

Philosophie des sciences biologiques et médicales

M^{me} Anne FAGOT-LARGEAULT, professeur

L'enseignement de l'année 2001-2002 inclut un cours fait à Paris du 14 novembre 2002 au 29 janvier 2002, des conférences données à l'Université de Nice entre le 6 et le 14 mars 2002, et un colloque-séminaire en collaboration avec la Chaire de neuropharmacologie, le 5 juin 2002.

COURS (amphithéâtre Guillaume Budé)

Le cours, intitulé « **preuve et niveau de preuve dans les sciences de la vie et de la santé** », comportait sept leçons (14 heures) et deux conférences invitées (4 heures). Un document était mis à la disposition des participants (et affiché après chaque leçon sur le site web du Collège de France). Ce document donnait, outre les grandes lignes de la leçon (reproduites ci-après), et quelques illustrations (dont certaines sont reproduites ci-après), des indications bibliographiques détaillées (non reproduites ici).

I. 14 novembre 2001, 16 h-18 h : La médecine fondée sur des preuves (*evidence based medicine*)

« Il n'y a de vrai que ce qui est prouvé, et seul celui qui prouve établit et fait marcher la science » (Claude Bernard, *Principes de médecine expérimentale*, Chap. XV, p. 255).

Intr. Opinion et savoir. Médecine empirique / médecine scientifique. La médecine comme art et comme science. La science est exigeante sur la qualité des preuves. « Les vérités expérimentales sont objectives » (C. Bernard, 1865).

« Dans l'état actuel, la médecine n'est point une science. Elle est à l'état empirique, à l'état d'enfance... La théorie ne peut donc pas éclairer la pratique et il faut se contenter de suivre ce que l'empirisme nous a donné. Mais la médecine doit devenir une science, et il n'est pas nécessaire d'attendre que la médecine soit devenue une science complète pour utiliser les conquêtes scientifiques ; aucune science n'est vraiment complète ; il y a toujours des points plus obscurs. Par conséquent, la médecine pourra être très avancée en quelques points et très arriérée en d'autres. Elle y tend plus lentement que toutes les

autres à cause de sa complexité, mais elle y arrivera et ce sera en devenant expérimentale. Ce sont donc là deux choses dont il faut être convaincu : empirisme pour le présent avec direction en aspiration scientifique pour l'avenir » (Claude Bernard, *Principes de médecine expérimentale*, Chap. XIV, p. 183).

1. La « médecine fondée sur des preuves », ou « médecine fondée sur des faits prouvés », ou « médecine fondée sur les niveaux de preuve ».

Le dernier quart du 20^e siècle. Un pionnier : Archibald L. Cochrane. Une équipe canadienne (McMaster University). Un groupe de travail : The Evidence-Based Medicine Working Group (David L. Sackett, Gordon H. Guyatt, *et al.*), qui publie dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* une série d'articles en 1992-96. Des guides pour s'orienter dans la littérature médicale, une méthode pour évaluer le degré de fiabilité des résultats scientifiques publiés, des outils d'aide à la décision rationnelle pour les praticiens. Un journal : *Evidence-Based Medicine*, version française : *EBM Journal*, éditée par RanD. Des sites internet...

Nouveau paradigme, ou résurgence d'un paradigme actif depuis deux siècles dans la médecine clinique ?

« L'étape décisive vers une approche véritablement scientifique de la médecine clinique peut être datée diversement... J'aime l'associer à la publication de Daniels et Hill, 1952, et, en tout état de cause, 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 humaines... » (A.L. Cochrane, tr. fr. 1977, Chap. 4 « La notion de preuve (evidence) et son évaluation », p. 44).

« A new paradigm for medical practice is emerging. Evidence-based medicine de-emphasizes intuition, unsystematic clinical experience, and pathophysiologic rationale as sufficient grounds for clinical decision making and stresses the examination of evidence from clinical research. Evidence-based medicine requires new skills of the physician, including efficient literature searching and the application of formal rules of evidence evaluating the medical literature » (The Evidence-Based Medicine Working Group, *JAMA*, Nov. 4, 1992).

« La médecine fondée sur des faits prouvés 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 cliniques » (Bruno Housset, 2001).

2. L'École clinique française du début du 19^e siècle, et la « méthode numérique ».

Philippe Pinel : la méthode de recueil, de préparation et de tabulation des données médicales. Pierre Charles Alexandre Louis : la preuve de l'inefficacité de la saignée dans la pneumonie. Louis-René Villermé : « loi de la mortalité par âge dans les épidémies ». Jules Gavarret : méthode d'analyse des données, degré de qualité des preuves.

« C'est peu de dire que toutes les connaissances médicales solides doivent être tirées ou immédiatement déduites des histoires individuelles des maladies ; il faut ajouter que ces histoires, exemptes de toute théorie vaine et de toute prévention, doivent être tracées

avec le plus grand soin, jour par jour depuis leur invasion, et en suivant l'ordre et la succession des symptômes jusqu'à leur terminaison entière : c'est cette direction favorable que j'ai constamment suivie dans ma Nosographie, soit par un choix particulier des faits que j'ai observés moi-même, soit par la formation des histoires générales de chaque maladie observée dans différentes régions ou à diverses époques. Je me suis approché, autant qu'il a été possible, de la méthode descriptive uniforme suivie dans les autres sciences... » (Ph. Pinel, *Nosographie philosophique*, 1818, Introduction).

« Le calcul des probabilités peut faire apprécier les avantages et les inconvénients des méthodes employées dans les 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 manifesterá de plus en plus, à mesure que ce nombre s'accroítra ; et le calcul fera connaître la probabilité correspondante de son avantage, et du rapport suivant lequel il est supérieur aux autres » (Laplace, « Application du calcul des probabilités à la philosophie naturelle », in : *Essai philosophique sur les probabilités*, 1921, Vol. 1, p. 101).

« En thérapeutique surtout la nécessité de l'expérience comparative a toujours frappé les médecins doués de l'esprit scientifique. On ne peut juger de l'influence d'un remède sur la marche et la terminaison d'une maladie, si préalablement on ne connaît la marche et la terminaison naturelles de cette maladie... L'expérience comparative est la condition sine qua non de la médecine expérimentale et scientifique... 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 ? » (Claude Bernard, 1865, III, 3, « De la critique expérimentale pathologique et thérapeutique »).

Concl.

« I am so busy applying this new methodology... that I no longer have time to see patients » (David Grahame-Smith, « Evidence based medicine : Socratic dissent », *BMJ*, 1995, 310 : 1126-1127).

II. 21 novembre 2001, 16 h-18 h : Méthodologie de la preuve et évaluation du niveau de preuve

« Le mode fondé sur le renvoi à l'infini est celui par lequel nous disons que l'argument proposé comme preuve d'un point donné réclame lui-même une autre preuve et celle-ci une autre encore, et ainsi de suite jusqu'à l'infini, de telle sorte que, ne disposant plus d'un principe assuré, nous sommes conduits à la suspension du jugement » (Sextus Empiricus, *Hypotyposes pyrrhoniennes*, I, 166 ; tr. fr. J.-P. Dumont, *Les sceptiques grecs*, textes choisis, Paris : PUF, 1966, 2^e éd. 1989, p. 88-89).

Intr. « Prouve ta preuve » : le danger de retomber dans l'empirisme sceptique alors qu'on cherche à en sortir. La motivation *éthique* des efforts pour construire une méthodologie scientifique de la pratique médicale. Le Council on Pharmacy and Chemistry de l'American Medical Association (1905). La lente élaboration des méthodes : laboratoire, expérimentation animale, essais cliniques. L'intégration de la méta-méthodologie (« contrôle de qualité ») à la méthodologie.

« *Beaucoup déclarent que la philosophie sceptique est identique à l'empirisme médical* » (Sextus Empiricus, *Hypotyposes pyrrhoniennes*, I, 236 ; tr. fr. J.-P. Dumont, *op. cit.*, p. 34).

« *La médecine est une science et non pas un art. 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 transitoire* » (Cl. Bernard, *Principes...*, 1947, posth., Chap. IV, p. 50).

« *L'expérimentation est la seule voie certaine du progrès* » (Torrald Sollman, *The Broader Aims of the Council on Pharmacy of the American Medical Association*, Chicago : AMA, 1908 ; cit. in : H. Marks, 1997, I, I, 2, tr. fr. p. 52).

« *Evidence-based medicine is based on a strong ethical and clinical ideal — that it allows the best evaluated methods of health care to be identified and enables patients and doctors to make better informed decisions* » (I. Kerridge, M. Lowe, D. Henry, « Ethics and evidence based medicine », *BMJ*, 11 Apr. 1998, 316 : 1151-1153).

1. Quelques généralités sur la preuve dans les sciences expérimentales.

Une preuve est « ce qui sert à établir qu'une chose est vraie » (Dictionnaire Robert). Le vrai déborde le prouvé, et même le prouvable. Deux types de preuves : par monstration, par démonstration. Théorie de la démonstration vs théorie de la preuve expérimentale. Dans les sciences expérimentales « ce sont les faits qui jugent l'idée » (Cl. Bernard). Nuance à retenir : la thèse de Duhem-Quine.

« [Chrysippe] prétend que le chien use, entre autres, du cinquième indémontré lorsque, arrivé à un carrefour à trois branches, il se contente de flairer les deux voies que le gibier n'a pas empruntées, pour se précipiter directement dans la troisième sans flairer davantage » (Sextus Empiricus, *Hypotyposes pyrrhoniennes*, I, 236 ; tr. fr. J.-P. Dumont, *op. cit.*, p. 34).

« *La seule et vraie science est la connaissance des faits, l'esprit ne peut pas y suppléer* » (Buffon, *Histoire naturelle...*, Discours introductif, 1749, I).

« *La réalisation et l'interprétation de n'importe quelle expérience de physique impliquent adhésion à tout un ensemble de propositions théoriques* » (P. Duhem, 1906, II, Chap. VI, § 5).

2. Méthodologie de la preuve expérimentale.

Une profusion de méthodes, directes ou indirectes, selon ce qu'on cherche à prouver (la possibilité, l'existence, la généralité, la nécessité de quelque chose), et selon les détours imposés par la situation expérimentale (facteurs contrôlables ou non, limites éthiques). Notions de test d'hypothèse, de plan expérimental (*experimental design*). Hiérarchie des stratégies expérimentales, de l'étude de cas à l'essai contrôlé randomisé.

« *The aim of any clinical trial should be to obtain a truthful answer to a relevant medical issue. This requires that the conclusions be based on an unbiased assessment of objective evidence rather than on a subjective compilation of clinical opinion* » (S.J. Pocock, *Clinical Trials. A Practical Approach*, London, etc. : John Wiley & Sons, 1983 ; several reprints).

« *Dans tout raisonnement expérimental, il y a deux cas possibles : ou bien l'hypothèse de l'expérimentateur sera infirmée, ou bien elle sera confirmée par l'expérience. Quand l'expérience infirme l'idée préconçue, l'expérimentateur doit rejeter ou modifier son*

idée. Mais lors même que l'expérience confirme pleinement l'idée préconçue, l'expérimentateur doit encore douter » (Cl. Bernard, 1865, I, 2, « Du doute dans le raisonnement expérimental »).

« Dans la quasi-totalité des problèmes posés par la recherche médicale, une réponse certaine est exclue. La première étape du raisonnement statistique est le test statistique, on conclut à une différence " significative ", c'est-à-dire, non imputable aux fluctuations d'échantillonnage, non bien sûr avec certitude puisque c'est impossible, mais avec un risque d'erreur consenti. En bref : un constat — l'impossible certitude, un remède — partiel — la politique du risque d'erreur consenti » (D. Schwartz, in : J. Lellouch, éd., *Présent et futur de l'épidémiologie*, Paris : INSERM, 1988, p. 35).

