

Séance du 25 novembre 2019

Le risque et la cause Santé et maladie

Jean RIBSTEIN

Professeur émérite à la Faculté de médecine de Montpellier

MOTS-CLÉS

Hasard, risque, facteur de risque, incertitude, déterminisme, inférence causale

RÉSUMÉ

Les concepts de risque et de facteur de risque ont pris au cours du XXe siècle une place de premier plan dans la recherche médicale, en ce qui concerne les maladies cardiovasculaires et cancéreuses notamment. La mesure du risque dans divers champs (jeu, finance, ...) a suscité d'importants développements mathématiques, mais il n'est pas avéré que le seul calcul permette de passer d'une association statistique à un rapport de causalité. La cause de la maladie n'est habituellement pas monofactorielle et entièrement déterminée. Pour un individu donné, la prédiction de la maladie reste grevée d'imprécision (dans la connaissance du risque) et d'incertitude (dans la croyance à accorder aux facteurs de risque).

1. Le risque et les raisons de tomber malade

Le concept de risque occupe de nos jours une place singulière dans la façon dont nous appréhendons le monde, particulièrement dans le champ de la santé et de la maladie.

Quand la santé va, tout va, dit-on. L'étymologie suggère que la santé (en latin *salus*) est la valeur - *valere* signifie 'se bien porter' - qui fait référence pour chacun d'entre nous. Or, il ne se passe pas de jour sans l'annonce d'un péril nouveau pour la santé, l'évocation d'un germe délétère, la suspicion d'un toxique négligé dans notre environnement. Le bruissement d'une information continue et alarmiste alimente un fond d'inquiétude que n'atténuent ni les progrès du diagnostic et des traitements, ni les promesses de la médecine prédictive. Le risque zéro n'existe pas.

La maladie se vit comme une menace, une valeur vitale négative dans l'expérience qu'en fait le '*patient*' autant qu'elle se définit comme un dysfonctionnement biologique objectivable. Le malade se demande et demande au médecin ce qui est en cause, le sens et la raison de ce qui l'affecte. Le sujet bien portant souhaite (en principe) promouvoir sa santé et prévenir la maladie. Mais le socle sans cesse élargi des savoirs biotechnologiques n'empêche pas que les réponses médicales soient souvent incomplètes et incomplètement satisfaisantes.

Pour les médecins et les politiques, l'identification de 'facteurs de risque' (de maladie cardiovasculaire ou de cancer par exemple) fournit à l'échelle de la population une probabilité de survenue de maladies et une suggestion sur leurs causes. Mais l'imprécision et l'incertitude perdurent à l'échelon de l'individu. Nul ne sait faire la part du hasard et de l'insuffisance des connaissances.

Le terme étiologie, emprunté au grec philosophique de l'Antiquité (*aitiologia* 'recherche, exposition des causes') est entré dans la langue française par la médecine [1]. Il est communément enseigné que le diagnostic étiologique – l'identification de la cause de la maladie – suit le diagnostic positif – la reconnaissance des symptômes et des signes, et le traitement étiologique est jugé supérieur au traitement symptomatique.

2. L'héritage de la médecine antique

Quelles qu'aient pu être les élaborations antérieures (mésopotamienne, égyptienne), il est admis de faire naître la tradition de la pensée médicale occidentale avec la compilation, certes hétéroclite, dont est fait le *Corpus hippocratique*. D'autant ici que l'école de Montpellier, la plus ancienne université médicale du monde (1220), se veut l'héritière d'Hippocrate (460 à 370 av. J. -C.) – '*Olim Cous nunc Monspeliensis Hippocrates*'.

Émile Littré a donné au XIX^e siècle une place de premier plan au traité '*De l'ancienne médecine*' en le mettant en tête de l'édition en français de ce corpus [2]. Le texte en est polémique dès le préambule. L'auteur fustige '*Tous ceux qui, de vive voix ou par écrit, ont essayé de traiter de la médecine, se créant à eux-mêmes, comme base de leurs raisonnements, l'hypothèse ou du chaud, ou du froid, ou de l'humide, ou du sec, ou de tout autre agent de leur choix, simplifient les choses, et attribuent, chez les hommes, les maladies et la mort à un seul ou à deux de ces agents, comme à une cause première et toujours la même [...]*'. Il poursuit en affirmant que la médecine ne doit rien à la philosophie. Que la maladie n'a pas à être rapportée à l'action des dieux, et que la comprendre n'a donc rien à voir avec la divination. Il reprend le mythe racontant que les ancêtres ont contribué à la fois à l'émergence de l'art culinaire (par la cuisson et la transformation des céréales en alimentation pour l'homme sain) et à celle de l'art médical (par les régimes conçus pour l'homme malade). L'essentiel de l'argumentaire tourne ainsi autour de ce que nous appelons les règles hygiéno-diététiques, et se fonde sur l'idée de mesure dont il faut faire preuve pour conserver (dans la santé) ou rétablir (dans la maladie) le bon équilibre. Jean Canappe, ami d'études de François Rabelais au début du XVI^{ème} s. à Montpellier, traduira par '*tempérament*' la notion de mélange équilibré (*krasis*) des humeurs^a. Émile Benveniste notera que la racine indo-européenne *med-* relève du registre de la mesure, au sens de modération, propre à assurer ou à rétablir l'ordre dans l'organisme [3]. D'autres traités du corpus attribuent un rôle important aux saisons et à l'environnement (*Des Airs, eaux, lieux*).

