

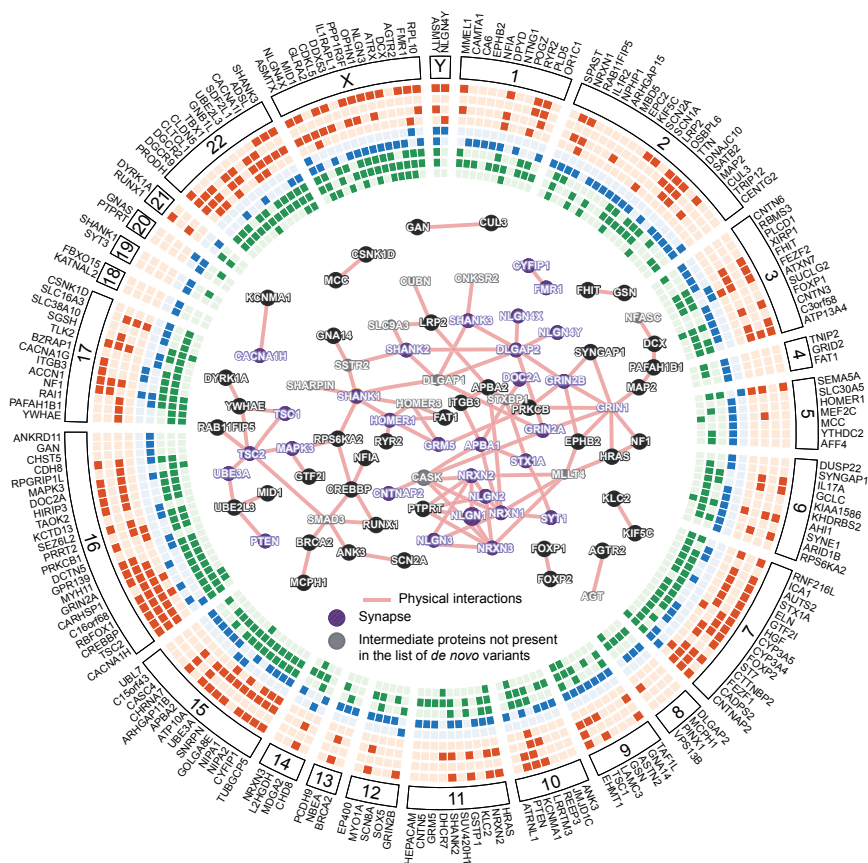


INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

ACADÉMIE DES SCIENCES

LA CAUSALITÉ DANS LES SCIENCES BIOLOGIQUES ET MÉDICALES

[LES ATELIERS DE L'ACADÉMIE]



La causalité dans les sciences biologiques et médicales

Faut-il connaître les causes
pour comprendre et intervenir ?

Sous la direction de Claude DEBRU
et Michel LE MOAL

ACADÉMIE DES SCIENCES

The logo for 'edp sciences' features the lowercase letters 'edp' in a stylized, interconnected font, followed by the word 'sciences' in a clean, sans-serif typeface.

17, avenue du Hoggar
Parc d'activités de Courtabœuf, BP 112
91944 Les Ulis Cedex A, France

Illustration de couverture : Cartographie des mutations associées à l'autisme. Huguet G., Ey E., Bourgeron T. (2013) The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 14: 191-213.

Imprimé en France

© 2017, EDP Sciences

17, avenue du Hoggar, BP 112, Parc d'activités de Courtaboeuf, 91944 Les Ulis Cedex A

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle). Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au : Centre français d'exploitation du droit de copie, 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. : 01 43 26 95 35.

ISBN (papier) 978-2-7598-1716-0

ISBN (ebook) 978-2-7598-2046-7

PRÉSENTATION

Le mot « cause » est fréquemment employé dans des publications scientifiques, sans qu'il y ait toujours une conscience claire de ce qu'il implique. Ce terme a une histoire philosophique au cours de laquelle sa signification et son usage dans les sciences ont été tantôt défendus, tantôt critiqués. D'une part la recherche de causes naturelles est bien constitutive du projet scientifique, d'autre part le terme de cause peut facilement véhiculer des conceptions naïves de la relation entre causes et effets, dont les conséquences peuvent être de retarder ou de mal orienter la recherche de facteurs de causalité. Les sciences biologiques et médicales sont riches d'exemples de ce type.

Plusieurs questions peuvent donc être posées. Quelle est l'utilisation présente de la causalité dans les sciences biologiques et médicales ? Quelles sont les difficultés particulières liées à l'établissement des relations de causalité ? Comment ces difficultés peuvent-elles être surmontées du point de vue méthodologique ? L'identification de conditions causales permet-elle de prédire la succession de phénomènes physiologiques ? Est-il souhaitable de conserver le langage causaliste pour décrire des situations où règne par excellence le multifactoriel ? Comment mieux décrire ces situations par d'autres langages, et est-ce toujours possible en l'état actuel ?

Les textes réunis dans cet ouvrage sont pour la plupart issus du colloque « Faut-il connaître les causes pour comprendre et intervenir ? Questions sur la causalité dans les sciences biologiques et médicales », organisé le 31 mai 2016 par l'Académie des sciences, sur l'initiative de sa section de biologie humaine et sciences médicales.

