La Méthode

Cardioimmunologie

La Méthode

Comprendre les preuves et construire le savoir en cardioimmunologie

Livre 2

Brahim Abdelouaeb

Auteur et Éditeur scientifique

Mentions éditoriales et légales

L'ouvrage

Cardioimmunologie
Livre 2. *La Méthode. Comprendre les preuves et construire le savoir en cardioimmunologie*

Auteur et Éditeur scientifique : **Dr Brahim Abdelouaeb**, identifiant ORCID : **0009-0002-7690-9993**

Éditeur : Brahim Abdelouaeb.
Première édition, 2026. Édition numérique.

Le Livre 1 de la collection est le traité *Cardioimmunologie. Maladies auto-immunes, auto-inflammatoires et rares à retentissement cardiovasculaire.*

Dépôt et identifiant pérenne

Cet ouvrage est déposé en archive ouverte sur HAL.

Identifiant HAL : attribué au dépôt de cette édition.

Droits et licence

© 2026 Brahim Abdelouaeb. Certains droits réservés.

Le dépôt est placé sous licence **Creative Commons Attribution, Pas d'Utilisation Commerciale, Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)**. Cette licence autorise la reproduction et la diffusion de l'ouvrage intégral, à condition d'en créditer l'auteur et d'indiquer la licence. Elle interdit l'usage commercial et la diffusion de toute version modifiée, adaptée ou dérivée.

Texte complet de la licence :
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode

Statut du texte

Cet ouvrage est un livre de méthode. Il n'est ni une recommandation de société savante, ni un référentiel opposable. Les essais et les recommandations qu'il commente sont repris de leurs sources, citées ; **les recommandations en vigueur des sociétés savantes restent seules souveraines pour la décision thérapeutique.**

Les exemples présentés comme fictifs le sont entièrement : leurs nombres servent à l'exercice du raisonnement et ne décrivent aucune étude.

Liens d'intérêt

L'auteur déclare des liens d'intérêt avec **GSK**, **AstraZeneca**, **Lilly** et **Menarini**, limités à des invitations à des repas de présentation de produits. Aucune de ces entreprises n'a participé à la conception, à la rédaction, à la relecture ni à la validation de cet ouvrage, ni n'a eu accès au manuscrit avant sa publication.

Financement

Cet ouvrage n'a bénéficié d'aucun financement externe.

Citation

Abdelouaeb B. *Cardioimmunologie. Livre 2. La Méthode. Comprendre les preuves et construire le savoir en cardioimmunologie.* 2026.

CHARTE D'INTÉGRITÉ

Ce livre a été conçu, dirigé et validé par un médecin, qui en assume seul le contenu, les choix et les erreurs.

Des outils d'intelligence artificielle générative (Codex et ChatGPT, d'OpenAI ; Claude, d'Anthropic ; Kimi K3, de Moonshot AI) ont été employés sous son contrôle pour l'exploration des idées et l'étude des articles, la rédaction, la reformulation, la mise en forme et la vérification des références et des calculs. Ils ne sont pas auteurs de l'ouvrage. L'auteur a relu et validé le texte avant sa publication.

Les références ont été contrôlées dans PubMed, et les affirmations les plus engageantes vérifiées dans les articles accessibles ; les précisions qui n'ont pas pu l'être ont été retirées. Les chiffres sont rapportés avec le dessin de l'étude qui les produit ; les données obtenues chez l'animal ou en culture nomment leur modèle. Les désaccords entre sources sont exposés, non tranchés d'autorité.

Ce livre ne contient aucune donnée personnelle de patient ; les exemples présentés comme fictifs le sont entièrement.

Les recommandations en vigueur demeurent souveraines pour la thérapeutique : ce livre organise le raisonnement clinique, il ne s'y substitue pas. Les erreurs signalées après publication seront recensées et corrigées dans les éditions suivantes.

Introduction générale xi

I Construire une connaissance du vivant

1 Connaître en médecine 5

2 Définir la santé et la maladie 19

3 Expliquer et établir une cause 33

4 Lire les sources et constituer les preuves 49

II Comprendre les mécanismes et éprouver les modèles

5 L'inflammation entre protection et maladie 73

6 Le cœur comme milieu immunitaire 93

7 L'athérosclérose et la convergence des preuves 115

8 La réparation et les limites des modèles expérimentaux 133

III Éprouver les hypothèses par les traitements

9 L'inflammation coronaire à l'épreuve des essais 159

10 Les péricardites et les myocardites comme terrains d'expérimentation clinique 177

11 Les maladies systémiques et la question de la transposition au cœur 193

12 L'insuffisance cardiaque et les enseignements des essais négatifs 209

13 Les cardiopathies infiltratives et la spécificité des traitements 227

IV Relier les systèmes et interpréter les mesures

14 Le cœur dans ses relations avec le microbiote et l'infection 247

15 Les traitements immunitaires comme révélateurs de la maladie 263

16 La médecine de précision entre mesure et interprétation 277

17 La transplantation et la connaissance du rejet 295

V Former et transmettre le jugement médical

18 Ce que les nombres autorisent à conclure 315

19 De la population étudiée à la personne soignée 327

20 L'objectivité comme travail collectif 341

21 La responsabilité de connaître et de transmettre 355

Conclusion générale 367

Index des cent textes commentés 369

Introduction générale

I. Comprendre ce qui autorise à conclure

I.1 Une interrogation derrière la clarté de l'exposition

savoir comment l'on sait

Un traité médical présente un savoir organisé. Il rapproche des maladies, explique leurs mécanismes et expose les raisons d'une conduite diagnostique ou thérapeutique. On peut y entrer par une question pratique et y chercher une réponse. Mais une autre interrogation demeure, parfois cachée derrière la clarté de l'exposition : comment est-on parvenu à savoir ce qu'il écrit ? Cette interrogation concerne les expériences qui ont rendu une hypothèse crédible, les observations qui en ont déplacé les limites, les essais qui ont éprouvé une intervention et les discussions qui ont transformé des résultats en connaissances partageables. Elle concerne aussi les conclusions auxquelles on a renoncé, celles que l'on retient provisoirement et celles pour lesquelles les sources ne permettent pas encore de choisir.

I.2 Des passages entre échelles et entre questions

la cardioimmunologie, plusieurs échelles

La cardioimmunologie offre un terrain particulièrement riche pour cet examen. Elle oblige à suivre des raisonnements qui traversent plusieurs échelles : une voie de signalisation, une cellule, un tissu, une circulation, un organisme, une population. Un résultat obtenu à l'une de ces échelles ouvre parfois une question à une autre. Il ne fournit pas, à lui seul, la réponse. Ces passages méritent une attention particulière, car c'est là que se rencontrent la fécondité de la recherche et la fragilité de certaines interprétations. Comprendre une publication suppose de retrouver la question qu'elle avait les moyens de poser. Une expérience peut éclairer un mécanisme sans apprécier l'utilité d'un traitement. Une étude peut montrer qu'un marqueur prédit un événement sans établir que modifier ce marqueur préviendrait cet événement. Un essai peut mettre à l'épreuve une intervention dans une population délimitée sans épuiser la question biologique qui l'a motivé. Ces distinctions déterminent ce que l'on peut écrire et ce qu'il faut laisser ouvert.

la question qu'une étude peut poser

II. Quatre lectures pour comprendre une étude et sa portée

II.1 La construction de la preuve et le sens du résultat

lecture critique, construction de la preuve

La lecture critique examine la construction de la preuve. Elle demande comment les participants ou les modèles ont été choisis, comment les comparaisons ont été organisées, comment les mesures ont été obtenues et comment les résultats ont été analysés. Elle s'intéresse aux biais, mais aussi à la précision, à la pertinence de la question et à l'accord entre ce qui était annoncé et ce qui est finalement conclu. La lecture immunologique cherche le sens du résultat. Elle replace une observation dans les relations entre cellules, médiateurs et tissus. Elle demande quelles explications demeurent possibles et quelle expérience aiderait à les distinguer. Elle résiste à la tentation de convertir une description

lecture immunologique, le sens du résultat

en mécanisme simplement parce que les éléments décrits portent des noms familiers.

II.2 La portée pour le cœur et pour la personne

LECTURE CARDIOLOGIQUE, LA PORTÉE

La lecture cardiologique examine la portée de ce résultat. Elle demande ce qu'il change dans la compréhension du cœur et des maladies cardiovasculaires, puis ce qu'il apporte au diagnostic, au pronostic ou au traitement. Une connaissance peut être importante sans fournir immédiatement une décision clinique. Reconnaître cette importance et cette distance est une manière de prendre la recherche au sérieux.

LECTURE CLINIQUE INTÉGRATIVE, LA PERSONNE

La lecture clinique intégrative replace cet apport dans la situation globale d'une personne. Elle adopte le regard de la médecine générale : coexistence de maladies, priorités exprimées, vie quotidienne, prévention et continuité du parcours de soins. Selon l'article, elle interroge le retentissement fonctionnel, la charge des traitements, la coordination ou l'accès à l'information. Elle ne suppose pas que l'étude a mesuré toutes ces dimensions ; elle distingue ce qu'elle éclaire des questions supplémentaires à examiner.

II.3 Des lectures qui se corrigent mutuellement

QUATRE LECTURES QUI SE CORRIGENT

Ces quatre lectures se corrigent mutuellement. Une interprétation biologique doit répondre aux limites de la preuve ; une application clinique doit conserver la question réellement étudiée. L'intégration consiste à articuler ces connaissances avec les objectifs et les contraintes de la personne, en justifiant les passages entre eux. Elle ne confère pas une efficacité à une intervention qui n'a pas été évaluée. La quatrième lecture propose ainsi une analyse originale de la portée globale de chaque texte, sans se présenter comme un résultat supplémentaire de ses auteurs.

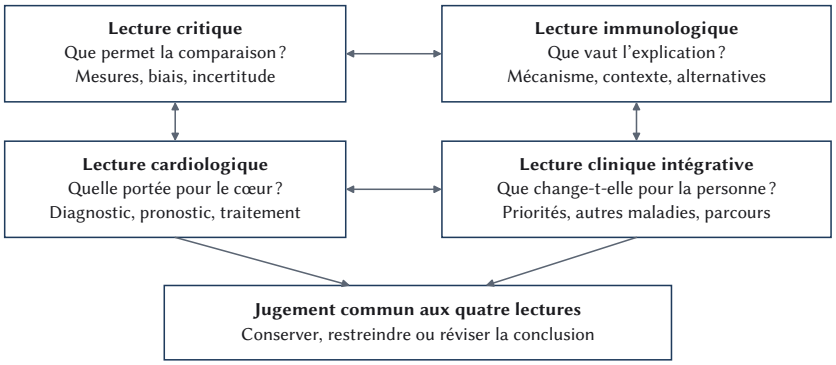


Figure 0.1. Une proposition, quatre lectures Schéma conceptuel original. Les quatre lectures se corrigent mutuellement ; cette organisation du raisonnement ne représente ni une causalité biologique ni la démonstration d'un bénéfice clinique.