Divers passages du corpus ébauchent une méthode inférentielle. *L'une des questions relevant de ce domaine est la suivante : quelle est donc la cause des maladies et quelles sont l'origine et la source des maux à l'intérieur du corps ? De fait, si l'on connaissait la cause de la maladie, on serait en mesure d'administrer au corps ce qui est utile, en partant des contraires pour s'opposer à la maladie*^b. Par endroits, l'auteur utilise une terminologie évocatrice de distinctions que fera ultérieurement Aristote (384 à 322 av. J. -C.) dans l'ordre de la causalité [4]. *Il est donc clair, grâce à toutes ces considérations, que les vents sont les agents les plus actifs. Tout le reste n'est que cause concomitante*

^a Les quatre humeurs (sang, pituite ou phlegme, bile jaune, atrabile ou bile noire, correspondent aux quatre éléments (avec leurs qualités propres), et sont affectées par diverses influences au-delà du régime ; si un déséquilibre mineur se traduit par une 'saute d'humeur', un déséquilibre important (excès, défaut, déplacement) induit la maladie

^b *Des Vents* I. 4 (traduction J. Jouanna)

et cause secondaire^c. Aristote jugera que l'homme de l'art^d est plus sage que l'homme d'expérience, car il connaît la cause et peut enseigner. *L'expérience est la connaissance du particulier, l'art celle du général*. Mais la conception moderne de la cause^e diffère sensiblement de celle d'Aristote (*aition*) avec sa quadruple typologie. Pour prendre une analogie avec l'art (*technè*) médical, la cause "finale" (le médecin a l'idée de rétablir la santé) prime sur les trois autres, lesquelles se déclinent en "formelle" (la santé est la forme juste et bonne de l'organisme), "efficiente" (l'acte médical est fait de soins, d'une prescription), et "matérielle" (le traitement comporte un régime, des médicaments). Dans son commentaire sur *La question de la technique* (1953), Heidegger traduira *aition* par "l'acte dont on répond".

S'il ne s'agit pas de science au sens où cela s'entend de nos jours, le corpus hippocratique témoigne d'une rationalité assumée sur base d'observation. Le premier aphorisme en souligne la difficulté – [...] 'l'expérience (*peira*) trompeuse, le jugement (*crisis*) difficile' [...]. Selon l'auteur de '*De l'ancienne médecine*' par ailleurs, le médecin doit apprendre du savoir du malade sur lui-même et sur sa maladie. Il y a de ce fait un dilemme : le médecin doit-il définir la maladie en fonction du vécu du malade et de la conscience qu'il en a, ou en fonction de son interprétation de médecin ? À la période hellénistique, les sectes médicales (dogmatiques versus empiriques) s'affronteront à propos de la 'vraie' méthode d'acquisition des connaissances. Par la suite, l'œuvre éclectique, encyclopédique, en partie 'expérimentale' de Galien fera loi pendant des siècles. Et on a pu opposer à la période contemporaine, de façon un peu caricaturale, une tradition hippocratique de médecine des malades et une filiation galénique de médecine des maladies. Il faut noter au passage que le corpus a fait l'objet de relectures variées, parfois anachroniques ou tendancieuses.

3. Mathématiques et mesure du risque

Le risque et la cause s'inscrivent dans le temps qui précède l'événement, la cause par la nécessité logique de l'effet qu'elle produit, le risque comme la marque d'une éventualité, d'une aventure au sens médiéval du terme [5].

Pour les Anciens, la sagesse se dit prudence (dérivé latin de *providens*, littéralement prévoyant, de *providere*, pourvoir). La prudence essentielle est de se garder de la démesure (*hubris*), d'éviter la juste colère des dieux que personnifie Némésis. Prendre une décision demande pour Aristote de peser le pour et le contre - à proprement parler penser puisque *pensare* signifie peser en latin - et de délibérer. Mais les phénomènes inattendus restent longtemps inexplicables, et leur interprétation du domaine de la divination. Ainsi attribue-t-on à Tyché (devenue Fortune chez les Romains) les perturbations du cours des événements, en bien ou en mal selon son humeur. Le jeu de dés (latin *alea*, arabe *al-zahr*), qui aurait servi au partage mythique de l'Univers entre Zeus et ses frères, restera la figure emblématique du hasard. Pour Sophocle (495 à 406 av. J. -C.) – '*Les dés de Zeus tombent toujours bien*' (Les Trachiniennes) – comme pour Einstein (1879-1955) – '*Je suis convaincu que Dieu ne joue pas aux dés*'.

^c *Des vents* XV. 1 (traduction J. Jouanna)

^d comme le grand médecin qu'est Hippocrate peut-on supposer, mais il ne le cite nommément qu'une fois

^e du latin *causa*, au sens de motif (?) mais d'étymologie peu certaine, avec un temps une connotation juridique

Il faut attendre la Renaissance et l'âge classique pour voir apparaître les premières tentatives de calcul et de conceptualisation du risque lié au jeu, avec le *Liber de ludo aleae* (écrit autour de 1560 et publié en 1663^f) ou le *De ratiociniis in alea ludo* de Christian Huygens (1629-1695). Ce dernier définit le risque comme l'espérance (*expectatio*) mathématique d'une fonction de probabilité d'événements. Les échanges entre Huygens et Pascal, et les réponses de Fermat et Pascal en 1654 à la question du chevalier de Méré sur la possibilité de diviser équitablement les mises quand une partie de *jeu de points* (un jeu de dés) est interrompue avant la fin, peuvent être considérés comme des amorces d'une théorie des probabilités. Il s'agit, pour la première fois semble-t-il, de prédire et de prendre une décision sur la base de nombres. Entre autres contributions, Daniel Bernoulli (1700-1782)^g introduit, avec la notion d'utilité, une considération subjective dans une décision d'issue incertaine. Il se fait par ailleurs le défenseur de l'inoculation de la variole en comparant la probabilité de complications à la probabilité de décès par la maladie. Pierre-Simon Laplace (1749 - 1827) est le chantre convaincu et absolu du déterminisme - '*La théorie des probabilités n'est au fond que du sens commun réduit au calcul ; elle nous rend capables d'apprécier avec exactitude ce qu'un esprit fin ressent avec une sorte d'instinct dont il est souvent incapable de rendre compte*' ou encore '*Nous devons envisager l'état présent de l'univers comme l'effet de son état antérieur, et comme la cause de celui qui va suivre*'. Il suivra le chemin inverse de Pascal et de son pari en affirmant que la théorie des probabilités n'a pas besoin de l'hypothèse de Dieu [6].