LISTE DES AUTEURS

Jean-François Bach	Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences
Pierre-Yves Boëlle	Professeur à l'université Pierre-et-Marie-Curie – Praticien hospitalier à l'hôpital Saint-Antoine
Thomas Bourgeron	Membre de l'Académie des sciences – Professeur à l'université Paris-Diderot
Claude Debru	Membre de l'Académie des sciences – Professeur émérite à l'École normale supérieure
Henri Décamps	Membre de l'Académie des sciences – Directeur de recherche émérite au CNRS
Michel Le Moal	Membre de l'Académie des sciences – Professeur émérite à l'université de Bordeaux
Anne Fagot-Largeault	Membre de l'Académie des sciences – Professeur émérite au Collège de France
Yves Pomeau	Membre correspondant de l'Académie des sciences – Professeur à l'université d'Arizona
Maxime Schwartz	Membre correspondant de l'Académie des sciences – Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur
Alain-Jacques Valleron	Membre de l'Académie des sciences – Professeur émérite à l'université Pierre-et-Marie-Curie

Coordination éditoriale : Jean-Yves CHAPRON, directeur du service des publications de l'Académie des sciences, assisté de Joëlle FANON.

TABLE DES MATIÈRES

Présentation	3
Chapitre 1 – Sur la polysémie du vocabulaire causal	7
<i>Anne Fagot-Largeault</i>	
Chapitre 2 – La causalité en médecine	19
<i>Jean-François Bach</i>	
Chapitre 3 – Les postulats de Koch	27
<i>Maxime Schwartz</i>	
Chapitre 4 – La recherche causale en épidémiologie	37
<i>Pierre-Yves Boëlle et Alain-jacques Valleron</i>	
Chapitre 5 – L'écologie face aux causalités multiples	57
<i>Henri Décamps</i>	
Chapitre 6 – Pathologies comportementales et sociales : la question des origines	71
<i>Michel Le Moal</i>	
Chapitre 7 – Les mécanismes physiologiques du sommeil : la sérotonine et la suite	87
<i>Claude Debru</i>	

Chapitre 8 – L'autisme : quelles corrélations, quelles causes et quelles interventions ?	97
<i>Thomas Bourgeron</i>	
<i>Propos recueillis par Claude Debru</i>	
Chapitre 9 – Regard extérieur venu du côté des sciences dites dures	105
<i>Yves Pomeau</i>	
Annexe au chapitre 4	115

CHAPITRE 1

Sur la polysémie du vocabulaire causal

Anne Fagot-Largeault

Le mot « cause » vient du latin *causa* ; le grec *αἰτία* se retrouve dans le français « étiologie ». Le principe que « rien n'arrive sans cause » est déjà énoncé chez Platon (*Timée*, 28a). Si trouver l'explication d'un fait c'est découvrir sa ou ses cause(s), on admet depuis Aristote (*Physique*, II, 3 ; *Métaphysique* A 983a) qu'il y a plusieurs genres de causes (matérielle, formelle, motrice, finale). Exemple, la cause motrice : il s'agit d'établir des constats du type « a est toujours suivi de b », « a entraîne b ». Pour J.S. Mill cette démarche est « le principal pilier de la science inductive » (*Logic*, III, 5, § 2). Mais si le virus de la variole cause des morts, en fait il ne tue qu'environ une fois sur dix ; le lien de la cause à l'effet n'est donc pas nécessaire, l'analyse causale appelle le calcul des probabilités. Les causes deviennent des « facteurs de risque »... Bertrand Russell proposait qu'on élimine le terme « cause » du vocabulaire scientifique ou philosophique (*On the notion of cause*, 1912-13). Mais la recherche étiologique est reine dans les sciences de la nature.

L'idée de consacrer à l'explication causale une séance publique de l'Académie des sciences venait en 2013 de Pierre Buser, qui disait être « de ceux que le problème de la causalité dans la mécanique nerveuse et mentale travaille depuis longtemps » (courriel, 17 avril 2013), explorant la « frontière neurone/mental » (*Neurophilosophie...*, 2013, p. 192). Pierre invita chez lui le trio (Michel, Claude et Anne) pour un déjeuner mémorable du 10 juillet où

le projet commença de prendre forme. Mais Pierre mourut au crépuscule de cette année 2013, et le projet s'élargit ensuite au-delà des sciences du cerveau. La publication des actes de la réunion du 31 mai 2016 est ici une occasion de rendre un hommage chaleureux à notre feu confrère Pierre Buser.