III. Pourquoi la philosophie appartient à cette lecture

III.1 Des concepts déjà présents dans la lecture médicale

QUAND COMMENCE LA PHILOSOPHIE

La philosophie commence lorsque l'on examine les concepts et les engagements qui organisent les raisonnements. Que désigne-t-on par une cause ? Quelle différence fait-on entre expliquer une maladie et prévoir son évolution ? Quel type de confiance accorde-t-on à un résultat reproductible ? Que devient un jugement scientifique lorsqu'il doit soutenir une action dont les

conséquences touchent une personne ? Ces questions ne s'ajoutent pas de l'extérieur à la lecture médicale. Elles sont déjà présentes lorsqu'un auteur choisit un critère de jugement, qualifie une relation de causale ou présente une différence comme cliniquement pertinente. Les laisser implicites ne les supprime pas ; cela rend seulement leur discussion plus difficile. Les traiter demande de formuler des arguments et d'examiner leurs objections. Une conception du savoir devra montrer ce qu'elle permet de comprendre et reconnaître ce qu'elle explique moins bien. Une distinction philosophique devra aider à lire une difficulté précise. Les textes philosophiques seront ainsi des interlocuteurs, avec leurs contextes, leurs propositions et leurs tensions propres.

DES TEXTES COMME INTERLOCUTEURS

III.2 Le doute de Claude Bernard et ses objets précis

LE DOUTE EXPÉRIMENTAL DE BERNARD

Le doute expérimental de Claude Bernard constitue un premier interlocuteur. Dans l'*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, l'investigateur doit garder ses idées ouvertes à l'épreuve des observations. Mais Bernard maintient aussi un engagement envers le déterminisme des phénomènes. Lire sa pensée exige de tenir ensemble cette disponibilité critique et cet horizon explicatif, plutôt que de retenir seulement une invitation générale au doute[1]. Le doute doit porter sur un objet précis : une mesure, une comparaison, une explication, une généralisation ou une décision. Ces interrogations ont des objets différents et appellent des réponses différentes. Une méthode utile apprend à les distinguer pour rendre les désaccords discutables.

IV. Cent textes et leurs interlocuteurs

CENT TEXTES, NI PALMARÈS NI ÉCHANTILLON

Cent textes scientifiques sont commentés pour les questions qu'ils permettent de travailler, dont une analyse méthodologique des recommandations de la Société européenne de cardiologie (ESC) de 2025. Ils ne représentent ni un palmarès de prestige ni un échantillon statistique de toute la littérature. Leur sélection répond à un projet : rendre intelligibles les étapes et les difficultés de la construction du savoir en cardioimmunologie. Un texte peut être retenu parce qu'il ouvre un domaine, introduit une manière de mesurer, précise une relation causale, délimite un bénéfice ou met en défaut une attente. Un travail discuté peut être particulièrement instructif si ses limites sont établies et sa place expliquée. La sélection devra donc donner accès aux objections qui ont compté autant qu'aux résultats qui ont convaincu. Chaque texte reçoit un emplacement principal. Il peut revenir dans un autre chapitre lorsque la question change, mais son analyse n'est pas répétée. Des travaux complémentaires permettent de l'éclairer, de le contredire ou de l'actualiser. Les cent textes organisent le parcours ; ils ne ferment pas la bibliographie. Plusieurs de ces textes figurent parmi les sources du Traité de cardioimmunologie. Leur commentaire examine les raisonnements qui relient leurs résultats à une synthèse médicale ; il peut se lire indépendamment du Traité. Cette parenté documentaire n'équivaut pas à vérifier toutes les propositions du Traité.

LA PARENTÉ AVEC LE TRAITÉ

V. La place du lecteur

SUIVRE AVANT DE MAÎTRISER

Le raisonnement doit pouvoir être suivi avant que tous ses instruments soient maîtrisés. Les notions techniques seront introduites au moment où elles deviennent nécessaires. Un calcul sera accompagné de sa question, de

ÉTABLI, PLAUSIBLE, NON CONCLU

ses données et de ses hypothèses. Une figure devra rendre une relation plus compréhensible ; sa simplicité ne devra pas cacher une incertitude importante. Chaque commentaire conduira à distinguer ce qui est établi, ce qui demeure plausible, ce qui ne peut être conclu et ce qui pourrait modifier le jugement. Cette distinction ne prétend pas distribuer les connaissances dans des cases immuables. Elle explicite l'état d'une discussion pour permettre d'y revenir avec de nouveaux éléments. Les exercices proposeront de formuler une conclusion, d'identifier une comparaison ou de discuter une objection. Leurs corrections exposeront les raisons du jugement. Lorsque plusieurs réponses sont défendables, il faudra comprendre sur quels engagements elles reposent et quelle information permettrait de les départager. Le parcours va des conditions de la connaissance aux mécanismes, des mécanismes aux traitements, puis des instruments de mesure au jugement médical. Sa cohérence tient à une même exigence : conserver, aussi longtemps que possible, les liens entre la question posée, la preuve obtenue et la conclusion transmise.

VI. Choisir son parcours et éprouver sa compréhension

UN PARCOURS ABRÉGÉ

Pour une première lecture, les chapitres 1, 3 et 4 donnent les repères du raisonnement et de l'examen des sources. Les chapitres 5 et 6 introduisent les problèmes inflammatoires et cellulaires ; le chapitre 9 permet ensuite de suivre leur mise à l'épreuve clinique. Les chapitres 18 et 19 reviennent sur l'interprétation des nombres et sur le passage de la population à la personne. Ce parcours abrégé prépare la lecture complète ; il ne remplace pas les développements consacrés aux autres maladies. Une personne déjà familière de ces domaines peut entrer par une controverse clinique des parties III ou IV. Elle gagnera à écrire sa propre conclusion avant de lire le commentaire, puis à revenir aux chapitres 2, 3 ou 20 lorsque le désaccord porte sur la définition de la maladie, la causalité ou les conditions de l'objectivité.

TRAVAILLER UN TEXTE EN SÉMINAIRE

Pour travailler un texte en séminaire, on peut confier d'abord la reconstruction de la question à un lecteur et l'objection la plus importante à un autre. Chacun doit désigner le passage ou le résultat qui appuie sa position. La discussion s'achève par une conclusion commune, ou par l'identification exacte du désaccord qui subsiste. L'exercice est réussi si les participants savent expliquer quelle information ferait changer leur jugement. Réciter une liste de biais possibles ne suffit pas à cette épreuve.

Références de l'introduction

1. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. 1865. Première partie, chapitre II, notamment les sections sur le doute et les idées fixes, et § VIII, « De la preuve et de la contre-épreuve ».

PARTIE I

Construire une connaissance du vivant

Une conclusion médicale engage plus que l'exactitude de ses références. Une phrase peut citer correctement ses sources et dépasser pourtant ce qu'elles établissent. Le mot « normal » peut désigner une fréquence, une fonction préservée ou un état satisfaisant pour la personne. Le mot « cause » ajoute à la succession observée une comparaison qu'il faut nommer. Une bibliographie, enfin, ne devient un ensemble de preuves que rapportée à une question précise. Ces difficultés ont une même forme. Chaque fois, il s'agit de rapporter une affirmation à ce qui la soutient : la proposition à ses raisons, la définition à la tâche qu'elle sert, l'explication à la comparaison qui pourrait la démentir, la source à sa version et à son contenu. Tenir ces liens visibles ne rend pas le jugement plus timide. Cela permet de dire ce qui est établi, ce qui reste plausible et ce qu'une observation nouvelle pourrait changer.

I Construire une connaissance du vivant

1 Connaître en médecine 5

1.1 Ce qu'une proposition affirme et ce qui la soutient 6

1.1.1 La proposition avant la preuve 6

1.1.2 La source et la raison de croire 6

1.1.3 L'observation et ses conditions 7

1.2 Le crédit d'une explication et la mesure du doute 8

1.2.1 La portée d'une explication 8

1.2.2 Le doute qui précise et le doute qui dissout 8

1.3 Conclure, décider et mettre sa conviction à l'épreuve 9

1.3.1 Savoir et décider 9

1.3.2 Un exemple pour éprouver le raisonnement 9

1.3.3 Peirce : être convaincu et avoir raison 10

1.4 Les textes à l'épreuve 11

1.4.1 Medzhitov : une hypothèse féconde ne devient pas une explication acquise 11

1.4.2 Frantz et la comparaison des cardiomyopathies 12

1.4.3 Roy et les fonctions que le classement ne contient pas 14

1.5 Exercices corrigés 16

1.5.1 Exercice sur une médiation affirmée par un résumé 16

Synthèse 16

Questions ouvertes 16

2 Définir la santé et la maladie 19

2.1 Le normal entre fréquence, fonction et valeur 20

2.1.1 Une définition travaille déjà dans le dossier 20

2.1.2 Le fréquent, le fonctionnel et le souhaitable 20

2.2 La capacité, le vécu et le mécanisme 22

2.2.1 Une capacité doit être située 22

2.2.2 Le vécu ne remplace pas le mécanisme 23

2.3 Les seuils, les noms et les modèles 23

2.3.1 La frontière qu'un seuil dessine 23

2.3.2 Définir, nommer et reconnaître 24

2.3.3 Les possibilités et les limites des modèles 24

2.4 Les textes à l'épreuve 25

2.4.1 Jennette et les usages du nom de maladie 25

2.4.2 Ruberg et les frontières du domaine 27

2.4.3 Tschöpe et les trajectoires de la maladie 28

2.5 Définir pour soigner sans enfermer 30

2.6 Exercices corrigés 30

2.6.1 Exercice sur trois conclusions à distinguer 30

Synthèse 31

Questions ouvertes 31

3 Expliquer et établir une cause 33

3.1 Ce que la causalité ajoute à la succession observée 34
3.1.1 Ce que le mot cause engage 34
3.1.2 Hume et les limites de la succession observée 34
3.2 Définir l'effet et organiser la possibilité d'un démenti 35
3.2.1 Définir la comparaison causale 35
3.2.2 Nécessité et suffisance dans un domaine défini 35
3.2.3 Bernard et la contre-épreuve 36
3.3 Ce que l'ajustement corrige et ce qu'il peut fausser 36
3.3.1 Confusion, médiation et sélection 36
3.3.2 Un calcul qui retourne la première impression 37
3.3.3 Ajuster selon la question posée 38
3.4 Mécanisme, génétique et convergence des preuves 38
3.4.1 Expliquer un effet et évaluer une intervention 38
3.4.2 Ce que la génétique permet de demander 39
3.4.3 Construire une convergence de preuves 39
3.5 Les textes à l'épreuve 40
3.5.1 Xiao et la pathogénicité expérimentale des anticorps anti-MPO 40
3.5.2 Jaiswal et la rencontre de deux types de preuves 42
3.5.3 Swerdlow et la génétique comme argument de cible 44
3.6 Ce qu'une explication doit laisser ouvert 46
3.7 Exercices corrigés 46
3.7.1 Exercice sur la transposition thérapeutique 46
3.7.2 Exercice sur le choix des ajustements 47
Synthèse 47
Questions ouvertes 47