3. Méta-méthodologie.

Former son jugement : apprendre à chercher des données pertinentes (journaux, Medline), à lire les publications, à les évaluer, à peser le pour et le contre. Type d'étude, qualité du travail, niveau de preuve. Aides à la décision : filtres sur les banques de données, SOR (standards, options et recommandations), synthèses d'experts et conférences de consensus. Limites de l'EBM-médecine.

« Does the numerical method admit of application to individual cases ? It must be conceded by the most strenuous advocate of this method, that such application is limited. » (W.A. Guy, « On the value of the numerical method... », *J. Statist. Soc.*, 1839, 2 : 40).

« Dans la perspective d'une prise de décision clinique, la force relative des preuves disponibles (le niveau de preuve), classée en fonction du protocole des études originales, est habituellement caractérisée par la hiérarchie suivante : [JAMA 1995] 1. Synthèses méthodiques et méta-analyses, 2. Essais comparatifs randomisés ayant des résultats indiscutables (dont les intervalles de confiance ne recouvrent pas le seuil d'effet clinique significatif), 3. Effets comparatifs randomisés ayant des résultats discutables (qui suggèrent un effet clinique significatif, mais dont les intervalles de confiance recouvrent le seuil de cet effet), 4. Études de cohortes, 5. Études cas-témoins, 6. Enquêtes transversales, 7. Études de cas » (Greenhalgh, *How to read...*, tr. fr. 2000, Chap. 3, § 3.7, p. 45).

« Question : L'activité physique réduit-elle le risque d'accidents vasculaires chez les sujets asymptomatiques ? David Whiteman et Michael Murphy : Il existe des arguments forts pour dire que l'activité physique, à un niveau modéré à élevé, réduit le risque d'accidents coronariens et d'AVC mortels ou non. Après ajustement sur les autres facteurs de risque, les sujets actifs physiquement (activité physique modérée quotidienne ou presque quotidienne) ont en moyenne une réduction de 30-50 % du risque de maladie coronarienne par rapport aux sujets sédentaires. Le risque absolu de mort subite après un exercice épuisant est faible (mais plus important chez les sujets sédentaires) ; ce risque ne dépasse pas les bénéfices de l'activité physique » (Coll., *Clinical Evidence*, London, 1999 ; tr. fr. *Décider pour traiter*, Meudon : RanD, 2001, p. 6).

« Les différentes méthodes de mise en œuvre des recommandations n'ont pas fait la preuve de leur efficacité... » (Bernard Gay, « Éditorial », *EBM Journal*, fév. 2001, 26 : 1).

Concl.

« Evidence-based medicine can benefit medical practice because it will help to ensure that all patients have access to the most up-to-date and well-validated evidence through their doctors. However, patients are not clones and doctors are not automatons » (F.M. Sullivan & R.J. MacNaughton, « Evidence in consultations : interpreted and individualised », *Lancet*, 1996, 348 : 941-943).

III. 28 novembre 2001, 16 h-18 h : La conférence de consensus

« The “ sometimes ” of the cautious is the “ often ” of the sanguine, the “ always ” of the empiric, and the “ never ” of the sceptic ; but the numbers 1, 10, 100, 1000, have but one meaning for all mankind » (W.A. Guy, J. Statist. Soc., 1839, 2 : 39).

Intr. Qu'il n'y a pas d'incompatibilité entre médecine « scientifique » et médecine « humaniste » (voir : Weinstein, 1992). Que la tâche d'une médecine « evidence based » est démesurée pour un médecin isolé.

*« Ce n'est pas en étant moins scientifiques que nous serons plus humains, c'est en étant plus et autrement scientifiques » (trad. de : Alvan R. Feinstein, « An additional basic science for clinical medicine : 1. The constraining fundamental paradigms », *Annals of Internal Medicine*, 1983, 99 : 393-397, 544-550, 705-712, 843-848).*

1. Élaboration collective des « standards, options et recommandations ».

Une action de santé publique d'envergure internationale. L'« Initiative » de l'agence des Nations unies pour l'accès des pays pauvres aux médicaments du sida (lancée en 1997) : la « phase pilote » dans quatre pays (Chili, Côte d'Ivoire, Ouganda, Vietnam) et son évaluation à mesure. Une discipline dont la « scientificité » est encore fragile : la psychiatrie. Importance de la pathologie mentale (Rapport OMS). Pour la communauté psychiatrique française : (1) Références médicales opposables (RMO) : sur la prescription des médicaments anti-dépresseurs, neuroleptiques, anxiolytiques et hypnotiques, sur le suivi des personnes atteintes de maladie maniaco-dépressive. (2) Recommandations faites par des experts : sur la sismothérapie (ECT). (3) Conférences de consensus : sur les stratégies thérapeutiques à long terme dans la schizophrénie (1994), sur les troubles dépressifs de l'enfant (1995), sur le sevrage des toxicomanes aux opiacés (1995), sur la « crise suicidaire » (2000), sur « psychopathologie et traitements actuels des auteurs d'agressions sexuelles » (2001).

« Selon l'ONUSIDA (UNAIDS), cette Initiative doit avoir une portée “ fortement démonstrative ”. Elle “ fournira l'information pour déterminer s'il est réellement possible d'obtenir et de distribuer dans les pays en développement des médicaments pour la prise en charge de l'infection à VIH et du sida. Forts de cette information, les pays pourront alors mobiliser les ressources nécessaires pour prendre en charge médicalement les personnes infectées et contribuer à maîtriser l'épidémie mondiale ” » (ANRS, 2001, p. 7).

« Dans de nombreux pays, les soins de santé mentale restent fondés sur des approches idéologiques ou encore sur une pratique qui se perpétue sans être remise en question ou sur des convictions non vérifiées. Il est bon que les soins soient humains et respectueux de la dignité humaine, mais cela ne suffit pas » (Rapport OMS sur la santé dans le monde, 2001).

« L'ECT a une efficacité curative à court terme démontrée sur les dépressions majeures. Cette efficacité, à court terme, a été démontrée chez 85 % à 90 % des patients, par des études prospectives en double insu comparant les résultats d'ECT réelles à des ECT simulées où le patient était anesthésié mais ne recevait pas de stimulus électrique. L'ECT diminue la mortalité naturelle de la maladie » (ANAES, Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie, Texte des recommandations, 1998).

2. Conférences de consensus

Aperçu historique : les jurys d'assises, la méthode Delphi, le tribunal scientifique (*Science Court*). Consensus technique (ou d'experts) vs consensus d'interface (ou normatif). Objectif, procédure. Méthodologie de l'ANAES (depuis 1996). Liste de conférences françaises sur le site de l'ANAES. Exemple de la conférence organisée en novembre 2001 par la Fédération Française de Psychiatrie (FFP).

« Sur notre continent le taux moyen de prévalence des agressions sexuelles, tous types d'agressions confondus, semble proche de 14 % pour les femmes et de 4,5 % pour les hommes [...] L'étude du Collectif féministe contre le viol indique un différentiel important entre les agressions sexuelles déclarées à leur numéro vert et les plaintes portées » (Ciavaldini A., « Les agressions sexuelles — données épidémiologiques générales », in : FFP, 22-23 nov. 01, p. 66, 69).

« L'utilisation des tests n'aboutit, au MMPI, à aucun profil particulier des pédophiles... Une conduite pédophilique, en elle-même bien sûr qualifiable de perverse du point de vue strictement comportemental, ne signe pas pour autant obligatoirement un fonctionnement psychique pervers » (Bouchet-Kervella D., « Existe-t-il des caractéristiques cliniques et psychopathologiques des pédophiles extra-familiaux adultes ? », in : FFP, 22-23 nov. 01, p. 106).

« 30 à 70 % des agresseurs ont été eux-mêmes victimes d'une agression sexuelle [et pourtant] il est faux de dire que les enfants maltraitants deviennent des adultes maltraitants. C'est toute la différence que l'on peut établir entre des études rétrospectives menées chez des sujets maltraitants, actuellement nombreuses, et des études prospectives beaucoup moins nombreuses et beaucoup plus difficiles à réaliser puisqu'elles ne peuvent se dérouler que dans la longue durée » (Delage M., « Existe-t-il une histoire particulière chez les agresseurs sexuels ? », in : FFP, 22-23 nov. 01, p. 143).

« On constate qu'en moyenne 10 à 15 % des délinquants sexuels commettent de nouveau une infraction sexuelle après une période de suivi de 4 à 5 ans [...] Il existe une corrélation fiable entre certaines caractéristiques et l'augmentation du risque de récurrence (infractions sexuelles antérieures, âge plus jeune, préférences sexuelles déviantes, mode de vie criminel, etc.) » (Hanson K., in : FFP, 22-23 nov. 01, p. 183).

« [Médicaments à effet anti-androgénique, freinant la production d'hormones mâles, ou inhibant les effets de la testostérone sur ses récepteurs] Les premiers essais de ce type de traitement remontent aux années 70. L'expérience acquise aujourd'hui dans ce domaine est telle que l'on peut tenir pour acquis leurs effets bénéfiques chez la plupart des délinquants sexuels, effets observés sous la forme d'une réduction considérable des fantasmes et des possibilités d'activités sexuelles chez les sujets traités » (CCNE, Recommandation sur un projet de loi « renforçant la prévention et la répression des atteintes sexuelles contre les mineurs », Rapport n° 51, 20 déc. 1996).

« Recommandation n° 11 : La réserve des psychiatres français vis-à-vis des techniques comportementales n'est pas fondée sur les données de la littérature mais sur des a priori touchant leur système de valeurs. Des conférences de consensus touchant les nombreux aspects éthiques intervenant dans le traitement des agresseurs sexuels et réunissant des cliniciens et des éthiciens américains et européens devraient être organisées dans les deux prochaines années avec une large diffusion de leurs réflexions auprès des intervenants en agression sexuelle » (Aubut J., « Quels sont actuellement les moyens et les

modalités spécifiques d'organisation recommandés dans le traitement des auteurs d'agression sexuelle ? », in : SFP, 22-23 nov. 01, p. 329).

Concl. Lire le texte du consensus de la conférence de novembre : à partir du 10 décembre sur le site web de la Fédération Française de Psychiatrie. Publication : FFP, *Psychopathologie et traitements actuels des auteurs d'agression sexuelle*, Conférence de consensus, 22 et 23 novembre 2001, Paris : John Libbey Eurotext, 2001 (581 p.).

IV. 05 décembre 2001, 16 h-18 h : « La preuve et la contre-épreuve » (Claude Bernard)

« *Jamais en science la preuve ne constitue une certitude sans la contre-épreuve* » (Claude Bernard, 1865, I, 2, « De la preuve et de la contre-épreuve »).

Intr. Relativiser la médecine « evidence-based ». Une surprenante méta-analyse. Cliniciens contre physiologistes. La preuve est-elle principalement un problème de médecins ?

« *The results of our meta-analysis are not compatible with the hypothesis that the clinical effects of homoeopathy are completely due to placebo. But there is insufficient evidence from these studies that any single type of homoeopathic treatment is clearly effective in any one clinical condition* » (Linde *et al.*, *Lancet*, 1997, 350 : 839).