« *Tu causes, tu causes, c'est tout ce que tu sais faire* », disait Laverdure, le perroquet du bistrot (R. Queneau, 1959, ch. 2). Plaider la *cause* de la causalité, c'est d'abord dégager le mot de ses acceptions bavardes (*causer littérature*), ou juridiques (*la cause gagnée par l'avocat*). Le mot « cause » vient du latin « *causa* ». Le mot savant « étiologie » fut créé au XVII^e siècle sur le grec *αἰτία* pour désigner la science des causes. La *recherche causale*, ou *recherche étiologique*, a très tôt fait le prestige de la recherche proprement scientifique. Selon l'historien des sciences A.C. Crombie, l'attitude scientifique est née quand les philosophes présocratiques ont cherché à rendre compte des phénomènes qu'ils observaient, non par l'action de puissances mythiques ou surnaturelles (ex. la colère de Zeus), mais par des causes naturelles (ex. un mélange d'éléments présents dans la nature : eau, terre, feu, air) opérant selon des régularités assignables :

« *Scientific historical derivation, as distinct from the antecedent ancient Babylonian or Egyptian or Hebrew or Greek myths of the creation or making of the world, may be dated from the Greek philosophical commitment in the 6th and 5th centuries B.C. to a world generated by a natural causal process embodying the operation of natural laws over a long time* » (Crombie, 1994).

Thucydide (au V^e siècle avant JC), dans son histoire de *La guerre du Péloponnèse* (Livre I, xxii, p 35), annonce sa méthode, en disant que les faits seront décrits « avec toute l'exactitude possible », même si « l'absence de merveilleux dans les faits rapportés paraîtra sans doute en diminuer le charme ».

« Elle [la guerre] commença entre les Athéniens et les Péloponnésiens avec la rupture du traité de trente ans conclu après la prise de l'Eubée. Pour expliquer cette rupture, j'ai commencé par indiquer, en premier lieu, les motifs et les sources de différends, afin d'éviter qu'on ne se demande un jour d'où sortit, en Grèce, une guerre pareille. En fait, la cause la plus vraie est aussi la moins avouée : c'est à mon sens que les Athéniens, en s'accroissant, donnèrent de l'apprehension aux Lacédémoniens, les contraignant ainsi à la guerre. Mais les motifs donnés ouvertement par les deux peuples, et qui les amenèrent à rompre le traité pour entrer en guerre, sont les suivants... » (*op. cit.*, I, xxiii, p. 37).

La cause profonde de la guerre est donc, selon l'historien, l'impérialisme athénien ressenti par Sparte comme menaçant. Mais Thucydide détaille d'abord ce que la traductrice appelle « les causes les plus immédiates du conflit » (*op. cit.*, note p. 37), à savoir les affrontements indirects entre Corinthe, Lacédémone et Athènes, cherchant à étendre leurs zones d'influence respectives en se trouvant des alliés.

La guerre fut déclarée (Livre 2) au printemps 431 [av JC]. Thucydide relate les débuts de cette guerre, puis le rôle qu'y ont joué la sécheresse, la famine, et « cette cause majeure de dommages et, en partie au moins, d'anéantissement – l'épidémie de peste » (*op. cit.*, I, xxiii, p 37). Les Lacédémoniens envahissent l'Attique et se mettent à ravager le pays. La politique de Périclès consiste à faire replier tous les athéniens à l'intérieur de la ville d'Athènes, et à parier sur la supériorité de la flotte athénienne qui attaquera l'ennemi à revers. Cette stratégie se révèle désastreuse quand, la seconde année, la peste survient, foudroyant une ville surpeuplée où le mal n'épargne personne, à commencer par les réfugiés de la campagne, entassés dans des locaux précaires (ce qui amènera Périclès à changer de stratégie, sans l'avouer clairement). D'où vient ce mal ?

« Il fit, dit-on, sa première apparition en Éthiopie, dans la région située en arrière de l'Égypte ; puis il descendit en Égypte, en Lybie et dans la plupart des territoires du grand roi. Athènes se vit frappée brusquement, et ce fut d'abord au Pirée que les gens furent touchés ; [...] puis il atteignit la ville haute ; et, dès lors, le nombre des morts fut beaucoup plus grand. » (*op. cit.*, II, xlviij).

L'historien se déclare incompetent pour dire ce qui cause la peste¹. Il se limite à une description clinique de la maladie « après avoir, en personne souffert du mal, et avoir vu, en personne, d'autres gens atteints » (*op. cit.*, II, xlviij & sq). Il parle d'épidémie, et constate que la peste fait des ravages non seulement physiques, mais moraux : « devant le déchaînement du mal, les hommes, ne sachant que devenir, cessèrent de rien respecter, soit de divin, soit d'humain » (*op. cit.*, II, lii). Accablés par cette maladie qui sème la mort, et par la dévastation de leur territoire envahi par l'ennemi, les Athéniens s'en prennent à Périclès, lui reprochant « de les avoir décidés à la guerre et d'être cause des malheurs dans lesquels ils (sont) tombés » (*op. cit.*, II, lix). Périclès réunit alors l'assemblée et prend la parole : « Je m'attendais à ces symptômes de colère que vous marquez envers moi, car j'en perçois les causes... » (*op. cit.*, II, lx). Il en appelle à l'honneur des Athéniens (et s'en tire avec une amende).

