

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

cours du 05 décembre 2001

«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 homœopathy are completely due to placebo. But there is insufficient evidence from these studies that any single type of homœopathic 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).

Linde K., Clausius N., Ramirez G., Melchart D., Eitel F., Hedges L.V., Wayne B.J., ‘Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials’, *Lancet*, 1997, 350: 834-843.

Connolly S.J., Sheldon R., Roberts R.S., Gent M., ‘The North-American vaso-vagal pace-maker study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope’, *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33: 16-20.

Vandenbroucke Jan P., ‘In defense of case reports and case series’, *Annals of Internal Medicine*, 20 Feb 2001, 134 (4): 330-334.

Vandenbroucke Jan P. & Craen Anton J.M. de, ‘Alternative medicine: a “mirror image” for scientific reasoning in conventional medicine’, *Annals of Internal Medicine*, 02 Oct 2001, 135 (7): 507-513.

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).

Commentary: ‘Access all areas?’, in: *Nature*, 26 Apr 2001, 413: 1023-1026. Tim Berners-Lee & James Hendler, ‘Publishing on the semantic web’; Stevan Harnad, ‘The self-archiving initiative’; Ira Mellman, ‘Setting logical priorities’.

Opinion: ‘The future of the electronic scientific literature’, *Nature*, 6 Sept 2001, 413: 1-3.

Editorial: ‘Bad peer reviewers’; Dalton Rex, ‘Peers under pressure’, *Nature*, 13 Sept 2001, 413: 93, 102-104.

Worlock D., ‘The best and worst of times’; Tenopir C., ‘Lessons for the future of journals’, *Nature*, 18 Oct 2001, 413: 671-673.

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; ed. Grmek, p. 49).

“Nous sacrifierons des hypothèses et des théories tant qu'il en faudra pourvu que nous découvriions 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, ed., p. 156).

“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').

“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).

Bernard Claude, *Recherches sur une nouvelle fonction du foie, considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et chez les animaux*, thèse présentée à la Faculté des sciences de Paris pour obtenir le grade de docteur ès sciences naturelles, Paris: Impr. Martinet, 1853; repr. in: *Notes, mémoires et leçons sur la glycogénèse animale et le diabète*, choisis et rassemblés par le Dr. M.D. Grmek, Paris: Tchou, 1965.

Bernard Claude, 'Leçon de physiologie expérimentale appliquée à la médecine', Collège de France, 23 déc 1854, publ. in: *Leçons de physiologie expérimentale*, Paris: Baillière, 1855; repr. in: A. Berthoz, dir., *Leçons sur le corps, le cerveau et l'esprit*, Paris: Odile Jacob, 1999, 145-161.

Bernard Claude, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, Paris: Baillière, 1865.

Canguilhem Georges, 'Théorie et technique de l'expérimentation chez Claude Bernard', in: *Etudes d'histoire et de philosophie des sciences*, 2e édition 1970, 143-155.

Jacob François, *La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité*, Paris: Gallimard, 1970, Chap. IV.

Grmek Mirko D., *Raisonnement expérimental et recherche toxicologique chez Claude Bernard*, Genève: Droz, 1973.

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), Elizabeth 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?» A 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).

“Une vision renouvelée des sciences de la vie se dégage de la complémentarité toujours plus féconde entre la génétique, la biologie du développement et les recherches sur l'évolution des espèces. Les phénomènes de «duplication» de certains gènes ont ouvert des opportunités évolutives manifestes: la mutation de l'un des «duplicats» peut entraîner des spécifications nouvelles qui favorisent une diversification des espèces” (N. Le Douarin, 2000, p. 211).

“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).

Mayr Ernst (1982), *The Growth of Biological Thought. Diversity, Evolution and Inheritance*, Cambridge, Mass.: Harvard UP, The Belknap Press. Tr. fr. par M. Blanc, *Histoire de la biologie. Diversité, évolution et hérédité*, Paris: Fayard, 1989.

Watson J.D. & Crick F.H.C., 'The structure of DNA', p. 123; Hershey A.D., 'Functional differentiation within particles of bacteriophage', p. 138; in: *Cold Spring Harbor Symposium*, 1953; cit Galperin, in: 'Les procédures...', p. 270.

Keller Evelyn F., *A Feeling for the Organism*, New York: Freeman, 1983; tr. fr. *La passion du vivant. La vie et l'oeuvre de Barbara McClintock, prix Nobel de médecine*, Paris: Tierce, 1988; Payot & Rivages, 1993 (repr. Sanofi-Synthelabo, 1999).

'Les procédures de preuve sous le regard de l'historien des sciences et des techniques', *Cahiers d'histoire et de philosophie des sciences*, 1992, n° 40, Société française d'histoire des sciences et des techniques (SFHST), diffusion Belin, Paris. [voir en particulier: Jean Lecomte, 'Pour ou contre la doctrine homéopathique?', 215-223; Jean-Claude Dupont, 'Les résistances à la neurotransmission chimique: le cas de l'école française', 247-257; Charles Galperin, 'A l'aube de la génétique moléculaire', 259-270].

Haack Susan, *Manifesto of a Passionate Moderate*, Chicago: CUP, 1998.

Le Douarin Nicole, *Des chimères, des clones et des gènes*, Paris: Odile Jacob, 2000 (II, Chap 3, 'Les gènes architectes').

Mollica Richard F., 'Invisible wounds', *Scientific American*, June 2000, 36-45.

Holloway Marguerite, 'Young Cells in Old Brains. The paradigm-shifting conclusion that adult brains can grow new neurons owes a lot to Elizabeth Gould's rats and monkeys', *Scientific American*, Sept 2001, 24-25.

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. A 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...').