

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 09 janvier 2002

PREUVE DE CAUSALITÉ

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

Intr.

La recherche étiologique: méprisée par la philosophie des sciences positiviste, revenue en faveur à la fin du 20ème 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).

Comte Auguste, *Traité d'astronomie populaire*, Paris, 1844. Ce traité commençait par un 'Discours' qui a été réédité à part: *Discours sur l'esprit positif*, Paris: Société positiviste internationale, Edition classique, 1914.

Russell Bertrand, 'On the notion of cause', *Proceedings of the Aristotelian Society*, 1913, XIII: 11-26; .

Cartwright Nancy, *Nature's Capacities and their Measurement*, Oxford: OUP, 1989.

Pearl Judea, *Causality: Models, Reasoning, and Inference*, Cambridge: CUP, 2000.

Cerf-Bensussan N. & Jabri B., 'La maladie coeliaque: une maladie auto-immune induite par un antigène alimentaire', *Médecine/sciences*, 2001, 17: 1129-1138.

Ducy Patricia, 'Contrôle génétique de la squelettogenèse', *Médecine/sciences*, 2001, 17 (12): 1242-1251.

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).

Henle Friedrich Jacob, 'Von den Miasmen und Contagien und von den miasmatisch-contagiosen Krankheiten', in: *Pathologische Untersuchungen*, Berlin, 1840; le mémoire sur les maladies contagieuses a été publié séparément, Leipzig:

F. Marchand, 1910; et traduit en anglais par G. Rosen, Baltimore, 1938.

Koch Robert, 'Die Aetiologie der Tuberkulose', *Berl Klin Wschr*, 1882.

Koch Robert, 'Über bakteriologische Forschung', in: *Verh X Int Med Congr Berlin*, 1890.

Rivers Thomas M., 'Viruses and Koch's postulates', *J Bacteriol*, 1937, 33: 1.

Huebner Robert, J., 'The virologist's dilemma', *Ann NY Acad Sci*, 1957, 67: 430.

Yerushalmy J. & Palmer Carroll E., 'On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases', *J Chronic Dis*, 1959, 10: 27-40.

Hill A.B., 'The environment and disease: association or causation?', *Proc R Soc Med*, 1965, 58: 295-300.

Evans Alfred S., 'Causation and disease: the Henle-Koch postulate revisited', *Yale J Biol Med*, 1976, 49: 175-195.

Johnson R.T. & Gibbs C.J. Jr, 'Editorial. Koch's postulates and slow infections of the nervous system', *Arch Neurol*, 1974, 30: 36.

Evans A.S., 'Causation and disease: a chronological journey', *Am J Epidemiol*, 1978, 108: 249-258.

Lilienfeld David, 'Definitions of Epidemiology', *Am J Epidemiol*, 1978, 108: 87-90.

Evans A.S., 'Re: «Definitions of epidemiology»', *Am J Epidemiol*, 1979, 109: 379-382.

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).

Lickint F., ‘Der Bronchialkrebs der Raucher’, *München med Wochenschrift*, 1935, 82: 1232-1234.

Ochsner A. & DeBackey M., ‘Surgical considerations of primary carcinoma of the lung’, *Surgery*, 1940, 8: 992-1023.

Wynder Ernest L. & Graham Evarts A., ‘Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma, a study of six hundred and eighty four proved cases’, *JAMA*, 1950, 143: 329-336.

Doll R. & Hill A.B., ‘A study the aetiology of carcinoma of the lung’, *Br Med J*, 1952, ii: 1271-1286.

Fisher Ronald A., ‘Dangers of cigarette smoking (Correspondence)’, *Br Med J*, 1957, i: 297-98, and ii: 43.

Oettlé A.G., ‘Cigarette smoking as the major cause of lung cancer’, *S Afr Med J*, 1963, 37: 935-941, 958-962, 983-986.

