



Introduction à la méthode SEQUOIA SANTÉ

Vous trouverez ici quelques-uns des grands principes scientifiques et épistémologiques que nous utilisons en général dans notre démarche et dans nos réflexions.

Cette partie est la plus technique et elle paraîtra sans doute aride pour la plupart d'entre vous, car elle comporte un versant mathématique, un versant méthodologique et un versant philosophique.

Elle est tout à fait inutile pour comprendre et appliquer les conseils que l'on vous a donnés. N'hésitez donc surtout pas à la sauter.

Si nous l'avons réalisée, c'est parce que l'on a estimé que nous nous devons de préciser clairement nos principes, nos méthodes et notre raisonnement.

Nous vous présenterons tout d'abord les six grandes règles que nous avons utilisées, qui sont des principes scientifiques auxquels nous avons recours en permanence.

Ensuite, nous détaillerons sept points de méthode, qui sont une application pratique de ces six grands principes scientifiques. Nous nous sommes aidés de ces sept points de méthode pour sélectionner les travaux scientifiques sur lesquels nous nous sommes appuyés.

* * *

Tout d'abord, voici les grandes règles que nous utilisons. Elles concernent essentiellement 6 domaines.

Premièrement, nous étudions ce qu'on appelle la méthodologie de la recherche scientifique, c'est-à-dire la façon dont les études ont été conçues et réalisées.

Cela permet de mieux identifier ce qui pourrait **biais**er les résultats et donc leur interprétation. C'est ce qui conduit, par exemple, à affirmer – en toute bonne foi – qu'il existe des relations de cause à effet, alors qu'elles n'existent pas en réalité, et cela est très fréquent.

Deuxièmement, nous appliquons des principes de probabilité à ces études, pour mieux percevoir le rôle du **hasard**, qui est systématiquement sous-évalué par la plupart des chercheurs.

Là encore, un facteur – ici, le hasard – mène à des conclusions erronées avec, entre autres, des relations de cause à effet qui sont fausses.



Troisièmement, nous appliquons des principes de statistiques à ces études, pour mesurer l'**impact réel** des résultats annoncés, c'est-à-dire l'impact dans la "vraie vie".

Cela implique entre autres de ne pas se contenter des habituels risques relatifs et de calculer des risques absolus, car l'on ne meurt pas de façon relative...

Quatrièmement, nous appliquons des principes de mathématiques du risque (transfert de risque, effets de second ordre, etc.) à ces études, pour mieux mesurer l'impact, et notamment les **effets secondaires**, des améliorations annoncées au vu des risques prévisibles induits par les interventions annoncées.

Cela permet de mieux apprécier la balance entre les bénéfices escomptés et les risques encourus.

Cinquièmement, nous utilisons des principes épistémologiques, qui sont basés à la fois sur des outils mathématiques, psychologiques (notamment les biais cognitifs) et philosophiques, afin d'identifier **les limites des différents types de raisonnements scientifiques** (induction, causalité, etc.) notamment dans l'interprétation et la généralisation des résultats.

Sixièmement enfin, nous avons eu recours à des principes biologiques intimement liés à l'Évolution, notamment des travaux d'anthropologie physique (incluant la paléo-anthropologie) et de biologie de l'évolution, **en cas d'absence d'étude scientifique utilisable** pour répondre à une question donnée.

Cette absence d'étude *utilisable* est soit due au fait que l'application des principes précédents aux études disponibles ne permet pas d'utiliser leurs résultats (c'est-à-dire que les résultats sont incohérents aux yeux de l'Évolution), soit parce que le problème posé n'a pas fait l'objet d'étude dédiée.

Et pourquoi cela ? Parce que, quelles que soient les théories – aussi scientifiques soient-elles – et les prévisions qui en découlent, c'est *in fine* toujours l'Évolution des espèces qui décide...

* * *

Nous allons maintenant détailler sept points méthodologiques, qui sont des applications pratiques des grands principes scientifiques dont nous venons de parler.

Premier point méthodologique

Le problème de l'induction

Pour commencer, définissons grossièrement ce qu'est l'induction. Ce terme est emprunté à une branche des mathématiques et de la philosophie, qu'on appelle la logique. En logique, l'on s'intéresse au raisonnement et l'on distingue schématiquement trois grands types de raisonnements, qu'on appelle *formels*.



Il s'agit du raisonnement *déductif* et du raisonnement *inductif*, dont nous allons parler, mais aussi du raisonnement *abductif*, mais dont nous ne parlerons pas car il souffre des mêmes limites que le raisonnement inductif.

D'un point de vue pratique, le **raisonnement déductif** est le mode de raisonnement utilisé dans les sciences dites dures ou exactes, comme les mathématiques et une partie de la physique, qu'on appelle d'ailleurs la physique théorique.

Pour cela, on part de règles ou de lois. On peut intégrer des postulats et en déduire des conséquences.

Grossièrement, l'on pourrait dire que l'on part d'un ensemble de lois générales et qu'on en déduit une conséquence particulière, qui peut être une nouvelle loi.

Tout est directement vérifiable et c'est ce qui garantit l'exactitude de ce raisonnement.

Le **raisonnement inductif**, quant à lui, est le mode de raisonnement utilisé dans les sciences de la vie, comme la biologie, ou encore en médecine.

Ici, l'on part d'observations, qui viennent idéalement d'expériences rigoureuses, puis on essaye d'en déduire un phénomène, une sorte de principe ou de vérité biologiques.

Mais pourquoi utilise-t-on ce type de raisonnement ? Parce qu'en biologie, contrairement aux mathématiques, l'on ne peut pas déduire les événements par la logique.

Et cela est dû au fait qu'il existe, en biologie, un phénomène particulier qu'on appelle l'interaction.

Au sens biologique, dire qu'il y a interaction entre deux *agents* d'un *système*, par exemple deux abeilles d'une ruche, veut dire que la première abeille agit sur la seconde (on parle d'action) ET, qu'en retour, la seconde agit sur la première (on parle de rétroaction).

Cette rétroaction va modifier le comportement de la première abeille, qui va modifier le comportement de la seconde, et ainsi de suite.

Ces interactions faisant intervenir une certaine dose de *hasard*, on n'arrive plus à bien prédire les comportements ni à bien comprendre tout ce qu'il se passe.

Imaginez maintenant ce phénomène à l'échelle de la ruche toute entière : là, vu le nombre d'interactions, on ne peut plus rien prédire du tout !

On parle alors de **système complexe**. Les organismes vivants sont de magnifiques exemples de systèmes complexes.

La seule solution pour étudier un système complexe est donc de partir d'observations et d'utiliser un raisonnement inductif.

Mais pourquoi l'induction est-elle un problème ?

Elle est un problème parce que le risque de se tromper est très important, "juste" parce qu'on remonte à l'envers, en quelque sorte. C'est-à-dire que l'on cherche la cause ou, autrement dit, la *loi biologique*, en partant de ses conséquences ou, autrement dit, de ce qu'on *observe*.

Par exemple, si je vois une flaque d'eau dans ma rue, sans avoir plus de détails, je vais peut-être être tenté de dire que la cause a été un orage, ou encore une fuite d'eau, ou encore un nettoyage de la rue, ou encore quelqu'un qui a fait tomber des bouteilles d'eau qui se sont ouvertes.

Au final, laquelle de ces hypothèses est la bonne ?



Je vais mener l'enquête pour répondre, car, par chance, j'ai en principe accès à des informations supplémentaires. À savoir, que l'orage aurait en principe mouillé le trottoir, que l'auto-nettoyante aurait laissé des traces d'eau seulement sur la route, etc.

Mais en biologie ou en médecine, on n'a en principe jamais accès à ces informations, pour différentes raisons.

En clair, plusieurs mécanismes biologiques totalement différents peuvent entraîner, à un moment donné, la même conséquence – c'est-à-dire, ce que j'observe.

Même quand on connaît l'existence de différents mécanismes (dans notre exemple, c'était la pluie, l'auto-nettoyante, la fuite, et les bouteilles d'eau percées), l'on ne peut pas toujours savoir lequel est la cause de ce qu'on a observé à un moment précis.

Imaginez maintenant qu'on ne connaisse qu'une infime partie de tous ces mécanismes !

Or, c'est justement le cas en biologie et en médecine...