4 Lire les sources et constituer les preuves 49

4.1 Chercher, identifier et lire les pièces nécessaires 50
4.1.1 Définir ce que l'on cherche 50
4.1.2 Identifier un document et sa version 51
4.1.3 Lire ce qui est disponible sans inventer ce qui manque 51
4.1.4 Relier la question aux documents nécessaires 52
4.2 Évaluer et comparer sans confondre les objets 52
4.2.1 Distinguer les objets de l'évaluation 52
4.2.2 Comparer des résultats sans effacer leurs questions 53
4.3 Rendre le commentaire et le corpus discutables 56
4.3.1 Le commentaire comme engagement vérifiable 56
4.3.2 Un corpus ouvert qui rend ses choix discutables 56
4.4 Les textes à l'épreuve 57
4.4.1 Fiolet et ce qu'une méta-analyse ajoute aux essais 57
4.4.2 Messroghli et les conditions de la mesure 59
4.4.3 ESC et le passage des preuves aux recommandations 61
4.5 Exercices corrigés 63
4.5.1 Exercice sur les résultats que le suivi ne montre pas 63
4.5.2 Exercice sur le remplacement d'une source 64
4.5.3 Exercice sur une revue fondée sur les articles les plus cités 64
Synthèse 65
Questions ouvertes 65

1

Connaître en médecine

Sommaire du chapitre

1.1 Ce qu'une proposition affirme et ce qui la soutient 6
1.2 Le crédit d'une explication et la mesure du doute 8
1.3 Conclure, décider et mettre sa conviction à l'épreuve 9
1.4 Les textes à l'épreuve 11
1.5 Exercices corrigés 16
Synthèse 16
Questions ouvertes 16

LE VERBE ENGAGE LES FAITS

Une phrase médicale peut être claire, documentée et pourtant aller au-delà de ce que ses sources établissent. La difficulté ne vient pas toujours d'un chiffre faux. Elle peut tenir au verbe choisi, au sujet auquel on applique le résultat ou à une condition disparue pendant la transmission. « Est associé à », « contribue à », « provoque » et « permet de prévenir » n'expriment pas le même engagement envers les faits. Apprendre à connaître en médecine commence par cette attention. Avant de demander si une affirmation est vraie, il faut comprendre ce qu'elle affirme exactement. Il faut aussi déterminer quel type d'observation pourrait la soutenir et ce qui compterait contre elle. Une proposition qui change de sens chaque fois qu'un résultat la dérange devient difficile à éprouver, même si elle reste facile à défendre.

1.1 Ce qu'une proposition affirme et ce qui la soutient

1.1.1 La proposition avant la preuve

UNE PROPOSITION À PRÉCISER

Considérons une proposition volontairement générale : une voie inflammatoire participe à une maladie cardiaque. Pour la discuter, il faut préciser ce que signifie participer. La voie est-elle davantage active chez les personnes malades ? Précède-t-elle la lésion ? Sa perturbation modifie-t-elle une caractéristique de la maladie ? Son inhibition améliore-t-elle un résultat important pour les patients ? Ces questions forment un programme de recherche possible. Aucune ne se confond avec toutes les autres. Le fait qu'une voie soit mesurable chez les malades peut justifier son étude sans démontrer qu'elle explique leur maladie. Le fait qu'une intervention modifie cette voie peut renforcer une hypothèse sans établir que tous les effets de l'intervention passent par elle. La précision de la proposition protège la recherche contre deux exigences excessives. La première demande à une étude mécanistique de fournir immédiatement une preuve thérapeutique. La seconde considère qu'une explication biologique suffit à établir cette preuve. Dans les deux cas, on juge le travail selon une question qu'il n'a pas nécessairement posée. Une discipline simple en découle : écrire la conclusion dans une phrase dont chaque terme peut être rapporté à un élément du travail. La population, l'intervention, le comparateur, le résultat et le temps doivent y garder leur place lorsque leur omission changerait le sens. La phrase peut être moins brillante ; elle devient plus exacte et plus utile.

QUATRE QUESTIONS DISTINCTES

UNE PHRASE RAPPORTÉE AU TRAVAIL

1.1.2 La source et la raison de croire

1.1.2.1 Une référence exacte n'est pas encore une raison

RÉFÉRENCE, PASSAGE, RAISON

Une référence identifie un document. Pour qu'elle soutienne une affirmation, il faut encore qu'un passage, une analyse ou un résultat de ce document soit pertinent pour l'affirmation considérée. Il faut ensuite examiner la qualité des raisons qu'il apporte. Ces opérations sont liées, mais elles ne sont pas interchangeables. On peut retrouver exactement une publication et lui faire dire ce qu'elle ne dit pas. On peut citer correctement son résultat tout en négligeant une limite qui en change la portée. On peut enfin restituer fidèlement son interprétation sans examiner si cette interprétation est justifiée. La fidélité documentaire et la solidité scientifique doivent donc être appréciées séparément. La situation devient plus délicate lorsque plusieurs textes reprennent la même conclusion. Leur nombre peut donner une impression de convergence. Pourtant, si tous dépendent d'une seule étude, cette multiplication ne crée pas autant de confirmations indépendantes. Il faut remonter les filiations : quelles

REMONTER LES FILIATIONS

observations sont réellement nouvelles, quelles analyses réutilisent les mêmes données et quels textes reformulent seulement une interprétation ?

1.1.2.2 Ce qu'une synthèse ajoute sans observation nouvelle

1.1.2.2.1 Une contradiction apparente dans un exemple fictif

Une synthèse peut pourtant apporter une connaissance sans ajouter une observation. Elle met à l'épreuve les relations établies entre des résultats. Son travail ne consiste donc pas seulement à les ranger : elle peut montrer qu'une contradiction annoncée n'en est pas une, ou qu'une conclusion commune repose sur des questions différentes. Prenons un exemple entièrement fictif. Un article rapporte une production totale de médiateur plus élevée dans un tissu ; un autre ne retrouve pas d'augmentation de la production par cellule. Une synthèse les présente d'abord comme incompatibles. En revenant aux grandeurs mesurées, on constate que les deux phrases peuvent être vraies ensemble : la production totale et la production par cellule ne décrivent pas le même objet. Une différence du nombre de cellules constitue notamment une explication possible à examiner ; elle n'est pas démontrée par ce rapprochement. La synthèse peut ainsi corriger le diagnostic de contradiction, sans avoir découvert la cause de la différence.

UNE CONTRADICTION APPARENTE

1.1.2.2.2 Un apport réel mais délimité

On objectera qu'il s'agit d'une clarification de langage, non d'un progrès scientifique. Mais qualifier deux résultats de contradictoires conduit à chercher lequel est faux. Reconnaître leur compatibilité déplace légitimement l'enquête : il faut comprendre comment les quantités se composent et ce que les mesures permettent réellement de comparer. La distinction change le problème à résoudre et évite de demander une réplication qui ne porterait pas sur la même proposition. L'apport est donc réel, mais délimité. Il devient défendable si les méthodes et les résultats des textes permettent de reconstruire ce rapprochement ; la seule élégance du récit ne le garantit pas. Une synthèse n'ajoute pas une confirmation indépendante aux expériences qu'elle rassemble. Elle peut ajouter un argument contrôlable sur leur signification commune. C'est à cet argument qu'il faut accorder ou refuser du crédit, sans exiger de toute réorganisation féconde qu'elle annonce une révolution.

UN APPORT RÉEL, MAIS DÉLIMITÉ

1.1.3 L'observation et ses conditions

Observer suppose des instruments, des catégories et des décisions. Il faut choisir où regarder, à quel moment, avec quelle résolution et selon quelle règle retenir une mesure. Ces conditions peuvent être explicitées et discutées. Les reconnaître ne revient pas à déclarer toute observation arbitraire. La distinction est importante. Si l'observation dépend d'une méthode, on peut examiner les conséquences de cette méthode, comparer des instruments et rechercher des accords entre démarches différentes. L'objectivité se construit alors par des contrôles et des confrontations qui rendent l'observation moins dépendante d'un seul point de vue. Prenons un exemple pédagogique, sans le rattacher à une étude particulière. Deux équipes décrivent des populations cellulaires différentes dans un même organe. L'une analyse des tissus frais, l'autre des noyaux isolés. Leurs catégories et leurs résultats peuvent diverger pour plusieurs raisons : différences biologiques des prélèvements, pertes de cellules pendant la préparation, résolution des mesures ou décisions d'analyse. Affirmer d'emblée que l'une se trompe évite précisément le travail qui permettrait de comprendre le désaccord. La question pertinente devient : quelles différences persistent lorsque l'on rapproche les conditions d'observation ? Un

LES CONDITIONS DE L'OBSERVATION

DEUX ÉQUIPES, DEUX MÉTHODES

résultat robuste n'est pas nécessairement identique sous toutes les méthodes ; il faut déterminer quelles variations sont attendues et quelles variations mettent réellement son interprétation en difficulté.

1.2 Le crédit d'une explication et la mesure du doute

1.2.1 La portée d'une explication

1.2.1.1 Une explication répond à une question

UNE EXPLICATION RÉPOND À UNE QUESTION

Une explication organise des relations et répond à une question. Elle sélectionne donc un aspect du phénomène. Expliquer pourquoi une cellule produit un médiateur ne suffit pas à expliquer pourquoi une personne développe une maladie à un moment donné. Les deux questions peuvent communiquer sans devenir identiques. Le passage d'un niveau à l'autre demande des propositions intermédiaires. Il faut établir que le mécanisme existe dans le contexte considéré, qu'il exerce une influence suffisante et que les autres éléments du système ne neutralisent pas ou ne transforment pas son effet. Chaque passage ajoute des conditions au raisonnement.