« *Trials enthusiasts dismiss the physiologic studies as "small uncontrolled observations", while to physiologists these observations proved that pacing could not possibly work in any mechanistic sense. Consequently, the physiologically inclined physicians posed many a critical objection to the trial* » (Vandenbroucke & de Craen, 2001, p. 509).
« *Se fier au résultat obtenu sur un modèle animal, même "humanisé" par transgénèse, revient à faire du consommateur le vrai cobaye* » (Claude Reiss, in : *Le Monde*, 11 sept. 2001, p. 19).

1. Et dans l'ensemble des sciences du vivant ? Les critères des *referees*.

« La notion de preuve est étrangère à la démarche du fondamentaliste » (F. Cuzin). Hypothèse : le souci des preuves en biologie se traduit dans le plan standard des articles publiés, qui inclut une section « méthodologie » (format « IMRAD » : Introduction, Methods, Results, and Discussion), et les critères de qualité des preuves sont ceux des *referees*, qui évaluent les articles soumis pour publication. Débats autour de la procédure du *peer review* (évaluation par les pairs), et sur les conséquences prévisibles du déplacement de la publication du support papier vers le support digital.

« *Despite its flaws, peer review will continue to form the bedrock of the scientific enterprise. For every allegation of abuse, there are countless more papers that are improved by helpful suggestions made by reviewers* » (Rex Dalton, in : *Nature*, 2001, 413 : 104).

« *Refereeing (peer review) is the system of evaluation and feedback by which expert researchers assure the quality of each others' research findings. Referees' services are donated free to virtually all scientific journals, but there is a real cost to implementing the refereeing procedures, which include archiving submitted papers on a website ; selecting appropriate referees ; tracking submissions through rounds of review and*

author revision ; making editorial judgments, and so on » (Stevan Harnad, in : *Nature*, 2001, 410 : 1024).

« *Biological databases and journals have evolved relatively independently of one another. Database annotations lack the prestige of published papers ; indeed, their value is largely ignored by citation metrics, and their upkeep is often regarded as a thankless task. Data-based curation has consequently lacked the quality control typical of good journals. The convergence between databases and the literature means that database annotators and curators will increasingly perform the functions of journal editors and reviewers, while publishers will develop sophisticated database platforms and tools* » (« The future of electronic scientific literature », in : *Nature*, 2001, 413 : 3).

2. Preuve et contre-épreuve selon Claude Bernard.

« Dans un cas comme dans l'autre [Descartes : *Discours de la méthode*, et Cl. Bernard, *Introduction...*] nous nous trouvons devant un homme de génie qui a commencé par faire de grandes découvertes et qui s'est demandé ensuite comment il fallait s'y prendre pour les faire ; marche paradoxale en apparence, et pourtant seule naturelle, la manière inverse de procéder ayant été tentée beaucoup plus souvent et n'ayant jamais réussi » (Henri Bergson, « La philosophie de Claude Bernard », discours prononcé à la cérémonie du centenaire de Claude Bernard, au Collège de France, le 30 déc. 1913, in : *La pensée et le mouvant*, p. 229).

« *Il resta... démontré, d'après toutes ces expériences suffisamment répétées, que le sucre pouvait exister dans l'organisme indépendamment des aliments féculents, et de plus il fut prouvé que le foie était un organe produisant du sucre* » (Cl. Bernard, 1853, *Préliminaires* ; éd. Grmek, p. 49).

« *Nous sacrifierons des hypothèses et des théories tant qu'il en faudra pourvu que nous découvrons des faits nouveaux qui seront, ainsi que nous l'avons déjà dit, les seules réalités indestructibles sur lesquelles la science positive doit se fonder et s'élever peu à peu* » (Cl. Bernard, 1854, in : Berthoz, éd., p. 156).

« *Un fait négatif ne prouve rien et ne saurait jamais détruire un fait positif* » (Cl. Bernard, 1865, III, 2, « Exemples de critique expérimentale physiologique », Ex. 1).

3. Ni preuves décisives, ni réfutations absolues, mais un « processus continu »...

Comme l'assemblage de mots croisés (S. Haack), ou d'un puzzle (F. Cuzin) : quand l'élément nouveau s'ajuste mal au contexte déjà en place, tantôt le contexte résiste et on décide d'ignorer le fait, tantôt le fait s'impose et son insertion impose un remaniement du contexte. Résistance des « dogmes ». Jeu des analogies. Coexistence de certitudes d'âges différents. Retour d'intérêt pour les études de cas. Exemples : travaux de Barbara McClintock (prix Nobel 1983), Edward Lewis (prix Nobel 1995), Élizabeth Gould.

« *Selon la conception actuelle que l'on se fait de la science, fondée sur une interprétation probabiliste des conclusions scientifiques, il est incorrect de parler de preuve ou de vérité dans un sens absolu. Cela a plus ou moins d'importance selon les branches de la biologie. Tout évolutionniste qui a discuté avec l'homme de la rue s'est vu, à un moment ou à un autre, demander : " quelles sont les preuves de l'évolution ? " ; " quelles preuves avez-vous que l'homme descende du singe ? " À cette occasion, il a été obligé*

de discuter de la valeur des preuves scientifiques » (E. Mayr, 1982, I, Chap. 2 ; tr. fr. p. 39).

« Les recherches de Barbara McClintock lui enseignaient, avec un remarquable entêtement, que l'appareil génétique était plus instable et plus souple que ne l'autorisait le dogme central. » « La "transposition" des éléments génétiques, longtemps tenue pour une pure invention de Barbara McClintock, est à présent considérée comme un phénomène irréfutable » (E.F. Keller, 1983, Chap. 11 et Préface ; tr. fr. p. 243 et 23).

« La synthèse de l'ADN attendait la preuve de son activité biologique » (C. Galperin, in : « Les procédures de preuve... », 1992, p. 268).

« We had evidence that the new cells were affected by learning, and this is evidence that the new cells are necessary for learning » (E. Gould, in : Holloway, 2001, p. 25).

« Case reports and case series may be the "lowest" or the "weakest" level of evidence, but they often remain the "first line of evidence". This is where everything begins » (M. Jenicek, *Clinical Case Reporting in Evidence-Based Medicine*, Oxford : Butterworth-Heinemann, 1999, p. 117 ; cit. Vandenbroucke, « In defense of... », 2001, p. 331).

Concl. La preuve par construction.

« Dans les sciences d'expérimentation, l'homme observe, mais de plus il agit sur la matière, en analyse les propriétés et provoque à son profit l'apparition de phénomènes, qui sans doute se passent toujours selon les lois naturelles, mais dans des conditions que la nature n'avait souvent pas encore réalisées. À l'aide de ces sciences expérimentales actives, l'homme devient un inventeur de phénomènes, un véritable contremaître de la création ; et l'on ne saurait, sous ce rapport, assigner de limites à la puissance qu'il peut acquérir sur la nature, par les progrès futurs des sciences expérimentales » (Cl. Bernard, 1865, I, 1, « De l'observateur et de l'expérimentateur... »).

V. 12 décembre 2001, 16 h-18 h : Preuve de la réalité d'un fait

« Events become "facts" when are invoked to support a theory » (Jan P. Vandenbroucke, in : *The Lancet*, 20 Sept. 1997, 350 : 824).

Intr. L'idée à l'épreuve du fait. Deux sens de la « contre-épreuve ». Faillibilisme de Bernard vs inductivisme de Buffon. Paradoxe : « Un fait n'est rien par lui-même, il ne vaut que par l'idée qui s'y rattache ou par la preuve qu'il fournit » (Bernard, 1865, I, 2, p. 93). Cercle vicieux (ou diallèle) : cinquième mode d'Agrippa. Deux sortes de faits.

« Une caractéristique essentielle de la méthodologie de Bernard, c'est la foi en la faillibilité de toutes les théories » (Grmek, 1991, p. 61).

« Rassemblons des faits pour nous donner des idées » (Buffon, *Histoire naturelle...*, tome II, 1749, Chap. 2, p. 18).

« Il faut chercher à renverser les hypothèses, c'est-à-dire leur trouver la contre-épreuve » (Cl. Bernard, Ms 24d, f72, cit. Grmek, 1991, p. 60).

« Le mode du diallèle [cercle vicieux] se rencontre lorsque la preuve qui serait nécessaire à justifier la conclusion qui fait l'objet de la recherche, entend tirer sa validité de cette conclusion elle-même ; étant alors dans l'impossibilité de recourir à l'une pour fonder l'autre, nous suspendons notre jugement sur les deux ensemble » (Sextus Empiricus, *Hypotyposes pyrrhoniennes*, I, 169 ; tr. fr. J.-P. Dumont, *Les sceptiques grecs*, textes choisis, Paris : PUF, 2^e éd. 1989, p. 89).

« In all empirical questions facts come first. Now there exist two sorts of " facts ", which may be said to be of the first and second degree. A fact of the first degree or an immediate fact consists in the statement that such is now here. This sort of facts is the primordial source of all our knowledge about empirical reality. Facts of the second degree are generalities induced from facts of the first degree ; here belong all so-called laws of nature, may they relate to things or to events, and here belongs also phylogeny. All facts of the second degree have, more or less, an hypothetical accent, as was first seen by Hume. So has the fact of phylogeny ; but the accent of probability is very strong here, at least with regard to the existence of phylogeny in general » (H. Driesch, 1927, p. 5).

1. Faits singuliers.

Découverte en 1938 dans l'archipel des Comores d'un coelacanth, « fossile vivant ». Capture en 1998 d'un autre spécimen en Indonésie. Preuve (morphologique, génétique) qu'ils se rattachent à deux espèces distinctes. Reconstitution (hypothétique) de l'histoire évolutive des deux populations, à partir d'un ancêtre commun. Problèmes méthodologiques liés à la difficulté d'établir la réalité de faits singuliers, non répétables. Autres exemples : certification des décès, « preuve par l'ADN » de l'identité de l'enfant mort au Temple, à Paris, le 8 juin 1795.

« Comme pour tous les échantillons appartenant à des populations allopatriques, la décision de considérer la divergence génétique comme étant ou non de niveau spécifique comporte une part de subjectivité. Il est probable que des expériences d'hybridation ne pourront être entreprises avant longtemps et il est tout aussi peu probable que l'on découvre une chaîne de populations permettant des échanges géniques réguliers et de proche en proche entre les archipels des Comores et de Sulawesi » (Claude Combes, 1999, p. 257).

« Il y aurait lieu de croire que le nègre, le lapon et le blanc forment des espèces différentes, si l'on n'était assuré... que ce blanc, ce lapon, ce nègre, si dissemblants entre eux, peuvent cependant s'unir ensemble et propager en commun la grande et unique famille de notre genre humain : ainsi... leurs dissemblances n'étant qu'extérieures, ces altérations de nature ne sont que superficielles : et il est certain que tous ne sont que le même homme » (Buffon, Histoire naturelle..., tome IX, p. 2).

« We cannot make experiments with " the phylogeny " as we can with the egg of a frog or a sea urchin. For phylogeny is " a class with but one case ", to put it in terms of strict logic ; and we cannot stand outside it, for we form parts of it ourselves » (H. Driesch, 1927, p. 7).

*« D'après le principe que nous ne connaissons les corps que par leurs attributs, ces attributs sont des faits, et ces faits, étant des abstractions, il en résulte que nous ne connaissons le concret que par l'abstrait » (M.E. Chevreul, 1870, p. 3-4 ; voir aussi *ibid.*, I, Chap. 2, § 12 et 13).*

« Le fait scientifique n'est que le fait brut traduit dans un langage commode » (H. Poincaré, 1913, 10, § 3).

« On a longtemps répété que les faits parlent d'eux-mêmes. À l'évidence c'est faux. Ils ne parlent qu'à l'invitation de l'historien : c'est lui qui décide de ceux auxquels il donnera la parole, et dans quelle succession ou dans quel contexte » (Edward E. Carr, tr. fr. 1988, p. 56).