Second point méthodologique

Les limites des sciences basées sur les données

Les disciplines, qui comme la biologie et la médecine ne sont pas des sciences "pures" ou "exactes", sont donc condamnées à devoir partir de l'observation de données pour tenter de faire émerger une réalité biologique.

Nous venons d'aborder le problème de l'induction. Nous allons maintenant parler du *hasard* et des *biais*.

L'un des problèmes rencontrés est lié au fait que l'esprit humain a d'énormes difficultés à appréhender le hasard, comme s'il nous était insupportable. Il en découle des problèmes liés au **hasard** lors de la constitution de l'échantillon étudié, et ce, même si l'on a un groupe contrôle (nous reparlons de cet aspect dans la partie dédiée à l'épidémiologie).

L'échantillon est censé être un fidèle représentant de la population dont il est issu et c'est pour cela qu'en général, il est tiré au hasard.

En réalité, même si le hasard permet de limiter de nombreux artefacts, même tiré au hasard, l'échantillon n'est pas toujours un fidèle représentant de la population dont il est issu.

L'on peut même montrer mathématiquement que si l'on tire, toujours au hasard, un autre échantillon de cette même population, on peut parfois obtenir une réponse tout à fait différente à un traitement, ou à un test de dépistage par exemple.

Le remède est donc de répéter l'expérience sur de nombreux échantillons issus de la même population. Soit on le fait de façon pratique en renouvelant réellement l'expérience en tirant à chaque fois un nouvel échantillon, soit on a recours à une méthode qui le fait virtuellement. Cette méthode dite "virtuelle" est issue de l'informatique et des mathématiques : c'est ce qu'on appelle le ré-échantillonnage par la méthode de Monte-Carlo. Même si elle est passionnante, qu'elle soit dite paramétrique ou non paramétrique, car faisant intervenir des algorithmes astucieux, nous ne la détaillerons pas car cela dépasse largement l'objectif



de Séquoia Santé. Retenons simplement que comme cette méthode dite de Monte-Carlo nécessite de bonnes connaissances mathématiques en probabilités et en programmation informatique, très peu de chercheurs sont capables de l'utiliser.

Cependant, le risque de ne pas répéter de nombreuses fois une expérience (de façon réelle sur d'autres échantillons ou bien de façon virtuelle en utilisant cette méthode de Monte-Carlo) est de "conclure à tort" (c'est-à-dire affirmer une chose fausse), alors même que le travail scientifique était rigoureux par ailleurs.

Un autre problème, qui n'est pas lié au hasard cette fois, concerne ce qu'on appelle les **biais**.

Les biais se cachent un peu partout, et l'on essaye de les neutraliser du mieux que l'on peut.

Contrairement au hasard dont on vient de parler, qui entraîne des erreurs liées aux fluctuations, il existe un autre type d'erreur.

Ce type d'erreur, appelé *biais*, est lié à un phénomène qui vient interagir directement avec ce qu'on étudie. Cela peut concerner un appareil de tension mal étalonné. Cela peut aussi concerner la subjectivité des gens (la subjectivité du scientifique qui recueille les données, comme celle du volontaire qui doit se remémorer telle ou telle exposition à un produit que l'on pense dangereux, ou bien ce qu'il a mangé la semaine dernière).

Enfin, les biais peuvent également concerner l'action d'un événement que l'on n'a pas soupçonné, ce qu'on appelle un *facteur de confusion*. Dans ce cas, on dit qu'il existe un *biais de confusion*. Pour illustrer ce biais de confusion, prenons l'exemple de la consommation de graisses animales dans le Sud-Ouest et dans le Nord-Est de la France, comme cela a été réalisé par le passé, en modifiant un peu les choses à visée pédagogique. L'on meurt plus de maladies cardio-vasculaires dans le Nord-Est selon l'étude. Mais à quoi cela est-il dû ? Comme l'on a mesuré la consommation de viande grasse, l'on peut être tenté de dire que c'est la coupable. Mais en fait, les vrais coupables se sont finalement avérés être les fumeurs, qui étaient plus nombreux dans le Nord-Est, ainsi que la consommation de féculents de type sucres rapides, qui était la plus forte dans le Nord-Est. Autant l'on pouvait neutraliser à l'avance, voire même *a posteriori*, le biais lié au tabagisme, ce qui a été fait, autant il a fallu des décennies pour identifier celui qui était dû aux sucres rapides. En clair, le biais de confusion consiste à se tromper de coupable...juste parce que les personnes étaient toutes sur les lieux du crime. L'on confond alors le coupable et les spectateurs (voire les otages), exactement comme ce qui a été dit en ce qui concerne le cholestérol et de nombreuses maladies, dont il est en réalité une conséquence et non pas une cause.

Troisième point méthodologique

L'épidémiologie n'est pas une science

Le point méthodologique précédent se terminait par un exemple de type d'étude particulier, dont on va maintenant parler, de façon plus détaillée.



Comme vous l'avez remarqué tout au long de la formation, nous avons considéré certains travaux scientifiques avec une extrême prudence. Il s'agit des études qu'on appelle *observationnelles* ou encore *épidémiologiques*.

Elles consistent à observer des phénomènes au sein de populations vivant dans leur milieu naturel, à les quantifier et, bien trop souvent, à les comparer pour en tirer des conclusions.

On en a parlé dans le Module 1 de la Formation 1, avec l'exemple des "blue-zones", qui, d'ailleurs, illustre tout à fait les limites de l'épidémiologie.

Les *études observationnelles* s'opposent aux *études expérimentales*, c'est-à-dire celles où l'on fait une vraie *expérience*, cela veut dire que l'on contrôle les paramètres, un peu comme un physicien qui étudie la chute d'une bille et qui a besoin de mesurer et *contrôler toutes les variables*, notamment celles qui peuvent agir sur cette bille (le frottement de l'air, la hauteur de lâcher de la bille, la masse de la bille, sa vitesse initiale, etc.). Là, pour peu qu'on répète l'expérience, on est à peu près certain que le résultat est exact – et non pas la conséquence d'un facteur de confusion.

Ces études expérimentales sont le plus souvent appelées des "*essais contrôlés randomisés*", ou plus simplement, "*essais randomisés*".

Pour cela, on sollicite des volontaires, sains ou malades selon ce que l'on souhaite étudier, que l'on répartit aléatoirement dans 2 groupes ou plus, c'est-à-dire qu'il y a au moins un **groupe contrôle**.

Pourquoi faut-il un groupe contrôle ? Parce que l'on veut étudier un phénomène sans que ce que nous observons soit dû au hasard ou à une évolution naturelle de ce phénomène (que nous ne connaissons pas toujours d'ailleurs). Par exemple, pour savoir si un traitement antibiotique est efficace pour traiter un rhume, pour appréhender l'efficacité du traitement, il faut comparer la vitesse de guérison (par exemple) dans un groupe de patients traités et celle dans un groupe non traité. Et pourquoi cela ? Parce que l'évolution naturelle du rhume étant la guérison spontanée, tout le monde devrait guérir dans le groupe "antibiotique" même si l'antibiotique ne sert à rien, par exemple s'il s'agit d'un rhume dit "banal" causé par un virus. En revanche, si les personnes enrhumées guérissent nettement plus vite (pour continuer avec notre exemple) dans le groupe traité par antibiotique que dans le groupe non traité (le fameux groupe contrôle), alors on a un argument en faveur de l'efficacité du traitement. Mais cela devra néanmoins être confirmé en répétant de nombreuses fois l'expérience car, même avec un groupe contrôle, la différence qu'on observe peut être due au hasard, comme nous l'avons mentionné dans le point précédent.

On a mentionné plus haut que la constitution des groupes était faite en répartissant aléatoirement les volontaires entre les groupes, c'est-à-dire, par **tirage au sort**. C'est ce qu'on appelle la *randomisation* dans le jargon. Mais pourquoi randomiser ? Parce que c'est cette randomisation qui permet le contrôle de tous les facteurs de confusion, c'est-à-dire tous les autres facteurs qui pourraient nous induire en erreur.

Grâce à cette randomisation, les deux groupes sont alors *comparables*, c'est-à-dire qu'ils ne vont différer que pour la variable qu'on cherche à étudier, comme la mortalité cardiovasculaire par exemple. C'est cette comparabilité qui est obligatoire pour pouvoir comparer scientifiquement.