1.2.1.2 Accorder du crédit sans tout connaître

DU CRÉDIT SANS TOUT CONNAÎTRE

On peut objecter qu'une telle prudence rend toute conclusion impossible. L'objection mérite d'être prise au sérieux. Exiger de connaître chaque détail avant d'accorder du crédit à une explication revient à confondre justification raisonnable et connaissance exhaustive. Une recherche peut produire une explication partielle, utile et solidement soutenue, même si certains éléments demeurent inconnus. La réponse consiste aussi à reconnaître quand une explication mérite un crédit positif. Dans un exemple fictif, deux mécanismes expliquent une première observation, mais un seul prédit correctement un résultat nouveau obtenu par une autre méthode. Si l'alternative n'en rend compte qu'en ajoutant une hypothèse sans appui indépendant, les raisons ne sont plus équilibrées. On peut privilégier provisoirement la première explication et lui consacrer une nouvelle expérience. Il n'est pas nécessaire d'avoir éliminé toute possibilité concevable : il faut avoir départagé les concurrentes sérieuses sur une question définie. Ce crédit autorise une étape de recherche ; une décision thérapeutique demanderait encore d'examiner ses conséquences propres.

DÉPARTAGER LES CONCURRENTES SÉRIEUSES

1.2.2 Le doute qui précise et le doute qui dissout

UN DOUTE QUI NOMME SON OBJET

Le doute peut améliorer un raisonnement lorsqu'il nomme ce qu'il met en question. Il peut aussi devenir une manière d'éviter toute prise de position. Dire qu'une étude comporte des limites ne suffit pas à montrer que sa conclusion est fausse. Toutes les limites n'ont ni le même effet ni la même importance pour la question posée. Il faut donc traduire une réserve en conséquence. Si la population est très sélectionnée, quelle généralisation devient fragile ? Si des données manquent, quelles hypothèses sont nécessaires pour interpréter l'analyse ? Si la mesure est imparfaite, dans quel sens et avec quelle ampleur plausible l'erreur pourrait-elle agir ? Une objection acquiert sa force lorsqu'elle décrit le lien entre la limite et la conclusion. Le doute doit également pouvoir recevoir une réponse. Lorsque des analyses, des observations nouvelles ou une réplication répondent à une critique, il faut accepter de réviser son jugement. Une vigilance qui invente indéfiniment une nouvelle exigence après chaque réponse n'est plus la même chose qu'un examen ouvert. Cette réciprocité oblige aussi

TRADUIRE UNE RÉSERVE EN CONSÉQUENCE

UN DOUTE QUI ACCEPTE LA RÉPONSE

celui qui formule la critique. Son analyse peut devoir être révisée à son tour. En distinguant ses observations de ses interprétations et en explicitant ses raisons, il permet à une réponse précise de modifier son jugement.

1.3 Conclure, décider et mettre sa conviction à l'épreuve

1.3.1 Savoir et décider

CONCLURE N'EST PAS DÉCIDER

Une conclusion scientifique et une décision médicale n'ont pas exactement la même forme. La première porte sur ce que les observations permettent d'affirmer. La seconde engage un choix entre des actions possibles, avec leurs bénéfices, leurs risques, leurs contraintes et leurs conséquences pour une personne. La connaissance ne disparaît pas au moment de choisir. Elle devient l'une des raisons du choix, dont il faut expliciter la portée. Une incertitude sur l'effet d'une intervention ne peut pas être traitée de la même manière selon les conséquences d'une erreur, les alternatives disponibles et les préférences de la personne concernée. Le seuil d'action appartient à cette délibération ; il ne se confond pas avec un seuil statistique. Il serait pourtant dangereux d'utiliser cette distinction pour rendre toute décision indépendante des preuves. La délibération doit pouvoir montrer comment les résultats connus ont été pris en compte, quelles incertitudes demeurent et pourquoi le choix retenu paraît défendable. La singularité d'une personne exige un raisonnement supplémentaire, elle ne supprime pas l'exigence de raisons. Aucune succession de règles ne dispense de juger. Les preuves rendent ce jugement plus instruit lorsqu'on sait délimiter leur apport et reconnaître où commence une hypothèse personnelle. L'autonomie ne consiste pas à s'affranchir de ces raisons, mais à pouvoir les discuter.

LA DÉCISION MONTRE SES RAISONS

1.3.2 Un exemple pour éprouver le raisonnement

1.3.2.1 Trois lecteurs, trois conclusions

TROIS CONCLUSIONS À PRÉCISER

Considérons un essai fictif dans lequel un traitement modifie un marqueur biologique, tandis que le critère fonctionnel ne montre pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Trois lecteurs proposent trois conclusions : le traitement fonctionne ; le traitement ne fonctionne pas ; l'hypothèse biologique est fausse. Chacune de ces conclusions demande une précision. La première doit dire sur quel résultat elle porte. La deuxième doit distinguer l'absence d'effet démontré d'une estimation suffisamment précise pour exclure un effet d'ampleur cliniquement importante. La troisième doit expliquer pourquoi le résultat du traitement permettrait de rejeter l'ensemble de l'hypothèse biologique.

1.3.2.2 Ce que chaque conclusion doit préciser

ABSENCE DE PREUVE, PREUVE D'ABSENCE

Le principe discuté par Altman et Bland aide à examiner la deuxième conclusion : un résultat non significatif ne suffit pas, à lui seul, à établir l'absence d'un effet. Il faut considérer l'estimation et son incertitude. Cela ne revient pas à considérer tout essai non significatif comme dépourvu d'information ; un intervalle suffisamment étroit peut écarter certains effets d'importance pratique[1].

MARQUEUR ET SUBSTITUT

La première conclusion appelle une autre distinction. Un marqueur ne remplace un résultat clinique que si son usage comme substitut est suffisamment étayé dans le contexte considéré. Fleming et Powers expliquent pourquoi une relation avec le pronostic ne garantit pas que l'effet d'un traitement sur le marqueur prédise son effet clinique global[2]. La troisième conclusion exige enfin de

préciser ce qui a été réellement mis à l'épreuve : une cible, une intervention, une dose, une durée, une population et un critère. Un résultat peut affaiblir certaines versions de l'hypothèse tout en laissant d'autres questions ouvertes. Reconnaître cette portée limitée ne doit toutefois pas devenir une manière automatique de protéger l'hypothèse contre toute réfutation.

1.3.3 Peirce : être convaincu et avoir raison

1.3.3.1 L'enquête selon « The Fixation of Belief »

Peirce, 1877

Dans « The Fixation of Belief », publié en novembre 1877, Charles S. Peirce décrit l'enquête comme un effort provoqué par le doute et tendant à stabiliser une croyance. Cette description n'identifie pourtant pas la vérité à la satisfaction obtenue. Dès la deuxième section, il distingue la validité d'une inférence de l'impulsion qui pousse à accepter sa conclusion. Puis il compare quatre manières de fixer la croyance : ténacité, autorité, préférence pour ce qui paraît raisonnable et méthode scientifique. Cette dernière suppose une réalité dont les caractères ne dépendent pas des opinions qu'on s'en fait. L'accord auquel elle pourrait conduire dépendrait d'une expérience et d'un raisonnement suffisants ; le simple accord présent ne le garantit pas[3].

1.3.3.2 Le doute éprouvé et la raison de reprendre l'enquête

Une tension mérite alors d'être discutée. Si l'enquête s'achève psychologiquement lorsque le doute cesse, pourquoi continuer à vérifier une conviction partagée et paisible ? Du point de vue médical, la réponse ne peut se réduire au souhait d'être rassuré. Une erreur peut avoir des conséquences pour une autre personne alors même que rien ne trouble celui qui la commet. Le sentiment d'avoir assez cherché n'est donc pas, à lui seul, une règle suffisante pour décider que l'examen est terminé. La distinction proposée ici sépare le doute éprouvé de la raison de reprendre une enquête. Un chercheur peut ne ressentir aucune hésitation devant son résultat ; découvrir que son instrument n'a pas été contrôlé constitue néanmoins une raison d'en vérifier certaines propriétés. Cette exigence prolonge le texte de manière critique ; elle n'y figure pas. Elle ne demande pas de douter artificiellement de tout, mais de reconnaître des motifs de contrôle qui ne dépendent pas de l'inquiétude personnelle de chacun.

le doute éprouvé, la raison de vérifier

1.3.3.3 Un contrôle ciblé plutôt qu'un soupçon sans fin

une objection ouvre une opération

L'objection inverse est sérieuse : n'installe-t-on pas un soupçon sans fin, puisque toute connaissance comporte des conditions discutables ? Il faut préciser quelle erreur le contrôle rechercherait et quelle conclusion elle pourrait modifier. Dans une situation fictive, vérifier une dérive de mesure susceptible de créer l'effet annoncé a un objet déterminé. Répéter indéfiniment que toute mesure pourrait être imparfaite n'en a pas. Une objection pertinente ouvre une opération possible ; le scepticisme indéfini n'indique même plus ce qui compterait comme réponse. Peirce permet ainsi de poser une question à conserver, sans prétendre résoudre toute sa philosophie : comment les habitudes de conviction restent-elles exposées à autre chose qu'elles-mêmes ? Pour le clinicien, l'épreuve décisive n'est pas de constater sa propre assurance, mais de pouvoir expliquer pourquoi une méthode donne à une difficulté réelle la possibilité de modifier le jugement. Cette exigence n'abolit pas la confiance ; elle lui donne un objet qui peut être examiné.

1.4 Les textes à l'épreuve

1.4.1 Medzhitov : une hypothèse féconde ne devient pas une explication acquise

1.4.1.1 Le résultat à situer

la para-inflammation

Dans cette revue conceptuelle de 2008, Medzhitov propose de penser l'inflammation au-delà de l'infection et de la lésion manifeste. La para-inflammation désigne une réponse au dysfonctionnement ou au stress tissulaire, intermédiaire entre entretien basal et inflammation classique. Le texte distingue inducteurs, capteurs, médiateurs et effecteurs ; il laisse explicitement ouvertes l'identité de certains signaux et l'existence de contreparties physiologiques à plusieurs états pathologiques. Son encadré évolutif distingue adaptation, changement de contexte et conséquences défavorables liées à un caractère avantageux. Il ne présente pas une nouvelle expérience validant l'ensemble du modèle. Le texte se lit ici comme une proposition organisatrice historique, sans convertir ses mécanismes particuliers en état actuel du savoir[4].