Platon, dans le *Timée*, énonce la loi (ou le principe) de causalité : « tout ce qui est engendré est nécessairement engendré sous l'effet d'une cause ; car, sans l'intervention d'une cause, rien ne peut être engendré » (*Timée*, 28 a). Aristote, dans la *Physique*, souligne qu'il « faut étudier les causes », car « nous ne pensons pas connaître les choses avant d'avoir d'abord saisi le

¹ Des travaux de recherche réalisés au XXI^e siècle [après JC] conduisent à l'hypothèse qu'il s'agissait d'une fièvre typhoïde, causée par une entérobactérie (salmonelle), voir : Papagrigoriadis, Manolis J., Christos Yapijakis, Philippos N. Synodinos, Effie Baziotopoulou-Valavani (2006). DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. *International Journal of Infectious Diseases*, **10**: 206-214, (ISSN 1201-9712).

pourquoi de chacune » (*Physique*, 194 b 18). Et il détaille les diverses « manières de dire le pourquoi » :

- « on appelle cause la réalité inhérente à une chose dont cette chose est faite, par exemple l'airain de la statue, l'argent de la coupe... » (cause matérielle) ;
- « d'une autre manière c'est la forme et le modèle, c'est-à-dire la formule de l'être essentiel et les genres de celle-ci (par exemple, pour l'octave c'est le rapport de deux à un) ... » (cause formelle) ;
- « de plus, on appelle cause le principe premier d'où part le changement ou la mise en repos, par exemple ... le père est cause de l'enfant... » (cause motrice) ;
- « et on parle de cause comme du but ... par exemple si on nous demande 'pourquoi aller se promener ? », nous répondons « pour être en bonne santé », et ayant ainsi parlé nous pensons avoir indiqué la cause. » (cause finale).

« Tel est donc, en gros, le nombre de manières dont les causes se disent ; mais il arrive aussi, du fait que les causes se disent de plusieurs manières, qu'il y ait plusieurs causes d'une même chose... » (Aristote, *Physique*, livre II, chap. 3, 194b – 195a.).

Essayons de suivre l'analyse aristotélicienne, appliquée à une maladie contemporaine. Au début des années 1980, une maladie jusque-là inconnue (une « nouvelle peste ») court dans l'ouest des États-Unis (Grmek, 1989, I, 1). De quoi, pourquoi, ces gens sont-ils malades ?

- ces gens sont immunodéprimés : ils attrapent n'importe quoi, ils ont des furoncles, font des diarrhées, des pneumonies ... (cause matérielle) ;
- le concept de cette maladie se forme peu à peu comme celui d'une maladie distincte, on la nomme « AIDS », ou sida (syndrome d'immunodéficience acquise) : un sigle, qui devient un nom (cause formelle) ;
- mais d'où cela vient-il ? des homosexuels ? des toxicomanes ? des haïtiens ? non, cela vient d'un virus – un rétrovirus (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983) (cause efficiente) ;
- et à quoi mène cette maladie ? (cause finale) c'est une maladie grave, elle conduit à la mort.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH, sous deux formes : VIH-1 et VIH-2), à partir des années 1983-85, est désigné comme la cause (efficiente) du sida, c'est-à-dire, comme ce qui entraîne (induit, provoque) la maladie. Il induit la maladie, il ne l'implique pas. Le lien causal n'est pas un lien logique

(entre des propositions exprimées dans un langage), c'est un lien réel (entre des événements qui arrivent et qui ont l'opacité du réel).

John Stuart Mill (1843) distinguait deux sortes de sciences : inductives et déductives. La recherche causale est une démarche inductive : il s'agit, à partir d'observations particulières, d'asseoir peu à peu une généralisation de la forme : « *a est toujours suivi de b* », d'où l'hypothèse que *a entraîné b*...

Les sciences dites « inductives » ont été marginalisées au XIX^e siècle, tandis que le modèle scientifique – avec le renouveau de la logique – se déplaçait vers les sciences « déductives » (qui d'axiomes déduisent des théorèmes), au point que Bertrand Russell ait proposé en 1912 que le mot « cause » soit éliminé du vocabulaire de la philosophie des sciences, au profit du mot « loi » :

« *The uniformity of nature does not assert the trivial principle "same cause, same effect", but the principle of the permanence of laws.* » (Russell, 1912).

Pendant, un historien des sciences comme William Whewell avait distingué un genre de sciences, qu'il appelait *sciences palétiologiques* (préhistoire humaine, philologie, géologie) dont l'objet est de remonter dans le temps, et de reconstituer la façon dont l'état présent des choses a pu dériver de l'état ancien (dériver n'est pas déduire) :

« *I have already stated in the History of the sciences that the class of Sciences which I designate as Palætiological are those in which the object is to ascend from the present state of things to a more ancient condition, from which the present is derived by intelligible causes.* » (Whewell, 1847).

Antoine A. Cournot, bien que réservé sur le caractère réellement scientifique du travail des historiens, distingue clairement ce que fait l'historien de ce que fait le philosophe :

« L'étiologie historique consiste dans la recherche et la discussion des causes dont l'enchaînement compose la trame historique, [...] la philosophie de l'histoire s'enquiert de la raison des événements plutôt que de la cause des événements. » (*Considérations...*, OC IV, p. 14-15).

L'interdit lancé par Russell n'a plus cours. Depuis la fin du XX^e siècle, les séries causales : séquences, cycles, cascades, chaînes, scénarios, abondent dans les publications scientifiques, ainsi que les flèches dans les diagrammes (à ne pas confondre avec la flèche des logiciens, signe de l'implication). En 2002 la revue *Science* publiait un article intitulé « cascades moléculaires », qui décrivait un mode de propagation de l'influence causale :

« *Carbon monoxide molecules were arranged in atomically precise configurations, which we call 'molecule cascades', where the motion of one molecule causes the subsequent motion of another, and so on in a cascade of motion similar to a row of toppling dominoes.* » (Heinrich et al., 2002).