Il y a d'ailleurs une expression tirée du latin qui illustre très bien cette notion de comparabilité des groupes : *ceteris paribus*, qui signifie "toutes choses étant égales par ailleurs". Cette notion de **comparabilité** est vraiment essentielle.



Pour caricaturer, la comparabilité permet de passer d'une équation à plusieurs inconnues, à une équation à une seule inconnue.

En effet, une équation à plusieurs inconnues est mathématiquement insoluble, sauf si l'on dispose d'au moins autant d'équations que d'inconnues. Donc, en clair, on ne peut résoudre une équation à plusieurs inconnues qu'avec des informations supplémentaires.

Mais cela n'est pas possible en biologie, ni en sciences humaines d'ailleurs, car nous ne disposons jamais de toutes les informations complémentaires nécessaires.

Donc, si l'on se permet de répondre à l'équation à plusieurs inconnues – alors qu'elle est mathématiquement insoluble – l'on est quasiment sûr de donner une réponse fautive, c'est-à-dire de se tromper... Sauf qu'il est bien plus facile de prouver l'erreur en mathématiques, qu'en biologie. Cela implique qu'en fait, la plupart du temps, l'on ne sait même pas que l'on s'est trompé !

Mais ce problème va bien au-delà de l'erreur, car c'est une forme de mensonge, qui est certes au moins en partie involontaire et, en tout cas, habilement déguisé. Nous partageons même l'avis de certains : c'est une escroquerie, une imposture intellectuelle, dont les conséquences peuvent être désastreuses, comme on l'a vu avec la diabolisation des produits animaux, notamment des graisses animales, et l'encensement de tous les produits végétaux sans discernement, notamment les céréales et les huiles de graines.

Et la responsabilité morale dans tout ça ? En effet, nous sommes nombreux à avoir une sorte d'épée de Damoclès au-dessus de notre tête : celle de la responsabilité du type *"faute professionnelle grave, ayant entraîné involontairement la mort"*. Mais, curieusement, les chercheurs, non. Qu'ils soient médecins ou non. Ils ont donc droit à toutes les erreurs, quelles qu'en soient les conséquences. Pire, les fraudes avérées ne sont pas vraiment punies. Mais attention, nous ne sommes pas en train de faire le procès des chercheurs ! Nous mentionnons des problèmes liés à la recherche telle qu'elle est organisée actuellement et les problèmes liés aux reprises de type "scoop" dans certains médias.

Cette responsabilité de type *"faute professionnelle grave"* est certes désagréable, mais, comme c'est le cas pour de nombreuses choses désagréables, elle est utile. Cela nous évite bien des comportements délirants, déconnectés de la réalité du terrain. Cette connexion au terrain est essentielle. Un exemple récent auquel nous avons assisté était lors d'un congrès international en pharmacologie qui avait lieu à Oxford : des chercheurs présentaient des résultats sur un médicament qu'ils étudiaient chez l'animal, alors même qu'ils ne savaient pas que ce médicament avait été retiré du marché pour son usage chez l'être humain, depuis des années, car jugé bien trop dangereux... Ces exemples sont légion ; ici toutefois, il n'y a pas de "faute" (tout au plus des conséquences négatives découlant d'un certain gaspillage : la mauvaise allocation du budget et des énergies de la recherche sanctionnent de fait d'autres travaux de recherche, par exemple sur l'Alzheimer ou le cancer, qui auraient pu en bénéficier, par exemple sur l'Alzheimer ou le cancer, qui auraient pu en bénéficier). En revanche, bien plus embêtantes sont les études – suivies des décisions politiques – qui ont abouti à la diabolisation des graisses saturées et du cholestérol, ouvrant la voie aux huiles végétales et à la forte consommation de glucides, avec les conséquences désastreuses que l'on constate aujourd'hui en termes de diabète, d'obésité, de syndrome métabolique, de maladies cardiovasculaires – incluant les AVC – ou encore de cancer ou de maladies neurodégénératives (pour se limiter à ces exemples-ci).



Au vu de tout cela, pour certains auteurs, un assainissement de la recherche médicale – et de la prise des décisions politiques en matière de santé – est indispensable. Selon eux, il ne pourra pas avoir lieu tant que l'on n'introduira pas une clause de responsabilité professionnelle forte pour les chercheurs en santé et surtout pour les décideurs. Il ne s'agit pas de dénigrer le travail du chercheur ; au contraire, grâce à cette clause de responsabilité professionnelle forte, le chercheur pourra retrouver tout le scepticisme et toute la méfiance nécessaires face à ses résultats. Cela devrait également permettre de diminuer le nombre incalculable de publications d'études qui montrent une chose et son contraire (ce qui participe à la "crise de la répliquabilité", que l'on aborde plus loin), parfois même au sein d'une même équipe de recherche.

Vous l'avez certainement deviné, la guerre fait rage, en médecine, entre l'épidémiologie d'une part et les essais randomisés d'autre part. Nous ne nous inscrivons pas dans cette querelle qui ne nous semble pas utile. En revanche, nous nous obligeons à ne pas donner d'importance médicale aux conclusions de l'épidémiologie, sauf situation d'urgence, comme on va le voir.

L'épidémiologie n'est simplement pas une science, même si elle utilise des outils statistiques performants et complexes, comme le font toutes les sciences humaines, dont elle fait d'ailleurs partie.

Le rôle de l'épidémiologie est, à la base et par essence, de dépister des effets graves, liés à des épidémies, à des intoxications.

Elle permet de réaliser des études de terrain, qui sont très imparfaites, comme on l'a vu, mais qui ont l'avantage d'être rapides à réaliser, car elles sont simples et demandent en général peu de moyens humains, financiers et technologiques.

*En situation d'urgence sanitaire, potentielle ou avérée, l'épidémiologie permet d'agir pour protéger la population. En effet, dans ce cas, les conséquences de cette menace à court terme sont généralement **bien plus graves** que les conséquences liées à la protection des individus.*

Cela est bien illustré par l'épidémie dite de "la vache folle" ou de la grippe H1N1 par exemple.

En d'autres termes, les mesures de protection d'une population, comme toute intervention, entraînent forcément des effets secondaires, mais ils sont généralement inférieurs au risque que l'on court à cause du danger tant que celui-ci n'est pas suffisamment connu.

Pour résumer, le risque d'un péril imminent justifie d'agir en se basant sur les seules conclusions de l'épidémiologie. C'est une sorte d'application du principe de précaution dont on reparlera dans un instant.

En revanche, il y a eu un glissement dans la pratique de l'épidémiologie, qui est de plus en plus présente en dehors de l'urgence. Pourtant, en dehors d'une urgence imminente, les conclusions de l'épidémiologie ne peuvent constituer que des hypothèses de travail, qui seront à confirmer, ou à réfuter, soigneusement, par de vraies expériences scientifiques de type essais randomisés.

En effet, dans ce contexte "hors urgence", il y a généralement une inversion de ce qu'on appelle la *balance bénéfice-risque* : les conséquences du supposé risque sont alors généralement **bien moins graves** à court-terme, que celles liées à une intervention, quelle qu'elle soit. Nous l'avons vu en nutrition, avec cette diabolisation de la viande grasse et l'apologie faite aux sucres, toutes deux basées sur des études



épidémiologiques. Cela a entraîné cette incroyable consommation de glucides, avec les conséquences toxiques qu'on a constatées plusieurs décennies après. C'est un parfait exemple d'effet secondaire lié à une intervention basée sur l'épidémiologie.

En conclusion, si – faute de mieux – l'épidémiologie reste essentielle dans un contexte d'urgence sanitaire, elle n'a scientifiquement aucune place pour justifier une quelconque intervention en politique de santé en dehors de ce contexte.

Quatrième point méthodologique

Le problème de la médecine fondée sur les titres, plus que sur les preuves

Autrefois, ce que pouvait dire une personne renommée avait tendance à être parole d'Évangile, même si une expérience rigoureuse montrait le contraire. De ces avis non scientifiques émergeaient un **dogme**. Dans le domaine des maladies infectieuses par exemple, nous savons à quel point Pasteur ou le Dr Semmelweis ont eu des difficultés à contrer les dogmes de la génération spontanée pour le premier, et de l'absence de transmissibilité de maladies par les chairs en décomposition, pour le second.

Ce problème revient au galop du fait même du fort développement des universités. Cela risque d'en surprendre certains... Mais reprenons plutôt les choses ensemble rapidement.

