce potentiel didactique est aujourd'hui largement mis à contribution au sein de la médecine factuelle, réponse parmi d'autres au constat d'échec des guides de bonne pratique pour promouvoir l'application des résultats de la recherche clinique.

Enfin, les rapports de cas sont incontournables pour aborder le versant idiographique de la médecine clinique, en communiquant une expérience concrète

62. A.M. Bayoumi & P.A. Kopplin, "The Storied Case Report", *Canadian Medical Association Journal*, 171, 6, 2004, p. 569-570 @.

enrichissante pour la pratique quotidienne, impossible à partager autrement. Dans ce contexte, ils préparent le médecin à individualiser raisonnablement la prise en charge de chaque malade, au-delà ou même parfois à l'encontre des résultats de la recherche clinique, en tenant compte des particularités de chaque situation.

Du point de vue de la médecine factuelle, les rapports de cas présentent donc une richesse insuffisamment exploitée. Les rapports de cas narratifs, en particulier, mériteraient d'être l'objet d'une réflexion active, car ils peuvent certainement aider à pratiquer une médecine à la fois plus factuelle (valeur didactique) et plus individualisée (valeur idiographique)⁶³.

63. Remerciements. Pour leurs nombreuses remarques et suggestions, toute ma gratitude va aux Professeurs Loïc Capron, Gilles Gâteau, Joël Ménard et Jean Mosconi, aux Docteurs Laurent Bonnardot, Isabelle Colombet, Christel Daniel-Le Bozec, Pierre Durieux, Hervé Mentec, Brigitte Ranque et Renaud Snanoudj, et enfin à Julie Nies.

chapitre 13 Christian Brun-Buisson

Plaidoyer pour l'EBM. Ou comment nier les évidences¹

*Good clinical medicine will always blend the art
of uncertainty with the science of probability².*

A lors que nous sommes entrés dans l'ère de l'information, il paraît anachronique de se poser la question de l'intérêt de l'« *evidence-based medicine* » (EBM). Que cache en effet ce mot, fruit du génie de la langue anglo-saxonne pour les raccourcis de mots composés et quasi intraduisibles en français (la « médecine factuelle » ou « basée sur les faits prouvés »), sinon la meilleure utilisation de l'information médicale ?

Il exprime une démarche, une approche des problèmes médicaux dans leur variété. Tout d'abord instrument d'enseignement, l'EBM a envahi les champs de la médecine pour être utilisée aussi bien pour les questions liées à la prise en charge individuelle des malades que pour les questions de politique de santé. L'EBM cherche, pour l'essentiel, à appliquer de manière rigoureuse et explicite les méthodes de l'épidémiologie et de la statistique aux données issues de l'observation et de l'expérimentation humaine. Il s'agit de quantifier et de fournir des estimations aussi précises que possible de l'effet d'une intervention (diagnostique, thérapeutique, préventive, etc.). *In fine*, les résultats obtenus doivent être appliqués à la prise en charge des malades. C'est là la source principale des critiques qui lui sont portées : peut-on vraiment utiliser

-
1. Article originellement paru dans D. Dreyfuss, F. Lemaire, H.-D. Outin & S. Rameix (dir.), *Recommandations, références médicales, accréditation : les enjeux éthiques*, Paris, Flammarion, 2000. Reproduit avec l'aimable autorisation des éditions Flammarion.
 2. C.D. Naylor, "Grey Zones of Clinical Practice : Some Limits to Evidence-Based Medicine", *The Lancet*, 345, 1995, p. 840-842 @ (la citation est tirée de la p. 841).

des outils épidémiologiques et statistiques pour traiter les malades individuellement ? Peut-on traiter les malades comme des « malades statistiques » ?

Qu'est-ce que l'EBM ? Quels sont ses champs d'application possibles ? Que peut-on en attendre et que ne doit-on pas en attendre ? Quels sont les problèmes d'ordre éthique posés par ses applications à la prise en charge des malades ? On tentera de répondre à ces questions dans ce court exposé, forcément de manière lapidaire, en se focalisant sur les problèmes posés par l'application de l'EBM à l'élaboration et l'utilisation de recommandations de pratique clinique. Une remarque liminaire importante : il faut bien distinguer l'EBM de ses applications pratiques.

1] Les bases de l'EBM

À l'origine outil d'enseignement, l'EBM est avant tout une méthode d'analyse et de synthèse de la littérature scientifique³. Bien que ses origines soient beaucoup plus anciennes (on peut évoquer la médecine expérimentale de Claude Bernard), le concept et sa traduction pratique ont été popularisés par le groupe de l'université McMaster de Hamilton (Ontario, Canada), dont la préoccupation initiale était de promouvoir un enseignement rénové, basé sur l'auto-enseignement actif des étudiants, sous forme de « résolution de problèmes cliniques » (*clinical problem-solving*). Face à un problème clinique posé par le cas d'un malade, l'étudiant devait reformuler la question posée de façon aussi précise que possible, rechercher dans la littérature scientifique les données correspondantes, et en particulier les données cliniques pertinentes, en apprécier la qualité, en faire la synthèse et décrire les alternatives proposées, leurs avantages et leurs inconvénients, pour enfin proposer la solution la plus appropriée pour le cas considéré.

Les principes de la démarche de l'EBM sont déjà inscrits dans cette méthode d'enseignement. Ils se retrouvent adaptés, raffinés, dans l'ensemble des champs d'application pratiques plus récents de la méthode⁴. Certains diront

3. The Evidence-Based Medicine Working Group (président : Gordon Guyatt), "Evidence-Based Medicine : A New Approach to Teaching the Practice of Medicine", *Journal of the American Medical Association*, 268, 1992, p. 2420-2425 @.

4. A.E. Oxman, D.J. Cook & G.H. Guyatt, for the Evidence-Based Medicine Working Group, "Users' Guides to the Medical Literature, VI. How to Use an Overview", *Journal of the American Medical Association*, 272, 1994, p. 1367-1371 @ ; G.H. Guyatt, D.L. Sackett, J.C. Sinclair *et al.*, "Users' Guides to the Medical Literature, IX. A Method for Grading Health-Care Recommendations", *Journal of the American Medical Association*, 274, 1995, p. 1800-1804 @.

qu'à première vue cette méthode ne diffère pas sensiblement de ce que nous ont appris nos maîtres : identifier le problème posé (reconnaître le besoin du malade, faire un « bon diagnostic »), avoir une bonne connaissance de « l'état de l'art », et savoir l'appliquer avec discernement au malade considéré en tenant compte de ses caractéristiques cliniques apparentes (et, si possible, moins apparentes). N'est-ce pas là le fondement de « l'art médical » tel qu'il nous est enseigné depuis toujours ? La différence est plus subtile. Elle n'apparaît que lorsqu'on examine de plus près la méthode utilisée par l'EBM pour résoudre ces questions. La méthode « traditionnelle » est basée sur le compagnonnage, la transmission du savoir par les maîtres, la transmission d'un savoir-être et d'un savoir-faire par un ou plusieurs modèles auxquels l'apprenti médecin cherchera à s'identifier. Elle est soumise aux biais d'interprétation de ce savoir, à son étendue, à son prisme propre. L'EBM, en revanche, implique une recherche systématique des informations à leur source, celle des données publiées (d'expérimentation et de physiopathologie, d'observations cliniques effectuées chez des cohortes de malades ou entre des cas de malades et de témoins non malades, et surtout des essais cliniques réalisés chez l'homme), pour estimer l'effet d'une intervention – qu'il s'agisse d'un test diagnostique, d'une intervention préventive, thérapeutique, d'une stratégie de prise en charge, d'une structure ou d'une organisation des soins.

Quatre éléments sont fondamentaux dans cette approche :

- 1) la prééminence donnée aux critères de jugement clinique pertinents pour la santé et le devenir des malades (*the patient-oriented approach*) : la mortalité, les années de vie sauvées et/ou leur qualité, les accidents morbides affectant directement le bien-être des malades, tant pour juger des bénéfices que des inconvénients d'une intervention, au détriment des marqueurs indirects (physiologiques, biologiques, etc.) de ces effets ;
- 2) l'utilisation d'une méthodologie rigoureuse, explicite et reproductible dans cette démarche d'analyse ;
- 3) l'analyse quantitative des effets retenus ;
- 4) l'appréciation de l'applicabilité des informations générées et des options ainsi retenues aux malades considérés, et l'appréciation des choix et des propositions d'intervention résultant d'une intégration de ces données aux autres éléments de décision pertinents pour le malade (ses caractéristiques et facteurs de risque propres, ses « préférences » ou valeurs).