La publication des *Observations sur les bulletins de mortalité* de la ville de Londres marque en 1662 la naissance de la démographie et de la statistique - alors appelée arithmétique politique [7]. L'ouvrage de John Graunt pourrait être une conséquence et même un exercice d'application du *Léviathan* (1651) de Thomas Hobbes (1588-1679), par l'intermédiaire de son ami William Petty probablement [8]. Un siècle plus tard, Carl Friedrich Gauss (1777-1855) décrit la distribution des erreurs dans les mesures et la valeur moyenne – laquelle est aussi la plus probable – de ce qui est mesuré. Adolphe Quetelet (1796-1874) et Francis Galton (1822-1911) développent les notions d'individu moyen, et de régression à la moyenne des mesures répétées. Le cadre est mis en place pour que les mesures qui se multiplient dans divers champs scientifiques puissent être comparées à des normes et des références.

Au total, l'origine du mot risque, apparu en français au milieu du XVI^{ème} s., est ironiquement très incertaine - entre l'ancien italien *risco* (du latin *resicare* dans le sens d'écueil, récif à éviter par le navigateur), le roman *rixa* (du latin *rixare* dans le sens de combat puis danger) ou même l'arabe *rizk* (la part de biens attribuée à chaque homme par Allah). L'histoire du mot est marquée par l'élargissement progressif de sa désignation sans grand changement de sa signification [9]. Dans son acception moderne, il désigne la combinaison de l'aléa et de la vulnérabilité, et renvoie à une appréhension calculatoire, qui se veut rationnelle, de ce qui paraît indéterminé, sans cause identifiée. Le déterminisme pose que tout phénomène a une cause. Notons que nécessaire s'oppose à contingent – qui n'est pas prédictible – et que des phénomènes déterminés et nécessaires peuvent être imprédictibles par défaut de connaissances suffisantes sur l'état antérieur à leur révélation.

^f Girolamo Cardano (1501-1576), mathématicien, philosophe, médecin, et joueur, personnage haut en couleurs qui a inspiré à Régine Detambel *La splendeur*, roman (Actes Sud, 2014)

^g Médecin, homme de sciences et philosophe, auteur notamment d'un *Specimen theoriae novae de mensura sortis* (1738), d'une famille illustre par ses contributions scientifiques, notamment mathématiques (fils de Jean, neveu de Jacques, frère de Nicolas et Jean)

Dans le domaine médical, la recherche des causes voit s'opposer au XIX^{ème} s., deux approches. D'un côté, Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) est le promoteur de la 'méthode numérique' en proclamant que '*la statistique est la base fondamentale et unique de toutes les sciences médicales*'. Sur la base d'une comparaison de cas, il réfute par le calcul la pratique de la saignée – héritage de la théorie des humeurs dont il faudrait rétablir l'équilibre – et apparaît comme un pionnier de la médecine basée sur les preuves. D'un autre côté, Claude Bernard (1813-1878), tenant de la 'médecine expérimentale', affirme que '*l'usage des moyennes et l'emploi de la statistique, en médecine et en physiologie, conduisent pour ainsi dire nécessairement à l'erreur*'. Ses contributions à la compréhension physiologique et physiopathologique de la santé et de la maladie redéfinissent par ailleurs la notion d'équilibre du milieu intérieur et la capacité d'autonomie de l'organisme vivant par rapport à son environnement.

4. Miasmes, microbes, et maladies transmissibles

Le traité hippocratique *De la Nature de l'homme* fait la distinction entre les maladies individuelles d'une part, qui sont plutôt dues à un mauvais régime, et les maladies générales d'autre part, qui touchent dans le même temps un grand nombre d'individus (des maladies influencées par l'environnement local : vents, nature des eaux et des sols), ou l'ensemble de la population (des maladies causées par des miasmes). Le rôle du 'mauvais air' (en italien *malaria*), émanation nocive éventuellement odorante, a longtemps été opposé à celui du contact direct (d'où vient le mot contagion) dans la propagation des maladies. Ces théories conduiront cependant toutes deux à des mesures d'hygiène personnelles et à des réformes sanitaires publiques.

L'origine des maladies transmissibles fait débat au milieu du XIX^{ème} s. Si la variole ou la syphilis sont réputées contagieuses, l'opinion est plus divisée à propos de la typhoïde ou du choléra. Le choléra est ainsi attribué à la fermentation du sang (Justus von Liebig), à un miasme (William Farr, Florence Nightingale), ou à un germe. Jakob Friedrich Henle (1809-1885) écrit en 1840 "*L'agent des contagions n'est pas seulement organique mais vivant et [...] en relation avec le corps malade, un organisme parasite*"^h. L'identification de cet organisme (*Vibrio cholerae*) en 1854 par Filippo Pacini reste largement méconnue, notamment du médecin londonien John Snow (1813-1858). Snow cartographie la distribution des cas de choléra dans le district de Soho, observe qu'elle est superposable à l'alimentation en eau, et interrompt l'épidémie en faisant fermer la pompe de Broad Street. Son hypothèse de transmission de l'agent du choléra n'est pas acceptée par ses contemporains. Il faut attendre 1884 pour que Robert Koch (1843-1910) redécouvre, isole et cultive le vibron du choléra, après avoir découvert les bacilles du charbon et de la tuberculose.