La création des universités remonte au milieu du Moyen-Âge. Elles avaient alors pour vocation l'enseignement des sciences dures (comme les mathématiques), de la médecine et de la pharmacie, de la philosophie et de la théologie. Mais, suite au développement et à l'enrichissement de certaines nations, elles ont pris progressivement une ampleur considérable, à commencer par leur renom (certains auteurs ont d'ailleurs montré qu'en opposition au dogme actuel, les universités ne seraient pas la cause du développement d'une société, mais plutôt sa conséquence). Ces universités ont alors attiré tous types de disciplines. Cela a eu au moins un impact : le mot *science* a changé de sens. Alors qu'il désignait ce que l'on a appelé par la suite les sciences "pures", ou "dures", c'est-à-dire principalement les mathématiques et la physique, on l'utilise désormais tout aussi bien pour désigner la biologie, qu'on inclut dans les "sciences de la vie", mais aussi plus récemment la psychologie, la sociologie ou l'économie, qu'on inclut dans les "sciences humaines".

Le mot "science" est devenu un synonyme de "discipline", même si ces disciplines n'ont fondamentalement rien de scientifique (stricto sensu).

Comme on l'a vu dans le point méthodologique précédent au sujet de l'épidémiologie, présenter des statistiques élaborées et des diagrammes complexes, ne confère pas en soi un caractère scientifique à une discipline qui ne l'est pas par essence. Au contraire d'ailleurs, cette complexité est plutôt suspecte.

Certains courants défendent une vision de la médecine la plus rigoureuse possible, c'est le cas de ce qu'on appelle la "médecine fondée sur les preuves" ou "médecine fondée sur les faits" ou encore **evidence-based medicine** (expression anglaise passée dans le jargon). Ce courant est hérité d'un confrère canadien, le Dr



David SACKETT, soucieux de la fiabilité des données médicales, et dont un adage connu est “*La moitié de ce que vous apprenez dans les facultés de médecine est complètement faux*” (traduit de “Half of what you learn in medical school is dead wrong”). Mais cette médecine rigoureuse suppose que l’on réalise des expériences elles-mêmes rigoureuses.

Certains chercheurs, notamment universitaires, ont acquis des titres honorifiques et une renommée, qu’il ne nous appartient pas de discuter. Mais, malheureusement, il est tentant pour les journaux scientifiques de publier davantage leurs articles, même s’ils sont devenus scientifiquement insatisfaisants ou moins satisfaisants que ceux présentés par des inconnus de ce milieu assez fermé. Par ailleurs, ces chercheurs de renom influencent également d’autres scientifiques et les décideurs politiques, de par leur réputation.

C’est en ce sens que la renommée et les titres glorificateurs peuvent être dangereux. Très dangereux même. Ceci est bien illustré par les scandales Ancel KEYS (et Frederik STARE), dont nous avons déjà pas mal parlé tout au long de la Formation 1. Il faut dire que c’est un peu grâce à eux, ou à cause d’eux, que nous avons créé ce module sur la nutrition. Comme vous vous en souvenez peut-être, ils ont diabolisé les graisses saturées d’origine animale et fait une promotion intensive des sucres, notamment les céréales du petit déjeuner et les sodas sucrés. Mais en y regardant de plus près, les seuls arguments provenaient d’études épidémiologiques, c’est-à-dire des observations de populations – alors même qu’on ne peut rien en conclure, comme on l’a expliqué dans le point précédent. Ces deux escrocs en question étaient des universitaires américains du 20^e siècle, de la prestigieuse université d’Harvard ; ils étaient aussi renommés qu’influents.

Comme on l’a découvert ensuite, STARE a été grassement payé par l’industrie, entre autres par Coca-Cola et Kellogg’s... à qui il a assuré une publicité incroyable. Mais cet homme a tellement influencé les mentalités depuis les années 1950, que la plupart d’entre nous éprouve plutôt un sentiment de dangerosité à l’égard d’une viande grasse ou d’un beau fromage bien gras, alors qu’on se sentirait bien moins coupable et moins en danger devant un bol de céréales ! STARE a réussi l’exploit de faire croire aux autorités de santé – et donc aux gens – que les sodas étaient bons pour la santé et que les graisses saturées naturellement présentes dans la viande étaient dangereuses.

KEYS, quant à lui, a réussi une prouesse assez proche : diaboliser la viande, les œufs, les fromages – via les graisses saturées – et faire la promotion des graisses végétales et huiles de graines, comme dans la margarine. La société américaine de cardiologie, l’AHA (American Heart Association), financée annuellement par l’industrie agro-alimentaire (!) a aussitôt commencé la chasse au cholestérol et aux viandes. En 1977, les autorités américaines commençaient officiellement une chasse aux graisses et notamment aux graisses saturées.

Heureusement, l’on sait aujourd’hui que c’est précisément le contraire qui est vrai : la margarine, comme toutes les huiles de graines, est un gros pourvoyeur de maladies cardio-vasculaires, contrairement aux graisses saturées animales, qui sont en réalité parfaitement neutres au niveau du risque cardio-vasculaire et ont un rôle physiologique important, entre autres dans le bon fonctionnement cérébral.

Une analyse scientifique rigoureuse a permis de rejeter ces théories dès le départ. Mais face à l’éminence des universitaires en question, les opposants n’ont pas eu de relais médiatique et n’ont pas pu faire connaître cette vérité au plus grand nombre. Comme on le dit dans le jargon, l’*evidence-based medicine* (la médecine



fondée sur les preuves) est régulièrement remplacée par l'*eminence-based medicine* (la médecine fondée sur l'éminence desdits "scientifiques").

Cinquième point méthodologique

Le problème du piratage statistique et des statistiques naïves

Sans trop entrer dans les détails, un nombre impressionnant de chercheurs a un niveau bien insuffisant en statistiques, pour pouvoir analyser – et *a fortiori* interpréter – des données expérimentales. Ils délèguent donc ce travail à des statisticiens, mais généralement, cela ne résout pas les cinq problèmes suivants (qui sont peut-être même majorés par cette "externalisation des statistiques") :

- Le piratage statistique, appelé *p-hacking* par les anglo-saxons
- La non-compréhension de la présence d'une différence
- La non-compréhension de l'absence de différence
- La non-compréhension de la significativité en pratique
- Devoir publier des articles à tout prix pour survivre

Commençons avec le ***p-hacking***, ou piratage statistique. Pour faire court, le piratage statistique consiste à multiplier les tests statistiques, à en faire "dans tous les sens", comme on dit. Les tests statistiques servent à montrer que la différence observée entre 2 groupes n'est pas liée au hasard... ou du moins que c'est peu probable et donc, que cette différence observée dans l'efficacité de 2 traitements par exemple, est bien réelle. Mais à chaque fois qu'on réalise un test statistique, du fait même du test et non de l'expérience, on prend un certain risque d'erreur, en général 5%, de conclure à une différence qui n'existe pas en réalité, c'est-à-dire que cette différence est en fait uniquement due au hasard. On appelle le risque de cette erreur le *risque de conclure à tort* (ou *risque de première espèce*). Mais en multipliant les tests, on augmente considérablement ce risque. En gros, plus je vais faire des tests statistiques "dans tous les sens" et plus je suis sûr de faire ressortir une différence entre mes groupes, car elle sera liée au hasard. Je vais alors pouvoir rédiger un article qui va être un scoop grâce à cette différence parfois inattendue. Néanmoins, certains outils existent pour limiter cette inflation du risque de conclure à tort. Ils sont certes très imparfaits mais ils limitent tout de même ce problème. On les appelle généralement "méthodes de correction pour analyses multiples". Même si ces outils sont simples et connus depuis les années 1960, ils sont encore vraiment trop peu utilisés. Et pour cause, soit ils dérangent le *p-hacker*, soit le *p-hacker* n'a pas les connaissances mathématiques pour se rendre compte qu'il en est un (ou les deux à la fois, bien entendu).