2. Faits généraux ou génériques

Régularités ou « lois » biologiques : reproductibilité, variabilité. Traits caractéristiques d'espèces : exemples, nombre de chromosomes, *sex ratio*. Notion d'« histoire naturelle » selon Buffon : histoires génériques. Les modèles et l'évaluation de leur puissance prédictive.

« On voit par cette petite Table qui a été faite avec exactitude, que rien n'est moins constant que les rapports qu'on a voulu établir entre le nombre des naissances des garçons et des filles. On a vu par le relevé des premières Tables, Vol. II, p. 372, que ce rapport était de 17 à 16 ; on a vu ensuite qu'à Paris ce rapport n'est que de 27 à 26, et l'on vient de voir qu'ici le nombre des garçons et celui des filles est précisément le même. Il est donc probable que suivant les différents pays, et peut-être selon les différents temps, le rapport du nombre des naissances des garçons et des filles varie considérablement » (Buffon, « Des probabilités... », 1777, p. 288).

« C'est ici surtout qu'il est nécessaire d'avoir une méthode rigoureuse pour distinguer, parmi les phénomènes observés, ceux qui peuvent dépendre du hasard, de ceux qui dépendent de causes particulières, et pour déterminer avec quelle probabilité ces derniers indiquent l'existence de ces causes. Ces deux objets... tiennent à une métaphysique très délicate, et la solution des problèmes qui leur sont relatifs exige des artifices nouveaux d'analyse... Lorsqu'on n'a aucune donnée a priori sur la possibilité d'un événement, il faut supposer toutes les possibilités, depuis zéro jusqu'à l'unité, également probables ; ainsi l'observation pouvant seule nous instruire sur le rapport des naissances des garçons et des filles, on doit, à ne considérer la chose qu'en elle-même et abstraction faite des événements, supposer la loi de possibilité des naissances d'un garçon ou d'une fille constante depuis zéro jusqu'à l'unité, et partir de cette hypothèse... » (Laplace, 1778, « Mémoire sur les probabilités », OC, tome IX).

« Nous pouvons conclure qu'à l'époque actuelle et pour la France entière, la probabilité d'une naissance masculine n'éprouve que de très petites variations d'une année à une autre, et prendre pour sa valeur la moyenne des dix années que nous avons considérées, c'est-à-dire 0,5159. Dans l'ignorance de la cause qui rend prépondérantes les naissances des garçons, ce sera l'expérience seule qui pourra décider si cette probabilité variera davantage par la suite, ou si elle demeurera à peu près constante. L'observation ne nous a pas encore appris si elle change dans une même année avec les saisons ; nous ne savons pas non plus si elle est la même chez les différentes nations ; nous savons seulement qu'elle dépend de l'état de la société, puisque le nombre de naissances hors mariage influe sensiblement sur la proportion des naissances masculines et féminines » (Poisson, 1830, p. 307).

« Nous ignorons absolument quelles sont, pour chaque femme, les chances de concevoir un enfant de l'un ou de l'autre sexe ; car ces chances varient certainement d'une femme à une autre ; et nous ne connaissons, par les données de la statistique, que les valeurs moyennes de ces chances, conclues d'un très grand nombre de naissances » (Cournot, 1843, p. 164).

« Certaines femmes, pendant toute leur vie, engendrent plus d'enfants d'un sexe que de l'autre ; la même loi s'applique à beaucoup d'animaux, aux vaches et aux chevaux par exemple... L'analogie me porte à conclure que la tendance à produire l'un ou l'autre sexe est héréditaire comme presque tous les autres caractères, la tendance à produire des jumeaux par exemple » (C. Darwin, 1874, in : tr. fr., 1907, p. 284-285).

Concl. Solidarité entre faits et hypothèses théoriques.

« Le langage mathématique est le meilleur instrument pour définir sans ambiguïté ce qu'on lui oppose a priori, la réalité extérieure, dont l'existence nous paraît évidente » (Alain Connes, « L'imagination joue un rôle crucial en mathématiques », *Libération*, sam. 1^{er} & dim. 2 déc. 2001, 48-49).

VI. 09 janvier 2002, 16 h-18 h : Preuve de causalité

« Ici, comme dans le reste de la vie, la confiance diminue à mesure que les lumières augmentent... » (Condorcet, *Œuvres*, tome I, p. xiii).

Intr. La recherche étiologique : méprisée par la philosophie des sciences positiviste, revenue en faveur à la fin du 20^e siècle. Ambivalences résiduelles (à propos de la cause du sida), complexité des relations causales dans les sciences du vivant. Validation des hypothèses étiologiques : suivre les critères (élaborés dans le contexte de la recherche sur les maladies infectieuses), chercher des preuves statistiques (affinées pour les maladies multifactorielles), appliquer un algorithme (construit pour élucider les accidents iatrogènes).

« Toute proposition qui n'est pas strictement réductible à la simple énonciation d'un fait, ou particulier ou général, ne peut offrir aucun sens réel et intelligible » (Auguste Comte, *Discours...*, I, I, II (3), 1914, p. 19).

« Recent developments in graphical methods promise to bring causality back into the main stream of scientific modeling and analysis » (Judea Pearl, 2000, p. 138).

1. Critères de causalité : les postulats de Henle-Koch et leurs amendements successifs.

Selon Koch, pour avoir prouvé qu'un germe (agent infectieux) est la cause d'une maladie, il faut avoir établi que : (1) l'agent est toujours présent chez les sujets atteints de la maladie, (2) l'agent n'est jamais présent chez les sujets indemnes de la maladie, (3) on peut isoler l'agent à partir d'un sujet infecté, le conserver en culture pure dans un milieu inerte, et en l'inoculant à un sujet indemne reproduire la maladie. La cause est ainsi une condition nécessaire et suffisante de son effet, en sorte que l'effet est prédictible avec certitude, et produit (ou supprimé) à coup sûr par manipulation de la cause. Ces critères trop stricts furent progressivement relaxés.

« Before microscopic forms can be regarded as the cause of contagion in man they must be constantly found in contagious material. They must be isolated from it and their strength tested » (Henle, 1840 ; Engl. tr. 1938, cit. Evans, 1978).

« Pour conclure avec certitude qu'une cause donnée est la cause prochaine d'un phénomène, il ne suffit pas d'avoir prouvé que cette condition précède ou accompagne toujours le phénomène ; mais il faut encore établir que, cette condition étant supprimée, le phénomène ne se montrera plus. Si l'on se bornait à la seule preuve de présence, on pourrait à chaque instant tomber dans l'erreur et croire à des relations de cause à effet quand il n'y a que simples coïncidences » (Cl. Bernard, 1865, I, 2).

2. Preuves statistiques : risque, facteur de risque, fraction évitable du risque.

Le statisticien intervient habituellement dans le cadre d'une stratégie expérimentale ou sous-expérimentale (recueil de données). La méthodologie statistique est moins utile pour découvrir des liens causals inédits que pour tester la solidité de liens causals présumés : (1) confirmer la réalité du lien, (2) mesurer la force du lien, (3) discuter si le lien est réellement causal (distinction entre facteur et marqueur de l'augmentation du risque, recherche de possibles facteurs de confusion, spécificité et plausibilité biologique de l'association).

« Who would ever consider carrying out a true experiment that would deliberately cause viral encephalitis in a random half of a group of individuals to see whether they were rendered more likely to develop Huntington's chorea ? » (Trout, 1981).

« Nature and nurture affect the probability that each individual will develop cancer, and luck then determines exactly which individuals will actually do so » (Doll & Peto, 1981, § 2.5).

3. Algorithmes d'imputation causale.

Du soupçon à la preuve. Accidents hématologiques liés à la prise d'analgésiques autour de 1930. Signalement de malformations apparemment liées à la thalidomide, 1961. Naissance de la pharmacovigilance internationale : 15^e Assemblée mondiale de la santé, 1962. Variabilité des jugements d'experts. Élaboration d'algorithmes par les Centres de pharmacovigilance. Trois questions : 1. La chronologie est-elle compatible ? 2. Y a-t-il d'autres explications ? 3. Que dit la littérature ? Comparaison des méthodes. Le mystère de l'encéphalopathie aiguë bismuthique des années 1970.

*« Sir, Congenital abnormalities are present in approximately 1,5 % of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide (Distaval) during pregnancy, as an antiemetic or as a sedative, to be almost 20 % [...] Have any of your readers seen similar abnormalities... ? ***In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide with harmful effects on the fetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide. Ed. L. » (The Lancet, Dec. 16, 1961).*

*« L'appréciation du degré de responsabilité d'un médicament dans la survenue d'une réaction morbide (imputabilité) apparaît, en l'absence de critère pathognomonique, comme une démarche éminemment subjective ; d'où le développement de méthodes d'imputabilité visant à affiner la précision et la reproductibilité de cette appréciation » (Leroy O., Bégaud B., Dangoumau J., Peytour P., Salamon R., in : *Thérapie*, 1981, 36 : 223).*

Concl.

« Each [report] was scrutinized for evidence which would have convinced the author of causality, the criterion chosen for the level of verification being less than absolute proof but enough to leave no reasonable doubt or to be an adequate basis for regulatory action should this be applicable » (Venning, 1983, II).

**VII. 16 janvier 2002, 16 h-18 h. Orateur invité, Michel Morange :
Niveau de preuve - histoire du prion**

Intr. En 1997 le Prix Nobel de physiologie et de médecine est attribué au Professeur Stanley Prusiner, de l'Université de Californie à San Francisco, pour ses contributions à l'identification de l'agent infectieux responsable des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST). Le commentateur de *Nature* ajoute :

« *L'attribution du prix Nobel a été une surprise, car les idées de Prusiner restent non prouvées* ».

Que sont ces idées ? L'agent des EST ne ressemble à aucun des agents pathogènes précédemment décrits (parasites, bactéries, virus). L'agent des EST est une « protéine seule ». Cette protéine est synthétisée par les cellules de l'hôte. La seule différence entre la protéine normale et l'agent pathogène est une différence de conformation. La forme pathogène favorise la transconformation de la protéine normale en forme pathogène.

Que signifie : « prouver ces idées » ?

I. Description rapide des maladies concernées :

Maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Insomnie familiale fatale, Kuru, tremblante, maladie de la vache folle, nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces maladies ont en commun d'affecter le système nerveux, d'être à évolution lente, de donner au système nerveux affecté un aspect spongieux. Elles se distinguent par : l'histoire de leur découverte, la nature des animaux affectés, leur prévalence. Remarques : La liste n'a pas été toujours la même, et il existe plusieurs maladies humaines, aux caractéristiques différentes, engendrées par le même agent pathogène.

II. Évolution des idées sur la nature de l'agent pathogène :

1967 : L'agent de la tremblante n'est pas un virus (Tikvah Alper *et al.*, 1967) ; premiers modèles permettant d'expliquer l'infectiosité d'une " protéine seule " (J.S. Griffith, 1967).

1982 : Stanley Prusiner, propose le terme de prion (proteinaceous infectious particles). Progrès dans la purification de l'agent infectieux, et dans la mise au point de mesures quantitatives de l'infectiosité.

1986-1993 : La purification de l'agent infectieux conduit à la caractérisation d'une protéine, appelée PrP^{sc}. Il existe un gène cellulaire, appelé *Prnp*, codant pour une protéine de séquence identique, appelée PrP^c. La protéine PrP^c a une conformation différente de la protéine PrP^{sc}. Les formes familiales de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et de l'insomnie fatale correspondent à des mutations du gène *Prnp*. Les animaux chez lesquels le gène *Prnp* a été détruit ne développent pas la maladie. Des formes géniques différentes de *Prnp* sont associées à une plus ou moins grande sensibilité à la maladie.