Le nom de Koch va rester attaché à la reformulation de 'postulats' initialement proposés par Henle, dont il a été l'étudiant. Ce travail, réalisé avec l'aide de Friedrich Loeffler, développe et explicite les procédures devant permettre d'établir la relation de cause à effet liant un micro-organisme à une maladie. Ces postulats stipulent que l'agent infectieux suspecté doit être : (a) présent en abondance dans un organisme malade, et absent d'un organisme sain ; (b) distribué de façon corrélée aux manifestations de la maladie ; (c) isolable et capable de croître en milieu de culture pur ; (d) capable, après avoir été cultivé, de déclencher la même maladie chez un animal de laboratoire sensible ; (e) isolable à nouveau de l'animal rendu malade et identique à l'agent original. Bien que

^h Henle, FGJ. Von den Miasmen und Kontagien und von den miasmatisch-kontagiösen Krankheiten, 1840

leur valeur historique et pédagogique les ait fait durer jusqu'à aujourd'hui, leurs limitations sont apparues dès leur élaboration. Le critère (b) a été rapidement abandonné, ainsi que les critères (d) et (e) qui ne peuvent être remplis, faute de modèle animal, pour les bactéries responsables de la fièvre typhoïde, la diphtérie, la lèpre. De fait, le triple argument de l'isolement, de la culture et de l'inoculation est mis en défaut pour les rickettsies, virus, parasites. Ainsi par exemple, le petit-fils de Jakob Henle a été amené à démontrer en 1968 l'implication du virus Epstein-Barr dans la mononucléose infectieuse en l'absence de tous les critères proposés par son grand-père [10]. De multiples modifications et adaptations des postulats classiques se sont, de fait, avérées nécessaires au fil des ans, selon l'état des connaissances (microbiologiques) et des techniques (immunologiques, moléculaires) [10, 11].

Le rhume, la maladie la plus fréquente au monde, est habituellement bénin, transitoire, de courte durée (un à deux jours d'incubation, une à deux semaines de maladie). L'agent 'en cause' est deux fois sur trois un rhinovirus (on en a dénombré plus de 150 variétés), sinon un membre d'une parmi six autres familles de virus. Leur présence remplit le premier critère : pas de (rhino)virus, pas de rhume. La démonstration (en recherche, pas en clinique) de la présence de l'agent causal, considérée comme une condition nécessaire, est donc remplie. Mais les porteurs sains sont nombreux, cette présence n'est donc pas suffisante à l'expression de la maladie. Qu'elle que soit l'explication de cette discordance, on pourrait soutenir l'opinion que cette condition nécessaire n'est pas causale. Par ailleurs, savoirs populaire et scientifique ne concordent pas toujours. La qualification 'rhume de cerveau' est un résidu de la théorie des humeurs, qui voulait que le phlegme y soit produit et en soit évacué. Mais la rhinorrhée (écoulement par le nez) ne semble pas avoir de vertu propre à rééquilibrer les humeurs ou à guérir la maladie. Et le rapport entre 'prendre froid' et 'attraper un rhume' (*common cold* en anglais) ou 'gripper' le fonctionnement de son organisme (*flu* en anglais, évocateur de sécrétions) reste éluif. L'impact d'une baisse de température sur les réactions de défense de l'hôte reste controversé, sa place au plus limitée. Il semble que la saison hivernale est surtout favorable à la survie des virus et à leur transmission (par voie aérienne et par contact manuel) du fait des occasions de promiscuité.

La variété des mécanismes par lesquels les agents 'microbiens' peuvent être impliqués dans la santé et les maladies de l'homme (et de la biosphère) paraît sans limites. Il a longtemps été tenu pour certain qu'aucun germe ne pouvait survivre dans l'environnement acide de l'estomac, jusqu'à ce que soit démontré le rôle essentiel de *Helicobacter Pylori* dans la genèse de l'ulcère de l'estomac, et qu'une antibiothérapie soit de nos jours le traitement de cet ulcère. Notre 'flore intestinale', rebaptisée microbiote digestif, compte dix fois plus de bactéries qu'il n'y a de cellules dans notre 'propre' organisme (et cent fois plus de gènes). Les techniques les plus sophistiquées (de métagénomique, métaprotéomique et autre métabolomique) sont appliquées à l'étude de sa composition, de ses fonctions d'expression génétique ou protéique, de sa production métabolique [12]. Il était déjà connu qu'une antibiothérapie, justifiée par ailleurs, pouvait avoir pour conséquence directe une diarrhée par rupture de l'équilibre du microbiote et émergence d'un type bactérien (*Clostridium difficile*). Il apparaît que les interactions entre les différentes sous-populations des microbiotes (digestif, cutané, ...) doivent être vues, selon les cas, comme antagonistes ou symbiotiques. Des modèles expérimentaux montrent que l'activation ou l'inactivation spécifique (par *knock-out* d'un gène) d'un seul élément de la réponse immunitaire de l'hôte peuvent rendre létal un germe habituellement inoffensif pour l'animal de laboratoire. La démonstration de très nombreux effets des altérations du microbiote digestif sur diverses fonctions de l'organisme, par des mécanismes variés (immunes ou métaboliques notamment), a

amené à surnommer ce microbiote un 'deuxième cerveau'. Des essais de transplantations fécales ont été réalisés pour corriger diverses dysfonctions [11].

La démonstration de l'implication des 'microbes' dans la santé et la maladie s'est donc éloignée considérablement du cadre des postulats classiques attribués à Koch. Elle peut être considérée comme une application historiquement datée d'un déterminisme biomédical du type de celui de Claude Bernard, mais aussi comme un exemple de la méthode hypothético-déductive et le prototype de recherche de causalité dans d'autres champs de la médecine, comme l'établissement d'une imputabilité en pharmacovigilance. La maladie infectieuse n'est pas l'effet d'une seule cause dans le cadre d'une relation linéaire et mono-factorielle. L'importance médicale des germes ne peut se comprendre dans les limites d'un biologisme réductionniste. L'histoire de ces postulats illustre l'idée qu'une démonstration de causalité est associée à un jugement de causalité, et qu'elle est souvent une reconstruction savante de "ce que les esprits justes sentent d'instinct" selon la formule de Laplace [13].