Poursuivons avec la non-compréhension de la mise en évidence d'une **différence statistique** entre deux groupes. Comme on vient de le voir, même sans piratage statistique, donc même si l'on ne réalise qu'un seul test statistique, l'on peut observer une différence qui peut être uniquement due au hasard. C'est pourquoi il faut systématiquement faire répliquer l'expérience avant de conclure quoi que ce soit : soit de façon réelle par d'autres équipes scientifiques pour s'assurer qu'elles trouvent des résultats similaires, soit de façon virtuelle en utilisant des statistiques dites avancées. Ces statistiques sont des mathématiques un peu



compliquées, qui intègrent la simulation de Monte-Carlo pour ré-échantillonner, comme on l'a vu plus haut, mais aussi une approche bayésienne, que nous ne détaillerons pas. Disons qu'en gros, l'on soumet le résultat à des contraintes mathématiques fortes, issues de la "vraie vie" en quelque sorte, pour voir si, après cette épreuve, la différence que l'on avait observée existe toujours. Si c'est le cas, alors on peut être confiant : ce que l'on observe a vraiment toute chance d'être vrai.

Hélas, parce qu'elles sont pointues mathématiquement et parce que cela ficherait en l'air la quasi-totalité des études publiées, ces méthodes ne sont pas (ou très rarement) employées.

Tournons-nous un instant vers la non-compréhension de l'absence de mise en évidence d'une différence statistique entre deux groupes. L'on parle souvent "d'absence de différence", mais c'est une grave erreur. En fait, il s'agit du cas où l'on n'a pas pu mettre en évidence la présence d'une différence ; on dit dans le jargon que l'on n'a pas pu "conclure". **Ne pas pouvoir conclure**, c'est ne pas arriver à montrer une différence statistique entre 2 choses. Tout est résumé dans l'adage "*absence of evidence is not evidence of absence*", que l'on pourrait traduire par "l'absence de la preuve d'une différence n'est pas la preuve d'une absence de différence".

Cela peut intriguer mais c'est en fait très simple : ne pas avoir montré de différence statistique entre deux choses ne veut pas dire qu'il n'y a pas de différence statistique en réalité entre ces deux choses. En effet, il ne faut pas confondre l'absence de preuve d'une différence, ce qui est courant en statistiques, et la preuve de l'absence de différence, ce qui est quasiment impossible à obtenir en statistiques. Cela est dû à une propriété inhérente aux tests statistiques.

En d'autres termes, si l'on oublie cette propriété fondamentale des tests statistiques, à chaque fois que l'on ne parviendra pas à montrer une différence, on va affirmer qu'il n'y a pas de différence, ce qui est faux.

Cela peut paraître un peu compliqué, mais c'est très important – fondamental même. Nous allons donc prendre un exemple caricatural pour être sûrs d'être parfaitement clairs :

Je compare la vitesse de course de 2 athlètes, qu'on va appeler A et B, lors d'un sprint. Si, lors de mon expérience, je n'observe pas de différence entre la vitesse de A et celle de B, je ne peux donc pas prouver que A est plus rapide que B. Mais cela ne prouve pas pour autant qu'il n'y a pas eu de différence de vitesse entre A et B. Il y en a peut-être eu une, mais mon chronomètre n'est peut-être pas assez performant pour la mettre en évidence.

Cet exemple illustre aussi une autre propriété de tout ce qui est vivant : l'aspect dynamique des choses, c'est-à-dire que les choses **fluctuent**. Dans notre exemple, si A était plus rapide que B lors d'un sprint, il pourrait tout aussi bien être moins rapide lors du sprint suivant, et plus rapide pour celui d'après, etc. L'on ne détaillera pas ces phénomènes de fluctuations, mais gardons juste en tête que tout ce qui est vivant bouge. Ce que l'on observe n'est rien d'autre qu'une photo ou un petit film, réalisés à un moment donné. De la même façon, une observation scientifique est toujours un peu statique face à un phénomène étudié, qui, lui, est **dynamique**. Une observation scientifique, qui en général ne permet pas d'illustrer le caractère dynamique des choses, est donc toujours à prendre avec beaucoup de précaution.

Nous avons précédemment abordé le piratage statistique, puis de la non-compréhension d'une différence statistique mais aussi la non-compréhension de l'absence de différence statistique observée entre deux choses ou groupes que l'on compare. Nous allons maintenant nous intéresser à un autre point très



important : il s'agit de la non-compréhension de la significativité en pratique, qu'on appelle aussi **significativité clinique** en médecine. Ce problème nous place dans le cas où l'on a mis en évidence une différence significative d'un point de vue statistique, mais sans savoir encore ce que cela implique en pratique, c'est-à-dire dans la vraie vie.

Prenons un exemple : si je peux affirmer, grâce à une expérience, qu'un traitement diminue la pression artérielle, de façon quasiment certaine, ce traitement est-il pour autant utile ? Non, pas forcément ! En effet, s'il baisse la pression artérielle de quelques millimètres de mercure seulement, ce sera sans impact sur le risque cardio-vasculaire, alors même que, comme pour tout traitement, ce médicament provoque évidemment des effets secondaires (connus ou non). Concernant les effets secondaires, nous les aborderons de façon plus spécifique à la fin de cette partie consacrée à la méthode.

Pour résumer, le fait d'être significatif en statistiques n'a rien à voir avec le fait d'être significatif en pratique.

Pour être utile, une différence statistique doit concerner un effet suffisant en pratique. C'est tout le problème de ce qu'on appelle l'amplitude du résultat. L'amplitude de l'effet est indispensable pour pouvoir déterminer les bénéfices que l'on peut vraiment attendre, pour ensuite les mettre en balance avec les effets secondaires connus ou supposés. C'est cela que l'on nomme la balance bénéfice-risque.

Une autre application de ce qu'on a appelé la *significativité en pratique*, concerne la diminution ou l'augmentation du risque de présenter telle ou telle maladie.

Par exemple, selon une étude qui est sortie il y a peu au moment où nous rédigeons cette partie méthodologique, les alcooliques qui fument du cannabis diminueraient de 55% le risque de développer une cirrhose par rapport aux alcooliques qui n'en fument pas. Cela semble impressionnant... Et pourtant, en dehors de tous les autres problèmes dont on a parlé, rien que du point de vue de la significativité, c'est du vent ! Car ce qui a été calculé est la diminution d'un risque particulier, qu'on appelle le risque RELATIF. C'est-à-dire un risque divisé par un autre. Vous vous demandez peut-être pourquoi un risque "relatif" et non pas un risque "tout court" ? C'est parce que le risque relatif est toujours plus impressionnant que le risque "tout court", dont on parle dans une seconde et parce qu'il permet de comparer des études qui ne seraient pas facilement comparables par ailleurs. Pour ces raisons, hélas, ce sont les risques relatifs qui sont utilisés dans toutes les études, ou presque.

Mais, pour un individu (malade ou non), ce qui compte c'est bien son risque tout court. On appelle cela le risque ABSOLU et cette notion est très importante. Aussi sympathique que cela puisse paraître, avoir une diminution de 50% d'un risque ne nous renseigne pas en pratique. En effet, diminuer de moitié le risque d'attraper une maladie assez fréquente, comme la maladie d'Alzheimer par exemple, ce n'est pas du tout équivalent à diminuer de moitié le risque d'attraper une maladie qui est déjà extrêmement rare, comme le cancer du nerf olfactif, par exemple.

Si l'on revient à notre étude sur le cannabis et la cirrhose, malgré une diminution de 55% du risque relatif, comme la maladie est déjà rare à la base (on dit que la *prévalence* est faible), le bénéfice direct pour le foie lié à la consommation de cannabis, c'est à dire la diminution du risque absolu, est de l'ordre de ...0,5% ! Ce n'est donc pas une diminution significative en pratique, alors même que fumer (même du cannabis) entraîne des risques nets en pratique. Cette étude est donc une escroquerie de plus : alors qu'elle incite à fumer, elle nous entraîne en fait dans une balance bénéfice-risque clairement défavorable.