La même revue signale, dans son numéro du 20 janvier 2017 (*Science*), une étude mettant en évidence la diversité de la « cascade hématopoïétique », c'est-à-dire, le fait que les cellules souches destinées à donner des hématies (globules rouges) ont des parcours causals différents selon leur origine (moelle, sang, cordon).

Comment procède l'enquête étiologique ? Cette recherche a un côté « détective ». Il faut identifier les voies par lesquelles l'influence passe, reconstruire la « chaîne » des événements, imaginer les scénarios et leurs variantes.

Le premier (et crucial) présupposé de la recherche causale est que tout n'est pas lié à tout. Ignaz Semmelweis a observé que les femmes ayant accouché dehors, avant d'arriver à l'hôpital, contractent une fièvre puerpérale beaucoup moins souvent que celles qui accouchent à l'hôpital avec l'aide des médecins. Il en a conclu que les mains sales des médecins qui pratiquent l'accouchement sont ce qui est cause de la fièvre. Mais en pratiquant l'accouchement, le médecin touche l'enfant aussi bien que la mère. Or l'enfant, même saisi par des mains sales, ne tombe pas malade si la mère n'a pas contracté la fièvre. Pourquoi ? C'est la mère qui saigne. Si le facteur causal passe par le sang, l'enfant est secondairement contaminé, par le cordon ombilical et le placenta qui le lie à sa mère.

« *The fetus, as yet unborn and in the birth canal, does not resorb foul animal-organic matter when it is touched by the examiner's contaminated fingers, but only when its blood is organically mixed with the mother's blood that has already become contaminated. This explains why an infant never dies of childbed fever while the mother remains healthy; childbed fever does not arise in the newborn through direct resorption. Both become ill while the child and mother are in organic interchange through the placenta...* » (Semmelweis, 1861).

Le second présupposé de la recherche causale est que l'effet ne précède pas la cause : « *after cannot cause before* ». Ainsi la chronologie permet d'écarter des hypothèses jugées absurdes, justement parce qu'elles impliqueraient que l'effet (ex. la maladie infectieuse) se serait déclaré avant la cause putative (la contagion). C'est la seule propriété « logique » de l'ordre causal. Par ailleurs, le lien causal n'est ni réversible, ni transitif : de ce que A cause B il ne résulte pas que B cause A ; et de ce que A cause B et B cause C, on ne saurait conclure sans précautions que A cause C : par exemple, du fait que les virus HIV sont la cause de l'épidémie de sida, et que l'épidémie de sida a provoqué une explosion des cas de sarcome de Kaposi, il ne découle pas que le sarcome de Kaposi est causé par les virus HIV. En réalité, le sarcome de Kaposi est un cancer décrit dès la fin du XIX^e siècle, reconnu comme endémique en Afrique de l'est depuis le milieu du XX^e siècle, et dont l'agent causal est un herpès virus humain (HHV8). En fragilisant les défenses immunitaires, les virus HIV ont seulement facilité sa réémergence.

Retenons que la dérivation causale (entre événements) est autre que la dérivation logique (entre propositions formulées dans un langage). La cause explique l'effet, non parce qu'elle l'implique (logiquement), mais parce qu'elle contribue à le produire (réellement). L'ordre causal n'est pas logique, il est factuel. Établir un lien causal entre deux faits ou événements, c'est mettre en évidence la suite des faits qui conduit naturellement de l'un à l'autre, d'où la notion de « chaîne causale » :

« *One event is a cause of another if, and only if, there exists a causal chain leading from the first to the second.* » (Lewis, 1973).

Comment s'assurer de la réalité, et de la solidité, d'une dépendance causale ? Il faut expérimenter, tester chaque maillon de la chaîne.

Un exemple : les tomates aujourd'hui commercialisées ont été sélectionnées sur des critères de bonne conservation, mais les consommateurs se plaignent qu'elles n'ont pas de goût. Le séquençage systématique et comparatif de diverses variétés de tomates a permis de discerner quels éléments du génome, présents dans les tomates sauvages, et perdus dans les variétés cultivées, génèrent la présence de substances (sucrées, acides, volatiles) qui flattent le goût et l'odorat humains, laissant entrevoir pour demain la possibilité de restituer aux tomates leur bon goût en corrigeant leur génome (Tieman *et al.*, 2017).

La chaîne causale peut être longue et compliquée, voire touffue ; elle peut aussi sembler ténue, ou se perdre. On mit beaucoup de temps à suspecter, puis admettre, que le cancer de la plèvre (mésothéliome) était dû à une exposition à l'amiante, quand des dizaines d'années séparaient le diagnostic du cancer (chez un retraité) de cette exposition (datant de ses années dans la marine nationale), aucun signe n'ayant été relevé dans l'intervalle qui pût annoncer la maladie future (Lenglet, 1996).