Les bases méthodologiques du processus d'élaboration de recommandations de pratiques cliniques, en accord avec les principes de l'EBM, comportent donc :

- une *question* pertinente, importante pour la santé des malades (et/ou des non-malades...), *formulée de façon aussi claire et précise* que possible ;
- une définition précise des *critères de jugement* adoptés, privilégiant les enjeux pertinents pour le(s) malade(s), selon un *point de vue explicite* ;
- une *recherche* aussi exhaustive que possible des données pertinentes de la littérature scientifique, incluant éventuellement les données de la littérature « grise » (non publiée dans les média scientifiques usuels) ;
- une appréciation de la *qualité* de ces données, de leur crédibilité et de leur concordance (degré d'homogénéité) selon des critères explicites ;
- la *synthèse* de ces données selon une méthodologie explicite et reproductible permettant, chaque fois que c'est possible, une appréciation *quantitative* de l'importance des effets associés à une intervention ;
- la *comparaison des différentes options* possibles selon ces critères explicites ;
- la formulation de *recommandations* aussi claires que possible, mentionnant le *degré de certitude* qui leur est associé et leur *champ d'applicabilité*⁵.

On voit que cette approche diffère sensiblement de l'approche traditionnelle qui, elle, est proche de ce que nous connaissons sous la forme de « conférences d'experts », où les opinions des experts sont confrontées et chacun peut exprimer son point de vue avec ses propres biais de jugement et où l'emporte le plus convaincant (lui-même assujéti à des motivations multiples et variées, et quelles que soient les raisons possibles de sa force de persuasion). Laquelle des deux approches est préférable ? On peut parier sans grand risque que la méthode EBM offre le plus de garanties de crédibilité et de sérieux !

Chacune des étapes comporte des difficultés et des pièges, qui sont apparus au fur et à mesure de leur application ; l'élaboration de recommandations est ainsi devenue une entreprise difficile, longue et coûteuse. Ce n'est cependant qu'à ce prix que leur crédibilité et leur applicabilité peuvent être assurées⁶.

5. R.S.A. Hayward, M.C. Wilson, S.R. Tunis, E.B. Bass, G.H. Guyatt, for the Evidence-Based Medicine Working Group, "Users' Guides to the Medical Literature, VIII. How to Use Clinical Practice Guidelines, A. Are the Recommendations Valid ?", *Journal of the American Medical Association*, 274, 1995, p. 570-574 @.

6. T.M. Shaneyfelt, M.F. Mayo-Smith & J. Rothwangl, "Are Guidelines Following Guidelines ? The Methodological Quality of Clinical Practice Guidelines in the Peer-Reviewed Medical Literature", *Journal of the American Association*, 281, 1999, p. 1900-1905 @.

2] Les applications de l'EBM et les enjeux éthiques associés

Deux raisons principales ont conduit au développement de l'EBM :

- Le progrès de la recherche médicale et ses retombées, naturellement associés à la prolifération de la littérature médicale, faisant qu'il est impossible à un médecin de se tenir informé de l'évolution des connaissances et de l'état de l'art. En témoignent le fait que des traitements dont l'efficacité est établie ne sont reconnus comme tels que plusieurs années plus tard, y compris dans des revues générales traditionnelles publiées par des experts⁷.

- La recherche d'une meilleure qualité, avec la constatation d'écart importants de pratiques cliniques pour des problèmes cliniques similaires, alors que les caractéristiques des populations malades ne diffèrent pas, conduisant à s'interroger sur les raisons de ces écarts et laissant supposer une application aléatoire de l'état de l'art.

Ces deux raisons montrent le besoin d'une dissémination des meilleures données actuelles de la science médicale sous une forme rapidement utilisable par les médecins dans leur pratique. Elles sont à l'origine du développement des recommandations de pratique clinique (RPC), domaine d'application principal – et plus controversé que la méthode elle-même – de l'EBM. Les critiques portent essentiellement sur la possibilité d'appliquer des données agrégées à un malade pris individuellement et sur le fait que les recommandations privilégient en fait souvent une approche économique au détriment d'une approche centrée sur le malade. Notons à nouveau que ce dernier aspect est lié à des applications de l'EBM et non à la méthode elle-même.

[2.1] Est-il possible d'appliquer cette méthode aux problèmes cliniques quotidiens ?

Une limite évidente de la méthode tient à ce qu'elle dépend de l'existence d'une littérature scientifique pertinente. Les détracteurs de l'EBM émettent ainsi immédiatement deux critiques : le champ d'application de la méthode apparaît d'emblée très restreint faute de données et de littérature suffisantes ; la pratique médicale s'avérerait ainsi incapable de s'appuyer sur l'EBM ; si seules les questions jugées « les plus importantes » par les acteurs de soins (parce qu'ayant fait l'objet d'études) sont analysables par l'EBM, les questions

7. E.M. Antman, J. Lau, B. Kupelnick, F. Mosteller & T.C. Chalmers, "A Comparison of Results of Meta-Analyses of Randomized Control Trials and Recommendations of Clinical Experts. Treatments for Myocardial Infarction", *Journal of the American Medical Association*, 268, 1992, p. 240-248 @.

considérées comme « secondaires », souvent rencontrées dans la pratique médicale, ne le sont pas.

À ces critiques, plusieurs réponses possibles. Certes, toutes les questions ne sont pas, et ne seront pas avant longtemps, explorées d'une manière se prêtant à la pratique de l'EBM. Certaines restent totalement inexplorées, d'autres trop « marginales » ou jugées trop peu importantes (du point de vue des médecins), pour faire l'objet d'essais cliniques. Ces zones d'ombres de la connaissance médicale (*grey zones*) sont-elles un problème ?⁸ Assurément, s'il s'agit de problèmes fréquents et/ou ayant un impact sur la santé publique. Dans ce cas, la question devrait revenir fréquemment, et susciter l'intérêt. *C'est en réalité une des retombées positives de la pratique de l'EBM que d'identifier ces zones de « creux à combler » des connaissances, et de susciter alors des études dans ces champs encore peu explorés.*

Peut-être plus importante, au fond, est la question, un peu théorique, des conséquences potentiellement négatives de l'influence croissante de l'EBM sur les décisions et les programmes de recherche. Est-il crédible que l'EBM brise les efforts de recherche fondamentale, cognitive ou physiopathologique en privilégiant la recherche orientée sur les problèmes cliniques posés par les malades ? Ce n'est certes pas l'évolution observée ces dernières années et, à cet égard, on peut seulement dire ici que le développement de l'EBM est une saine réaction pour rééquilibrer les programmes de recherche et remettre les problèmes cliniques et de santé publique ou de gestion des problèmes de santé quotidiens des malades un peu plus au cœur des préoccupations d'une partie au moins des médecins-chercheurs.

Certes, de nombreuses questions posées par la pratique quotidienne resteront sans réponse avant longtemps. Elles concernent des aspects très divers de la pathologie. Ceci devrait rassurer défenseurs de « l'art médical » et détracteurs de l'EBM : l'art médical, ce subtil mélange de connaissances, d'expérience, d'intuition et de compassion, qui excelle dans ces zones d'ombre, a encore de beaux jours devant lui... Rien n'interdit à un adepte de l'EBM de pratiquer cette forme d'exercice, au contraire. Ce que l'on peut souhaiter, c'est que les médecins le fassent en connaissance de cause, c'est-à-dire en reconnaissant – au moins eux-mêmes (et explicitement aux autres, en faisant même partager cette incertitude à leurs malades lorsque c'est approprié) – que leurs choix sont « *experience-based* » et non « *evidence-based* ».

8. C.D. Naylor, "Grey Zones of Clinical Practice : Some Limits to Evidence-Based Medicine", *art. cit.* @

[2.2] Quelles questions peuvent être abordées par la méthode de l'EBM et sous quelle forme ?

La plupart des problèmes cliniques peuvent être abordés sous cette forme, lorsqu'il existe des données pertinentes. Celles-ci vont de la prise en charge d'un problème spécifique à un malade à des questions d'organisation du système de soins et aux études médico-économiques. Chacun de ces types de questions réclame des éléments de réponse spécifiques, mais le cœur de la démarche reste le même : la recherche systématique et l'appréciation critique (*critical appraisal*) de la littérature. La méthode de référence utilisée pour agréger les données est la méta-analyse (*systematic review* ou *overview*). En l'absence d'un nombre suffisant d'essais cliniques, on se contente de cumuler les données chiffrées disponibles, sans tenter une estimation globale à partir des données agrégées, et de les rapporter sous une forme narrative. Dans les deux cas cependant, les mêmes indices sont utilisés pour décrire les effets observés en termes de risque relatif, de réduction de risque, de nombres de malades qu'il faut traiter pour éviter un événement, etc.⁹

Il est hors du propos de ce bref aperçu sur l'EBM de passer au crible les problèmes méthodologiques des méta-analyses, objet de nombreuses critiques, mais certaines questions de fond peuvent être rapidement abordées. La question essentielle est de savoir si les données ainsi agrégées sont fiables et crédibles. Une des façons d'aborder ce problème a été de comparer les résultats issus des méta-analyses à ceux des grands essais cliniques effectués avant ou après une méta-analyse. Des expériences positives et négatives ont été rapportées, l'accord entre les deux types de mesure de l'effet d'une intervention étant généralement considéré comme acceptable, mais non parfait¹⁰. Les cas de discordance franche (où la méta-analyse et le grand essai concluent de façon opposée) restent cependant rares (< 5 % des études, ce qui est proche de l'effet du hasard).