Prenons un deuxième exemple, plus important encore : celui de la viande rouge. Malgré de nombreux bénéfices démontrés, les autorités ont utilisé ce type de raisonnement, mais dans l'autre sens, pour montrer



la soi-disant dangerosité de la viande rouge. En effet, selon le rapport d'une autorité internationale du cancer, le CIRC, le risque de cancer du côlon augmente de 16% pour 100 g de viande rouge consommée chaque jour. Le CIRC affirme d'ailleurs que la preuve est aussi solide que pour le tabac. Vu de loin, l'on a vite peur de multiplier son risque de cancer du côlon, par 3, par 4, ou même plus, avec cette satanée viande rouge ! Alors, vérifions un peu tout cela... Nous ne nous attaquerons pas à la méthode utilisée par ces études, qui sont déjà largement sujettes à caution. Intéressons-nous ici seulement au risque absolu. Le CIRC a évidemment utilisé un risque relatif : l'étude a comparé des personnes consommant le plus de viande rouge et transformée par jour à celles qui en mangent le moins. Or, le risque absolu de cancer du côlon est d'environ 5% à la base, pour l'ensemble de la population. Et en cas de consommation de 100 g ou plus de viande rouge par jour, cela ferait passer le risque absolu de cancer du côlon de 5% ... à 5,8% ! Donc avec la viande rouge, le risque serait multiplié par 1,16... Au total, ce risque reste presque identique au risque absolu, c'est-à-dire le risque de base (5,8% versus 5%). Nous sommes donc bien loin d'avoir un risque de cancer doublé à cause de la viande rouge. Par contre, contrairement à ce que sous-entend sournoisement le CIRC, ce n'est pas du tout comparable au tabagisme : fumer augmente d'au moins 800% le risque de cancer du poumon, ce qui correspond à un risque multiplié par... 9 au minimum !

Pour résumer, retenons qu'une augmentation du risque exprimée par un risque relatif de 16% semblait importante et donc, bien qu'Homo sapiens en ait toujours mangé, contre toute attente, la viande rouge semblait finalement dangereuse. Mais on a vite fait de se tromper car le risque final, c'est-à-dire le risque absolu, n'est pas du tout de 16%. Au contraire, ce risque absolu est peu changé, passant de 5% à 5,8% (c'est-à-dire 5% augmenté de 16% de sa valeur [= $0,05 + 0,05 \times 0,16 = 0,058 = 5,8\%$]). Contrairement à d'autres facteurs de risque, comme le diabète, l'obésité, etc., le soi-disant sur-risque de cancer lié à la consommation de viande rouge n'est donc pas significatif d'un point de vue pratique. Pire, on noie l'information alors que l'hyperinsulinisme – dont nous pralons très souvent – semble augmenter le risque de ce cancer de 200% à 400% (soit un risque multiplié par 3 à 5 !). Pour la soi-disant dangerosité de la viande rouge, là encore, il s'agit d'une escroquerie.

Terminons par le problème lié à la pression faite aux universitaires pour publier. Ce problème est très simple et nous allons le survoler rapidement. Les anglo-saxons ont là aussi une expression dédiée, le fameux "*publish or perish*", c'est-à-dire publier des articles scientifiques pour ne pas périr. En un mot : **publier à tout prix**. C'est en bonne partie ce qui explique, que malgré le fait que les journaux scientifiques et que certains chercheurs soient conscients des problèmes que l'on vient d'aborder, ils persistent dans cette voie. Mais pourquoi cette pression ? Parce que leur carrière de chercheur en dépend. Et cela concerne hélas aussi nombre de médecins. C'est le palmarès du nombre d'articles publiés qui compte, ce qu'on appelle *l'épreuve de titres et travaux*. Cela compte aussi beaucoup pour les financements perçus par les laboratoires de recherche publics. Pas de publication rime avec pas de carrière et pas de financement pour le laboratoire pour réaliser de nouvelles études...



Sixième point méthodologique

Le problème de la prédictibilité et du risque

Nous l'avons vu, notre organisme est ce qu'on appelle un **système complexe** à cause des innombrables interactions entre ses composants, comme les abeilles d'une ruche. Nous ne pouvons donc pas prévoir à l'avance avec précision ce qu'il va advenir dans telle ou telle situation.

En revanche, l'on peut observer des comportements plus ou moins fréquents, et en déduire une vague règle, qui va cependant fluctuer à cause de la participation du hasard. Autrement dit, l'on va appliquer des lois de probabilités pour obtenir des statistiques.

L'un des problèmes néanmoins, est qu'il est difficile de savoir si tel organisme ou individu — ou notre ruche par exemple — va suivre telle ou telle loi de probabilité. Le second problème est qu'il y aura une part de **hasard**, car il est inhérent aux probabilités (et donc aux statistiques). De plus, nous sommes confrontés en pratique à des situations qu'on appelle **non-linéaires**, c'est-à-dire qu'une petite modification peut entraîner des effets potentiellement énormes (cela a un rapport avec "l'effet papillon" ou les théories dites du chaos).

C'est à cause de cela que la prédiction et le calcul de risque sont le plus souvent pris en défaut, et à proscrire carrément dans certains cas.

Prenons un exemple fictif pour illustrer cela. Les Etats des grandes puissances hésitent à développer un projet très coûteux qui permette de dévier la trajectoire d'un gros astéroïde menaçant potentiellement la Terre. Ce risque n'est pas nouveau, il s'est même concrétisé par le passé, vers -66 millions d'années, lorsqu'un astéroïde de plusieurs dizaines de kilomètres de diamètre a violemment impacté la Terre à l'endroit de l'actuel Chicxulub, ce qui a généré des effets dévastateurs, dont une onde choc qui a fait le tour de la terre en quelques heures... (c'est peut-être la cause de la crise qui a provoqué la fin de l'ère du Crétacé, avec l'anéantissement de probablement tous les végétaux et herbivores, et de la moitié des carnivores). Bref, le risque est jugé extrêmement faible, proche de zéro ...mais avec des conséquences qui ne sont pas faibles ; bien au contraire, elles sont potentiellement dévastatrices. Mais alors, que faire ? Décider en se basant sur la probabilité du risque, c'est-à-dire la probabilité que ce scénario catastrophe se réalise ? Ou bien doit-on décider en se basant sur l'ampleur des effets qui seraient provoqués en cas de survenue de l'évènement ? En fait, l'on peut montrer mathématiquement que ce risque n'est pas prévisible, contrairement aux effets qui en découleraient si le malheureux évènement se produisait. Nous voilà arrivés à la lisière d'une discipline passionnante, mais qui dépasse largement notre propos : les mathématiques du risque.

Cet exemple nous conduit à aborder 3 principes qui font que l'on ne peut pas faire de prédictions raisonnables dans le cadre d'un système complexe.

Le premier principe concerne le **probabilisme**. Dans les systèmes complexes, les évènements ne sont pas de nature déterministe, mais de nature probabiliste. Cela veut dire que la prédiction concerne un phénomène dans lequel le hasard intervient, ce qu'on appelle un phénomène probabiliste ou aléatoire. Nous ne sommes donc jamais sûrs de ce qu'il va se passer, comme à la roulette russe. À l'opposé, il existe des



situations qu'on appelle déterministes, comme la chute d'une pomme, qui, elle, obéit aux lois de la physique et pour laquelle l'on peut prévoir la trajectoire, la vitesse, etc.

Pour résumer, dans un système complexe, c'est-à-dire en biologie et en médecine par exemple, comme les événements sont probabilistes et non pas déterministes, nous sommes obligés d'approcher la réalité en calculant des probabilités. Néanmoins, cela n'est pas évident car notre cerveau instinctif est incapable de fonctionner spontanément de façon à appréhender les probabilités. Pire, c'est parfois (très) dangereux de calculer des probabilités. L'on comprend bien que jouer à la roulette Russe n'est pas raisonnable, même si l'on imaginait que le barillet contienne non pas 6 coups, mais mille par exemple, car, au final, quelle que soit la probabilité (dite *a priori*), il n'y aura que 2 possibilités après avoir pressé la détente : soit le joueur sera vivant, soit il sera mort.

Autrement dit, calculer une probabilité peut-être utile, mais seulement si les conséquences attendues ne sont pas trop graves. Dans le cas contraire, ce sont les conséquences et non leur probabilité de survenue, qui doivent être considérées.

Le deuxième principe concerne le problème du **modèle mathématique** utilisé. Contrairement à ce qui a été longtemps enseigné, les systèmes complexes, et en particulier les organismes vivants, ne suivent habituellement pas des lois qu'on appelle normales (ou gaussiennes), avec la fameuse courbe en cloche, où les extrêmes sont rares, ce qui d'ailleurs a tendance à nous rassurer. Au contraire, les organismes vivants suivent la plupart du temps des lois où les extrêmes sont bien moins rares qu'on ne le croit. Cela est lié notamment aux interactions dont on a parlé précédemment. Les lois en question sont habituellement issues des **lois de puissance**, souvent appelées lois de Pareto. Dans les principes qui en découlent, 80% des effets sont dus à seulement 20% des causes, voire 10% par exemple. Cela peut même être encore bien plus asymétrique, avec une répartition du type 99% des effets dus à moins de 1% des causes, par exemple. Parfois, les phénomènes dépendent d'autres lois, plus difficiles encore à appréhender, comme la loi de Mandelbrot (du nom du célèbre mathématicien français, inventeur des fractales), ou des lois exponentielles – au moins partielles, comme dans les distributions dites sigmoïdes.