5. Des maladies obscures aux maladies chroniques non transmissibles

La fin du XIX^{ème} s. est hygiéniste. En médecine, cette période n'est pas seulement marquée par l'étude des microbes et le triomphe de la maladie infectieuse comme modèle général de la maladie – avec une cause 'externe' et une histoire naturelle faite de la succession d'une incubation, une phase d'état, des complications ou une résolution. Ce siècle durant, les médecins des compagnies d'assurances sur la vie ont été à la recherche des 'grands signes pronostiques des maladies obscures', comme elles sont désignées dans le *Traité complet de l'examen médical dans les assurances sur la vie*, paru en 1887 [14]. Statistiques et calcul actuariel ont permis aux compagnies d'assurances d'établir leurs propres tables de mortalité (devenues *life-tables* en anglais). La première table française basée sur 3826 décès enregistrés par une compagnie d'assurances date de 1778. À cette période, Laplace calculait la durée moyenne de la vie, présentée comme une espérance au sens mathématique du terme, et suggérait l'intérêt du tirage au sort pour la représentativité de l'échantillon, à défaut d'obtenir les grands nombres nécessaires à la précision idéale des résultats.

Selon le *Traité complet* ... cité ci-dessus, la 'sélection si nécessaire et si délicate' des sujets contractant une assurance sur la vie doit repérer les tares significatives et les hérédités trop lourdes, et ne peut donc être réalisée que par "l'homme de l'art". À l'époque, ce médecin-expert est sensibilisé entre autres au risque d'apoplexie. Il est au courant des travaux de Richard Bright (1789-1858) qui, le premier, a noté l'importance de l'atteinte cardiovasculaire en cas de maladie rénale chronique. Sur la base d'observations cliniques de patients atteints d'albuminurie puis d'urémie, complétées de données autopsiques, Bright conceptualise la relation entre rein et cœur et soulève l'hypothèse d'un mécanisme explicatif. Les médecins des compagnies d'assurance seront particulièrement réceptifs à la possibilité de mesurer des caractéristiques artérielles. Ils seront donc rapidement intéressés par la mise au point des instruments appropriés, notamment le sphygmomanomètre pour enregistrer facilement la tension artérielle [15]. Car l'élévation de la tension n'est pas seulement le mécanisme intermédiaire, 'secondaire' à la maladie rénale et 'causal' de l'atteinte cardiaque et vasculaire cérébrale si souvent rencontrée dans ce cas ⁱ. Chez de nombreux sujets,

ⁱ Le terme fréquemment employé de 'maladie cardiovasculaire' regroupe des événements 'aigus' (accidents coronariens et vasculaires cérébraux) et des détériorations progressives (insuffisances

l'élévation de la tension est 'essentielle', antérieure à toute anomalie rénale. L'hypertension artérielle devient la première maladie définie par une valeur numérique. Les registres d'assurance montrent que toute élévation tensionnelle au-dessus d'une valeur moyenne – 'normale' selon les données statistiques de sa distribution dans la population – est associée à une réduction de l'espérance de vie, d'autant plus importante que le sujet est jeune et apparemment en bonne santé au moment de la première constatation.

Il est intéressant de noter que les praticiens (médecins 'traitants') adoptent la mesure mais restent perplexes sur son interprétation et son traitement. En 1931, la maladie est classée dans une de trois rubriques – psychique, essentielle, rénale – et il est recommandé d'en découvrir '*les facteurs étiologiques responsables*' en explorant '*hérédité, habitudes de vie et d'alimentation, existence de surcharge de travail, tension mentale, inquiétude, préoccupation (matrimoniale ou financière)*' [16]. La même année, le fondateur de l'*American Heart Association* écrit dans son traité de cardiologie que '*le traitement de l'hypertension est une tâche difficile et presque sans espoir dans l'état actuel de nos connaissances et en fait [...] nous devrions savoir que l'hypertension peut être un processus compensatoire important qui ne devrait pas être altéré quand bien même nous serions assurés de pouvoir le contrôler*'. [17] Les observations cliniques de cette époque cherchent à stratifier la maladie selon sa sévérité^j. Son 'histoire naturelle' continuera d'être décrite selon le schéma canonique (basé sur la maladie infectieuse) jusqu'au milieu du XX^{ème} s. [18]

Les statistiques de mortalités accumulées au cours du XX^{ème} s. vont faire constater une diminution progressive des maladies aiguës, notamment infectieuses et une progression des maladies d'expression habituellement chronique (mais de révélation parfois brutale). Sous l'appellation de maladies non transmissibles (en anglais *non communicable diseases*) sont regroupées diverses affections dont les principales sont cardiovasculaires, cancéreuses, respiratoires (asthme et bronchopneumopathie obstructive), métaboliques (diabète sucré). Y sont rajoutées les pathologies inflammatoires et auto-immunes ou dégénératives, sans que cette nosologie repose sur des critères parfaitement stables. Héritières des maladies obscures un siècle plus tôt, elles ont en commun de poser des questions difficiles en termes de risque et de recherche des causes.

6. Facteurs de risque et causalité probabiliste

L'inquiétante progression des maladies cardiovasculaires pendant la première moitié du XX^{ème} s. a fait évoquer une véritable épidémie – ce qui correspond au terme hippocratique utilisé pour les maladies touchant un grand nombre. Dans le même temps, la mortalité liée au cancer du poumon, une maladie connue de longue date mais rare jusque-là, a augmenté de façon dramatique – elle a ainsi été multipliée par un facteur 15 entre 1922 et 1947 au Royaume-Uni. Aux USA, la mortalité liée à ce cancer, quasi négligeable au début du siècle, est passée de moins de 50 à près de 175 décès par 100.000 personnes et par an entre les années '30' et '60'. Une augmentation de la consommation de cigarettes (passant de moins de 80 à plus de 200 paquets par personne et par an) a été notée entre les années '10' et les années '40'. Une étude 'cas-contrôle' - 709 cas de cancer du poumon (9/10 hommes) admis sur 18 mois dans 20 hôpitaux

cardiaque et rénale, démence) rattachés à une atteinte anatomique touchant le lit artériel de calibre gros et moyen – athérome - ou plus petit - artério(lo)sclérose.