Plusieurs points sont ici à souligner. La qualité des données issues des méta-analyses ne font que refléter les qualités des études sur lesquelles elles sont basées ; il n'y a guère de circonstance où l'adage « *garbage in, garbage*

9. G.H. Guyatt, J.C. Sinclair, D.J. Cook, P. Glasziou, for the Evidence-Based Medicine Working Group, "User's Guides to the Medical Literature, XVI. How to Use a Treatment Recommendation", *Journal of the American Medical Association*, 281, 1999, p. 1836-1843 @.

10. J.P. Ioannidis, J.C. Cappelleri, J. Lau, "Issues in Comparisons between Meta-Analyses and Large Trials", *Journal of the American Medical Association*, 279, 1998, p. 1089-1093 @.

out » ne s'applique mieux qu'à celle-ci. D'où l'importance de l'appréciation de cette qualité, de manière explicite et reproductible, au cours de l'analyse systématique de la littérature. Celle-ci a pour conséquence une gradation de la force probante (*grading of evidence*), d'où découle en grande partie le degré de confiance (ou *confidence level*) finalement attribuée aux conclusions de l'analyse et aux recommandations qui s'ensuivent. Les données générées par des études dont l'évaluation méthodologique montre qu'elles sont de bonne qualité seront associées à des niveaux de preuve élevés, et inversement.

L'autre garde-fou est lié à l'appréciation de deux éléments : *la taille des populations* incluses dans les essais agrégés dans la méta-analyse et *l'importance de l'effet observé (effect size)*. Il est exceptionnel qu'une méta-analyse comportant un nombre suffisant de malades par rapport aux critères de jugement retenus donne des résultats en désaccord avec un grand essai clinique. Lorsque plusieurs essais portant sur des petits échantillons sont agrégés, le risque de se tromper par rapport à la « vérité » moyenne valable pour l'ensemble de la population concernée est bien évidemment élevé, et les résultats de la méta-analyse peuvent alors être discordants par rapport à ceux d'un grand essai clinique. Il est ainsi important de tester dans une méta-analyse *le degré d'hétérogénéité des résultats* des études en considérant que les résultats des essais individuels sont un échantillon de l'ensemble des essais qui pourraient être conduits sur la question. Un nombre suffisant d'études est nécessaire et une représentation graphique permet de visualiser si la distribution des études autour de l'effet de l'intervention est adéquate (« normale »). Un exemple fameux est celui des méta-analyses conduites dans les traitements de la maladie coronarienne, qui ont fait l'objet d'une recherche thérapeutique intense. Parmi les divers traitements proposés, l'administration de magnésium intraveineux a semblé donner un effet bénéfique, au vu de plusieurs petits essais positifs, agrégés dans une méta-analyse concluant en 1990 que ce traitement réduisait la mortalité de l'infarctus du myocarde de près de 40 % ! De façon non surprenante, cet effet n'a pas été confirmé par la grande étude ISIS-4¹¹. Pourquoi non surprenante ? Parce que l'importance de cet effet n'est pas *a priori* compatible avec ce que l'on sait de cette affection, et parce qu'il apparaît une distribution non normale des essais inclus autour de l'effet agrégé, laissant supposer un biais de publication/sélection des études.

11. M. Egger & G. Davey Smith, "Misleading Meta-Analysis. Lessons from 'an Effective, Safe, Simple' Intervention that Wasn't", *British Medical Journal*, 310, 1995, p. 752-754 @.

Cette expérience malheureuse a conduit à plusieurs recommandations pour la pratique des méta-analyses et à l'élaboration des recommandations de pratique clinique qui en sont issues. Ces recommandations – de bon sens – sont valables pour toute tentative de synthèse de données scientifiques et ne sont qu'une application des principes de Claude Bernard sur l'expérimentation et sa reproductibilité. Ils sont autant de protections contre les interprétations abusives des méta-analyses :

- l'appréciation de la qualité des études individuelles et donc de la qualité des données générées reste essentielle ;
- les résultats basés sur un petit nombre d'études (ou de malades) doivent être considérés avec prudence ;
- lorsque les résultats des études individuelles sont divergents (« hétérogènes »), ou que l'effet de ces études ne suit pas une distribution normale, les résultats agrégés doivent être interprétés avec la plus grande prudence, à moins que l'hétérogénéité ne soit expliquée par des caractéristiques plausibles des études ou des malades ;
- une analyse de sensibilité décrivant les variations des résultats selon divers critères de sélection des études devrait confirmer leur robustesse.

Comme pour toute question d'analyse scientifique, il existe donc des problèmes méthodologiques sérieux dans la conduite et l'interprétation des méta-analyses. Faudrait-il pour autant rejeter la méthode ? Ces problèmes ne font qu'insister sur la nécessaire qualité de l'analyse et la prudence de l'interprétation de ces études. En quoi cela diffère-t-il des principes généraux de l'expérimentation clinique ? Comme il est dit plus haut, la seule conséquence pratique importante est qu'il est nécessaire de préciser clairement le niveau de preuve associé aux résultats présentés, les limites de l'analyse et le degré de certitude sur les recommandations qui en sont issues.

3] Les enjeux éthiques de l'utilisation de l'EBM dans les recommandations pratiques cliniques

Du point de vue de l'utilisation de l'EBM, et non plus de ses aspects théoriques ou méthodologiques, on a vu que trois grands types d'utilisation en sont possibles :

- *Le point de vue du chercheur*, pour lequel l'EBM est utilisée pour faire le bilan des recherches effectuées sur une question, identifier les zones d'incertitudes, formuler de nouvelles hypothèses et planifier de nouvelles

études, en évitant les écueils des précédentes, et en ayant une meilleure appréciation des populations à étudier selon les objectifs visés.

- *Le point de vue du clinicien*, où les recommandations élaborées à partir de l'EBM sont utilisées, comme par les étudiants de McMaster, pour accroître son niveau d'information, se tenir informé de l'état de l'art et aider à la décision médicale pour un malade donné.
- *Le point de vue du décideur*, qui utilise l'EBM pour évaluer l'écart entre les pratiques et « l'état de l'art », évaluer d'un point de vue médico-économique des stratégies alternatives ou concurrentes, et faire des choix de politiques de santé et de financement.

Le premier aspect ne pose guère de problème, mis à part celui du risque théorique concernant les thématiques de recherche, évoqué plus haut. Seuls les deux derniers aspects de l'utilisation de l'EBM dans les RPC posent de véritables questions d'ordre éthique. Ces problèmes reflètent directement ou indirectement la question du point de vue (les « valeurs ») duquel on se place pour établir les RPC.

La première question porte sur l'applicabilité, à des malades pris individuellement, de recommandations établies à partir d'une synthèse d'études portant sur de nombreux autres malades. Cette question fondamentale de l'applicabilité des RPC peut être déclinée à trois niveaux :

1) Un niveau « technique », qui fait s'interroger sur les caractéristiques particulières du malade considéré par rapport à la population ayant servi à établir la RPC. C'est le concept de l'individualité de chaque malade, perçue comme nécessairement différente des autres. Les méthodologistes de l'EBM et des méta-analyses insistent justement sur l'importance de considérer systématiquement cette question à la phase ultime de la démarche en se demandant : « *will the results help me to care for my patient ?* » Ceci est bien implicitement reconnaître que les RPC ne s'appliquent pas à certains patients pour lesquels on considère que l'intervention généralement applicable n'est pas appropriée compte tenu de leurs caractéristiques propres (comorbidités, par exemple). De nouveau, la méthodologie suivie pour l'élaboration des recommandations doit aider à résoudre ce problème de plusieurs manières :

- dès le départ, en précisant aussi clairement que possible la question posée et à quelle pathologie, voire à quelle catégorie spécifique de malades elle s'adresse ;
- en identifiant ces sous-groupes au cours de l'analyse en cas d'hétérogénéité des résultats ou, mieux, en préspecifiant chaque fois que possible,

sur la base de données physiopathologiques et/ou cliniques préalables, les sous-groupes de malades pour lesquels on pourrait s'attendre à une réponse divergente à l'intervention testée. Cette analyse n'est possible que si les études primaires ont elles-mêmes identifié a priori ces facteurs et que les résultats sont alors disponibles de manière stratifiée selon ces caractéristiques. La forme ultime de cette approche est la méta-analyse individuelle, où les caractéristiques de chaque patient pris individuellement sont reprises pour être confrontées aux autres et où toutes les stratifications possibles sont théoriquement faisables, dans la mesure où les informations correspondantes ont été recueillies dans les études primaires ;

- selon les résultats de ces analyses, en précisant clairement dans la formulation des RPC si celles-ci s'appliquent a priori à l'ensemble de la population ayant une certaine caractéristique, ou seulement à certains sous-groupes de malades ayant cette caractéristique et chez lesquels d'autres éléments de décision doivent être pris en compte ;
- enfin, en pratique pour l'utilisateur des RPC, en se posant la question, une fois les résultats des analyses et les recommandations assimilées, de savoir si les caractéristiques de son malade diffèrent sensiblement de celles incluses dans les analyses et auxquelles les recommandations sont censées s'appliquer.