1.4.1.2 Lecture critique : donner un contenu à l'explication

Que gagne-t-on à appeler un phénomène para-inflammation ? Le nom devient utile s'il sépare des questions auparavant confondues. Il perd cette utilité si toute anomalie persistante peut être redécrite après coup comme une tentative d'adaptation. L'objection est donc sérieuse : un cadre assez large pour accueillir tous les résultats pourrait ne plus permettre de choisir entre eux. L'objection appelle une exigence : faire la différence entre constater une réponse et établir sa fonction. Imaginons, dans une expérience fictive, qu'un tissu soumis à une contrainte augmente la production d'un signal. Cette observation ne permet pas encore de décider si le signal compense la contrainte, aggrave ses effets ou accompagne une autre réponse. Le mot « adaptation » doit ouvrir cette comparaison, sans annoncer son résultat. Il faudrait préciser quelle capacité serait préservée, à quelle échéance et dans quelles conditions la perturbation du signal ferait perdre cette protection. On objectera qu'un modèle exploratoire ne peut fournir immédiatement toutes ces réponses. C'est exact. Son intérêt peut précéder sa confirmation. Mais sa fécondité se juge alors aux distinctions et aux expériences qu'il rend possibles, non au nombre de maladies qu'on peut ranger sous son vocabulaire. Une hypothèse encore incomplète reste scientifique lorsqu'elle indique les observations susceptibles de la préciser ou de la contredire.

constater n'est pas établir une fonction

1.4.1.3 Lecture immunologique : une fonction n'est pas une intention

une fonction n'est pas une intention

l'innocuité ne se déduit pas

Parler du tissu qui demande de l'aide rend une relation intuitive. Cela ne signifie pas qu'une cellule prévoit l'intérêt de l'organisme. Une description fonctionnelle, une succession de mécanismes et une histoire évolutive répondent à des questions différentes. Montrer aujourd'hui une compensation ne reconstitue pas, à lui seul, les conditions de sa sélection ancienne. Cette dis-

tinction permet aussi de discuter le texte. À la fin de son encadré, l'auteur envisage le blocage des processus non adaptatifs comme bénéfique et sans effets indésirables. Cette attente ne suffit pas à établir l'innocuité d'une intervention. Même si un effet était dépourvu d'utilité, le moyen employé pour le supprimer pourrait toucher d'autres fonctions. La propriété attribuée à l'effet et la sélectivité réelle du traitement constituent deux questions distinctes. L'objection n'abolit pas l'intérêt de rechercher une fonction ; elle empêche d'en tirer directement une garantie thérapeutique.

1.4.1.4 Lecture cardiologique : préciser ce que le cœur aurait à gagner

fonction préservée, coût différé

La contribution à la cardioimmunologie tient ici au programme de comparaison. Dans l'exemple fictif du signal produit par le tissu, une réponse pourrait maintenir temporairement une fonction sous contrainte tout en imposant un coût ultérieur. Pour l'étudier, il faudrait annoncer séparément la fonction préservée, le dommage possible et leurs délais. Retenir seulement la baisse d'un signal laisserait ouverte la question principale : la situation de l'organe s'améliore-t-elle ? L'inverse mérite la même attention. Une réponse qualifiée de compensatrice ne doit pas devenir intouchable par définition. Une compensation peut être insuffisante, coûteuse ou rendue inutile par une autre intervention. La décision dépendra de comparaisons concrètes, et non de la valeur favorable ou défavorable attachée au nom du processus. Ce texte apprend ainsi à demander davantage à une explication : qu'elle précise ce que l'on pourrait préserver en intervenant, ce que l'on pourrait perdre et comment départager ces possibilités.

1.4.1.5 Lecture clinique intégrative

le coût de l'adaptation

Pour la personne, le terme « adaptation » peut être rassurant alors que le fonctionnement préservé a un coût. La consultation doit pouvoir distinguer ce que l'organisme maintient, ce que la personne parvient encore à faire et l'effort que cela lui demande. Cette question prolonge le modèle sans lui attribuer une validation clinique : qualifier une réponse de compensatrice ne décide pas si la situation est acceptable. Le récit des activités devenues difficiles apporte ici une question complémentaire au dosage du signal.

1.4.2 Frantz et la comparaison des cardiomyopathies

1.4.2.1 Le résultat à situer

Frantz et l'ESC, 2018

En 2018, Frantz et ses collègues publient une déclaration scientifique du groupe de travail de la Société européenne de cardiologie (ESC) sur la fonction myocardique. Cette revue confronte les mécanismes immunitaires de plusieurs cardiomyopathies, notamment ischémiques, métaboliques, toxiques, virales et génétiques. Elle insiste sur un déséquilibre documentaire : les expériences animales décrivent surtout les phases précoces, alors que le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique concerne une autre temporalité. Les auteurs envisagent une convergence partielle des mécanismes tardifs, tout en reconnaissant les lacunes humaines et expérimentales. Le texte propose une

organisation des connaissances et des recherches ; il ne rapporte ni une nouvelle cohorte ni un essai établissant un traitement commun à ces maladies[5].

1.4.2.2 Lecture critique : une comparaison exige un axe commun

La première question n'est pas de compter combien de maladies contiennent le mot « inflammation ». Il faut déterminer ce que l'on compare : une cause initiale, une réponse à une lésion, un mécanisme d'entretien ou un résultat fonctionnel. Deux maladies peuvent partager un résultat sans partager leur cause ; inversement, une même perturbation peut produire des conséquences différentes selon le tissu qu'elle atteint. La catégorie commune doit donc aider à préciser les différences, faute de quoi elle devient une étiquette qui explique tout après coup. Le tableau comparant les effets précoces et tardifs après infarctus conserve plusieurs cases sans données. Cette présentation invite à une discipline importante : ne pas compléter mentalement une case vide par ce qui paraît biologiquement cohérent. Une expérience réalisée avant l'apparition de la maladie peut éclairer son développement sans répondre à la question du traitement d'un état déjà installé. Le calendrier fait partie de l'intervention ; il ne constitue pas une simple précision dans la légende.

ne pas remplir les cases vides

1.4.2.3 Lecture immunologique : commun ne veut pas dire interchangeable

une voie commune, une cible à démontrer

Une voie inflammatoire commune à plusieurs cardiomyopathies ouvre d'abord une comparaison entre leurs mécanismes. Afin d'en faire une cible commune, il faudrait montrer qu'elle contribue effectivement au dommage dans chaque situation considérée, que son inhibition atteint le compartiment pertinent et que les fonctions nécessaires ne sont pas perdues. Ces exigences ne disparaissent pas lorsqu'un signal est retrouvé dans plusieurs maladies. Sa répétition accroît l'intérêt de l'enquête ; elle ne détermine pas le sens de l'intervention. L'hypothèse d'une convergence tardive doit ainsi rester susceptible d'être démentie. Si des maladies apparemment proches répondent différemment à une perturbation ciblée, il faut vérifier l'exposition, l'atteinte effective de la cible et le moment de l'intervention avant de conclure à une différence des mécanismes. Une discordance devient instructive lorsque l'hypothèse indique ce qui pourrait réellement la mettre en défaut.

1.4.2.4 Lecture cardiologique : une unité clinique à construire

une population à justifier

L'insuffisance cardiaque est un point de rencontre clinique ; elle ne suffit pas à constituer une population homogène pour toute intervention immunitaire. Pour concevoir un essai, il faut donc expliciter le raisonnement qui relie le mécanisme supposé aux personnes incluses. Retenir une étiologie, une phase évolutive ou un marqueur ne répond pas à la même question. On doit pouvoir voir quelle incertitude chaque choix réduit et quelle population il laisse de côté. La convergence recherchée peut être thérapeutiquement utile sans être universelle. Un traitement pourrait agir sur un mécanisme d'entretien commun tout en laissant intactes des causes initiales différentes. Cette possibilité mérite une

épreuve comparative ; elle ne permet pas de conclure que toutes les cardiomyopathies relèvent d'une immunosuppression.

1.4.2.5 Lecture clinique intégrative

l'unité du raisonnement

Rapprocher les cardiomyopathies peut faciliter le dialogue entre spécialistes, mais le parcours d'une personne conserve une histoire que les mécanismes rapprochés par la revue ne résument pas. Une explication partagée doit laisser visibles l'origine discutée de l'atteinte, les traitements déjà reçus et les difficultés actuelles. L'intérêt intégratif de cette revue est d'organiser ce dossier commun : quelles questions peuvent être traitées ensemble, lesquelles exigent encore une expertise distincte ? L'unité recherchée est celle du raisonnement et du suivi, sans supposer un traitement universel.

1.4.3 Roy et les fonctions que le classement ne contient pas

1.4.3.1 Le résultat à situer

Roy, Orecchioni et Ley

Publiée en ligne en 2021 puis dans le volume de 2022, cette revue de Roy, Orecchioni et Ley organise les contributions immunitaires à l'athérosclérose, principalement à partir de travaux précliniques. Elle souligne que plusieurs catégories macrophagiques définies par leur expression génique attendent encore une caractérisation fonctionnelle complète. Elle rapporte, pour certaines réponses Th17 précliniques, des plaques plus étendues mais plus stables. Sa deuxième figure conserve cette tension par des indications rouges et vertes sous une même catégorie. Un encadré précise les limites de transposition des modèles murins, notamment concernant les événements athérothrombotiques spontanés. La revue expose des perspectives thérapeutiques ; elle n'en constitue pas un essai de validation[6].

1.4.3.2 Lecture critique : une synthèse doit conserver plusieurs questions

croissance et stabilité

On rencontre souvent une classification accompagnée d'adjectifs : inflammatoire, régulateur, protecteur. Ces mots peuvent décrire une activité mesurée, résumer un ensemble de travaux ou annoncer une conséquence supposée. Leur force change selon l'opération. Pour lire la synthèse, il faut donc pouvoir revenir du nom de la catégorie à la proposition qu'il condense. Le problème devient manifeste lorsqu'un même processus reçoit des qualifications différentes selon le résultat retenu. Une conclusion sur la croissance d'une lésion et une conclusion sur sa stabilité ne s'annulent pas nécessairement. Les ranger dans deux colonnes, favorable et défavorable, puis compter les études ferait disparaître la question scientifique. La tâche de la synthèse consiste à conserver les dimensions qui expliquent pourquoi ces conclusions peuvent coexister. On objectera qu'une telle présentation interdit toute vue d'ensemble. Elle l'interdit seulement si l'ensemble doit prendre la forme d'un verdict unique. Une synthèse peut être plus informative en montrant une tension structurée : quel résultat évolue, dans quel contexte, et quel autre résultat reste distinct ? Qui lit la synthèse obtient alors une carte des propositions à relier, plutôt qu'une distribution définitive des rôles. Ce gain conceptuel ne dépend pas de la découverte d'une cellule supplémentaire.