Il arrive qu'on décide de croire à l'existence d'un lien causal sur la foi d'indices convergents, avant d'avoir entièrement élucidé le détail du processus. Ce fut le cas pour la nocivité du tabac :

« *The conclusion that cigarette smoke is a direct cause of cancer derives from many different types of epidemiological evidence, combined with the fact that the smoke can cause cancer in experimental animals.* » (Doll et Peto, 1981).

L'enquête causale n'est pas seulement laborieuse, elle peut aussi choquer. Le jeune P.-C. Bongrand, dans sa thèse de médecine, mentionnait nombre de tentatives faites pour établir comment une maladie infectieuse se contracte ou se transmet, par exemple :

« Waller, en 1851, fait deux inoculations de sang et de pus [prélevés sur des malades de la syphilis] sur des sujets indemnes de syphilis, en traitement à

l'hôpital, l'un pour un lupus, l'autre pour la teigne, pour vérifier la contagiosité de la syphilis secondaire. » (Bongrand, 1905, p. 15).

La syphilis, à l'époque, ne se guérissait pas. Qui peut se prévaloir d'un droit d'expérimenter sur l'un de ses semblables, et ce faisant de mettre en danger sa santé ? Bongrand observe que Claude Bernard, créateur de la médecine expérimentale, faisait « de l'à-peu-près », en s'autorisant à « conclure toujours de l'animal à l'homme ». Pour être rigoureusement scientifique, selon Bongrand, « l'expérience sur l'homme est, dans certains cas, indispensable » (Bongrand, 1905, p. 32, 76). Mais elle doit se donner des règles, des limites, une éthique. Cent ans après la thèse de Bongrand, l'essai sur l'animal, lui aussi, requiert une méthodologie explicite, et une éthique.

Il y a dans la recherche causale de l'impertinence, parce qu'en démêlant l'écheveau des liens de cause à effet, on se donne les moyens d'en modifier le cours. Il n'y a pas de « nécessité » causale quand la connaissance permet de déjouer les ruses de la nature. Les chaînes causales sont fragiles. Elles peuvent être coupées, déviées, ou améliorées, par des techniques humaines. Prenons l'exemple des médicaments. Lorsque l'épidémie de sida s'est déclarée, au début des années 1980, la contamination par le virus menait inexorablement l'être humain à la mort. On a cherché des substances susceptibles d'interférer avec ce processus. Une série d'essais internationaux, contrôlés, randomisés, conduits sur des milliers de patients *informés et consentants*, a permis peu à peu de valider des stratégies gagnantes, qui, trente ans plus tard, font du sida une maladie compatible avec une espérance de vie à peu près normale. Cela a demandé du temps, du travail, du dévouement. Notons que les patients ayant participé aux essais avaient pris le risque de la recherche, et que la génération suivante a bénéficié des résultats.

Certains êtres humains préfèrent « laisser faire la nature », plutôt que de chercher à la corriger. Ivan Illich choisit de mourir de son cancer plutôt que de chercher un recours dans la médecine. D'autres, comme Louis Pasteur, sont fiers de saisir une occasion de braver la nature. Quand le jeune Joseph Meister est amené au laboratoire, Louis Pasteur hésite : il n'a encore expérimenté son vaccin antirabique que sur l'animal... Il prend l'avis de Vulpian :

« Vulpian exprima l'avis que les expériences de Pasteur sur les chiens étaient suffisamment concluantes... » (Vallery-Radot, 1923, p. 601).

Ils décident donc de lancer la série des inoculations, par lesquelles ils risquaient autant de donner la rage à l'enfant s'il ne l'avait pas, que de l'arracher à la mort si le chien en le mordant l'avait contaminé. L'enfant survécut. Pasteur rêva d'avoir accompli « un des grands faits médicaux du siècle » (*ibid.*, p. 603).

Pasteur a-t-il réellement guéri le jeune Joseph ? On en a douté, on en doute encore (*Louis Pasteur, un faux sauveur ?* – en ligne, par <https://www.google.fr>). Que Joseph se soit senti mieux après les inoculations ne signifie pas qu'il allait mieux à cause des inoculations. Une série temporelle se donne facilement pour une séquence causale, la tentation existe de glisser de « B suit A », vers « A se produit, B s'ensuit », mais en réfléchissant on voit l'erreur. La succession ne suffit pas à établir la causalité. Alors se pose la question : qu'est-ce qui prouve le caractère causal de la succession ? Y a-t-il, dans les séries causales, des marques qui les distinguent des séries temporelles, des signes attestant de la transmission d'une « influence » causale ? Distingue-t-on dans l'effet une trace de la cause ? Wesley Salmon, qui a beaucoup travaillé à préciser ce qu'on appelle un « processus causal », pensait que c'est le cas :

« *Causal processes are distinguished from pseudo-processes in terms of their ability to transmit marks. In order to qualify as causal, a process need not actually be transmitting a mark; the requirement is that it be capable of doing so* » (Salmon, 1984).

L'exploration des processus causals fournit un aperçu de la façon dont la nature est construite. En intervenant sur ces processus nous participons structurellement à l'évolution naturelle. Les liens causals constituent la trame d'un univers qui nous dépasse. La maîtrise de ces liens témoigne du pouvoir sur la nature que nous donne la science.