2) Le deuxième niveau de discussion est plus délicat. Il s'agit de la différence de perception entre le *risque individuel et le risque collectif*. Si l'on attend évidemment des bénéfices des interventions proposées, elles comportent également fréquemment des risques. La question posée ici est de savoir si le risque estimé pour des « malades statistiques » (à partir des études qui servent de base aux RPC) peut être considéré de la même manière lorsqu'il s'agit de l'appliquer à un malade particulier. Ce point a été souligné par Asch¹². La pondération entre les bénéfices et les risques d'une intervention n'est pas perçue de la même manière lorsque l'on raisonne sur un malade ou sur une population. Pour le malade, le risque est unique, potentiellement beaucoup plus grand de son point de vue (ou de celui de son médecin) que celui évalué à l'échelle d'une population. C'est la différence entre le risque pris lors d'un tirage au sort unique contre celui d'une centaine de tirages au sort qui est mise en avant ici. Ainsi, la RPC ne serait pas applicable lorsque le risque potentiel

12. D. A. Asch & J. C. Hershey, "Why Some Health Policies Don't Make Sense at the Bedside", *Annals of Internal Medicine*, 122, 1995, p. 846-850 @.

est non négligeable ou que plusieurs risques concurrents doivent être mis en balance dans des stratégies alternatives.

Ce qu'expriment globalement ces réserves, c'est qu'il n'y a pas de recette unique en médecine, valable pour tous. Il y a en effet des personnes malades, auxquelles des stratégies de prise en charge et de décision doivent être adaptées, en tenant compte de leurs caractéristiques individuelles et de leurs valeurs ou « préférences »¹³. Si ces notions mettent en cause l'applicabilité systématique des recommandations, elles ne remettent pas en cause l'analyse des informations sur lesquelles elles sont basées. Elles encouragent à rendre la recommandation aussi précise que possible et surtout à intégrer dans la prise de décision les résultats d'études complémentaires permettant d'identifier d'éventuels facteurs individuels associés à des réponses potentiellement divergentes à une intervention.

3) Le troisième niveau de questionnement est plus global et influe également sur la méthode d'élaboration des RPC. Il s'agit en fait de savoir de quel point de vue telle recommandation a été établie : celui des malades ou des médecins (dont on posera le principe que leur motivation essentielle est de soigner au mieux leurs malades), celui de l'établissement ou organisation de soins ou, encore, celui de la société. On voit bien que ces points de vue peuvent éventuellement diverger, notamment lorsque les RPC intègrent – ce qui est fréquemment le cas – des notions médico-économiques dans lesquelles les coûts économiques et les bénéfices thérapeutiques de stratégies alternatives sont comparés. Un exemple classique est celui des pratiques de dépistage : il est évident que le choix d'une fréquence de réalisation d'examens de dépistage (du cancer du sein, du colon) est basé sur de telles considérations de type coût-bénéfice. En général, la fréquence choisie sera celle qui permet d'obtenir le maximum de rentabilité des examens (en termes de diagnostics précoces) pour un coût « acceptable ». Mais qui décide de l'acceptabilité du rapport entre le coût et le résultat médical attendu ? Pour le sujet encore non malade, la fréquence optimale des examens sera peut-être celle qui assure le maximum de taux de dépistage, sans lui causer d'inconvénients. Appliquée à l'ensemble d'une population à risque, cette attitude peut entraîner des coûts

13. F. A. McAlister, S. E. Straus, G. A. Guyatt & R. B. Haynes, "Users' Guide to the Medical Literature, XX. Integrating Research Evidence with the Care of the Individual Patient", *Journal of the American Medical Association*, 2823, 2000, p. 2829-2836 @.

très élevés, jugés insupportables pour la société. Ici, le point de vue du malade et/ou du médecin peut clairement diverger de celui du système de soins ou de la société.

Sans être directement liés à l'EBM elle-même, qui n'envisage en première analyse que la recherche de l'efficacité optimale, ces problèmes de « perspectives », notamment associés à la résolution de problèmes médico-économiques, sont au cœur du débat autour de l'EBM et se trouvent bien reflétés dans un essai paru sous le titre de « Controverse socratique », où l'ardent défenseur enthousiaste de l'EBM est pris à partie par un Socrate qui l'accuse de naïveté, voire d'insouciance, et lui montre comment l'EBM pourrait être utilisée par les décideurs/payeurs pour brider les médecins et les conduire à assujettir leurs pratiques à des considérations purement économiques, plutôt qu'à privilégier les intérêts des malades¹⁴.

Il n'y a pas de réponse immédiate à ces questions. Dans une société où la médecine est socialisée et prend en charge les dépenses de santé, et où le budget alloué est fini, il est évident que les considérations économiques ne peuvent être occultées. Il est légitime et même indispensable qu'elles soient intégrées à la réflexion, ne serait-ce que parce que les dépenses engagées pour une intervention ne sont plus disponibles pour une autre, lésant ainsi potentiellement d'autres malades. Schématiquement, deux approches sont possibles :

a) les réponses sont confiées aux ordonnateurs de la dépense publique ; en pratique, la décision du seuil à partir duquel l'intervention est considérée avoir un coût trop élevé revient à ceux qui tiennent les cordons de la bourse, le risque potentiel de cette approche étant de conduire à une minimisation systématique des coûts, dont la traduction française la plus simple est celle des références médicales opposables dans leur version initiale (« il n'y a pas lieu de... ») ;

b) les réponses sont le fruit d'un consensus entre les consommateurs, malades et médecins, qui s'autorégulent, et les décideurs, après analyse et comparaison explicite des coûts de stratégies alternatives ou concurrentes selon des critères définis d'impact sur la santé des malades. Les stratégies les plus « utiles » du point de vue de la société (les consommateurs) peuvent alors être identifiées. Cette approche est celle préconisée par les adeptes de l'EBM. Elle

14. D. Grahame-Smith, "Evidence Based Medicine : Socratic Dissent", *British Medical Journal*, 1995, 310, p. 1126-1127 @.

s'applique au mieux aux questions de stratégie s'adressant à des groupes de sujets (comme le dépistage ou la prévention), dans lesquels le principe d'équité domine aisément. Elle demande l'implication des différents acteurs concernés (consommateurs, médecins experts et non experts, épidémiologistes, économistes, financeurs) dans l'élaboration des RPC. Jusqu'à quel point ceci peut être réalisé en pratique et donner les résultats attendus en termes de satisfaction pour les malades reste à évaluer, mais il s'agit probablement de la meilleure approche possible dans une société développée et démocratique.

4] Conclusions

L'EBM est une méthode d'information et de synthèse des données. Comme pour toute approche qui se veut scientifique, des questions importantes d'ordre méthodologique sont posées. Sa limite principale est liée à la qualité des données sur lesquelles elle s'appuie : elle ne peut au mieux qu'être égale à celle-ci. Pour éviter les écueils de la méthode, une démarche rigoureuse doit être appliquée. Ce n'est qu'à ce prix qu'elle peut produire des informations fiables et utilisables. L'EBM peut et doit intégrer dans sa démarche la diversité des malades, des choix, des points de vue et des valeurs. Elle ne produit pas un recueil de recettes miracles et de réponses universelles. Contrairement à ce que d'aucuns voudraient laisser croire, l'EBM n'est pas antinomique avec la pratique de l'art médical, comme l'indique très justement Naylor : « *Good clinical medicine will always blend the art of uncertainty with the science of probability* », paraphrasant W. Osler. Et Naylor de conclure : « *The prudent application of evaluative sciences will affirm rather than obviate the need for the art of medicine*¹⁵. » L'EBM est, et restera, « une approche de la pratique médicale intégrant les meilleures données issues d'une recherche systématique à l'expérience individuelle¹⁶ ».

Face au progrès médical et à la prolifération des informations, le besoin d'une synthèse critique, basée sur une méthodologie et des critères explicites et reproductibles, s'impose à l'esprit. Il faut donc *se rendre à l'évidence*, l'EBM est devenue un outil irremplaçable pour intégrer les avancées médicales

15. C. D. Naylor, "Grey Zones of Clinical Practice : Some Limits to Evidence-Based Medicine", *art. cit.* @

16. D.L. Sackett, W.M. Rosenberg, J. Gray, B.R. Haynes & W.S. Richardson, "Evidence-Based Medicine : What It Is and What It Isn't", *British Medical Journal*, 312, 196, p. 71-73 @.

dans la pratique médicale, améliorer la qualité des soins et leur évaluation et fournir des informations utilisables pour alimenter les orientations des décideurs sur une base de réflexion informée. Si certaines utilisations de l'EBM apparaissent discutables, celles-ci sont identifiables et ne passent pas le crible méthodologique ; elles ne justifient en rien de rejeter l'outil. Bien utilisé par une profession et une société consciente de leur environnement, cet outil pousse la profession et ses tutelles vers des choix explicites, une plus grande transparence des décisions et une meilleure information des malades. Qui s'en plaindrait ?