Parce qu'ils sont presque tous basés sur des lois gaussiennes, car la prédiction basée sur des lois de Pareto n'est pas vraiment possible, les modèles de prédiction utilisés habituellement sont complètement faux.

Le troisième principe concerne le décalage dans le temps entre un phénomène et la survenue de l'effet qu'il induit. En gros, il s'agit d'un **effet retard** – appelé aussi **effet de second ordre** –, c'est-à-dire le fait qu'un événement survienne assez tard par rapport à ce à quoi l'on s'attendait. Nous avons vu jusque là que l'on ne pouvait pas prédire de façon fiable la survenue d'événements, mais seulement la probabilité que ces événements ont de survenir...ce qui nous fait une belle jambe si l'événement est potentiellement (très) grave !

De ce fait, comme l'on ne peut pas décentement prédire les conséquences d'une intervention humaine – par exemple, les effets secondaires d'un régime alimentaire riche en sucres et pauvre en graisses animales – il nous faut alors attendre et observer. Mais le problème est que les effets indésirables peuvent survenir très longtemps après une intervention.



Si l'on prend l'exemple de l'amiante, les cancers de la plèvre qu'elle provoque peuvent survenir plus de 30 ans après l'exposition... Ce retard entre l'exposition et les effets observables nous leurre, car durant ce temps, nombreux ont pensé que l'amiante était un matériau sûr pour la santé. C'est une sorte d'épidémie à retardement.

En supposant qu'un nouveau produit soit mis sur le marché et que son utilisation devienne vite largement répandue, mais qu'il soit dangereux à long terme (disons 20 ou 30 ans après l'exposition), imaginez donc le nombre de victimes, si l'on attend d'avoir prouvé la dangerosité de ce matériau !

Cela nous amène au septième et dernier grand point méthodologique, où l'on va justement parler d'effets indésirables.

Septième et dernier point méthodologique

Intervention, iatrogénie et Évolution

Nous voulons insister sur l'importance des processus de l'Évolution des espèces et l'intérêt des recherches historiques, ainsi que l'une de leurs applications : le *primum non nocere*.

Au fil du temps, durant plusieurs millions d'années en ce qui concerne le genre humain, l'Évolution a testé en permanence – et continue de le faire bien entendu – tous types de nouveautés et sélectionne les plus adaptées.

Le temps est le meilleur testeur et le seul maître : ce qui est le plus ancien, ce qui a pu traverser les âges, est le plus solide.

Comme nous l'avons vu avec l'amiante, toute **intervention** de l'Homme va pouvoir être jugée aux yeux de l'Évolution, si l'on se laisse le temps nécessaire bien sûr : si cette intervention était effectivement une amélioration, notre survie va augmenter ; si cette intervention avait des effets secondaires, même de survenue tardive, notre survie va finir par diminuer. Dans ce dernier cas, nous parlons en médecine d'**iatrogénie**. Même si bien entendu l'erreur médicale existe, l'iatrogénie ne la concerne pas. L'iatrogénie concerne un effet délétère, survenu simplement à cause de l'intervention-même du médecin et non à cause d'une erreur du médecin (c'est-à-dire que cette intervention a été réalisée normalement, sans erreur).

Par exemple, lors d'une intervention chirurgicale, l'on peut attrapper une infection nosocomiale, bien que tout ait été fait pour l'éviter, ou présenter, parfois des mois ou années plus tard, une occlusion digestive sur bride. Ces deux effets sont iatrogènes, car ils sont liés à l'intervention en elle-même, et ne sont pas prévisibles.

Mais dans la vie de tous les jours, nous ne pouvons pas nous permettre d'attendre que les effets indésirables n'apparaissent. Nous devons, autant que possible, prévenir l'iatrogénie. Et, toujours en médecine, il y a un principe qui remonte au moins à Hippocrate: c'est le *primum non nocere*, que l'on peut traduire par "d'abord



ne pas nuire” ou “au moins, ne pas faire de mal”. C’est ce qu’on appelle un principe abstentionniste, c’est-à-dire qu’il vise à ne pas intervenir s’il existe un risque de faire du mal ou de nuire.

Depuis les débuts de l’être humain, nous sommes le fruit de plusieurs millions d’années d’évolution, pendant lesquelles la Nature nous a façonné pour être le mieux adapté à notre environnement. Si l’on considère l’Évolution depuis les débuts de la vie sur Terre, cela remonte carrément à plusieurs milliards d’années. Dès lors, tout changement brutal de notre environnement, ou de nous-même, annihile le travail de millions d’années d’évolution. C’est à ce titre que nous devons être particulièrement vigilants, quand nous introduisons des nouveautés dans nos modes de vie. Par définition, nous n’avons pas été conçus pour ces nouveautés, et les chances qu’elles soient délétères sont importantes. L’on prendra par exemple les changement majeurs apportés à notre alimentation d’*Homo sapiens* “moderne”.

Ce *primum non nocere* est un principe de sagesse très ancien, qui a pour conséquence qu’il est plus raisonnable de diminuer les interventions plutôt que de les multiplier.

Autrement dit, concernant les nouveautés et les interventions, mieux vaut faire par défaut que par excès.

Attention, cela ne veut pas dire pour autant qu’il ne faut jamais intervenir ! Cela veut simplement dire qu’il faut que l’intervention soit justifiée par son innocuité (mais en pratique, on ne peut probablement jamais en être certain), ou bien par le danger qui serait lié à une non-intervention, comme nous l’avons vu avec l’épidémiologie dans le cadre d’un péril imminent.

Prenons deux exemples pour illustrer ces deux cas de figure : si j’ai une appendicite, je vais alors me faire opérer en urgence pour traiter cette infection car, comme spontanément elle dégénère vite, l’opération va largement augmenter mes chances de survie. En revanche, si je décide de me faire opérer pour un oui et pour un non, j’aurais l’effet inverse, à savoir des risques nets de complications chirurgicales, sans bénéfices majeurs. Mes chances de survie diminueront donc dans ce cas.

Dans l’exemple de l’instauration massive de sodas dans les pays occidentaux à partir des années 1950, cette intervention humaine ne répondait à aucune menace vitale. Par contre, l’on savait pertinemment que l’ingestion massive de sucre par les *Homo sapiens* que nous sommes n’a jamais existé durant des millions d’années. Cette ingestion massive de sucres avait donc toutes les chances d’être toxique... ce qui fut le cas par la suite, avec un effet retard (effet de second ordre). Malgré les intérêts économiques de l’époque, on aurait dû appliquer le *primum non nocere*.

Le temps est au final la seule vérification de la validité et de la solidité d’une découverte ou d’une intervention humaine.



De ce fait, en cas d'insuffisance de connaissances dans un domaine précis, à cause de la médiocrité des études sur le sujet par exemple, il peut alors être utile de faire des recherches dans notre histoire lointaine, notamment au sein de l'anthropologie évolutionniste (paléo-anthropologie, paléo-génétique et biologie de l'Évolution), pour tenter d'identifier ce qui a été sélectionné par l'Évolution. C'est précisément ce que nous avons fait à chaque fois que nous nous sommes retrouvés dans cette situation.

* * *

En conclusion, voici les principaux points pratiques que nous venons d'aborder :

En biologie et en médecine, nous sommes obligés de partir des données, c'est-à-dire des résultats que l'on observe en ayant fait une expérience, pour ensuite tenter de remonter aux causes et aux mécanismes, que l'on souhaite généraliser. Cela s'appelle l'**induction** et, même si l'expérience était parfaite, le risque de se tromper est important.

Aux limites de l'induction s'ajoutent des perturbateurs qui viennent fausser l'expérience : le **hasard** qui intervient dans notre échantillon, ainsi que les **biais**. Biais et hasard majorent encore le risque de se tromper.