1994- ? : Mise au point de systèmes *in vitro* (Kocisko *et al.*, 1994) ; phénomènes prions chez la levure et les champignons ; problèmes des souches.

III. Éclairages épistémologique et historique :

1. L'absence d'alternatives. Beaucoup d'auteurs ont contesté les résultats obtenus en faveur de l'hypothèse prion, mais aucune de ces contre-expériences n'a convaincu (Robert Rohwer, 1984 ; L. Manuelidis *et al.*, 1995). Il en est de même des modèles concurrents (C. Weissmann, 1991). Peut-on expliquer cette unanimité par l'action des médias ? (B. Chamak, 2002). En dépit de cette unanimité apparente, l'hypothèse de Prusiner est considérée comme une idée originale, faisant réfléchir et travailler, mais pas comme une hypothèse prouvée.

2. L'hypothèse de Prusiner n'a pas été toujours la même.

3. L'hypothèse de Prusiner violerait les dogmes de la biologie moléculaire (Martha E. Kayes, 1999).

4. L'hypothèse prion et la définition des virus (A. Lwoff, 1957).

5. L'hypothèse prion et les « systèmes modèles ».

6. Un problème transdisciplinaire.

IV. Des preuves en faveur de l'hypothèse prion :

1. Les preuves à apporter ne sont pas les mêmes pour des spécialistes de disciplines différentes.

2. « Falsifier » l'hypothèse prion (Büeler *et al.*, 1993).

3. Les preuves ont été de nature différente au cours de l'histoire : 1967, l'agent pathogène n'est pas un virus ; 1982, l'agent pathogène est une « protéine seule » : faiblesses d'une preuve par la pureté ; 1990 *et s.*, l'apparition de la forme pathogène est due à un changement de conformation : l'absence de preuve, et les difficultés (Lasmézas *et al.*, 1997).

4. La preuve par confluence, par formation d'un réseau aux mailles toujours plus denses.

VIII. 23 janvier 2002, 16 h-18 h : Preuve d'efficacité

« *The death rate is a fact. Anything beyond this is an inference* » (William Farr, *Vital Statistics : A Memorial Volume*, 1885, posth., p. 123).

Intr. La preuve d'efficacité : c'est la preuve de causalité « descendante », allant de la cause à l'effet, c'ad « in the forward (or "prospective") direction that characterizes scientific research » (Alvan Feinstein, 1973). Lorsqu'on intervient pour préserver ou restaurer la santé, il est crucial de pouvoir démontrer l'utilité de l'intervention.

« *La conséquence de notre attitude négative a été qu'après plusieurs décennies de travail psychothérapeutique intensif nous ne savons pratiquement rien de ses effets ni de la façon dont il agit* » (C. Blomquist, 1977).

« *Efficacité d'un vaccin (vaccine efficiency) : En termes de fraction étiologique évitable, c'est la proportion de cas dont la prévention est directement liée à l'immunisation. Il s'agit donc plutôt de l'efficacité d'un programme d'immunisation que de l'efficacité de l'agent immunisant lui-même* » (Jenicek & Cléroux, 1982, p. 439).

1. La sécurité avant l'efficacité ?

Les choix thérapeutiques s'effectuent selon un calcul de la « balance bénéfique/risque ». Le « principe de précaution » fait pencher la balance vers l'évitement du risque. Les administrations sanitaires ont demandé des preuves de l'innocuité des thérapeutiques avant d'exiger des preuves de leur efficacité. Cela est conforme à la règle *primum non nocere*. Cette règle n'exclut pas la gestion rationnelle du risque. Il n'y a pas d'innovation sans risque.

« *Avant has completed human safety studies and is now in phase II clinical trials to determine the optimal vaccine dose* » (Th. Maeder, 2002, p. 23).

« *Lorsque des incertitudes subsistent quant à l'existence ou à la portée des risques pour la santé des personnes, les institutions peuvent prendre des mesures sans avoir à attendre que la réalité et la gravité de ces risques soient pleinement démontrées* » (Cour de justice européenne, Attendu 99, Cas C-180/96 ; cit. Hottois & Missa, 2000, art. « Le principe de précaution »).

« *Il est question, dites-vous, de la vie de votre fils, et vous ne voulez rien hasarder... Vous n'avez que deux partis à prendre ; ou d'inoculer votre fils, ou de ne pas l'inoculer : voilà deux hasards à courir, dont l'un est inévitable. En inoculant votre fils, contre 375 événements heureux, il en est un à redouter ; en ne l'inoculant pas, il y a plus d'un à parier contre 7 que vous le perdrez. Ce dernier risque est 50 fois plus grand que l'autre : choisissez maintenant, et balancez encore si vous l'osez* » (Ch. M. de la Condamine, « Mémoire sur l'inoculation de la petite vérole », *Mémoires de l'Académie Royale des Sciences*, Paris, 1759, p. 654).

2. Essais contrôlés randomisés (ECR — angl. Randomized Controlled Trials : RCTs) : (a) création des outils méthodologiques, (b) premiers grands succès de la méthodologie, (c) difficultés, à propos d'un exemple.

Selon les promoteurs d'une médecine scientifique, il n'est plus permis de penser qu'une thérapeutique « fait ses preuves » avec le temps, et qu'il suffit d'attendre pour qu'elle s'impose, ou tombe en désuétude, par une sorte de processus de sélection naturelle. L'obligation d'exercer une discrimination volontaire, vigilante et diligente, et de sélectionner les traitements efficaces *avant* qu'ils ne se généralisent (dans le cas des médicaments, avant leur commercialisation), devient au cours du 20^e siècle une obligation *morale* pour les professions de santé, et jusqu'à un certain point une obligation *légale*.

(a) « *L'expérience comparative est la condition sine qua non de la médecine expérimentale et scientifique* » (Cl. Bernard, 1865, III, 3).

« *The Latin Square has been a great success agriculturally... The actual laboratory technique for obtaining a Latin Square of the random type will not be of very general interest, since it differs for 5x5 and 6x6 squares, these being by far the most useful sizes. They may be obtained quite rapidly, and the Statistical Laboratory at Rothamsted is prepared to supply them, or other types of randomized arrangements, to intending experimenters* » (Ronald A. Fisher, cit. in : J. Fisher Box, 1978, p. 156-157).

(b) « *L'intégrité de l'ensemble tient au fait de le considérer comme un travail de recherche. Ce n'est pas à mes yeux de l'indifférence au bien-être du patient, mais il y a quelque chose de bien plus important que le bien-être de ce patient particulier : nous essayons de trouver quelque chose qui sera utile à des milliers de patients, ou n'aura*

aucune utilité » (Arthur M. Walker, in : Veteran Administration, *Minutes of the Second Streptomycine Conference*, p. 59 ; cit. Marx, tr. fr. p. 172).

« Il est vivement recommandé que chaque unité garde à l'esprit qu'il s'agit d'une expérience. Chaque fois que surgit une difficulté d'interprétation dans la sélection des cas ou dans la gestion du traitement de suivi, le chercheur se doit d'adopter la méthode la plus susceptible de fournir des preuves valides » (Streptomycine Committee to Study Units, 20 Dec. 1946, Box 15, Long Fund ; cit. in Marx, tr. fr. 1999, p. 174).

(c) *« En l'état actuel des connaissances, l'efficacité du Centoxin dans les cas de syndrome septique à BGN est plausible, mais non prouvée. Des critiques d'ordre méthodologique ont en effet été émises.*

« Cette incertitude, jointe au prix élevé du produit, a des conséquences néfastes, pour les malades d'abord, parce que le doute entraîne des hésitations thérapeutiques, pour la santé publique ensuite : d'une part, l'usage du médicament entraînera des dépenses non clairement justifiées, au détriment d'autres dépenses peut-être plus utiles ; d'autre part, l'obligation de comparer les produits à venir à un produit de référence d'efficacité non prouvée exigera des essais d'effectif très important et d'interprétation difficile, compromettant leur évaluation. Un essai de confirmation (dit "répétitif") de l'étude "pivot" qui a justifié l'AMM (autorisation de mise sur le marché) serait nécessaire.

« Cependant cet essai semble, à l'heure actuelle, difficilement réalisable... » (CCNE, Avis n° 32, 1992).

3. L'industrie de la preuve.

L'efficacité, selon R. Nimier, c'est « la révolution dirigée par les conservateurs ». Elle induit l'uniformité. L'obligation de démontrer, et la visée généralisatrice qui la sous-tend, ont induit une standardisation des protocoles d'essai, au détriment parfois de la créativité scientifique (ex. preuve d'efficacité de la vingtième variante d'antidépresseur). Une « résistance » sceptique a toujours existé chez les médecins, sur les thèmes : variabilité individuelle, liberté de prescrire, objections éthiques (ex. contre l'usage du placebo), voire lutte contre la tyrannie des statisticiens (ou de l'administration). Elle a été rejointe par une résistance venue des usagers (cf. associations de malades du sida), et parfois des politiques, s'appuyant sur une vision culturaliste de la vérité scientifique.

« Tout malade doit être protocolisé » (Hôp. Henri Mondor, Créteil, 1995).

« Inapte à répondre aux défis de l'heure, le système actuel de régulation apparaît plus inadapté encore aux enjeux des vingt prochaines années où, soumis vraisemblablement à une contrainte financière forte, voire renforcée, le système de santé devra en outre s'adapter aux transformations induites par des pressions parfois conflictuelles de la demande, et notamment le vieillissement démographique, les changements de la société et les évolutions scientifiques et technologiques » (Commissariat général du plan, Groupe « Prospective du système de santé » présidé par Raymond Soubie, *Santé 2010*, Paris : La Documentation française, 1993, § 332, p. 62)

Concl. Système de santé, science, politique et démocratie.

« La routine des recherches cliniques implique des négociations apparemment sans fin : négociations pour convaincre les investigateurs de se plier à un protocole uniforme alors même qu'ils pensent avoir des idées plus "prometteuses" ; négociations avec les cliniciens pour qu'ils adressent des patients aux investigateurs ; efforts pour persuader les patients de s'enrôler dans l'étude ; négociations avec les éditeurs et les co-auteurs

sur le lieu de la publication, son contenu et le nombre d'auteurs à créditer. Dans toutes ces activités, les chercheurs doivent persuader les autres — scientifiques, médecins et patients — que leurs questions méritent d'être posées ; que leurs projets de recherche (conception de l'étude, méthodologie, évaluation des résultats) et leurs ressources (en sujets de recherche, en personnel, en soutiens annexes) sont adéquats pour la tâche proposée ; que leurs analyses sont solides ; et que ce qu'ils ont trouvé devrait modifier ou confirmer la pratique existante. Tous ces efforts supposent l'usage de la persuasion et du pouvoir. Toute science est-elle alors une autre forme de politique... à savoir un exercice de persuasion et de pouvoir comparable à d'autres exercices du même genre ? » (Harry Marks, 1999, Chap. 8, 2).

IX. 30 janvier 2002, 16 h-18 h. Orateur invité, Joël Ménard :
De la médecine clinique à la santé publique
(Document PowerPoint)

COURS DÉLOCALISÉS À L'UNIVERSITÉ DE NICE

I. Éthique de la recherche biomédicale :

1. Les normes éthiques ont-elles un fondement biologique ?

(le 6 mars 2002, 17 h à 19 h, Faculté de médecine, amphithéâtre René Bourgeon)

« *Les gènes tiennent la culture en laisse* » (Edward O. Wilson, *On Human Nature*, 1978, chap. 7, « L'altruisme »).

