

COLLÈGE DE FRANCE

Année 2001-2002

Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales

Pr. Anne FAGOT-LARGEAULT

PREUVE ET NIVEAU DE PREUVE DANS LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

cours du 21 novembre 2001

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, 2e 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).

Brochard Victor, *Les sceptiques grecs*, 1887; repr. Paris: Vrin, 1969.

Dagognet François, *Philosophie biologique*, Paris: PUF, 1962.

Dumont Jean-Paul, *Eléments d’histoire de la philosophie antique*, Paris: Nathan, 1993.

Osler W., Influence of Louis on American Medicine, *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1897, 8: 161.

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.

“[Chrysispe] 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).

Pascal Blaise, *De l’esprit géométrique et de l’art de persuader*, vers 1658; in: *Oeuvres complètes*, Paris: Gallimard (Pléiade), 1954, 575-604; (les règles proposées dans la section II sont reprises dans la *Logique de Port-Royal*, IV, Chap XI, ‘La méthode des sciences réduite à huit règles principales’).

Logique de Port-Royal, 1662, anonyme (écrite par Antoine Arnauld et Pierre Nicole); rééd. Lille: PUL, 1964.

Duhem Pierre, *La théorie physique, son objet - sa structure*, Paris: Marcel Rivière, 1906; deuxième éd. revue et augmentée 1914; reprod. facsimile avec avant-propos, index et bibliographie par Paul Brouzeng, Paris: Vrin, 1951. Texte publié d’abord dans la *Revue de Philosophie*, 1904-1905. Engl. tr. by Philip P. Wiener, *The Aim and Structure of Physical Theory*, Princeton: PUP, 1954. Reprinted New York: Atheneum, 1964.

Herbrand Jacques, *Recherches sur la théorie de la démonstration*, thèse de l’Université de Paris, 1930; Engl. tr. by Burton Dreben *et al.*, ‘Investigations in proof theory: the properties of true propositions’, in: Jean van Heijenoort, *From Frege to Gödel. A source book in mathematical logic 1879-1931*, Cambridge, Mass.: Harvard UP, 1967, 525-581.

Gödel Kurt, ‘Ueber formal unentscheidbare Sätze der *Principia Mathematica* und verwandter Systeme I’ (‘On formally undecidable propositions of *Principia Mathematica* and related systems I’), 1931, in: *Collected Works*, Vol. I, edited by Solomon Feferman *et al.*, Oxford: OUP, 1986, 300-303.

Quine Willard Van Orman, ‘Two dogmas of empiricism’, in: *From a Logical Point of View*, Harvard Univ Press, 1953, 2nd ed. revised 1961.

Dagognet François, *Philosophie biologique*, Paris: PUF, 1962.

Tarski Alfred, ‘Truth and proof’, *Scientific American*, June 1969, 63-77.

Boolos George, *The Logic of Provability*, Cambridge: CUP, 1993.

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.

"Le flagrant délit est la reine des preuves, explique un policier" ('La reine des preuves', in: *Le Monde*, 17 nov 2001.

"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').

"L'épidémiologie devient progressivement la science du raisonnement objectif en médecine et dans les autres sciences de la santé, aussi bien au niveau de la recherche que de la pratique quotidienne" (M. Jenicek & R. Cléroux, *Epidémiologie. Principes, techniques, applications*, Québec: Edisem & Paris: Maloine, 1982, p. 11).

"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, ed., *Présent et futur de l'épidémiologie*, Paris: INSERM, 1988, p. 35).

Fisher Ronald A., *Statistical Methods for Research Workers*, 1925, 14th edition revised, University of Adelaide, and New York: Hafner Press (Macmillan), 1970 (posth); tr. fr. Dr Ivan Bertrand, *Les méthodes statistiques adaptées à la recherche scientifique*, Paris: PUF, 1947.

Neyman J. & Pearson E.S., On the problem of the most efficient tests of statistical hypotheses, *Philos Trans Roy Soc London, Series A*, 1933, 231: 289-337.

Fisher R.A., *The design of experiments*, Edinburgh: Oliver & Boyd, 1935.

Schwartz D, Flamant R, Lellouch J, *L'essai thérapeutique chez l'homme*, Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1970, 3e édition 1969; Engl. tr. by M.J.R. Healy, *Clinical Trials*, London: Academic Press, 1980.

Rumeau-Rouquette C., Bréart G., Padioux R., *Méthodes en épidémiologie*, Paris: Flammarion Méd-Sciences, 1970, 2e éd. 1981.

Lilienfeld Abraham & Lilienfeld David E., *Foundations of Epidemiology*, Oxford: OUP, 1976, 1980.

Jenicek Milos & Cléroux Robert, *Epidémiologie clinique. Clinimétrie*, Québec: Edisem & Paris: Maloine, 1985.

Bouvenot Gilles & Vray Muriel, *Essais cliniques: théorie, pratique et critique*, Paris: Flammarion M-S, 1994; 3e éd 1999.

Dawson Beth & Trapp Robert G., *Basic & Clinical Biostatistics*, Appleton & Lange, 1991; New York: McGraw Hill, 2001.

Martinot Jean-Luc (entretien avec), 'Schizophrénie: les révélations de l'imagerie', *Concours Médical*, 03-11-2001, 123 (34): 2265-2268.

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, S.O.R. (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. Etudes de cohortes, 5. Etudes cas-témoins, 6. Enquêtes transversales, 7. Etudes 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 oeuvre des recommandations n'ont pas fait la preuve de leur efficacité..." (Bernard Gay, 'Editorial', *EBM Journal*, fév 2001, 26: 1).

Weinstein Milton C., 'Décisions médicales et politique de santé. Le nécessaire compromis entre des objectifs contradictoires: qualité de vie, quantité de vie, et coût', in: R. Launois & F. Régner, *Décision thérapeutique et qualité de vie*, Paris: John Libbey Eurotext, 1992, 65-82.

Oxman AD, Sackett DS, Guyatt GH, 'User's guide to the medical literature, I. How to get started', *JAMA*, 1993, 270: 2093-2095; (et suivants: *Jama*, 1993, 270: 2598-2601; 1974, 271: 59-63; 1994, 271: 389-391; 1994, 271: 703-707; 1994, 271: 1615-1619; 1994, 271: 234-237; 1994, 272: 1367-1371; 1995, 273: 1292-1295; 1995, 273: 1610-1613; 1995, 274: 570-574; 1995, 274: 1630-1632; 1995, 274: 1800-1804 ('A method for grading health care recommendations').

Auray J.P., Duru G., Lamure M., Pelc A., *Les fondements théoriques de l'évaluation en économie de la santé*, Lyon: Editions Alexandre Lacassagne, 1990.

Feinstein A.R. & Horwitz R.I., 'Problems in the «evidence» of «evidence-based medicine»', *Am J Med*, 1997, 103: 529-535.

Watine J. & Berteau P., 'Les recommandations des «sociétés savantes» et leurs bases scientifiques', *La Presse médicale*, 3 nov 2001, 30 (32): 1592.

Paolaggi Jean-B & Coste Joël, *Le raisonnement médical. De la science à la pratique clinique*, Paris: Editions Estem, 2001.

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" (FM Sullivan & RJ MacNaughton, 'Evidence in consultations: interpreted and individualised', *Lancet*, 1996, 348: 941-943.