1.4.3.3 Lecture immunologique : une fonction est une relation

PROTECTRICE, MAIS DE QUOI ?

Appeler une population protectrice suppose de préciser ce qui serait protégé. Le mot n'est pas une propriété supplémentaire que l'on pourrait lire directement parmi ses marqueurs. Une signature aide à reconnaître un ensemble ; la fonction met cet ensemble en relation avec une conséquence et des conditions. Cette distinction rend possible un usage rigoureux des catégories sans leur demander de contenir toute l'histoire biologique. Dans un exemple entièrement fictif, deux populations partagent un marqueur, mais seule l'une est associée à une propriété tissulaire choisie. Les fusionner ferait perdre cette différence ; les séparer ne démontrerait pas encore que le marqueur explique leur rôle. La bonne classification dépend de la question, tout en restant contrainte par les observations. Elle peut être pertinente pour décrire et insuffisante pour attribuer une fonction. La difficulté ne disparaît pas avec une image plus détaillée. La couleur favorable d'une flèche doit rester attachée au résultat qu'elle représente. Étendre cette couleur à toute la cellule, puis à toute intervention qui la modifie, ajoute deux inférences. On peut accepter le schéma tout en refusant ces extensions. On conserve ainsi l'apport de la synthèse sans traiter son vocabulaire comme un programme thérapeutique déjà éprouvé.

LA COULEUR D'UNE FLÈCHE

1.4.3.4 Lecture cardiologique : définir le progrès avant de le promettre

UNE VICTOIRE NARRATIVE

Pour le cœur et pour la personne, une modification de la plaque ne reçoit pas sa valeur de son seul caractère mesurable. Il faut expliquer en quoi elle renseigne sur une conséquence pertinente. Si plusieurs propriétés évoluent différemment, choisir après coup celle qui paraît favorable produirait une victoire narrative. Les examiner ensemble permet au contraire de préciser le bénéfice que la recherche doit encore établir. Cela donne une raison positive de poursuivre : une synthèse qui révèle une tension permet de mieux définir l'objectif d'une étude future. Elle aide à choisir la question dont la réponse serait décisive, sans prédéterminer cette réponse. La valeur d'un modèle tient alors au problème qu'il permet de résoudre : départager des fonctions cellulaires dans la lésion ne revient pas encore à établir un résultat clinique. L'organisation des rôles immunitaires ne résume pas tout le paysage épidémiologique et thérapeutique de l'athérosclérose.

1.4.3.5 Lecture clinique intégrative

GARDER LES RÉSULTATS DISCORDANTS

Un résultat favorable pour une propriété de la plaque peut laisser une autre propriété défavorable. La même discipline vaut pour la personne entière : une amélioration retenue par le chercheur n'est pas automatiquement celle qui répond à la priorité de la personne. Avant d'annoncer un progrès global, il faut conserver les résultats discordants et préciser leur importance respective. Cette revue aide ainsi à construire une discussion où le mot « protection » reste attaché à un objet ; elle ne fournit pas une pondération clinique toute faite de ces objets.

1.5 Exercices corrigés

1.5.1 Exercice sur une médiation affirmée par un résumé

1.5.1.1 Énoncé

deux propositions et un « ainsi »

Dans l'essai fictif (voir 1.3.2), un résumé affirme : « Le traitement réduit l'inflammation et améliore ainsi l'état des patients. » Identifiez les deux propositions et la relation qui les unit. Indiquez quelles données seraient nécessaires pour soutenir chacune d'elles.

1.5.1.2 Correction argumentée

une médiation à démontrer

La première proposition concerne une modification biologique : il faut préciser l'instrument et la comparaison. La seconde concerne un bénéfice pour les patients, exigeant un résultat pertinent et une comparaison appropriée. Le mot « ainsi » affirme une médiation : il attribue le bénéfice à la modification inflammatoire. Démontrer séparément ces deux effets ne prouverait pas que le premier explique le second. Cette attribution exige des données et un raisonnement causal propres.

Synthèse

Connaître en médecine suppose de formuler une proposition, d'examiner les raisons qui la soutiennent et de délimiter sa portée. Les sources rendent les raisons accessibles ; la méthode permet d'en apprécier la force ; la discussion éprouve le lien entre les observations et les conclusions. La décision ajoute à cet examen une appréciation des conséquences et des valeurs en jeu.

Questions ouvertes

Comment distinguer une réserve qui change réellement la conclusion d'une réserve qui en précise seulement les conditions ? À partir de quel ensemble d'observations une explication devient-elle assez solide pour guider une nouvelle recherche ? Quels éléments faut-il connaître pour transposer un résultat sans prétendre effacer toutes les différences entre les situations ? Ces questions reviendront au contact des études.

Références du chapitre 1

1. Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of absence. BMJ. 1995;311:485. PMID 7647644 ; DOI 10.1136/bmj.311.7003.485

2. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. Stat Med. 2012;31:2973-2984. PMID 22711298 ; DOI 10.1002/sim.5403

3. Peirce CS. The Fixation of Belief. Popular Science Monthly. 1877;12:1-15.

4. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008;454(7203):428-435. PMID 18650913 ; DOI 10.1038/nature07201

5. Frantz S, Falcao-Pires I, Balligand JL, et al. The innate immune system in chronic cardiomyopathy: a European Society of Cardiology (ESC) scientific statement from the Working Group on Myocardial Function of the ESC. Eur J Heart Fail. 2018;20(3):445-459. PMID 29333691 ; DOI 10.1002/ejhf.1138

6. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol. 2022;22(4):251-265. PMID 34389841 ; DOI 10.1038/s41577-021-00584-1

2

Définir la santé et la maladie

Sommaire du chapitre

2.1 Le normal entre fréquence, fonction et valeur 20
2.2 La capacité, le vécu et le mécanisme 22
2.3 Les seuils, les noms et les modèles 23
2.4 Les textes à l'épreuve 25
2.5 Définir pour soigner sans enfermer 30
2.6 Exercices corrigés 30
Synthèse 31
Questions ouvertes 31

Une maladie se reconnaît rarement d'un seul geste. Une mesure franchit un seuil, un nom rassemble des lésions, un modèle ordonne des phases, une personne décrit ce qu'elle ne parvient plus à faire. Chacune de ces opérations rend un service réel, et chacune peut être prise pour une autre. Un seuil net ne prouve pas que le vivant change de nature à cet endroit ; un nom partagé ne démontre pas un mécanisme commun ; une étape de modèle ne devient pas le destin de chaque patient. Chaque opération répond à une tâche : décrire une fonction, constituer un groupe comparable, nommer une maladie, orienter un soin. Une définition se juge alors à ce qu'elle permet de distinguer et aux situations qu'elle classe effectivement. Elle demeure révisable, sans que toute description biologique devienne arbitraire.

2.1 Le normal entre fréquence, fonction et valeur

2.1.1 Une définition travaille déjà dans le dossier

ce que « normal » peut désigner

Quand un médecin écrit « normal », il peut désigner plusieurs choses : une mesure située dans un intervalle de référence, une fonction jugée préservée, l'absence d'une maladie recherchée ou un état satisfaisant pour la personne. Ces propositions peuvent s'accorder. Elles peuvent aussi diverger, sans qu'une erreur de mesure explique nécessairement leur désaccord. Prenons une situation imaginaire. Une personne accomplit ses activités habituelles, mais une exploration découvre une anomalie dont les conséquences restent incertaines. Une autre décrit une limitation majeure alors que les examens réalisés ne montrent pas la maladie suspectée. Le problème n'est pas de décider lequel des deux récits, biologique ou vécu, possède par principe toute l'autorité. Il faut comprendre ce que chacun établit et quelle question reste ouverte. La première personne ne reçoit pas, du seul fait de l'anomalie, une description complète de sa santé. La seconde n'a pas besoin qu'un diagnostic soit déjà disponible pour que sa limitation mérite attention. Inversement, se sentir bien ne garantit pas l'absence de processus pathologique, et souffrir ne permet pas d'identifier immédiatement son mécanisme. Ces distinctions protègent à la fois la précision du diagnostic et la reconnaissance de la personne. Définir la maladie est donc une opération pratique au sens fort : elle organise ce que l'on cherche, les populations étudiées et les changements comptés comme des améliorations. Elle demande une réflexion sur les fonctions du vivant et sur ce qui importe dans une existence.

deux récits, aucune autorité de principe

2.1.2 Le fréquent, le fonctionnel et le souhaitable

2.1.2.1 Le fréquent ne suffit pas à dire le sain

la moyenne n'est pas un idéal

Une moyenne décrit une population selon une variable et une méthode. Elle ne devient pas un idéal biologique parce qu'elle est calculée avec précision. Une caractéristique répandue peut être défavorable ; une particularité rare peut rester sans conséquence nuisible. Pour passer du fréquent au sain, il faut donc un argument supplémentaire. Cette remarque ne réfute pas toute définition biologique de la santé. On peut chercher à distinguer la performance d'une fonction et la fréquence d'un caractère. Mais cette démarche doit expliquer quelles fonctions comptent, par rapport à quel ensemble d'organismes et pour quelle question. Le choix du comparateur fait partie du raisonnement ; il n'est pas contenu dans le chiffre final.

2.1.2.2 Boorse : reconnaître un dysfonctionnement sans prescrire une vie

2.1.2.2.1 Une définition théorique, non l'éloge de la moyenne

Boorse, 1977

Boorse cherche en 1977 à distinguer un concept théorique de maladie et les jugements pratiques concernant le traitement. Sa définition articule fonctions biologiques, efficacité typique et classe de référence ; elle porte sur une capacité à fonctionner dans les circonstances appropriées, non sur une activité constamment accomplie. Il reconnaît que la fréquence seule ne définit pas la santé et que la frontière précise d'une distribution continue comporte une convention. Il relève aussi les difficultés que posent à son modèle certaines atteintes communes à toute une population et le vieillissement[1]. Réduire cette position à « être sain, c'est être moyen » manquerait donc sa proposition et ses difficultés véritables.