1. Une ambiguïté fondamentale (déjà relevée par Mill, 1874). D'un côté, nos actes impliquent que le naturel n'est pas entièrement bon : le médecin en corrigeant des traits pathologiques (exemple : hypertension), l'agriculteur en luttant contre des fléaux naturels (exemple : sécheresse), l'éleveur en faisant vacciner ses vaches, signifient que la nature vivante, loin d'être parfaite, peut et doit être améliorée. D'un autre côté, nos mots suggèrent souvent que la nature est la norme du bien, depuis le *naturam sequi* des morales antiques jusqu'au rêve écologique de produire un monde harmonieux en « protégeant la nature » contre les agressions humaines et en promouvant le « respect de la vie », comme si toute intervention humaine « artificielle » était potentiellement catastrophique, voire irrévérencieuse.

2. Y a-t-il des normes naturelles pouvant servir d'appui au jugement moral ? Dire que l'éthique ou le droit se fondent sur la nature signifie, soit que nous trouvons dans la nature des indices ou des orientations pour ce que nous devons faire, soit que nous n'avons pas à craindre de « transgresser des barrières naturelles » parce que la nature pose les interdits elle-même, soit que la régulation éthique et juridique où nous sommes engagés fait partie du processus naturel de l'évolution biologique. Il y a plusieurs styles de naturalisme philosophique. L'analyse des notions de « normativité biologique » (Canguilhem, 1966), « normativité technique » (Simondon, 1958), « responsabilité naturelle » (Jonas, 1979), éclaire certains de ces styles. « *Toute morale est d'essence biologique* », écrivait Bergson (1932).

3. Si la nature ne suffit pas à guider le jugement humain, sur quoi se fonde l'acceptation ou le rejet d'une nouvelle biotechnologie : acceptabilité culturelle (au prix d'un manque d'universalité), contrat entre les parties (au risque que l'homme impose ses règles aux autres espèces), critères esthétiques, etc. ? Une étude des mesures de la « qualité de vie » éclaire l'articulation entre ce qui est empirique et ce qui relève d'un choix de valeur. Mais pour poser dans sa généralité le problème des rapports entre le jugement humain et la vie, on ne peut pas faire l'économie d'une réflexion sur le lien entre philosophie de la nature et anthropologie.

« Les circonstances ne se mêlent point de raison... La nature, qui ne s'embarrasse point de scrupules, ni de répugnances, emploie pour se perpétuer les voies les plus monstrueuses » (Charles Nicolle, 1934, p. 19-21).

II. Éthique de la recherche biomédicale :

2. Éthique de l'investigation scientifique sur l'homme

(le 7 mars 2002, 17 h à 19 h, Faculté des lettres, arts et sciences, amphithéâtre 112)

« Chercher à connaître scientifiquement l'être humain est un bien, mais cela ne peut se faire au prix de la justice, de la sécurité ou de l'autonomie des personnes » (CCNE).

Intr. La « concrescence d'une idée », au sens de A.N. Whitehead.

1. Situation au début du vingtième siècle, d'après la thèse du Dr Pierre-Charles Bongrand, *De l'expérimentation sur l'homme. Sa valeur scientifique et sa légitimité*, Bordeaux, 1905.

« Il y a des hommes qui se sont attribué le droit effrayant de se servir de la chair d'autres hommes comme d'un matériel de laboratoire. [...] Nous nous demanderons si nous sommes en présence de crimes ou de tentatives audacieuses vers le vrai en dehors des chemins battus de la loi et de la morale admise. Nous nous demanderons si ce sont des fautes qu'il faudrait punir ou des efforts qu'il faudrait encourager » (op. cit., p. 7, 8).

2. La situation un siècle plus tard.

« Art. L. 209-9. — *Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître : l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ; les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ; l'avis du comité mentionné à l'article L. 209-12 du présent code* » (Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales (dite loi Huriet), *Journal Officiel de la République Française*, 22 décembre 1988. Modifiée : Loi n° 94-630 du 25 juillet 1994, *JO*, 26 juillet 1994. Complétant le *Code de la santé publique*, Livre II bis, Art. L. 209-1 à L. 209-23).

3. Élaboration d'une éthique de la recherche sur l'homme au cours du vingtième siècle : *Directives concernant les thérapeutiques nouvelles et l'expérimentation scientifique sur l'homme* de la République de Weimar (1931) ; *Code de Nuremberg* (1947) ; *Déclaration d'Helsinki* de l'Association Médicale Mondiale (1964, révisée Tokyo 1975, Venise 1983, Hong Kong 1989, Somerset West 1996,

Edinburgh 2000) ; *Pacte international relatif aux droits civils et politiques* de l'Organisation des Nations Unies (voté 1966, ratifié 1976) ; travaux de la Commission américaine pour la protection des sujets humains de la recherche biomédicale et comportementale (1974-1978) et *Rapport Belmont* ; *Directives internationales pour la recherche biomédicale sur des sujets humains* de l'OMS-CIOMS (1982, révisées 1993 et 2001) ; *Convention européenne pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine* (Conseil de l'Europe, 1997).

« Nul ne sera soumis à la torture ni à des peines ou traitements cruels, inhumains ou dégradants. En particulier, il est interdit de soumettre une personne sans son libre consentement à une expérience médicale ou scientifique » (ONU, 1966, Art. 7).

4. L'approche « principielle » du *Rapport Belmont* (1978) ; principe du respect des personnes dans leur autonomie décisionnelle (se rattache à la tradition des morales du devoir ou morales « déontologiques », qui jugent la qualité morale d'un acte au caractère universalisable, ou non, de sa visée intentionnelle) ; principe de bienfaisance, ou de non-malfaisance (se rattache à la tradition des morales du bien, ou du bonheur, morales dites conséquentialistes, parce qu'elles jugent la qualité morale d'un acte au bien, ou au mal, qu'il entraîne) ; principe de justice, ou d'équité (se rattache à des théories morales qui s'occupent moins de normer les actes individuels que d'assurer la coexistence pacifique des actions humaines). L'éthique de la recherche : une éthique composite.

5. Dans les sciences du comportement humain, l'éthique de la recherche est moins bien formalisée que dans les sciences biologiques et médicales. Les problèmes le plus souvent signalés sont liés à l'usage du mensonge pour obtenir des informations. La légitimité de construire un plan d'expérience sur une tromperie a été vivement discutée à propos des travaux de psychologie sociale de Stanley Milgram.

6. Ouverture à de nouvelles questions : recherches sur l'embryon humain, sur les cellules souches, sur le génome. La *Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme*, élaborée par le Comité international de bioéthique (IBC) de l'UNESCO, et adoptée par la Conférence générale des pays membres de l'UNESCO en 1997, qualifie le génome humain de « patrimoine de l'humanité », et pense la protection de ce patrimoine en termes de droits et responsabilités des personnes, et de solidarité internationale.

« Art. 10 — Aucune recherche concernant le génome humain ni ses applications, en particulier dans les domaines de la biologie, de la génétique et de la médecine, ne devrait prévaloir sur le respect des droits de l'homme, des libertés fondamentales et de la dignité humaine des individus ou, le cas échéant, des groupes d'individus » (UNESCO, 1997).

Concl. Le vécu des acteurs : une enquête de « phénoménologie empirique » en cours. Situation de recherche vs situation de soin :

« J'ai un peu hésité, il m'a dit " c'est pour faire avancer la science ". Je lui ai demandé si j'étais payée pour ça, il m'a dit que non. Mais j'ai demandé ça sur le ton de la

plaisanterie, parce que c'est vrai que j'osais pas l'affronter. J'ai signé, j'ai pas eu le temps de lire » (une malade sous protocole de recherche).

III. Logique de la découverte : 1. Justifier l'induction ?

(le 12 mars 2002, 17 h à 19 h, Faculté des sciences, amphithéâtre Jean Dieudonné)

Intr. Stratégies heuristiques (règles du jeu vs règles stratégiques).

« *Pour inventer il faut penser à côté* » (Paul Souriau, *Théorie de l'invention*, Paris, 1881 ; cit. Hadamard, p. 17).

1. Logique et méthode. Démarche déductive (ou « descendante ») vs démarche inductive (ou « ascendante »).

Y a-t-il des méthodes de découverte ? L'aporie du Ménon, rappelée par Aristote (*Anal. II*, 1, 1). L'*Organon*, le *Nouvel Organon*, et le *Nouvel Organon rénové*. « Règles de la méthode » (Descartes), « canons de l'investigation expérimentale » (Mill), « methods of scientific discovery » (Whewell). S'instruire par l'expérience. Raisonnement généralisant ou « amplifiant » (« ampliative » : C.S. Peirce). L'inférence inductive et ses variantes : inférer du particulier au général, du passé au futur, des effets aux causes, des faits aux lois. Induction par énumération vs induction par élimination. Raisonnement inductif vs comportement inductif.

« *Il est... préférable de ne jamais chercher la vérité sur aucune chose plutôt que de le faire sans méthode* » (Descartes, *Regulae ad directionem ingenii*, IV).

2. La « grande instauration » de Francis Bacon. Le modèle des sciences physiques.

De l'« histoire naturelle » à la « philosophie naturelle ». Succès de l'induction dans les sciences physiques : Galilée, Newton. Les « lois » universelles de la nature. La notion d'expérience répétable. Méthode « hypothético-déductive ».

« *[True induction] derives axioms from the senses and particulars, rising by a gradual and unbroken ascent, so that it arrives at the most general axioms last of all* » (Francis Bacon, *The new Organon*, 1620, Aphorisms I, xix).

3. Difficultés de l'inférence inductive dans les sciences du vivant.

Le rêve d'un « Newton du brin d'herbe ». Variabilité du vivant. Unicité de l'histoire de la vie. Les « régularités » biologiques présentent des exceptions, qui font obstacle à la généralisation.

« *Il est illusoire, et même absurde, d'espérer que puisse naître un jour quelque Newton qui fasse comprendre la simple production d'un brin d'herbe selon des lois de la nature qu'aucune intention n'a ordonnées* » (E. Kant, *Crit Jug*, § 75).

« *Les principes ou les théories qui servent de base à une science, quelle qu'elle soit, ne sont pas tombés du ciel ; il a fallu nécessairement y arriver par un raisonnement investigatif, inductif ou interrogatif, comme on voudra l'appeler. Il a fallu d'abord observer quelque chose qui se soit passée au dedans ou au dehors de nous. Dans les sciences, il y a, au point de vue expérimental, des idées qu'on appelle a priori, parce qu'elles sont le point de départ d'un raisonnement expérimental, mais au point de vue de l'idéogénèse, ce sont en réalité des idées a posteriori. En un mot, l'induction a dû être la forme de raisonnement primitive et générale, et les idées que les philosophes et*

les savants prennent constamment pour des idées a priori ne sont au fond que des idées a posteriori » (Claude Bernard, 1865, I, 2).

4. « Justifier » l'induction ?

Un fondement ? une mesure du degré de vérité ? des indices de fiabilité (intervalle de confiance, degré de signification) ? une reconstruction déductive ? ou l'induction est-elle injustifiable ?

« In inductive reasoning we are performing part of the process by which new knowledge is created. [...] Statistical data are always erroneous, in greater or less degree. The study of inductive reasoning is the study of the embryology of knowledge, of the process by means of which truth is extracted from its native ore in which it is fused with much error » (R.A. Fisher, 1935).

Concl. La généralisation est moins dans le raisonnement que dans les notions sur lesquelles il s'appuie. Caractère générique de la perception.