Les contributeurs

Jean-Paul Amann est agrégé et docteur en philosophie. Après des études de philosophie à Aix-en-Provence auprès de Gilles-Gaston Granger, puis à la Sorbonne auprès d'Anne Fagot-Largeault, il a été PRAG à l'Université Nancy 2 (1999-2000), puis assistant au Collège de France (2001-2007). Il est actuellement chercheur associé à l'Inserm (U 663). Il a récemment publié : *Épilepsie, connaissance du cerveau et société*, en codirection avec C. Chiron, O. Dulac et A. Fagot-Largeault (Québec, PUL, 2006) ; et l'article « Expérimentation humaine », du *Dictionnaire du corps* (Paris, PUF, 2007).

Christian Brun-Buisson, médecin hospitalier, est depuis 2001 chef du service de réanimation médicale du CHU Henri-Mondor à Créteil. Ses centres d'intérêt principaux concernent la pathologie infectieuse, en particulier nosocomiale, et les infections graves en réanimation. Il préside depuis 1999 le Comité de lutte contre les infections nosocomiales de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, et coordonne depuis 2005 le Groupe de pilotage du Programme national de lutte contre les infections nosocomiales auprès du ministère de la Santé. Il a collaboré avec le groupe canadien de Gordon Guyatt dans le domaine de l'EBM.

Sir Iain Chalmers est coordinateur de la James Lind Initiative, qui encourage la prise en compte par le public et les professionnels des incertitudes sur les effets des traitements médicaux et les moyens d'y remédier. Il est l'éditeur de la *The James Lind Library* @, un site internet consacré à l'évaluation objective des traitements médicaux et leur évolution. Il est le coauteur de *Testing Treatments : Better Research for Better Healthcare* (British Library, 2006) et coordonne la *Database of Uncertainties about the Effects of Treatments – DUETs* @, un site qui aide à définir les priorités de la recherche au Royaume-Uni.

Harris Cooper est professeur de psychologie à Duke University (Durham, Caroline du Nord, États-Unis), où il dirige le Duke University Program in Education. Depuis, 2003, il est l'éditeur du *Psychological Bulletin*, le journal de l'American Psychological Association spécialisé dans la publication des synthèses de la recherche.

Pierre Corvol, professeur au Collège de France, est titulaire de la chaire de médecine expérimentale et administrateur du Collège. Spécialiste des

régulations endocriniennes de la tension artérielle et de l'hypertension, il a été l'un des découvreurs du système de régulation hormonale « rénine-angiotensine-aldostérone » et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il a reçu le Grand prix de la recherche médicale de l'Inserm 2006. En plus de son œuvre scientifique, il a coécrit, avec N. Postel-Vinay, *Le Retour du Dr Knock* (Paris, Odile Jacob, 2000) et *L'Arbre vasculaire* (Paris, Odile Jacob, 2008).

Jeanne Daly a reçu une formation en sciences physiques, science de l'environnement et en sociologie. Elle s'est spécialisée dans l'utilisation des méthodes quantitatives de recherche dans le cadre de l'étude des problèmes cliniques. Elle est l'éditeur de l'*Australian and New Zealand Journal of Public Health* et Adjunct Associate Professor in Mother and Child Health Research, La Trobe University, Melbourne. Son livre le plus récent est *Evidence-Based Medicine and the Search for a Science of Clinical Care* (University of California Press and Milbank Memorial Fund, 2005). Elle s'est appuyée sur cette analyse pour suggérer une hiérarchie des niveaux de preuve pour les recherches qualitatives (J. Daly, K. Willis, R. Small *et al.*, "A Hierarchy of Evidence for Assessing Qualitative Health Research", *Journal of Clinical Epidemiology*, 60, 2007).

Claude Debru, philosophe et historien des sciences de la vie, est professeur de philosophie des sciences à l'École normale supérieure (Paris) ; il a travaillé sur l'histoire de la biochimie des protéines, de la neurophysiologie du sommeil et du rêve, de l'hématologie, des biotechnologies, et plus récemment sur l'histoire des neurosciences en France (il a codirigé, avec J.-G. Barbara et C. Chérici, *L'Essor des neurosciences : France, 1945-1975*, Paris, Hermann, 2008). Il est correspondant de l'Académie des sciences et membre de la Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina.

Jean-Claude K. Dupont est docteur en philosophie de l'Université Nancy 2 (Laboratoire d'histoire des sciences et de philosophie) et de l'Université libre de Bruxelles (Centre Perelman de philosophie du droit). Il a été aspirant (*research fellow*) du FRS-FNRS en Belgique et ATER-assistant de recherche au Collège de France (chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales). Il est actuellement chercheur postdoctoral à l'Institut Curie (Paris) sur le projet européen ENCCA (European Network for Cancer research in Children and Adolescents @) ; il est par ailleurs expert à la Haute autorité de santé (HAS, CEESP @) et expert associé au Haut conseil de la Santé publique (HCSP @).

Anne Fagot-Largeault, MD, PhD, docteur ès lettres, est professeur au Collège de France, chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales. Elle est coauteur, avec Daniel Andler et Bertrand Saint-Sernin, de *Philosophie des*

sciences (2 vol., Paris, Gallimard, 2002) et a récemment publié *Médecine et philosophie* (Paris, PUF, 2010).

Élodie Giroux est maître de conférences en histoire et philosophie des sciences à l'Université Lyon 3. Elle a soutenu en 2006 une thèse dirigée par Jean Gayon intitulée « Épidémiologie des facteurs de risque : genèse d'une nouvelle approche de la maladie », qui consiste en une histoire épistémologique de l'épidémiologie cardiovasculaire et de la médecine des risques. Cette recherche a été réalisée en étroite collaboration avec les professeurs Pierre Corvol et Anne Fagot-Largeault. Outre l'épidémiologie, et plus généralement la santé publique, elle s'intéresse aux questions centrales de la philosophie de la médecine : la définition des concepts de santé et de maladie et l'analyse causale en médecine. Elle a notamment contribué au numéro de *Matière première. Revue d'épistémologie* n° 1/2010 consacré à l'épistémologie de la médecine et de la santé (Paris, Éditions Matériologiques @), avec un article sur « Facteurs de risque et causalité en épidémiologie ».

Vincent Guillin est agrégé et docteur en philosophie. Il a réalisé ses études doctorales au sein du département de philosophie, logique et méthode scientifique de la London School of Economics and Political Science (Royaume-Uni), sous la direction de Nancy Cartwright et d'Alex Voorheve (2001-2006). Sa thèse portait sur la question de l'égalité des sexes chez Auguste Comte et John Stuart Mill et a été publiée en 2009 chez Brill (*Auguste Comte and John Stuart Mill on Sexual Equality* @). Après avoir occupé un poste de maître de conférences associé au Collège de France à Paris (2007-2009), au sein de la chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, il est maintenant professeur régulier de philosophie des sciences humaines à l'Université du Québec à Montréal.

Hee-Jin Han est docteur en philosophie de l'Université Paris I. Lauréat du prix Hugot de la Fondation Hugot du Collège de France en 2004, maître de conférences auprès de la chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales (professeur Anne Fagot-Largeault) au Collège de France de 2004 à 2006 et titulaire d'une bourse de la Fondation Louis D. de l'Institut de France (Académie des sciences) en 2006-2007, il est actuellement chercheur titulaire du Centre Cavailles à l'École normale supérieure et « HK Research Fellow » de l'Institute of Humanities à l'Université nationale de Séoul. Son domaine de spécialisation porte sur l'histoire et la philosophie des sciences biomédicales du XVIII^e siècle à nos jours. Ses recherches portent également sur la philosophie d'Henri Bergson et de Georges Canguilhem et s'étendent à la bioéthique et à l'éthique médicale.

Larry V. Hedges est Board of Trustees Professor of Statistics and Policy Research à Northwestern University. Ses travaux ont principalement porté sur le développement de méthodes statistiques permettant de combiner des données tirées de recherches empiriques multiples (méta-analyse) dans le champ des sciences sociales, médicales et biologiques et l'élaboration de politiques publiques « *evidence based* ». Il est membre de la National Academy of Education, Fellow de l'American Statistical Association et de l'American Psychological Association, et membre de la Society of Multivariate Experimental Psychology. Parmi ses ouvrages, on compte notamment *Statistical Methods for Meta-analysis* (avec Ingram Olkin) et *The Handbook of Research Synthesis* (avec Harris Cooper).

Alain Leplège, médecin et philosophe, est professeur de philosophie des sciences à l'Université Paris 7 Denis-Diderot, directeur adjoint du RESHEIS (CNRS 7596), et chercheur associé à l'IHPST. Il est membre du comité éditorial du *Journal of Applied Measurement* (États-Unis) et de *Health Care Analysis* (Grande-Bretagne). Il s'est particulièrement intéressé à la notion de qualité de vie et aux différentes méthodes de mesure qu'on peut lui appliquer. Il a récemment publié avec Philippe Bizouarn et Joël Coste, *De Galton à Rothman. Les grands textes de l'épidémiologie au xx^e siècle* (Hermann, 2011).