^j L'hypertension maligne a alors un pronostic aussi grave que le cancer du poumon

londoniens comparés à des cas de cancer du tube digestif et des patients sans cancer - montre une association avec le tabagisme et son degré [19]. Une étude de cohorte entreprise par les mêmes auteurs auprès de plus de 40 000 médecins britanniques montrera le rôle du tabac après 25 ans et l'effet de son interruption dans un suivi de plus de 40 ans [20]. L'importance du tabac dans la survenue du cancer du poumon est largement publicisée dans ces deux pays autour des années '60' [21]. Il est actuellement estimé qu'une réduction de moitié de l'incidence des cancers des voies aéro-digestives supérieures et du poumon est observée après 5 et 10 ans de sevrage tabagique respectivement.

Dans l'intervalle, la progression de la maladie coronarienne a conduit les autorités de santé des USA (*the US Public Health Service*) à mettre en place en 1948 une étude longitudinale, prospective, basée sur une communauté pour améliorer la connaissance de l'histoire naturelle et des facteurs étiologiques – largement méconnus à cette date – de cette maladie. Le site de Framingham, près de Boston, est choisi entre autres raisons pour sa participation antérieure à des études épidémiologiques ; plus des 2/3 de l'échantillon sélectionné (4469 adultes entre 30 et 59 ans, des deux sexes en à peu près égale proportion) sont inclus pour des visites bisannuelles [22]. Après 10 ans de suivi, la survenue d'événements coronariens en nombre suffisant permet d'établir l'importance de 'facteurs de risque' de la maladie devenus classiques (hypertension artérielle, hypercholestérolémie), outre l'âge et le sexe. Les évaluations ultérieures vont établir ou suggérer l'implication d'autres facteurs, en premier lieu surcharge adipeuse, tabagisme, diabète sucré, et permettre de calculer des scores de risque d'événements coronariens à 10 et 30 ans, puis des scores de risque incluant tous les événements cardiovasculaires. De très nombreuses observations cliniques et exploratoires (y compris divers -omiques) seront collectées dans la cohorte initiale puis dans les deuxième et troisième générations de la Framingham Heart Study, avec des données qui débordent le champ cardiovasculaire ^k.

De nombreuses études épidémiologiques observationnelles (donc non interventionnelles), de type transversal (par exemple cas-contrôles) ou longitudinal (comme à Framingham) sont mises en route au cours de la deuxième moitié du XX^{ème} s., l'incitation venant de questions de fond ou d'observations parfois fortuites. Sous une forme renouvelée du questionnement hippocratique, beaucoup d'entre elles concernent les relations avec l'environnement au sens large. Lors de la fondation en 1965 de la section Occupational Medicine de la Royal Society of Medicine, l'allocation de son président, Sir Austin Bradford Hill, est consacrée au problème de l'inférence causale [23]. Délaissant le questionnement philosophique en ayant à l'esprit le souci de la prévention, il analyse 9 points de vue à considérer lorsqu'une association statistique est mise en évidence : (a) degré (force) de l'association ^l ; (b) cohérence de l'observation ; (c) dose-réponse (entre exposition et effet) ; (d) spécificité (non nécessaire) ; (e) temporalité ; (f) plausibilité biologique ; (g) cohésion ; (h) prise en compte d'explications alternatives ; (i) spécificité ; (j) expérimentation (mise à l'épreuve de la relation). L'auteur souligne précisément les limites du calcul, et insiste sur le fait que ces points de vue ne constituent pas un ensemble de règles destinées à établir simplement et rapidement la preuve d'un lien causal. Une mise en garde qui est largement ignorée ou mal comprise dans les nombreuses références ultérieures aux 'critères de Bradford Hill' [24].

^k Informations complémentaires sur le site de l'étude [<https://www.framinghamheartstudy.org/>]

^l Hill cite ici le cas des cancers du scrotum chez le ramoneur (risque 200/1), du poumon chez le fumeur (10/1) et le grand fumeur (20 à 30/1) par opposition aux cas de décès par thrombose coronarienne chez le fumeur (2/1)

Le milieu du XX^{ème} s. a aussi été marqué par la mise en place d'essais randomisés contrôlés, dont Hill a été un important promoteur et signataire du premier article publié (utilisation de la streptomycine – versus placebo – contre la tuberculose) [25]. Le premier essai contrôlé est attribué à James Lind, médecin de marine britannique, qui administra en 1747 différents traitements à 12 malades de scorbut, en complément d'une alimentation identique ; divisant le groupe en six paires, il donna chaque jour à la première un litre de cidre, à la deuxième trois fois 25 gouttes d'élixir de vitriol, à la troisième trois fois deux cuillères à soupe de vinaigre, à la quatrième un quart de litre d'eau de mer, à la cinquième une pâte médicinale composée d'ail, de moutarde, de racine de radis et de myrrhe ; et la sixième deux oranges et un citron. Un autre groupe de marins malades qui continuaient le régime naval normal fut également surveillé et constituait donc le groupe témoin ; la guérison des mangeurs d'agrumes fut quasi complète en moins d'une semaine. La perception de l'importance des essais contrôlés et la conception de leur méthodologie s'est faite par étapes sur deux siècles [26]. Ces essais ont notamment permis de démontrer l'inutilité des saignées, résidus délétères de la médecine hippocratique (Alexandre Hamilton 1809, Pierre Alexandre Charles Louis 1828). La disponibilité d'agents antihypertenseurs efficaces a permis de démontrer dès la fin des années '60' qu'une réduction de la tension artérielle était suivie d'une réduction des événements cardiovasculaires, apportant un argument 'expérimental' aux premières constatations 'observationnelles' de Framingham. Les études épidémiologiques peuvent être classés selon leur capacité à établir une inférence causale : (a) étude transversale, écologique, ou de migrants ; (b) étude cas-contrôle rétrospective, ou mieux 'nichée' ; (c) étude de cohorte prospective ; (d) essai randomisé contrôlé avec critères 'intermédiaires', ou au mieux avec critères 'durs'. De multiples ajustements ont été proposés pour réduire les biais cachés à chacune des étapes de ces études. En ce qui concerne les études observationnelles, une randomisation mendélienne pourrait ainsi réduire la susceptibilité aux facteurs de confusion et à l'éventualité d'une causalité inverse [27]. Cependant, même les résultats des essais contrôlés restent tributaires d'une méthodologie rigoureuse et d'une application prudente et raisonnée des tests statistiques [28]. Et dans tous les cas, la validité interne et la validité externe des conclusions doivent être examinées avec attention.