■ Pour une analyse plus détaillée, voir (du même auteur)

About causation in medicine: some shortcomings of a probabilistic account of causal explanations, in: L. Nordenfelt & B.I.B. Lindahl, eds., *Health, Disease and Causal Explanations in Medicine*, Dordrecht, Kluwer-Reidel, 1984, 101-126.

Les causes de la mort. Histoire naturelle et facteurs de risque, Coll. Science, Histoire, Philosophie, Paris, Vrin, 1989.

Quelques implications de la recherche étiologique. *Sciences Sociales et Santé*, 1992, X (3) : 33-45.

Épidémiologie et causalité, in: AJ. Valleron, Dir., *L'épidémiologie humaine. Conditions de son développement en France et rôle des mathématiques*, Académie des sciences, RST n° 23, Paris, EDP sciences, 2006, chap. 7, 237-245.

Chemins causals, chaînes causales, in : Grignon C. & Kordon C., eds., *Sciences de l'homme et sciences de la nature*, Paris, Editions de la Maison des Sciences de l'Homme, 2009, 109-139.

Références

Aristote. *CŒuvres complètes*, tr fr, dir. Pierre Pellegrin, Paris, Flammarion, 2014.

Barré-Sinoussi F. & Montagnier L. (1983). Isolation of a T-lymphotropic Retrovirus From a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science*, vol. 4599, n° 220, p. 868-71.

Bongrand P.C. (1905). Notes historiques concernant les « Expériences sur l'homme ». *F.M. Paris*, 52, 89-91 ; 109-11 ; 131-132.

Buser P. (2013). *Neurophilosophie de l'esprit. Ces neurones qui voudraient expliquer le mental*. Paris, Odile Jacob.

Cournot A.A. (1872). *Considérations sur la marche des idées et des événements dans les temps modernes*, Paris, Hachette ; repr. *Oeuvres complètes*, tome IV, Paris, Vrin, 1973.

Crombie A.C. (1994). *Styles of Scientific Thinking in the European Tradition: The history of argument and explanation especially in the mathematical and biomedical sciences and arts*. London, Duckworth, vol. III, Part VII, chap. 21, p. 1551-1552.

Doll R. & Peto R. (1981). The Causes of Cancer. Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today. *J. Natl. Cancer Inst.*, **66**(6):1191-308. Oxford, UK, Oxford University Press, p. 1220.

Grmek Mirko D. (1989). *Histoire du sida. Début et origine d'une pandémie actuelle*. Paris, Payot ; 2^e éd revue et augt., 1990.

Heinrich A.J. *et al.* (2002). Molecule Cascades. *Science*, Vol. 298, n° 5597, p. 1381-1387.

Lenget R. (1996). *L'affaire de l'amiante*, Paris, La Découverte.

Lewis D. (1973). Causation. *The Journal of Philosophy*, **70**: 556-567.

Mill John Stuart (1843). *Système de logique déductive et inductive*, Engl.; tr fr Louis Peisse à partir de la 6^e édition britannique de 1865. Paris : Librairie philosophique de Ladrangé, 1866.

Papagrigrorakis M. J., Yapijakis C., Synodinos P. N. & Baziotopoulou-Valavani E. (2006). DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. *International Journal of Infectious Diseases*, **10**: 206-214 (ISSN 1201-9712).

Platon. *Oeuvres complètes*, tr fr, dir. Luc Brisson, Paris, Flammarion, 2008.

Queneau R. (1959). *Zazie dans le métro*. Paris, Gallimard.

Russell B. (1912-1913). On the notion of cause. *Proceedings of the Aristotelian Society*, New series, vol **13** p. 1-26.

Salmon Wesley C. (1984). *Scientific Explanation and the Causal Structure of the World*, Princeton University Press, chap. 5, p. 147.

Science, Research in science journals, 'Hematopoiesis : DNA methylation in hematopoietic cascade', 20 Jan 2017, Vol. 355, 6322 : 258-259.

Semmelweis I.F. (1861) *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*, Budapest ; Engl. tr. 'The etiology, concept, and prophylaxis of childbed fever', in: Buck Carol, Llopis Alvaro, Nàjera Enrique, Terris Milton, eds., *The Challenge of Epidemiology. Issues and Selected Readings*, Washington DC, PAHO-WHO, 1988, Scientific Publication n° 505.

Thucydide, *La guerre du Péloponnèse*, texte et tr. Jacqueline de Romilly, Paris : Les Belles Lettres, 2014.

Tieman *et al.* (2017). A chemical Genetic Roadmap to Improved Tomato Flavor. *Science*, **355** (6323) p. 391-394.

Vallery-Radot R. (1923). *La vie de Pasteur*. Paris, Hachette, 692 p.

Whewell W. (1840). *The Philosophy of the Inductive Sciences, Founded upon their History*. London: Parker ; 2nd ed. corrected, 1847, Chap 1, 1. ; 3rd ed. 1858-60. Facsimile reproduction (2nd ed.), London, Frank Cass, 1967.

variables mesurées et disponibles suffisent à modéliser la propension, c'est-à-dire qu'il n'y ait pas de variables de confusion non observées. En effet, le score de propension, comme toute méthode d'ajustement, peut rendre comparables les individus sur les caractéristiques observées, mais, cela n'implique pas que ce soit le cas sur les variables non observées. Finalement, l'analyse ajustée sur le score de propension peut amener à répondre à une question qui n'a aucun intérêt. C'est le cas, lorsque les populations qui survivent à l'appariement ne sont plus celles d'intérêt, comme par exemple dans le cas de l'effet d'un traitement où les individus que l'on apparie sont ceux qui, en fait, ne devraient pas recevoir le traitement (Costagliola et Hernan, 2013).