Alfredo Morabia a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Genève. Après avoir obtenu une spécialisation en médecine interne et médecine du travail de la Fédération des médecins helvétiques, il a obtenu un PhD en épidémiologie et une maîtrise en biostatistiques de l'École de santé publique de Johns Hopkins à Baltimore, États-Unis. De 1990 à 2005 il a dirigé le service d'épidémiologie clinique des hôpitaux universitaires de Genève. Il est depuis 2006 professeur d'épidémiologie à la City University of New York et à l'École de santé publique de Columbia University. Il fait partie du comité éditorial de la James Lind Library. Ses recherches en cours portent sur les liens entre mode de transport et santé. Il est l'auteur de *Santé. Distinguer croyances et connaissance* (Paris, Odile Jacob, 2011).

Olivier Steichen est médecin spécialisé en médecine interne, actuellement chef de clinique à l'hôpital Tenon (Paris). Ses recherches fondamentales en cours portent sur l'individualisation de la prise en charge des malades (thèses de philosophie, Université Paris 1, direction Jean Mosconi ; thèse d'informatique médicale, Université Paris 6, direction Jean Charlet). Ses recherches cliniques en cours se focalisent sur la question de l'hypertension artérielle (unité d'hypertension artérielle, Hôpital européen Georges-Pompidou, direction Pierre-François Plouin).

Zbigniew Szawarski est professeur de philosophie à l'université de Varsovie. De 1988 à 1990, il a été titulaire de la chaire de philosophie de la médecine et d'éthique médicale de l'Université de médecine de Varsovie. De 1999 à 2000, il a enseigné au Centre pour la philosophie et les soins de santé de l'Université de Swansea, au Pays de Galles. Il est l'ancien président de l'European Society for Philosophy of Medicine and Health Care. Ses publications incluent des livres et des articles sur l'éthique, la bioéthique et la philosophie. Il a édité, avec Don Evans, *Solidarity, Justice and Health Care Priorities*, Linköping, 1993. Son dernier ouvrage, *Wisdom and the Art of Healing* (2005, en polonais), est une collection d'essais portant sur des problèmes moraux liés à la pratique médicale.

Ulrich Trölher, médecin de formation, a réalisé un deuxième doctorat en histoire de la médecine à Londres. De 1983 jusqu'à sa retraite en 2006, il a dirigé successivement les instituts universitaires en ce domaine à Göttingen et Fribourg en Allemagne, tout en y développant des institutions d'éthique médicale. Ses livres concernent l'histoire de la chirurgie, de l'obstétrique, de l'expérimentation animale et de la médecine basée sur les preuves. En tant que coéditeur du site internet www.jameslindlibrary.org @, il continue à s'intéresser activement à l'histoire du développement de l'évaluation des interventions médicales.

Index des noms

A

Abboud, P.A. : 238
Achard, J.M. : 218
Ackerknecht, E.H. : 81
Adams, J. : 237
Adelstein, S.J. : 90
AGREE Collaboration :
238
Airy, G.B. : 159
Albrecht, J. : 228
Alderman, M.H. : 199,
212
Alderson, P. : 171, 175,
178
Altman, D.G. : 158, 159,
174, 176
Amanzio, M. : 140
ANAES : 200, 208, 210
Ancona-Berk, V.A. : 164
Andrews, G. : 164
Antes, G. : 176
Antman, E.M. : 166, 194,
251
Aristote : 59, 65
Arnone, S. : 233
Aronowitz, R. : 202
Aronson, J.K. : 235
Arroliga, A.C. : 241
Asch, D.A. : 257
Asch, S.M. : 237
Atkins, D. : 234
Aubin, F. : 230
B
Bacon, F. : 36-38, 48, 56
Bagheri, H. : 228
Baglivi, G. : 38, 56

Baker, R.B. : 45
Bakris, G.L. : 204
Ballard, H. : 227
Banting, F.G. : 231
Barbry, P. : 221
Bariéty, M. : 46
Barriot, P. : 232
Barthez, P.-J. : 72, 73
Bass, E.B. : 250
Bassilana, F. : 221
Baud, F.-J. : 232
Baumgarten, K. : 164, 193
Bausell, B.B. : 179
Bayes, T. : 102, 105, 106
Bayoumi, A.M. : 244
Beecher, H.K. : 128, 134,
163
Benedetti, F. : 140
Benson, K. : 96
Berlivet, L. : 201
Bernard, C. : 13, 17, 18,
24, 55, 56, 64, 65, 72,
114, 128, 132, 145,
146, 152, 248, 255
Bernard, J. : 125
Bero, L. : 176
Berrier, J. : 164
Bessis, M. : 145
Best, C.H. : 231
Best, D. : 234
Bigby, M. : 228
Bindman, A.B. : 182
Binet, J.-L. : 145, 147, 151,
152
Birge, R.T. : 157
Black, W. : 40, 51, 52

Blak, H.R. : 204
Bleuler, E. : 49
Blythe, M. : 187
Bonnet, C. : 65
Boom, K. : 211
Borelli, G. : 56
Boruch, R. : 177
Bositis, C.M. : 218-220
Bourdaire, J.-M. : 109
Boyd, D.A. : 172
Bracken, M.B. : 165
Bramstedt, K.A. : 241
Briquet, M. : 86, 87
Briss, P.A. : 234
Brody, H. : 140
Broussais, F.-J.-V. : 80, 81,
83
Browman, G.P. : 240
Brown, J. : 43
Brunt, L. : 155
Burch, D. : 235
Burin, F. : 171, 175
Bush, R.R. : 160, 236
Butts, R.E. : 110
Bynum, W.F. : 43, 47
C
Cabana, M.D. : 238
Cabanis, P.-J.-G. : 15, 20,
21, 37, 55-76
Caligaris-Cappio, F. : 152
Campbell, D.T. : 169
Campbell, H. : 195
Campbell, W.R. : 231
Canessa, C. : 218-220
Canguilhem, G. : 204
Cappelleri, J.C. : 253

- Capron, L. : 245
 Caputo, S. : 233
 Carter, A.O. : 238
 Castelli, W.P. : 90
 Caulfield, M. : 224
 Cellerin, L. : 240
 Cestac, P. : 228
 Chailleux, E. : 240
 Chalmers, I. : 25, 26, 50, 51, 122, 132, 153, 154, 158, 164, 165, 174-178, 193, 194-197, 234, 235
 Chalmers, T.C. : 164, 166, 193, 194, 251
 Chanana, A. : 147
 Chao, J. : 162
 Charon, R. : 243
 Charreton, R. : 109
 Charru, A. : 219, 220
 Chase, R.A. : 162
 Chatellier, G. : 211
 Chelimski, E. : 173
 Cheung, T. : 227
 Chiaraviglio, A. : 236
 Chiorazzi, N. : 148, 149
 Chobanian, A.V. : 204
 Chomel, A.F. : 15, 79
 Cignetti, A. : 152
 Claridge, G. : 134
 Clark, L. : 174
 Clark, O. : 174
 Clarke, M. : 154, 170, 177, 178
 Clifton, F. : 19, 38, 39
 Cochran, W.G. : 157, 160
 Cochrane, A.L. : 14, 26, 50, 88, 113, 131, 158, 163-165, 186, 187, 192-195, 197
 Cohen, L.J. : 105
 Collins, R. : 161
 Collip, J.B. : 231
 Concato, J. : 96
 Condillac, E.B. de : 56, 57, 65, 66, 69, 70
 Conn, J.W. : 232
 Cook, D.J. : 248, 253
 Cook, S. : 218
 Cook, T.D. : 169
 Cooper, H.M. : 25, 153, 154, 163, 165, 169, 177
 Cornfield, J. : 96, 206
 Corrao, S. : 233
 Corvol, P. : 26, 27, 205, 206, 210, 211, 218, 219-221
 Costanza, M.C. : 97
 Coste, J. : 12, 101
 Cronkite, E.P. : 146, 147
 Crowther, E.M. : 172
D
 Dagognet, F. : 237
 D'Alia, R. : 233
 Daly, J. : 25, 26, 181, 183, 186, 190, 192
 Dameshek, W. : 146
 D'Arcy Hart, P. : 118, 119
 Davey Smith, G. : 158, 159, 174-176, 254
 Davidoff, F. : 241
 De Haan, R.J. : 167
 de Saint-Priest, A.E.C. : 179
 Debru, C. : 21, 24, 145
 DeCristofaro, A. : 237
 Degoulet, P. : 211
 Deichgräber, K. : 34
 Del Mar, C. : 239
 Delkeskamp, C. : 215
 Démocrite : 59
 Descartes, R. : 56
 Desitter, I. : 218
 Destutt de Tracy, A. : 57
 Detsky, A.S. : 164
 Devereaux, P.J. : 240, 242
 Di Massa, R. : 183
 Dickersin, K. : 176, 243
 Disse-Nicodeme, S. : 218
 Djulbegovic, B. : 174
 Dluhy, R.G. : 218
 Doll, R. : 114, 122, 193
 Dreyfuss, D. : 247
E
 Eccles, M. : 234
 Egger, M. : 158, 159, 174-176, 254
 Elbourne, D.R. : 96
 Ellenberg, S.S. : 161
 Engel, L.W. : 137, 140
 Engelhardt, T.H. : 207
 Enkin, M.W. : 158, 165, 195-197, 238, 240
 Épicure : 59
 Etter, J.F. : 95
 European Society of Hypertension : 209
 Eysenck, H.J. : 158
F
 FAB (groupe) : 147
 Fagot-Largeault, A. : 66, 76, 102, 106, 113, 215
 Falck-Ytter, Y. : 234
 Faust, J. : 242
 Feinstein, A.R. : 26, 50, 87, 158, 182-188, 192, 193, 198
 Feldman, K.A. : 168
 Feldman, W. : 157
 Fery-Blanco, C. : 230
 Finding, J.W. : 218-220
 First, D. : 162
 Fisher, R.A. : 14, 22, 49, 121, 132, 160
 Fiske, D. : 160
 Fletcher, A.A. : 231
 Flottorp, S. : 234
 Follezou, J.Y. : 234
 Fouladi, A. : 228
 Fournier, A. : 218