7. Méditer, médier, remédier

Le médecin a hérité de l'antique la notion de mesure, fondatrice d'un art (*technè*) qui vise à rétablir l'ordre dans l'organisme malade. Là est la cause finale et première qu'il a choisie, sa valeur, ce pour quoi il exerce. Il lui faudra dans la pratique tour à tour réfléchir (calculer, méditer) et agir (médier, remédier)

L'objet premier du savoir du médecin est la maladie, dont il pense raisonnablement qu'il doit en connaître l'apparence, "l'histoire naturelle", l'étiologie au moment de juger du traitement approprié à appliquer au malade. Mais l'acquisition de ce savoir est longue et difficile, l'expérience est trompeuse. Au-delà de la divination et de la magie, de l'opposition entre dogmatiques et empiriques, la médecine scientifique s'est construite sur l'expérience de la pratique et la pratique de l'expérimentation – non seulement au laboratoire mais encore au travers des essais contrôlés. Le retour sur l'expérience et sur l'expérimentation a confronté le médecin à la complexité et la perplexité en ce qui concerne la causalité. Les classiques "postulats de Henle-Koch" – qui ne résolvent pas toutes les questions posées par les maladies infectieuses – sont basés sur une idée de causalité linéaire, monofactorielle, n'épuisant pas le concept de causalité – qui peut être probabiliste, multifactorielle, réticulée. Les "critères de Bradford Hill" ne

permettent pas d'établir un lien de causalité par application directe d'un simple algorithme, mais fournissent un préalable à l'éventuelle mise en place d'une étude interventionnelle sur des "facteurs de risque" identifiés par une étude observationnelle. Le concept de risque s'est substitué dans le discours (médical ou général) à celui d'incertitude à propos de la cause autant que du pronostic. Il a, ce faisant, comme "aplatis" la dimension temporelle du risque, et a considérablement banalisé sa signification. La cause et le risque se situent de part et d'autre de l'événement (maladie) sur la flèche du temps. Comment mettre sur le même plan l'hypertrophie du muscle cardiaque, la tension artérielle, et l'âge, dans le calcul d'un score de risque d'accident coronarien quand le premier "facteur de risque" est un témoin de l'importance de la maladie, le second une cause probable, le troisième un probable substitut de la durée d'exposition à un ou plusieurs de ces "facteurs de risque" ? Que dire de l'inflation des recherches prétendant proposer des éléments de prédiction en médecine, dont les auteurs sont comparés à des diseuses de bonne aventure dans un éditorial récent ? [29] Pour beaucoup, la tentation est grande d'attendre de la manipulation de masses de données un outil de grande capacité dans la recherche des causes. De fait, divers outils mathématiques sont en développement pour tenter de contribuer au calcul d'inférences causales. [30]

Si la notion de danger renvoie à un événement ou une suite de choses portant une menace (dans le cas présent une menace pour la santé), le danger reste extérieur au sujet alors que le risque est avant tout centré sur le sujet. Les calculs statistiques renseignent sur les caractéristiques d'un événement négatif, aux (éventuelles) conséquences délétères pour la santé. Le sens du mot probabilité – apparenté à approuver, approbation – renvoie au degré auquel une affirmation, une opinion est cohérente avec les arguments qui la sous-tendent, un degré de croyance. Ce qui importe au sujet éventuellement affecté doit être formulé en le prenant pour centre, alors que cette probabilité de survenue de l'événement a été calculée indépendamment de lui. Ce que l'on appelle communément le risque (coronarien) de monsieur Untel est avant tout une mesure de l'incomplétude de notre connaissance, une interprétation de notre degré de croyance. Encore faut-il être conscient que cette incertitude peut se situer dans l'organisme de monsieur Untel ou dans la tête de son médecin [31].

Communiquer à propos du risque, c'est se faire le médiateur entre un sujet et lui-même à propos de son acception de la probabilité de survenue d'un événement coronarien (ou cardiovasculaire général). Divers scores de risque ont été élaborés, dans le sillage de celui de Framingham. La présentation à un sujet en est habituellement faite sous la forme d'un pourcentage de sujets comparables (en termes d'âge et de diverses caractéristiques démographiques, comportementales, médicales) destinés à souffrir d'un événement coronarien dans un délai de quelques années, le plus souvent 10 ans. D'autres formulations ont été proposées : risque relatif, risque "vie entière", nombre de sujets à traiter (pour éviter la survenue d'un événement), toutes potentiellement difficiles d'appréciation pour le sujet "à risque" mais asymptomatique. En termes de représentation, la dernière formulation du score de risque "artériel" regroupe tous les incidents cérébraux, coronariens, ... survenus et transforme la valeur du risque de survenue en années supplémentaires de vieillissement, dans les suites de la formule de Thomas Sydenham, surnommé "l'Hippocrate anglais" – "*A man is as old as his arteries*".

Remédier à une situation revient dans le cas du risque à supprimer, corriger, ou atténuer l'effet d'un des "facteurs de risque". Les campagnes de santé publiques

préviennent que fumer tue et recommandent de manger mieux et de bouger plus ^m, un “programme” hygiéno-diététique qui n’aurait pas surpris Plutarque, la question du tabagisme mise à part [32]. Il est d’une certaine façon regrettable, et probablement dommageable, que les recommandations émises par les sociétés savantes et les autorités de santé diffèrent et soient modifiées de façon répétée, en lien avec quelque progression des connaissances.