Le score de propension est avant tout utilisé dans l'ajustement des analyses de cohorte. Son utilité dans l'analyse d'enquêtes cas-témoin est plus débattue. Le choix du modèle de propension y est en effet plus délicat, car les fractions de sélection des cas et des témoins dans la population sont inconnues, contrairement au cadre plus contraint de la cohorte (Mansson *et al.*, 2007).

A5 | Les variables instrumentales pour les facteurs de confusion non mesurés, et la randomisation mendélienne

A5.1. Les variables instrumentales

Lorsque l'on suspecte que certains facteurs de confusion ne sont pas observés, l'ajustement direct n'est pas possible. L'analyse instrumentale a été développée pour ce cas de figure. En statistique, un *instrument* est une variable différente de l'exposition et de l'état de santé, qui est 1/ prédictive de l'exposition ou du traitement (ce qui peut être vérifié à partir des données) ; 2/ indépendante des facteurs de confusion que l'on souhaite éliminer (ce qui reste une hypothèse) ; et 3/ reliée à l'état de santé mesuré seulement par le biais du traitement/intervention (critère d' « exclusion restreinte » (exclusion restriction), ce qui reste également une hypothèse).

Dans l'exemple de la chirurgie bariatrique vu plus haut, l'appartenance de l'hôpital à un centre de référence, qui permet par exemple un remboursement plus facile de la chirurgie, peut constituer un tel instrument : cette variable est associée à un recours plus fréquent à la chirurgie bariatrique, et, on le supposera, indépendamment des autres caractéristiques des patients car ceux-ci choisiront l'hôpital sur des critères de proximité essentiellement.

Reprenons donc l'exemple de détermination de l'effet causal de la chirurgie bariatrique sur le statut vital, en supposant que certains facteurs de confusion

comme l'âge, l'IMC pré-Op n'ont pas été mesurés. Pour déterminer l'effet causal de la chirurgie, on va énumérer les choix potentiels que les patients adopteraient vis-à-vis de la chirurgie dans un centre de référence ou pas. Deux premiers groupes sont ceux qui auraient *toujours* recours à la chirurgie, quelle que soit la perspective de remboursement, et ceux qui n'y auraient *jamais* recours. Le troisième groupe est *adhérent*, adoptant la chirurgie uniquement en cas de remboursement, et le quatrième *rebelle*, n'adoptant la chirurgie que lorsque celle-ci n'est pas remboursée. Pour les deux premiers profils, le statut vital final n'est jamais affecté par l'appartenance à un centre de référence, donc l'effet causal individuel est nul, contrairement aux deux autres (Tableau A.3).

Tableau A.3

Valeur de l'effet causal individuel selon les choix qui seraient faits par les participants selon leur centre d'intervention.

		Centre de Référence (Z=1)	
		Chirurgie(X=1)	Pas de Chirurgie (0)
Autre centre (Z=0)	Chirurgie (X=1)	$Y(X=1, Z=1) - Y(X=1, Z=0) = 0$	$Y(X=0, Z=1) - Y(X=1, Z=0)$
	Pas de Chirurgie (X=0)	$Y(X=1, Z=1) - Y(X=0, Z=0)$	$Y(X=0, Z=0) - Y(X=0, Z=1) = 0$

Le type de patient n'est pas identifiable directement. En fait, chaque catégorie observée regroupe 2 types de personnes : un individu qui n'a pas recours à la chirurgie dans un centre de référence n'y aurait peut-être *jamais* eu recours, soit c'est un *rebelle* ; au contraire un individu qui a recours à la chirurgie dans ce même centre est soit *adhérent*, soit y aurait *toujours* eu recours.

On fait alors l'hypothèse qu'il n'existe pas en pratique d'individus *rebelles* (hypothèse de monotonie) et que la répartition des types d'individus est la même dans les centres de référence et ailleurs (« ignorabilité » de l'attribution de Z). La différence observée pour $P(X=1 | Z=1) - P(X=1 | Z=0) = \pi_a$ est alors la proportion de population *adhérente*, et la différence de mortalité observée entre les deux groupes traités dans les centres de référence et ailleurs, $P(Y=1 | Z=1) - P(Y=1 | Z=0)$, uniquement due aux individus de ce profil. L'effet causal de la chirurgie (X) sur le statut vital (Y) est alors obtenu par le rapport $\frac{P(Y=1 | Z=1) - P(Y=1 | Z=0)}{P(X=1 | Z=1) - P(X=1 | Z=0)}$. C'est ce type d'analyse qui est par

exemple adopté pour déterminer si les complications associées à la chirurgie bariatrique ont changé à partir du moment où le remboursement a été limité à des centres de référence (Dimick *et al.*, 2013). Les auteurs montrent