- Fourrier, F. : 99
 Framingham (enquête dite de) : 201, 205-209, 211
- G**
 Galien : 31, 51
 Gardell Cutter, M.A. : 215
 Garfield, E. : 168
 Gauss, C.F. : 159
 Gayon, J. : 202
 Gill, J.J. : 218-220
 Gimenez-Roqueplo, A.-P. : 221
 Ginsparg, P. : 180
 Giroux, E. : 29, 201, 202
 Gittelsohn, A.M. : 182
 Glass, B. : 166
 Glass, G.V. : 158, 161, 167, 180
 Glasziou, P. : 235, 238, 253
 Godlee, F. : 239
 Goldberger, J. : 155, 156
 Gordon, T. : 209
 Gøtzsche, P.C. : 138, 185
 Grateau, G. : 228, 245
 Gray, J.A. : 91, 92, 260
 Greene, J.B. : 227
 Greenhalgh, T. : 243
 Greenhouse, S.W. : 163
 Greenwood, E.M. : 114, 115, 116
 Grim, C.E. : 221
 Grmek, M.D. : 47
 Grünbaum, A. : 142
 Guess, H.A. : 137, 140
 Gutierrez, J. : 236
 Guyatt, G.H. : 91, 169, 170, 188, 190-192, 237, 238, 240-243, 248, 250, 253
- H**
 Hahnemann, S. : 31, 43
 Han, H.-J. : 19, 20, 37, 66, 74, 146
 Hansson, J.H. : 218-220
 Harrington, A. : 137
 Harsanyi, J. : 22, 110, 111
 Hart, B. : 211
 Hartz, A.J. : 96
 HAS : 200
 Hauben, M. : 235
 Hayes, B. : 196
 Haygarth, J.A. : 42, 46
 Haynes, R.B. : 91, 92, 188, 189, 190, 197, 231, 233, 235, 237, 240, 241, 242, 258, 260
 Hayward, R.S. : 238, 250
 Healy, M.J.R. : 172
 Hedges, L.V. : 25, 153, 154, 158, 161, 163, 165, 170
 Helman, C. G. : 134-136, 140
 Helvétius, C.-A. : 57, 65
 Hench, P.S. : 229
 Hershey, J.C. : 257
 Hicks, J. : 237
 Higgins, J.C. : 221
 Hill, A.B. : 14, 15, 22, 23, 49, 50, 113-132, 185, 193
 Hill, A.V. : 115
 Hill, L.E. : 115
 Hintikka, J. : 110
 Hippocrate : 31, 34, 51, 57, 59, 62, 63, 65, 66, 74
 Hirsh, J. : 228
 Hopkins, P.N. : 219, 220
 Horder, T. J. : 167
 Horwitz, R.I. : 96
 Houot, A.M.A. : 218, 221
 Housset, B. : 76
 Howell, M. : 134
 Howie, P. : 164
 Hufeland, C.W. : 45
 Hume, D. : 62
 Hunt, M. : 174, 194
 Hunt, S.C. : 219, 220
 Hunter, J.E. : 161
 Hunter, K.M. : 240
 Hymes, K.B. : 227
- I**
 Ioannidis, J.P. : 253
 Iversen, G.R. : 105
- J**
 Jackson, G.B. : 163, 169
 Jackson, P.R. : 204
 Jadad, A.R. : 238, 240
 Jefferson, T. : 233
 Jenicek, M. : 180
 Jeunemaitre, X. : 218-221
 Jewson, N.D. : 47
 Jimenez-Silva, J. : 194
 JNC (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) : 204
 Jones, L.V. : 160
 Junod, A.F. : 90
- K**
 Kahneman, D. : 101, 109
 Kannel, W.B. : 90, 203, 206, 209
 Kant, I. : 45
 Kaptchuk, T.J. : 42, 53
 Kass, E.H. : 164
 Keesey, J. : 237
 Keirse, M.J.N.C. : 158, 165, 196
 Keller, E. : 90
 Kendall, E.C. : 229
 Kerr, E.A. : 237
 Kewman, D.G. : 134
 Kleinman, A. : 137, 140

- Koch, R. : 85
 Kocher, T. : 47, 48
 Koelbing, H.M.F. : 33
 Komolgorov, A. : 106, 109
 Kopplin, P.A. : 244
 Kotelevtsev, Y.V. : 219, 220
 Krüger, L. : 36
 Kunzler, A.-M. : 164, 193
 Kupelnick, B. : 166, 194, 251
 Kusek, J.W. : 137, 140
L
 L'Abbé, K.A. : 164
 Lalouel, J.-M. : 218-220
 Langenberg, D.N. : 170
 Lapeyre-Mestre, M. : 228
 Laplace, P.-S. : 16, 79, 159
 Largeault, J. : 102, 103, 107
 Larsen, W.A. : 171
 Lasker, R.D. : 182
 Last, J.M. : 159
 Lau, J. : 166, 194, 251, 253
 Laupacis, A. : 92
 Laurier, D. : 209
 Lazdunski, M. : 221
 Leake, C.D. : 46
 Lee, P.R. : 182
 Lefebvre, C. : 171, 175
 Legendre, A.-M. : 155
 Lemaire, F. : 247
 Lemaitre, D. : 211
 Leplège, A. : 21, 101
 Lerner, B. : 48
 Levy, D. : 203
 Levy, R.N. : 147
 Lewis, J. : 161
 Lewis, S. : 170, 171
 Li Wan Po, A. : 171, 175
 Li, L. : 171, 175
 Lide, D.R. : 162
 Lifton, R.P. : 218-220
 Light, R.J. : 168, 169
 Lilienfeld, A.M. : 49
 Limburg, M. : 167, 168
 Lind, J. : 19, 34, 40, 41, 44, 154
 Lindsay, G. : 160
 Lipsey, M.W. : 165
 Locke, J. : 56, 57, 65
 Loke, Y.K. : 227
 Louis, P.-C.-A. : 15, 16, 21, 44, 45, 78-87, 97
 Lown, B. : 141
 Luft, F.C. : 221
 Luiten, P.G.M. : 167
 Lundberg, I.E. : 229
M
 Maehle, A.H. : 39
 Magendie, F. : 56
 Malifaud, P. : 101
 Mandel, H. : 157
 Manheimer, E. : 176
 Marcq, M. : 240
 Marcus, A. : 227
 Martini, P. : 49
 Martyn, C. : 233
 Matta, R.J. : 164, 193
 Matthews, J.R. : 44, 115, 116
 Maupas, E. : 228
 Maynard, A. : 51, 176
 Mayo-Smith, M.F. : 250
 McAlister, F.A. : 241, 258
 McCormick, J. : 242
 McCulloch, P. : 235
 McCullough, L.B. : 45
 McGee, D.L. : 206, 209
 McGill, R. : 171
 McGlynn, E.A. : 237
 McKibbin, K.A. : 238
 McLean, C. : 46
 McNeil, B.J. : 90
 Menard, J. : 211, 245
 Mengual, R. : 221
 Mercier, L. : 134
 Mesmer, A. : 43
 Meves, A. : 228
 Miettinen, O.S. : 96
 Milora, R.V. : 218-220
 Mitchell, H.H. : 160
 Mittelstrass, J. : 32
 Molière : 51
 Mongin, P. : 111
 Moore, K.A. : 238
 Morabia, A. : 19, 21, 77, 79, 81, 82, 84, 86, 90, 94, 97, 203
 Moreno, I. : 236
 Morgagni, J.-B. : 225
 Morgenstern, O. : 22, 100, 107-109
 Morris, J. : 193
 Moser, R. : 87
 Mosteller, F. : 160, 165, 166, 194, 251
 Motsch, S. : 39
 Muenz, L.R. : 164
 Mulrow, C.D. : 164
 Murphy, T.D. : 44
N
 Navaratnasingham, R. : 229
 Naylor, C.D. : 247, 252, 260
 Neira, M.I. : 236
 Nelson-Williams, C. : 218-220
 Neuburger, M. : 38
 Newman, T.B. : 239
 Neyman, J. : 22, 102, 103
 Nga, E. : 229
 Nichols, H. : 155
 Nordestgaard, B.G. : 220
O
 O'Byrne, S. : 224
 O'Rourke, K. : 159, 164