RÉFÉRENCES

- ¹ Fierabras H. *Methode briefve et facile pour aisement parvenir à la vraye intelligence de la chirurgie : en laquelle est declarée l'admirable construction du corps humain / Le symbole du corps avec l'âme. Regime de vivre tres-singulier / La manière de garder sa santé, et d'éviter maladie [...] / Le tout recueilly des bons auteurs, et mis en langue françoise [...]*, Antoine Bourriquant, Paris 1550.
- ² Hippocrate, *De l'ancienne médecine*, in Œuvres complètes, traduction E Littré, 1839 vol. 1. Baillière, Paris 1839.
- ³ Benveniste E., *Le vocabulaire des institutions indo-européennes*, Éditions de Minuit, coll. Le sens commun, Paris 1969.
- ⁴ Van der Eijk P., *Hippocrate aristotélicien*, Comptes rendus des séances de l'Académie des Inscriptions et Belles-Lettres (CRAI) 2012 ; 156-4 : 1501-1522.
- ⁵ Agamben G., *L'aventure*, Traduction Joël Gayraud. Payot-Rivages poche, Paris 2016.
- ⁶ Perrin Y., *Les probabilités au service des sciences morales, Blaise Pascal et Pierre-Simon Laplace*, Courrier du Centre international Blaise Pascal [En ligne], 34|2012, consulté le 02/05/2019 [<http://journals.openedition.org/ccibp/280>].
- ⁷ Graunt J. (1620-1674), *Natural and political observations mentioned in a following index and made upon the bills of mortality*, Roycroft, London 1662.
- ⁸ Le Bras H., *Naissance de la mortalité - L'origine politique de la statistique et de la démographie*, Gallimard-Le Seuil, Paris 2000.
- ⁹ Pradier PC., *Histoire du risque*, in Santos del Cerro J, Garcia Secades M, eds. *Historia de la Probabilidad y la Estadística*. Delta Publicaciones, Madrid 2004.
- ¹⁰ Evans A. S., *Causation and disease : the Henle-Koch postulates revisited*, Yale J. Biol. Med. 1976 ; 49 : 175-195.
- ¹¹ Antonelli G., Cutler S., *Evolution of the Koch postulates : towards a 21st-century understanding of microbial infection*, Clin Microb Inf 2016 ; 22 : 583-584.
- ¹² Durack J., Lynch S. V., *The gut microbiome : Relationships with disease and opportunities for therapy*, J. Exp. Med. 2019 ; 216 : 20-40.
- ¹³ Fagot-Largeault A., *Médecine et philosophie*, PUF, coll. Éthique et Philosophie Morale, Paris 2010.

^m [<https://www.mangerbouger.fr/>] [<https://www.ameli.fr/assure/sante/assurance-maladie/coaching-sante-active/nutrition>].

- ¹⁴ Postel-Vinay N. (dir.), *Impressions artérielles. 100 ans d'hypertension : 1896-1996*, Imothep/Maloine, Paris 1996.
- ¹⁵ Fischer J. W., *The diagnostic value of the sphygmomanometer in examinations for life insurance*, JAMA 1914 ; 63 : 1752-1754.
- ¹⁶ Hay J., *The significance of a raised blood pressure*, Br. Med. J. 1931 ; 2 : 43-47.
- ¹⁷ White P. D., *Heart Disease*, MacMillan Med, New York 1931.
- ¹⁸ Perera G. A., *Hypertensive vascular disease ; description and natural history*, J. Chronic Dis. 1955 ; 1 : 33-42.
- ¹⁹ Doll R., Hill A. B., *Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report*, Br. Med. J. 1950 ; 2 : 739-748.
- ²⁰ Doll R., *Tobacco : A medical history*, J. Urban Health 1999 ; 76 : 289-313.
- ²¹ *Smoking and Health : Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service*, US Department of Health, Education, and Welfare 1964.
- ²² Andersson C., Johnson A. D., Benjamin E. J., Levy D., Vasan R. S., *70-year legacy of the Framingham Heart Study*, Nat. Rev. Cardiol. 2019 ; 16 : 687-698.
- ²³ Hill A. B., *The environment and disease : association or causation ?*, Proc. R. Soc. Med. 1965 ; 58 : 295-300.
- ²⁴ Phillips C. V., Goodman K. J., *Causal criteria and counterfactuals ; nothing more (or less) than scientific common sense*, Emerg Themes Epidemiol 2006 ; 3 : 5-12.
- ²⁵ Doll R., *Controlled trials : the 1948 watershed*, Br. Med. J. 1998 ; 317 : 1217-1220.
- ²⁶ *The James Lind Library About Fair Tests* [<https://www.jameslindlibrary.org/essays/about-fair-tests/>] accès le 15/10/2019.
- ²⁷ D. M. Evans, G. Davey Smith, *Mendelian randomization : New applications in the coming age of hypothesis-free causality*, Annu Rev Genomics Hum Genet 2015 ; 16 : 327-50.
- ²⁸ A. Dmitrienko, R. B. D'Agostino, *Multiplicity Considerations in Clinical Trials*, N. Engl. J. Med. 2018 ; 378 : 2115-2122.
- ²⁹ M. Accad. *Statistics and the rise of medical fortunetellers*, Texas Heart Inst. J. 2009 ; 36 : 508-509.
- ³⁰ J. Pearl, *An Introduction to Causal Inference*, Int. J. Biostat. 2010 ; 6(2) : 7.
- ³¹ S. N. Goodman, *Probability at the bedside : the knowing of chances or the chances of knowing ?*, Ann. Intern. Med. 1999 ; 130 : 604-606.
- ³² Plutarque, *Comment rester en bonne santé*. Traduction Nicolas Waquet. Payot, coll. Rivages poche, Paris 2016.