« Méfiez-vous de celui qui ne veut connaître qu'une seule méthode, un seul instrument, expérimental ou théorique. Il finit par s'occuper plus de la méthode que du problème à résoudre. » (J.R. Platt, « Strong inference », *Science*, 1964, 146 : 347-353).

IV. Logique de la découverte : 2. Épistémologie évolutionniste

(le 14 mars 2002, 17 h à 19 h, Faculté des sciences, amphithéâtre Jean Dieudonné)

Intr. Évolution des vivants vs évolution des idées scientifiques. Stratégies de l'évolution biologique vs stratégies (baconienne ou séquentielle) de la recherche scientifique.

« On peut dire, par métaphore, que la sélection naturelle recherche, à chaque instant et dans le monde entier, les variations les plus légères ; elle repousse celles qui sont nuisibles, elle conserve et accumule celles qui sont utiles ; elle travaille en silence, insensiblement, partout et toujours, dès que l'occasion s'en présente, pour améliorer tous les êtres organisés relativement à leurs conditions d'existence organiques et inorganiques » (Charles Darwin, 1859, Chap. XV).

« Nous devons avoir plus de foi dans notre action rapide et logique que dans les voies obscures, hypothétiques et à longue échéance de la nature » (Charles Nicolle, *Destin des maladies infectieuses*, 1933 ; rééd. Genève-Paris-Bruxelles : Alliance culturelle du livre, 1961, p. 273).

1. La « logique de la découverte » de Karl Popper : conjectures et réfutations.

Karl Popper prétend avoir « résolu » le problème de l'induction. Toutefois la « logique de la découverte » de Popper n'est pas une méthode pour inventer des hypothèses neuves, mais une logique de la validation (par *modus tollens*). Comparaison avec la théorie des « révolutions scientifiques » de Thomas Kuhn. Immaturité et maturité scientifiques, selon Imre Lakatos : les « programmes de recherche ». Une science « mature » consiste en un ou plusieurs programme(s) de recherche (Lakatos, 1970, 1, 3a, 3b), constitués chacun d'une théorie principale (*hard core*), de théories auxiliaires (*ceinture de protection*), et de règles méthodologiques (heuristique positive et négative). Le critère d'un bon programme est sa capacité de prédire des faits nouveaux, inédits, et d'enrichir son

contenu théorique. Un programme qui a épuisé sa fécondité théorique est un programme dégénéré. On ne réfute pas un programme de recherche avec un contre-exemple ; simplement, les programmes dégénérés sont délaissés pour des programmes « progressifs » (*problemshift*). Comment se construisent les programmes de recherche ? Lakatos est presque aussi muet sur ce point que Popper sur la manière dont les idées neuves germent dans la tête des chercheurs.

« The history of science refutes both Popper and Kuhn : on close inspection both Popperian crucial experiments and Kuhnian revolutions turn out to be myths : What normally happens is that progressive research programmes replace degenerating ones » (Lakatos, 1978, *Introd.*, p. 6).

2. Logiciens et biologistes.

Stratégie « à la Sherlock Holmes » et « logique interrogative » (J. Hintikka, 1999). Thèse de Kantorovich (1993) : la découverte n'est pas affaire de logique, c'est un fait d'évolution naturelle, c'est-à-dire, de « serendipity » (« faculté de faire des découvertes heureuses et inattendues par accident » : *Oxford Dictionary*), de bricolage (« tinkering »), et de coopération synchronique et diachronique (avec nos collègues et nos prédécesseurs : « epistemic cooperation »).

« In very many questions, the situation before us is this : We shall do better to abandon the whole attempt to learn the truth, however urgent may be our need of ascertaining it, unless we can trust to the human mind's having such a power of guessing right that before very many hypotheses shall have been tried, intelligent guessing may be expected to lead us to the one which will support all tests, leaving the vast majority of possible hypotheses unexamined. Of course, it will be understood that in the testing process itself there need be no such assumption to mysterious guessing powers. It is only in selecting the hypothesis to be tested that we are to be guided by that assumption » (C.S. Peirce, *Collected Papers*, § 6.525 ; cit. Hintikka, 1999, p. 92).

3. La philosophie de la connaissance de Donald T. Campbell.

Essais et erreurs, conjectures et réfutations : « au-delà de ce qu'on sait déjà, on ne peut qu'aller à l'aveuglette ». Thèse de la continuité adaptative entre connaissance endosomatique (encodée dans les organismes vivants) et connaissance exosomatique (encodée dans les théories scientifiques).

« In going beyond what is already known, one cannot but go blindly. If one can go wisely, this indicates already achieved wisdom of some general sort. » (Donald C. Campbell, « Evolutionary epistemology », in : Radnitsky & Bartley III, 1987, pp. 56-57).

Concl. « *L'avance scientifique et technologique ainsi que les outils actuels font que le chercheur est passé de l'état de "découvreur" à celui de créateur. Cette évolution va probablement caractériser le scientifique du 3^e millénaire* » (Carosella E.D., « Culture et recherche scientifique. Un binôme à sauvegarder », *Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris*, série III, 1999, 04, 322 : 269-70).

COLLOQUE-SÉMINAIRE

Un colloque sur le thème « **la psychiatrie face à ses impasses** » a été organisé en collaboration avec Jacques Glowinski (Collège de France), Daniel Kipman (Fédération Française de Psychiatrie) et Frédéric Rouillon (Université Paris-XII, CHU Henri Mondor, Psychiatrie, Hôpital Albert Chenevier).

Ce colloque s'est tenu le mercredi 5 juin 2002 au Collège de France, amphithéâtre Marguerite de Navarre.

Programme :

09 h 00	<i>Présentation</i> Anne Fagot-Largeault et Jacques Glowinski
09 h 10 - 09 h 40	<i>Refondation de la politique de santé mentale</i> Frédéric Rouillon (Hôpital Albert Chenevier, Créteil)
09 h 40 - 10 h 10	<i>Décrire n'est pas expliquer : les limites de la démarche classificatoire</i> Roland Jouvent (CNRS Pitié-Salpêtrière, Paris, Sce Prof. Allilaire)
10 h 00 - 10 h 30	Discussion et pause-café
10 h 30 - 11 h 00	<i>Limites des modèles expérimentaux en psychiatrie</i> Jean-Marie Danion (INSERM U 405, Strasbourg)
11 h 00 - 11 h 30	<i>Nouvelles classes de psychotropes</i> Alain Puech (SANOFI-SYNTHELABO, Gentilly)
11 h 30 - 12 h 00	<i>Formation des psychiatres : ouvertures</i> Florence Quartier-Frings (CHU Genève, Suisse)
12 h 00 - 12 h 30	<i>Géopolitique de la psychiatrie</i> Daniel Kipman (FFP, Paris)
12 h 30 - 14 h 00	Pause - déjeuner
14 h 00 - 14 h 30	<i>Stratégies thérapeutiques : quels objectifs ?</i> Jean-Pierre Olié (CH Sainte-Anne, Paris)
14 h 30 - 15 h 00	<i>L'avenir de la génétique : à propos de l'autisme</i> Marion Leboyer (INSERM U 513, Créteil)
15 h 00 - 15 h 30	<i>Schizophrénie : la succession des hypothèses</i> Patrice Boyer (Hôpital de la Salpêtrière, Paris)
15 h 30 - 16 h 00	<i>Addictologie : quelle raison d'être ?</i> Isabelle Ferrand (Hôpital Cochin, Paris)
16 h 00 - 16 h 20	Discussion et pause-café
16 h 20 - 16 h 50	<i>Enjeux et limites de la suicidologie</i> Michel Walter (CHU Brest)
16 h 50 - 17 h 20	<i>Disparition apparente des névroses — liens difficiles entre psychanalyse et psychiatrie</i> Daniel Widlöcher (Paris)
17 h 20 - 17 h 50	<i>La gérontopsychiatrie : une discipline autonome</i> Jean-Marie Léger (CHU Esquirol, Limoges)

- 17 h 50 - 18 h 20 *Existe-t-il une solution psychiatrique pour les sauvages ?*
Philippe Jeammet (HIUP, Paris)
- 18 h 20 - 19 h 00 *Conclusions*
Daniel Kipman et Frédéric Rouillon

AUTRES INTERVENTIONS

Conférences invitées

- 12 09 01 : « éloge de l'éthique appliquée », à l'UNESCO, Paris, Huitième session du Comité International de Bioéthique, Conférence d'ouverture.
- 24 09 01 : « éthique de l'investigation scientifique sur l'être humain », conférence de rentrée pour les nouveaux élèves de l'École Normale Supérieure, au Collège de France, amphî Marguerite de Navarre.
- 09 10 01 : « les risques de la recherche : à propos du décès d'une technicienne de laboratoire lors d'un essai sur la physiologie de l'asthme (Johns Hopkins, 2001), et à propos d'un brevet pris par deux chercheurs américains sur une lignée cellulaire humaine provenant de Nouvelle Guinée », Journée du laboratoire INSERM U 36 (Prof. Pierre Corvol).
- 15 10 01 : « sur quoi fonder philosophiquement un universalisme juridique ? », à la conférence de clôture de la Chaire de recherche Blaise Pascal (Antonio Cassese) sur « la justice pénale internationale », Sorbonne, amphithéâtre Louis Liard.
- 17 10 01 : « preuve et niveau de preuve dans les sciences biomédicales », Symposium sur « la vérité dans les sciences », coordonné par J.-P. Changeux & J. Bouveresse, Collège de France, amphî Marguerite de Navarre.
- 22 10 22 : « l'émergence de la bioéthique », au colloque « Biosciences et citoyens : risques, éthique et société », Institut de France, Paris.
- 30 10 01 : « psychiatrie : le dilemme thérapeutique », Colloque international « Aspects scientifiques, médicaux et sociaux de la longévité et du vieillissement », coordonné par E.-E. Baulieu & Cl. Sureau, Académies des sciences & de médecine, Paris.
- 31 10 01 : « problèmes éthiques soulevés par les avancées de la génomique », DEA de génomique, Université Paris-XI Orsay, coordonné par M. Bolotin-Fukuhara & F. Confalonieri.
- 30 11 01 : « presymptomatic genetic diagnosis : ethical aspects », Symposium « Bioethics and Health in International Context », rencontre des Académies des sciences de France et des Pays-Bas, Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen, Amsterdam.
- 15 12 01 : participation à la table ronde « quelle philosophie pour ce siècle ? » qui clôturait la journée du centenaire de la Société Française de Philosophie (1901-2001).

- 21 03 02 : « éthique de la recherche sur l'homme », cycle de conférences « la culture scientifique : un savoir inutile ? », organisé par Michel Morange & Isabelle Saint Girons, Institut Pasteur, Paris.
- 27 03 02 : « statut de l'embryon humain, des cellules souches embryonnaires, des cellules souches, des cellules humaines », dans le cadre du Colloque international « Cellules souches et thérapie cellulaire / Stem Cells and Cell Therapy », prés. N. Le Douarin, Académie des sciences de l'Institut de France, en liaison avec l'Académie nationale de médecine & The Academy of Medical Sciences of the United Kingdom.
- 05 04 02 : « problèmes éthiques posés par la recherche en neurologie », conférence plénière, Journées de neurologie de langue française, Tours.
- 11 04 02 : « psychiatrie et éthique », Université Paris-XII, Faculté de médecine de Créteil, DU d'éthique médicale coordonné par S. Rameix.
- 30 05 02 : « sur la théorie de la mesure de Patrick Suppes et ses implications », journée d'étude « Épistémologie de la mesure dans les sciences sociales », organisée par A. Leplège, Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques (UMR CNRS - Univ. Paris-I).
- 20 07 02 : « diversité humaine et qualité de vie », Université de tous les savoirs, « La suite », série « La diversité de la vie » <utls-la-suite@univ-paris5.fr>.