Doll R. & Peto R., ‘Mortality in relation to smoking: 20 year's observations on male British doctors’, *Br Med J*, 1976, ii: 1525-1536.

Lellouch Joseph, ‘Le risque: définitions et procédés de calcul’, *Rev Epidémiol Santé Publ*, 1976, 24: 201-210.

Lilienfeld Abraham M., *Foundations of Epidemiology*, New York: Oxford University Press, 1976.

Rothman Kenneth J., ‘Causes’, *Am J Epidemiol*, 1976, 104: 587-592.

Koopman James S., ‘Causal models and sources of interactions’, *Am J Epidemiol*, 1977, 106: 439-444.

US Public Health Service, *Smoking and Health*, a report of the Surgeon General of the Public Health Service, US Dept of Health and Human Services, Office of Smoking and Health, Washington DC: US Govt Printing Office, 1979.

US Public Health Service, *Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking for Women*, a report of the Surgeon General of the Public Health Service, US Dept of Health and Human Services, Office of Smoking and Health, Washington DC: US Govt Printing Office, 1980.

Trout Kilgore S., ‘How to read clinical journals: IV. To determine etiology or causation’, *CMA Journal*, 1981, 124: 985-990.

Doll Richard & Peto Richard, *The Causes of Cancer. Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today*, Oxford: OUP, 1981.

Schwartz Daniel, ‘Risque et facteur de risque en épidémiologie et en santé publique’, *Conc méd*, 1981, 103-106 et 745-751.

Jenicek Milos & Cléroux Robert, *Epidémiologie: principes, techniques, applications*, Montréal: Edisem & Paris: Maloine, 1982.

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: 15ème Assemblée mondiale de la santé, 1962. Variabilité des jugements d'experts. Elaboration 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., Bégau B., Dangoumau J., Peytour P., Salamon R., in: *Thérapie*, 1981, 36: 223).

Kracker R.R. & Parker F.P., ‘Relationship of drug therapy to agranulocytosis’, *JAMA*, 1935, 105: 960-966.

Royall B.W., ‘La pharmacovigilance internationale. Rôle de l'Organisation Mondiale de la Santé’, *Médecine & Hygiène*, 1973, 1058: 873-880.

Koch-Weser Jan, ‘Fatal reactions to drug therapy’, *N Engl J Med*, Aug 8, 1974, 302-303.

Karch F.E., Lasagna L., ‘Adverse drug reactions: a critical review’, *JAMA*, 1975, 234: 1236-1241.

Koch-Weser J. Sellers E.M., Zacest R., ‘The ambiguity of adverse drug reactions’, *Eur J Clin Pharmacol*, 1977, 11: 75-78.

Bégau B., Boisseau A., Albin H., Dangoumau J., ‘Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments’, *Thérapie*, 1981, 36: 65-70.

WHO's Report of suspected drug reaction, V., 1981, WHO 5066 F PHA.

Evreux J.Cl., Loupi E., Descotes J., Ventre J.J., ‘Evaluation des dossiers d'effets indésirables d'origine médicamenteuse, Proposition, 2. L'imputabilité’, *Thérapie*, 1982, 37: 657-670.

Venning Geoffrey R., ‘Identification of adverse reactions to new drugs. I. What have been the important adverse reactions since thalidomide?, II. How were 18 important adverse reactions discovered and with what delays?, III. Alerting processes and early warning systems, IV. Verification of suspected adverse reactions’, *Br Med J*, 1983, 286: 199-202, 289-92, 365-368, 458-460, 554-547.

Lagier G., Vincens M., Lefebvre B., Frelon J.H., ‘Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance. Essai de comparaison des différentes méthodes’, *Thérapie*, 1983, 38: 295-302.

Péré J.C., Bégau B., Haramburu F., Albin H., ‘Méthodes d'étude des effets indésirables des médicaments, I. Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie, II. Profil et comparaison de cinq méthodes d'imputabilité’, *Thérapie*, 1984, 39: 279-289, 369-378.

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).