2.1.2.2.2 Contrôler le passage de la description à la prescription

décrire n'est pas prescrire

Une expérience de pensée permet de prolonger cette distinction. Une personne possède une capacité biologique diminuée, mais un dispositif fiable lui permet d'accomplir ses activités. Décrire la diminution et reconnaître la réussite de sa vie ne sont pas deux conclusions incompatibles. Elles concernent des objets différents. En revanche, déduire de la diminution qu'il faut nécessairement la corriger transformerait une description en prescription sans examiner le bénéfice attendu, les contraintes et les préférences de la personne. Une objection s'impose : cette séparation ne repousse-t-elle pas simplement les valeurs jusqu'à la décision finale ? Boorse pourrait répondre que sa définition théorique n'a précisément pas pour tâche de fixer tous les objectifs du soin. L'absence de ces objectifs ne réfute donc pas sa proposition. La difficulté interne est plus précise : comment justifier les fonctions et les classes de référence sans choisir déjà ce qui comptera comme normal ? La survie et la reproduction proposent un ancrage biologique ; elles ne suffisent pas, à elles seules, à justifier chaque regroupement. Le débat qui suit doit porter sur ce choix, plutôt que reprocher au concept théorique de ne pas être une éthique complète du soin. La difficulté décisive consiste à contrôler le passage entre les registres. On peut demander si une capacité est altérée, si cette altération explique une limitation, puis si sa modification constitue un objectif souhaitable. Aucune de ces questions ne remplace les deux autres. Cette démarche préserve une exigence biologique tout en refusant de traiter la conformité à un type comme le programme obligatoire d'une existence. Le débat sur les classes de référence qui suit éprouve précisément la première de ces exigences.

la difficulté des classes de référence

2.1.2.3 Mettre les classes de référence à l'épreuve

2.1.2.3.1 Wiśniewski et le critère de survie ou de reproduction

Wiśniewski, 2012

Un échange philosophique de 2012 permet d'éprouver cette exigence. Wiśniewski propose de reconstruire les classes de référence à partir des caractéristiques dont la contribution aux perspectives de survie ou de reproduction n'est pas négative. Il veut défendre ainsi une définition dépourvue de jugements de valeur. Son texte conduit cependant à ranger l'homosexualité parmi les caractéristiques qui échouent à ce critère, au motif de perspectives reproductives diminuées[2]. Cette assimilation doit être rejetée : une orientation sexuelle ne devient pas un dysfonctionnement parce qu'un raisonnement a choisi la reproduction comme mesure privilégiée. Le texte ne démontre pas la transition entre une conséquence supposée à l'échelle d'un groupe et un état pathologique individuel. Cet exemple importe à la critique : il révèle le

une assimilation à rejeter

pouvoir de classement du critère et interdit de présenter sa neutralité comme acquise.

2.1.2.3.2 La réponse de Kingma et le problème de redescription

Kingma et la redescription

Kingma répond dans le même numéro. Elle oppose à la règle des groupes qui diffèrent par leur survie sans devoir être déclarés malades de ce seul fait. Elle souligne aussi une difficulté de redescription : si seule la caractéristique causant la baisse de survie rend un groupe inadmissible, il suffirait parfois de nommer le même groupe par un autre signe pour le rendre admissible. La définition dépendrait alors de la manière de désigner les personnes plutôt que de leur état[3]. L'intérêt du débat est de rendre visibles les conséquences d'une règle. La première proposition cherche un critère observable ; la réponse demande s'il classe effectivement les situations qu'il prétend comprendre. Une définition ne se défend pas seulement par la clarté de ses termes, mais aussi par sa résistance aux contre-exemples. La discuter n'oblige pas à supposer que toute description biologique serait arbitraire.

2.1.2.3.3 Une difficulté de plus et trois questions conservées

la survie n'épuise pas la définition

Une difficulté distincte s'ajoute ; elle ne figure pas dans cet échange. Deux situations pourraient conserver la même perspective de survie tout en différant par la douleur, l'activité possible ou les contraintes imposées. Il faut alors expliquer si ces différences entrent dans la définition, et comment. Choisir une conséquence observable ne démontre pas qu'elle épuise tout ce que l'on voulait définir. La comparaison reste pourtant contrôlable. Certains regroupements permettent d'expliquer et de prévoir des différences mieux que d'autres. Ils peuvent être confrontés à des observations nouvelles. Trois questions restent ainsi à conserver : que rencontre-t-on habituellement, que peut accomplir l'organisme et que cherche-t-on à préserver ou à restaurer ? Leurs réponses se renseignent mutuellement sans se remplacer.

trois questions conservées

2.2 La capacité, le vécu et le mécanisme

2.2.1 Une capacité doit être située

2.2.1.1 Une tâche accomplie ne dit pas toute la capacité

une capacité à situer

Dire qu'une personne peut accomplir une activité laisse encore plusieurs questions ouvertes. Dans quelles conditions l'accomplit-elle ? Avec quel effort, quelle aide et quelles conséquences après l'activité ? Ce que l'on appelle une capacité ne se réduit pas toujours à la réussite ponctuelle d'une tâche. L'exemple suivant est pédagogique. Deux personnes effectuent le même trajet. La première conserve ensuite une large liberté d'activité ; la seconde organise sa journée entière pour le rendre possible. L'observation « trajet accompli » est exacte pour les deux. Elle devient insuffisante si on lui fait signifier que leurs possibilités sont identiques.

un même trajet, deux possibilités

2.2.1.2 La mesure commune, les aides et l'indépendance

On pourrait objecter que l'ajout de toutes ces circonstances empêche toute mesure commune. Mais comprendre une différence ne demande pas d'abandonner la mesure : cela demande de préciser ce qu'elle conserve et ce qu'elle laisse de côté. Le même test peut être précieux pour suivre une performance et incomplet pour décrire l'effet de la maladie sur la vie quotidienne. Une autre objection concerne les aides. Si une personne réussit grâce à un soutien matériel ou humain, doit-on décrire sa capacité comme inexistante ? Ce serait

confondre ce qu'elle peut accomplir dans ses conditions réelles avec ce qu'elle accomplirait dans une situation où l'on aurait retiré ce soutien. Les deux questions peuvent être utiles ; aucune ne doit effacer l'autre. Il faut également éviter de transformer l'indépendance en mesure de la valeur d'une existence. Le soin peut améliorer une possibilité en agissant sur le corps, sur les conditions de l'activité ou sur les deux. L'évaluation doit dire quel changement elle observe, sans attribuer à une seule dimension la totalité de l'amélioration.

2.2.2 Le vécu ne remplace pas le mécanisme

DEUX MALENTENDUS SUR LE VÉCU

Accorder une place au vécu expose à deux malentendus opposés. Le premier voudrait qu'une souffrance soit scientifiquement négligeable tant qu'elle n'a pas reçu d'explication biologique. Le second ferait du sentiment d'être malade une preuve suffisante du mécanisme invoqué pour l'expliquer. La distinction proposée ici porte sur l'autorité du témoignage et la justification de l'interprétation. Une personne dispose d'un accès irremplaçable à ce qu'elle éprouve et à la manière dont sa vie en est affectée. Ce témoignage demande parfois à être précisé dans le dialogue : circonstances, variations, activités abandonnées, attentes. La recherche d'une explication mobilise ensuite d'autres raisons, qui peuvent confirmer ou modifier une interprétation initiale sans annuler le témoignage. Une objection concerne les maladies silencieuses : une définition attentive à l'expérience ne conduirait-elle pas à les ignorer ? Elle y conduirait si l'on exigeait une plainte présente pour reconnaître toute maladie. Cette exigence n'est pas retenue ici. Des observations peuvent documenter un processus avant une limitation ressentie. Mais il reste nécessaire d'expliquer la signification de cette découverte, sa trajectoire probable et ce que peut apporter une action. Ainsi, ni la présence ni l'absence de symptômes ne clôt toute la discussion. La médecine doit pouvoir reconnaître un processus silencieux et prendre au sérieux une souffrance encore inexpliquée. Ces deux obligations supposent de ne pas employer le mot « objectif » comme synonyme de « seul réel ».

TÉMOIGNAGE ET INTERPRÉTATION

LES MALADIES SILENCIEUSES

2.3 Les seuils, les noms et les modèles

2.3.1 La frontière qu'un seuil dessine

2.3.1.1 Un classement net pour des états proches

Un seuil peut être indispensable pour organiser une étude ou une décision. Il transforme une variation continue en catégories utilisables. Ce service ne prouve pas que le vivant change brusquement de nature exactement à cet endroit. Imaginons un marqueur M et une limite fixée à 10 unités pour inclure les participants d'une étude. Une personne à 9,9 et une autre à 10,1 sont placées dans des groupes différents. Pour interpréter cette différence, il faut connaître la précision de la mesure, sa variabilité et la justification du seuil. L'opération de classement peut être nette alors que les états biologiques restent proches.

UN SEUIL NET, DES ÉTATS PROCHES

2.3.1.2 La tâche du seuil et la place du risque

NOMMER LA TÂCHE DU SEUIL

On objectera qu'il faut bien trancher et qu'une frontière discutable vaut mieux qu'une indécision permanente. C'est exact pour certaines tâches. La réponse consiste à nommer la tâche : sélectionner une population reproductible, repérer un risque, étayer un diagnostic ou déterminer quand une intervention devient raisonnable. Des seuils différents peuvent être défendables parce qu'ils répondent à des objectifs différents. Il ne s'ensuit pas que n'importe quel seuil

GAIN DE DÉTECTION, GAIN DE SANTÉ

convienne. Il doit être examiné selon les erreurs qu'il produit et leurs conséquences. Une modification de limite peut inclure davantage de personnes sans démontrer que celles-ci bénéficieront de la même conduite. Le gain de détection et le gain de santé constituent deux propositions à étudier séparément.

LE RISQUE N'EST PAS LA MALADIE

Le risque se distingue également de la maladie actuelle. Un risque concerne la possibilité d'un événement dans un horizon donné ; le diagnostic affirme la présence d'un état défini. Leur relation peut être étroite, mais leur confusion transforme facilement une probabilité future en identité présente.

2.3.2 Définir, nommer et reconnaître

DÉFINIR, NOMMER, CLASSER, DIAGNOSTIQUER

Une définition indique ce qu'une catégorie entend désigner. Une nomenclature organise les noms et leurs rapports. Des critères de classification servent à composer des groupes comparables. Le raisonnement diagnostique cherche, pour une personne, quelle explication ou quelle catégorie est suffisamment étayée par les éléments disponibles. Ces opérations se soutiennent, mais répondent à des exigences différentes. La nomenclature de Chapel Hill (voir 2.4.1) met cette distinction à l'épreuve d'un document concret. Cette différence évite un raisonnement circulaire. Savoir ce que signifie un nom ne permet pas encore de déterminer si ce nom convient au patient examiné. Il faut des observations dont la valeur a été étudiée et une appréciation des autres explications possibles.