- Olkin, I. : 158, 161
 Osler, W. : 260
 Outin, H.-D. : 247
 Oxman, A.D. : 91, 169, 170, 176
 Oxman, A.E. : 248
- P**
 Paolaggi, J.-B. : 12, 101
 Paracelse : 56
 Pardo, G.B. : 233
 Parker, W.H. : 170
 Pasternack, B.S. : 147
 Pauker, S.G. : 89
 Pearson, K. : 22, 102, 114-116, 131, 155, 159-161
 Peckham, M. : 174
 Pedersen, S.A. : 138
 Pelletier, F. : 230
 Perkins, E. : 43
 Perrier, A. : 90
 Persu, A. : 221
 Peters, C.C. : 157
 Peto, R. : 161, 164
 Petrosino, A. : 177
 Petticrew, M. : 170
 Pettit, G.H.N. : 172
 Piaget, J. : 107
 Piantadosi, S. : 96
 Pierson, D. J. : 233
 Pillemer, D. : 162, 169
 Pocock, J. : 96
 Pollak, A. : 164, 193
 Polley, H.F. : 229
 Popper, K. : 146
 Porter, R. : 36-38, 43, 47
 Postel-Vinay, N. : 205, 206, 210, 211, 214, 232
 Powe, N.R. : 238
 Powers, M. : 218
 Probst, C. : 37
 Prose, N.S. : 227
 Pythagore : 59
- R**
 Radnitzky, G. : 36
 Raj, K.R. : 147-149, 151, 152
 Ramanathan, V. : 236
 Ramazzini, B. : 37
 Rameix, S. : 247
 Ramsay, L.E. : 204
 Ramsey, F. : 107
 Rand, C.S. : 238
 Raschke, R. : 228
 Rasori, G. : 43
 Rawlins, M. : 235
 Rayleigh, Lord J.W.S. : 153, 178, 179
 Rayo, A. : 236
 Reiser, S.J. : 47, 225
 Reitman, D. : 164
 Rennie, D. : 176
 Rich, G.M. : 218
 Richardson, W.S. : 91, 92, 190, 235, 260
 Riesenberg, D.E. : 226
 Rietz, H.L. : 160
 Rimailho, A. : 232
 Riou, B. : 232
 Risse, G. : 43
 Roberts, A.H. : 134
 Roberts, I. : 167, 171, 175
 Roberts, R.S. : 92
 Robertson, R. : 46
 Robson, J. : 211
 Rochat, T. : 81
 Rose, G. : 91, 203
 Rosenberg, R. : 138
 Rosenberg, W.M. : 91, 92, 190, 235, 260
 Rosenfeld, A.H. : 162
 Rosenthal, R. : 161
 Ross, J.C. : 90
 Rossier, B.C. : 218-220
 Rossmassler, S.A. : 162
- Rothschuh, K.E. : 33, 34, 43
 Rothwangl, J. : 250
 Rubin, D. : 161
 Ruger, G.J. : 156, 157
 Rusnock, A. : 42
- S**
 Saba, G. : 205
 Sackett, D.L. : 26, 50-52, 91, 92, 176, 188-190, 192, 197, 226, 235, 237, 248, 260
 Sacks, H.S. : 164
 Sagan, C. : 240
 Sanchez, J. : 236
 Savage, L.J. : 107, 109, 110
 Sawitsky, A. : 147
 Schambelan, M. : 218-220
 Schmidt, F.L. : 161
 Schneider, M. : 175
 Schneider, P.A. : 90
 Schoomaker, E.B. : 90
 Schott, H. : 43
 Schreiner, O. : 242
 Seifert, H. : 36
 Sethi, A.A. : 220
 Shah, N. : 96
 Shaikh, W. : 157
 Shaneyfelt, T.M. : 250
 Shapin, S. : 36
 Shapiro, D.W. : 182
 Shapiro, S. : 94, 158
 Shimkets, R.A. : 218-220
 Sie, P. : 228
 Siegel, S. : 140
 Silagy, C. : 51, 176
 Silvermann, W.A. : 48
 Simon, H. : 101
 Simon, R. : 161
 Sinclair, J.C. : 165, 248, 253

- Sisson, J.C. : 90
 Skinner, H.A. : 162
 Sleight, P. : 161
 Slocumb, C.H. : 229
 Slosman, D. : 90
 Smith, A.F. : 176, 177
 Smith, H. : 164, 193
 Smith, M.L. : 161
 Smith, P.V. : 168
 Soubrier, F. : 219, 220
 Spicker, S.F. : 207
 St Vincent Millay, E. : 177
 Stamler, J. : 203
 Stanley, J.C. : 169
 Stason, W.B. : 89
 Steiner, J.F. : 243
 Steiner, R. : 31
 Steining-Stamm, M. : 90
 Sterling, T.D. : 163
 Stevenson, C.L. : 143
 Stigler, S. : 155
 Straus, S.E. : 192, 231,
 235, 241, 243, 258
 Susser, M. : 201
 Sutton, S. : 162
 Sydenham, T. : 56, 184
- T**
 Taylor, B.N. : 170
 Thorndike, E.L. : 156, 157
 Tippet, L.H.C. : 160
- Touloukian, Y.S. : 162
 Tröhler, U. : 19, 37, 39,
 79, 146
 Trousseau, A. : 45
 Trumbic, B. : 25, 99
 Tugwell, P. : 189
 Tukey, J.W. : 171
 Tunis, S.R. : 250
 Turnbull, A.C. : 195
 Tversky, A. : 101, 109
 Tybjærg-Hansen, A. :
 220
- U**
 Ulick, S. : 218-220
 Unger, P.F. : 90
- V**
 Vacha, J. : 207, 208
 Van Helmont, J.B. : 56
 Vandenbroucke, J.P. : 234
 Vasan, R.S. : 203
 Vayda, E. : 157
 Vermeulen, M. : 167
 Virchow, R. : 46, 47
 Von Essen, C.F. : 164
 Von Neumann, J. : 22,
 100, 107-109
- W**
 Wallis, E.J. : 204
 Wani, M. : 229
 Warner, J.H. : 46
- Warnock, D.G. : 218-220
 Warren, K. : 164
 Weinberg, W. : 86
 Weinberger, M.D. : 221
 Weinstein, M.C. : 89
 Wells, H.G. : 178
 Wennberg, J.E. : 52, 182
 Will, C.M. : 213
 Williams, C.S. : 219, 220
 Williams, R.R. : 219, 220
 Wilson, D.B. : 165
 Wilson, M.C. : 250
 Wilson, M.H. : 238
 Wilson, P.W. : 90
 Windelband, W. : 239
 Winkelstein, W. : 155
 Wu, A.W. : 238
 Wulff, H.R. : 138, 184-
 188, 192
 Wyatt, J.C. : 240
- Y**
 Yates, F. : 172
 Yeo, W.W. : 204
 Young, A. : 154
- Z**
 Zapletal, E. : 211
 Zhang, F.F. : 94
 Zimmermann, J.G. : 37
 Zwolinski, B.J. : 162

Conçu dans une perspective historique longue, le développement de la médecine semble marqué par la coexistence en son sein d'une urgence à laquelle il faut répondre et d'un manque auquel il faut remédier. Cette urgence, c'est celle du soin à prodiguer à celui qui souffre, ici et maintenant, pour que justement cette souffrance cesse. Ce manque, c'est celui d'une connaissance objective qui permettrait de comprendre les mécanismes des maladies afin d'y mettre un terme, de soigner les souffrances qu'elles occasionnent en connaissance de cause. Or, c'est bien la reconnaissance conjointe de cette urgence et de ce manque qui peuvent expliquer pourquoi les espoirs, tantôt mesurés, tantôt immenses, mis en la médecine ont si souvent été déçus : si « le salut du malade passe par la science » et que la science fait défaut, quel salut pour le malade ? D'où l'injonction faite à l'art médical, tout au long de son histoire, de se fonder sur une connaissance du normal et du pathologique ou, encore plus radicalement, celle faite à la médecine de devenir scientifique. Ainsi seulement, pensait-on et pense-t-on encore aujourd'hui, pourrait-on garantir avec certitude tout à la fois l'exactitude du diagnostic, la fiabilité du pronostic et l'efficacité de la thérapeutique, idéal méthodologique admirablement capturé par une maxime positiviste fameuse : « Science d'où prévoyance, prévoyance d'où action. » C'est l'écart entre cet idéal – ou ce rêve – méthodologique et le développement historique effectif de la médecine que les articles réunis dans ce volume contribuent à éclairer.

Anne Fagot-Largeault est professeur au Collège de France, chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales.

Avec les contributions de : Jean-Paul Amann, Christian Brun-Buisson, Iain Chalmers, Harris Cooper, Pierre Corvol, Jeanne Daly, Claude Debru, Anne Fagot-Largeault, Élodie Giroux, Hee-Jin Han, Larry V. Hedges, Alain Leplège, Alfredo Morabia, Olivier Steichen, Zbigniew Szawarski, Ulrich Tröller.

materiologiques.com

ISBN : 978-2-919694-06-8

17 euros

Éditions

Matériologiques

materiologiques.com

Collection
Sciences
& Philosophie