Contributions à des travaux collectifs

1. Réguliers

- Assistance Publique de Paris, urgences psychiatriques, au Service d'accueil des urgences de l'Hôpital Henri Mondor, Créteil (lundis).
- Académie des sciences : membre de la Commission des plis cachetés (Prés. Pierre Buser), du groupe « Science et société » (Prés. Jean-François Bach), du COFUSI (Prés. Paul Germain).
- Conseil économique et social et Académie des sciences : Groupe de réflexion sur la société du savoir et la citoyenneté (Prés. Philippe Rouvillois).
- Conseil National des Universités, 72^e section, Épistémologie - Histoire des sciences.
- Centre National des Lettres, Commission Philosophie.
- Comité d'éthique de PasteurMediavita.
- Association pour la recherche sur le cancer (ARC) : Comité indépendant de suivi du pôle ARECA (greffes allogéniques), programme ITAC, immunothérapie allogénique du cancer (Prés. Maxime Seligmann).
- ANRS & MRC : Data and Safety Monitoring Committee (DSMC) de l'essai INITIO, essai multicentrique international d'antiviraux dans le sida, Co-prés.
- Union Internationale d'Histoire et Philosophie des Sciences (IUHPS), inter-commission commune à la Division d'histoire des sciences (DHS) et la Division de Logique, Méthodologie et Philosophie des Sciences (DLMPS), Prés.

2. Ponctuels

— Fédération Française de psychiatrie : Conférence de consensus, « Psychopathologies et traitements des auteurs d'agressions sexuelles », 22 au 24 novembre 2001 (Prés. Jean-François Allilaire).

— Commission nationale consultative des droits de l'homme (Prés. Alain Bacquet), sous-commission « fin de vie et euthanasie » (coord. Nicole Questiaux), témoignage et discussion, 26 février 2002.

— Conseil National du Sida (Prés. Jean-Albert Gastaut), 18 juin 2002, point de vue : « les rapports nord-sud dans la recherche bio-médicale ».

— Groupe de réflexion sur l'euthanasie, à l'initiative de Bernard Kouchner, Ministère de la santé, 16 avril 2002.

— Groupe d'experts consulté par Monsieur Roger-Gérard Schwartzenberg, Ministre de la recherche, sur une demande d'importation de cellules souches embryonnaires humaines à des fins de recherche, mars-avril 2002 (Coord. Marc Tardieu).

— Avis sur des articles soumis pour publication (*referee*) : pour *Synthese ; Medicine, Health Care and Philosophy, a European Journal ; Theoretical Philosophy and Bioethics. Philosophy of Medical Research and Practice ; Annales médico-psychologiques*.

— Jurys de soutenance : DEA d'histoire et philosophie des sciences, Univ. Paris-I : Sylvie Allouche, 02 10 01, « *L'exploration des possibles de la technoscience, exemple : le clonage humain dans la science fiction* » ; Nicolas Frank, 23 10 01, « *Le diagnostic préimplantatoire : Questions associées et analyse du débat. Le travail de la presse* » ; Lionel Fouré, 23 10 01, « *Pinel et le traitement moral de la nature humaine* » ; Alexandra Valla, « *Nietzsche : les métamorphoses de la vie* », 23 10 01 ; Élodie Giroux, « *Du concept de maladie à la notion de facteur de risque. Conséquences de ce déplacement dans la délimitation du normal et du pathologique à travers l'exemple de l'hypertension artérielle dans la prévention cardiovasculaire* », 01 07 02.

— Jurys de soutenance : Habilitation à diriger des recherches, Univ. Paris-I : Alain Leplège, « *Mesures de la qualité de vie* », 26 09 01 (jury : Jean Gayon, Anne-Marie Moulin, Daniel Andler, Alfred Spira, AFL, David Andrich) ; Florence Burgat, « *À quelles conditions une philosophie de l'animalité est-elle possible ?* », 27 06 02 (jury : Jean Gayon, Jean-Yves Goffi, Élisabeth de Fontenay, Alan Montefiore, Françoise Dastur, AFL).

— Congrès conjoint de la Division d'histoire des sciences (DHS) et de la Division de logique, méthodologie et philosophie des sciences (DLMP), Union internationale d'histoire et philosophie des sciences (UIHPS), « *Histoire et philosophie des sciences : vers une nouvelle alliance ?* », Paris, 3-5 octobre 2002, membre du Comité de programme et du Comité d'organisation (coord. Daniel Andler).

Médias

Le cours sur « preuve et niveau de preuve dans les sciences de la vie et de la santé » a été diffusé sur France Culture dans la série « l'éloge du savoir » : 4 au 7 février, 11 au 14 mars, 15 au 18 avril, 3 au 6 juin, 8 au 11 juillet, 5 au 8 août 2002.

— Participation à l'émission de Stéphane Deligeorges sur France Culture qui reprenait les thèmes du colloque sur « la vérité dans les sciences » (enregistrement 26 octobre 2001, 18 h-21 h).

— Participation à l'émission de Caroline Broué sur France Culture qui reprenait les thèmes du colloque « la psychiatrie face à ses impasses » (enregistrement 11 juin 2002 : E. Zarifian, F. Rouillon, D. Kipman, Ph. Jeamment, J. Glowinski, AFL).

Publications : 2001

Leçon inaugurale, faite le jeudi 1^{er} mars 2001, Paris : Collège de France, n° 158, 2001.

« Analyse philosophique du statut de l'embryon humain », *La Revue du Praticien — Gynécologie et Obstétrique*, 15 juin 2001, 24 : 21-24. (Communication présentée lors de la 7^e Journée de médecine et de biologie de la reproduction de Saint-Antoine, le 9 juin 2000.)

« Reflexões sobre a Noção de Qualidade de Vida », *Revista de Direito Sanitário — Journal of Health Law*, 2001, 2 (2) : 82-107.

Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère délégué à la santé, *Fin de vie*, 31 mai 2001 (8 av. de Ségur, 75007 Paris, AFL : p. 32-33).

« Résumé des cours et travaux », Philosophie des sciences biologiques et médicales, Mme A. Fagot-Largeault, Professeur, in : *Annuaire du Collège de France 2000-2001*, 101^e année, 487-506.

avec Philippe Amiel et Séverine Mathieu, « Acculturating human experimentation — an Empirical Survey in France », *Journal of Medicine and Philosophy*, 2001, 26 (3) : 285-298.

[valorisation : *Le Quotidien du Médecin*, 2 mars 2001, n° 6868, p. 16 ; *Libération*, 2-3 juin 2001, p. 13 ; *Grandes Écoles Magazine*, Juin 2001 : 18-19.]

Activités de la chaire

Jean-Paul AMANN

Situation

Professeur agrégé de philosophie, détaché depuis février 2001 comme Maître de conférences au Collège de France (assistant de recherche — chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales).

Thèse de doctorat en cours : « L'éthique de la recherche médicale auprès des enfants », Université de Paris-I, École doctorale de philosophie, dir. Prof. Fagot-Largeault.

Chercheur au Laboratoire de Philosophie et d'Histoire des Sciences — Archives Henri Poincaré, UMR CNRS-Université Nancy-II, dir. Prof. G. Heinzmann.

Animation d'un séminaire

Jean-Paul Amann a créé et anime dans le cadre de la chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales le Groupe de Travail sur l'Éthique et la Philosophie des Sciences (GTEPS). — Groupe de travail interdisciplinaire, le GTEPS rassemble une trentaine de personnes, doctorants et étudiants avancés attachés à une approche concrète des problèmes d'éthique et de philosophie des sciences. Il se réunit en séminaire tous les premiers mercredis du mois. Il a commencé à publier ses travaux sur son site Internet (<http://www.sante-recherche.net>) et a tenu en mai 2002 sa première journée publique (voir *infra*).

Conférences

- 09 06 01 : « Médecine prédictive et éthique », à la faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, Université Paris XI.
- 09 10 01 : « recherche pédiatrique et responsabilité éthique », au séminaire du Prof. P. Corvol, Collège de France.
- 31 10 01 : « éthique et dépistage génétique », au DEA de génomique de l'Université d'Orsay-Paris XI.
- 14 11 01 : « éthique des essais en pédiatrie », au Groupe de Travail sur l'Éthique et la Philosophie des Sciences (GTEPS, chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales, Collège de France).
- 01 12 01 : « Éthique de la recherche médicale et relations Nord-Sud », aux 1ères Rencontres internationales André Demichel au Sénat, Palais du Luxembourg, Paris.
- 12 03 02 : « épistémologie et éthique de l'expérimentation humaine », à l'Espace-Éthique de l'Assistance Publique de Paris.
- 14 05 02 : « biologie moléculaire et éthique », à l'Université Interâges de Versailles.
- 28 05 02 : « Éthique de la responsabilité et diagnostic prénatal », à la faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry-Université Paris XI.
- 09 06 02 : « Faut-il faire de la recherche médicale auprès des enfants ? », au colloque franco-danois de Klarskov, Danemark.

Publications

« Information et décisions thérapeutiques en oncologie pédiatrique », *La Lettre Espace éthique*, 2002, 15-16-17-18 : 66-68.

« Génétique et handicap », *La nouvelle Revue de l' AIS*, 2001, 15 : 189-190.
avec Olivier Dulac : « Trials in children », *Epilepsy Research*, 2001, 45 (1-3) : 133-6, discussion 137-40. Review.

Organisation de colloque

Jean-Paul Amann a conçu et organisé le premier colloque du Groupe de Travail sur l'Éthique et la Philosophie des Sciences (GTEPS) « Questions de bioéthique » qui s'est tenu au Collège de France le 15 mai 2002.

Programme :

- 14 h-14 h 30 : Monique Canto-Sperber
Les conditions du débat public en bioéthique
- 14 h 30-14 h 50 : Nicolas Frank
La presse française face au diagnostic préimplantatoire
- 14 h 50-15 h 10 : Valérie Gateau
Éthique et diagnostic prénatal : un exemple
- 15 h 10-15 h 30 : A. Grabinski & N. Lechopier
Les prélèvements de tissus ovariens : recherche ou soin ?
- 15 h 30-15 h 40 : Pause
- 15 h 40-16 h : Jean-Claude Dupont
Euthanasie, l'exemple belge et la position des juges européens
- 16 h-16 h 20 : Isabelle Rémy
Éthique et psychologie
- 16 h 20-16 h 40 : Béatrice de Montéra
Génétique et éthique : le cas de l'animal cloné
- 16 h 40-17 h : Anne Fagot-Largeault
Conclusions

Organisation d'une séance de travail (en anglais)

des membres du GETPS avec Patrick Suppes (université de Stanford, USA), sur le thème « Rationality and Freedom » (discussion autour d'un document communiqué à l'avance par le professeur visiteur), au Collège de France, 20 mars 2002, 16 h-18 h.

Participation à un projet de recherche

« Étude sur le déroulement des recherches biomédicales en France du point de vue des personnes qui y participent », pour la sous-direction *Politiques de santé et stratégies*, Direction générale de la santé, Paris.

Ce projet est coordonné par le Pr. Isabelle Durand-Zaleski (Chef du service de santé publique de l'Hôpital Henri-Mondor, Créteil), Philippe Amiel, (Ingénieur d'études, Hôpital Henri-Mondor, Créteil), et le Pr Anne Fagot-Largeault, Collège de France.