Néanmoins, contrairement au phénomène d'induction et ses erreurs contre lesquelles nous n'avons pas d'outil magique, l'on peut contrer en partie les biais et le hasard en soumettant toutes les expériences des études scientifiques à des **outils mathématiques élaborés** et à des **protocoles d'expérience** particulièrement **contrôlés et rigoureux**.

L'**Évolution** teste en permanence tous types de nouveautés et sélectionne les plus adaptées.

Toute **intervention** de l'Homme va être soumise à l'**épreuve du temps** : si elle était effectivement une amélioration, la survie va augmenter ; si elle avait des effets secondaires, même de survenue tardive, la survie va finir par diminuer.

La **prédiction n'est en général d'aucune aide** car les systèmes biologiques sont des systèmes **complexes** et le risque d'erreur est bien plus important qu'on ne le croie.

Une première alternative pour se prémunir contre un potentiel effet catastrophique est non pas de considérer la probabilité de survenue de l'événement indésirable, mais sa **gravité potentielle**.

Une seconde alternative est la prudence car l'Évolution ayant montré sa solidité à l'épreuve du temps, tout changement réalisé par **une intervention humaine a plus de chance de nuire que de bénéficier**. Cela est connu depuis l'antiquité, notamment en médecine où cela est d'ailleurs à l'origine du principe abstentionniste : **primum non nocere**.



SEQUIOIA SANTE

NOTRE MÉTHODE

Une intervention doit être, soit justifiée par son **innocuité** (mais c'est difficile d'en être certain en pratique), soit par le **danger** qui serait lié à une non-intervention, comme dans le cas de l'appendicite.

En cas d'insuffisance des connaissances dans un domaine précis, à cause par exemple de la médiocrité des études sur le sujet, il peut alors être utile de faire des recherches historiques, notamment au sein de l'anthropologie évolutionniste (paléo-anthropologie, paléo-génétique, biologie de l'Évolution, etc.).

* * *

Voilà, cette partie technique se termine. Nous vous adressons nos sincères félicitations si vous êtes arrivés jusque là.

Bonne transformation et à bientôt !

Boris & Victor



Quelques références bibliographiques :

Mathématiques, probabilités et statistiques

LIVRES :

- Altman D. Practical Statistics for Medical Research. Chapman and Hall/CRC; 1999. ISBN : 978-0412276309
- Bland M., Peacock J. Statistical Questions in Evidence-based Medicine. OUP Oxford; 2000. ISBN : 978-0192629920
- Bouyer J., Hémon D., Cordier S., Derriennic F., Stücker I, Stengel B., Clavel J. Epidémiologie : Principes et méthodes quantitatives. Tec & Doc Lavoisier; 2009. ISBN : 978-2743011673
- Dodge Y. Statistique – Dictionnaire Encyclopédique. Springer Verlag France; 2007. ISBN : 978-2287720932
- Donovan T., Mickey R. Bayesian Statistics for Beginners: a step-by-step approach. OUP Oxford; 2019. ISBN : 978-0198841296
- Franklin J. The Science of Conjecture: Evidence and Probability Before Pascal. Johns Hopkins University Press; 2001. ISBN : 978-0801865695
- Haynes B., Sackett D., Guyatt H., Tugwell P. Clinical Epidemiology: How To do Clinical Practice Research. Lippincott Williams and Wilkins – 3rd ed.; 2005. ISBN : 978-0781745246
- Kruschke J. Doing Bayesian Data Analysis: A Tutorial with R, JAGS, and Stan – 2nd Ed.. Academic Press; 2014. ISBN : 978-0124058880
- Lambert B. A Student's Guide to Bayesian Statistics. SAGE Publications Ltd; 2018. ISBN : 978-1473916357
- Peacock J., Peacock P. Oxford Handbook of Medical Statistics. OUP Oxford; 2010. ISBN : 978-0199551286
- Sackett D., Richardson S., Rosenberg W., Haynes B. Evidence-based Medicine. Churchill Livingstone; 1996. ISBN : 978-0443056864
- Straus S., Richardson S., Glasziou P., Haynes R. Médecine fondée sur les faits : Evidence-Based Medicine. Elsevier Masson – 3e édition; 2007. ISBN : 978-2842997731
- Taboga M. Lectures on Probability Theory and Mathematical Statistics – 3rd Ed. CreateSpace Independent Publishing Platform; 2017. ISBN : 978-1981369195
- Taleb N. Statistical Consequences of Fat Tails: Real World Preasymptotics, Epistemology, and Applications. STEM Academic Press; 2020. ISBN : 978-1544508054
- Wonnacott T., Wonnacott R. Statistique : Economie – Gestion – Sciences – Médecine (avec exercices d'application). Economica; 1999. ISBN 978-2717820720

ARTICLES :

- Bruns S., Ioannidis J. p-Curve and p-Hacking in Observational Research. PLoS ONE. 2016; 11(2): e0149144. doi:10.1371/journal.pone.0149144
- Cristea I., Ioannidis J. P values in display items are ubiquitous and almost invariably significant: A survey of top science journals. PLoS ONE. 2018; 13(5): e0197440. doi:10.1371/journal.pone.0197440
- Van Ravenzwaaij D., Ioannidis J. A simulation study of the strength of evidence in the recommendation of medications based on two trials with statistically significant results. PLoS ONE. 2017; 12(3): e0173184. doi:10.1371/journal.pone.0173184

SITES :

https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_probability_distributions consulté le 12 mai 2020



SEQUIOIA SANTE

NOTRE MÉTHODE

https://en.wikipedia.org/wiki/Power_law consulté le 12 mai 2020

https://en.wikipedia.org/wiki/Zipf%E2%80%93Mandelbrot_law consulté le 12 mai 2020

Méthodologie critique et épistémologie :

LIVRES :

Cucherat M. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale. Flammarion Médecine; 2004. ISBN 978-2257111760

Jureidini J., McHenry L. The Illusion of Evidence-Based Medicine: Exposing the crisis of credibility in clinical research. Wakefield Press; 2020. ISBN : 978-1743057247

Kahneman D. Thinking fast and slow. Penguin Group; 2013. ISBN 978-0606275644

Kendrick M. Doctoring Data: How to Sort Out Medical Advice from Medical Nonsense. Columbus Publishing Ltd; 2015. ISBN 978-1907797460

Mirowski P. Science—Mart – Privatizing American Science. Harvard University Press; 2011. ISBN 978-0674046467

Popper K. The Logic of Scientific Discovery 1934 (as Logik der Forschung, English translation 1959), ISBN 0-415-27844-9

Popper K. Conjectures and Refutations: The Growth of Scientific Knowledge, 1963, ISBN 0-415-04318-2

Popper K. Objective Knowledge: An Evolutionary Approach. OUP Oxford – Revised edition; 1972. ISBN 978-0198750246

Sokal A., Bricmont J. Impostures intellectuelles. Odile Jacob; 1997. ISBN 978-2738105035

Taleb N. Incerto Collection (Deluxe Edition): Fooled by Randomness, The Black Swan, The Bed of Procrustes, Antifragile, Skin in the Game. Random House; 2019. ISBN 978-1984819819

ARTICLES :

Ioannidis J. Why Most Published Research Findings Are False. PLoS Med. 2005; 2(8): e124. doi: 10.1371/journal.pmed.0020124

Ioannidis J. How to Make More Published Research True. PLoS Med. 2014; 11(10): e1001747. doi:10.1371/journal.pmed.1001747

Ioannidis J., Belbasis L., Evangelou E. Fifty-Year Fate and Impact of General Medical Journals. PLoS ONE. 2010; 5(9): e12531. doi:10.1371/journal.pone.0012531

Ioannidis J. Why Most Clinical Research Is Not Useful. PLoS Med. 2016; 13(6): e1002049. doi:10.1371/journal.pmed.1002049

Lundh A., Lexchin J., Mintzes B., Schroll J., Bero L. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017, Issue 2. Art. No.: MR000033. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.

Papanikolaou G., Baltogianni M., Contopoulos-Ioannidis D., et al. Reporting of conflicts of interest in guidelines of preventive and therapeutic interventions. BMC Medical Research Methodology. 2001; 1:3. doi:10.1186/1471-2288-1-3.

SITES :

https://en.wikipedia.org/wiki/Replication_crisis consulté le 12 mai 2020

https://en.wikipedia.org/wiki/Conflict_of_interest_in_the_healthcare_industry consulté le 12 mai 2020