LA FONCTION RÉELLE DU CONSENSUS

Le consensus possède ici une fonction réelle : rendre la communication plus précise. On aurait tort de le traiter comme une expérience thérapeutique insuffisamment puissante, car il n'accomplit pas cette tâche. On aurait tout autant tort de lui attribuer automatiquement la performance d'un instrument diagnostique. La qualité d'une source se juge aussi à la fonction qu'on lui fait remplir. La stabilité des noms facilite la comparaison des travaux. Leur révision peut devenir nécessaire lorsque les connaissances changent. Il faut alors conserver une correspondance entre anciennes et nouvelles catégories pour éviter qu'un même mot ne masque des populations différentes, ou que deux mots ne fassent croire à deux maladies sans différence établie.

2.3.3 Les possibilités et les limites des modèles

2.3.3.1 Un modèle vaut par la précision de son domaine

Un modèle propose une représentation sélective. Il peut ordonner des phases, distinguer des mécanismes ou rapprocher des observations jusque-là dispersées. Son intérêt se mesure à ce qu'il rend intelligible et aux questions qu'il permet de poser.

UN MODÈLE EN TROIS PHASES

Dans un exemple fictif, un modèle décrit une phase d'agression, une réponse inflammatoire et une phase de remodelage. Ce schéma peut guider une enquête sans établir que chaque personne traverse les trois étapes dans le même ordre, ni que leurs frontières sont toujours nettes. Le transformer en histoire obligatoire ferait disparaître les trajectoires dont il devrait précisément permettre l'étude. Une objection demande ce qu'il reste d'un modèle si ses exceptions sont nombreuses. La réponse dépend de son ambition. Un modèle limité à certaines situations peut conserver une grande valeur. Un modèle annoncé comme universel doit répondre à ses contre-exemples. La précision de son domaine est donc une propriété scientifique, et non une simple précaution rédactionnelle.

2.3.3.2 La catégorie diagnostique et ses subdivisions

LA CATÉGORIE ET SES SUBDIVISIONS

La catégorie diagnostique, de son côté, rassemble des personnes selon des caractéristiques retenues. Elle peut inclure plusieurs mécanismes. Une subdivision biologique peut être prometteuse, mais son nom ne démontre pas encore

une évolution distincte ou une réponse thérapeutique particulière. Il faut examiner séparément la reproductibilité du regroupement et son utilité pour la question clinique. Les textes sur les myocardites (voir 2.4.3) et sur les amyloses (voir 2.4.2) se lisent à partir de cette distinction. Les synthèses peuvent clarifier des concepts et organiser une littérature. Lorsqu'elles évoquent une performance diagnostique ou un bénéfice thérapeutique, l'examen de ces affirmations doit rejoindre les études qui les fondent.

2.4 Les textes à l'épreuve

2.4.1 Jennette et les usages du nom de maladie

2.4.1.1 Le résultat à situer

Chapel Hill, révision de 2012

Le document de Chapel Hill révisé en 2012 et publié en 2013 propose des noms et des définitions des vascularites. Il précise lui-même qu'il ne fournit pas de critères diagnostiques ou de classification. Son tableau terminologique distingue le processus définissant une maladie des observations permettant de l'identifier chez un patient ou de constituer un groupe pour la recherche ; les exemples proposés dans ce tableau ne sont pas des critères validés[4]. Il serait insuffisant de juger la valeur d'un consensus à sa seule adoption. L'adoption est une propriété importante d'un langage commun : un terme compris de la même manière facilite l'échange. Elle ne garantit pourtant ni la justesse de chaque découpage biologique ni les performances d'une règle diagnostique. Une convention peut être utile, largement partagée et néanmoins perfectible.

2.4.1.2 Lecture critique

une tâche que le texte n'entreprend pas

Chercher un groupe témoin ou une taille d'effet dans cette publication conduirait à évaluer une tâche qu'elle n'entreprend pas. Les questions pertinentes concernent plutôt la définition de son objet, la procédure de délibération, la cohérence des termes et la manière de traiter les situations qui résistent aux catégories proposées. Il faut ensuite distinguer ces questions de celles qu'appellera une étude évaluant des critères : quelle population, quel diagnostic de référence, quelles erreurs de classement, quelle validation dans un autre contexte ? Le consensus, selon l'interprétation proposée ici, organise les conditions d'une discussion empirique. Il donne aux chercheurs la possibilité de demander s'ils parlent des mêmes patients. Cet apport ne constitue pas une démonstration de tous les mécanismes suggérés par les catégories. La précision du nom permet de poser de meilleures questions ; elle n'en contient pas déjà toutes les réponses. Imaginons deux équipes étudiant une « atteinte cardiaque des vascularites ». L'une retient des patients à partir d'une inflammation vasculaire documentée ; l'autre utilise une étiquette ancienne portée dans les dossiers. Même si le titre des deux cohortes paraît identique, leur comparaison peut reposer sur des objets différents. Avant de discuter leurs fréquences, il faut reconstituer leurs règles d'inclusion. Cet exemple est pédagogique, sans référence à des cohortes particulières.

les conditions d'une discussion empirique

deux cohortes sous un même titre

2.4.1.3 Lecture immunologique

pauci-immun ne veut pas dire sans immunité

La différence entre lésions pauci-immunes et lésions à dépôts immuns doit être conservée sans devenir trop rapidement une explication complète, puis une stratégie thérapeutique. Le mot « pauci-immun » décrit notamment la faible abondance, voire l'absence, des dépôts observés ; il ne signifie pas que l'immunité est absente. Inversement, reconnaître des dépôts ne suffit pas à reconstruire toute l'histoire de leur formation. Cette opposition entre catégorie descriptive et explication impose de préciser trois propositions : quelle propriété de la lésion observe-t-on, quel mécanisme propose-t-on et quelle intervention a-t-on effectivement évaluée ? Ces trois phrases demandent des appuis distincts. La nomenclature aide à éviter une confusion de vocabulaire ; l'étude mécanistique et l'essai thérapeutique devront soutenir les étapes suivantes. On apprend ainsi à reconnaître la valeur d'une catégorie sans lui attribuer un pouvoir explicatif illimité.

2.4.1.4 Lecture cardiologique

calibre vasculaire et atteinte cardiaque

On peut rapprocher calibres vasculaires et types d'atteintes cardiovasculaires. Ce rapprochement peut aider à organiser un enseignement. Il devient excessif s'il fait croire qu'un compartiment anatomique détermine à lui seul toutes les manifestations possibles. La catégorie guide des questions ; la présence, la gravité et le mécanisme d'une atteinte chez un patient doivent être établis.

l'identité d'une maladie

La question philosophique est celle de l'identité à travers les manifestations : à quelles conditions deux présentations différentes appartiennent-elles à la même maladie ? Répondre seulement par une ressemblance visible laisse de côté le mécanisme ; répondre seulement par un mécanisme présumé risque d'effacer les différences cliniques. La définition peut se lire comme un engagement explicite, susceptible d'être confronté aux observations, et non comme une essence devenue incontestable parce qu'elle possède un nom. Ce qui est établi ici est la fonction déclarée d'un référentiel de nomenclature. Ce qui reste à éprouver, pour chaque usage, est sa traduction en règles opérationnelles. On ne peut déduire de son adoption ni la performance diagnostique d'un score ni l'efficacité d'un traitement. Des études de validation et des observations montrant les limites des catégories peuvent modifier l'usage du cadre.

2.4.1.5 Lecture clinique intégrative

un nom partagé entre équipes

Une nomenclature partagée a une utilité concrète lorsque plusieurs équipes suivent la même personne : elle vise à limiter le risque que des noms différents soient compris comme des maladies supplémentaires, ou qu'un nom identique masque deux interprétations. Un courrier utile doit néanmoins distinguer le diagnostic retenu, les éléments qui le soutiennent et les manifestations effectivement constatées. Cette exigence de transmission prolonge la fonction du consensus. Elle évite que la précision du vocabulaire donne, à elle seule, une apparence de certitude à tout le dossier.

2.4.2 Ruberg et les frontières du domaine

2.4.2.1 Le résultat à situer

Ruberg et l'amylose ATTR, 2019

La revue de Ruberg et collaborateurs, publiée en 2019, rassemble la connaissance de la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine. Elle décrit une affection liée au dépôt myocardique de transthyrétine mal repliée, dans des formes héréditaires ou à transthyrétine sauvage. La revue décrit un parcours diagnostique non invasif combinant une fixation scintigraphique de grade 2 ou 3, un contexte compatible et l'exclusion d'une anomalie monoclonale par chaînes légères libres sériques et immunofixations sérique et urinaire. Ces conditions forment un ensemble ; une scintigraphie prise isolément ne porte pas la même conclusion. Une gammapathie monoclonale peut aussi coexister avec une amylose à transthyrétine (ATTR) et ne prouve pas, à elle seule, une amylose à chaînes légères (AL). La revue présente aussi l'évolution des possibilités thérapeutiques à cette date[5]. La comparaison de l'amylose ATTR avec une cardiopathie inflammatoire éprouve les frontières de la cardioimmunologie. Des présentations cardiaques proches peuvent relever de mécanismes différents ; leur voisinage clinique ne suffit pas à leur attribuer une origine auto-immune commune. Le diagnostic doit précisément départager ce que la ressemblance rapproche.

2.4.2.2 Lecture critique

une revue n'a pas un niveau unique

Opposer « une revue » à « une preuve » et attribuer globalement un niveau faible au document serait trop sommaire. Une revue peut exposer des résultats solides et les relier avec discernement ; elle peut aussi sélectionner ou interpréter imparfaitement ses sources. Son absence d'effectif propre ne permet pas de décider de la solidité de toutes les propositions qu'elle contient.

remonter chaque affirmation

Il faut donc remonter chaque affirmation importante jusqu'au travail qui la soutient. Une fréquence appelle l'examen de la population et de la méthode de détection. Une performance diagnostique appelle l'examen du test, du comparateur et du recrutement. Un bénéfice thérapeutique appelle l'examen des études de l'intervention. Commenter une synthèse demande de rendre ces filiations visibles, sans recompter la revue comme une réplication indépendante.

une spécificité de 100 %

Cette règle s'applique notamment lorsqu'une synthèse rapporte une « spécificité de 100 % ». Un tel nombre doit rester attaché à une étude, à ses conditions et à son incertitude. Il ne doit pas devenir une garantie universelle applicable à toute acquisition d'image ou à tout patient. La performance d'une procédure incluant plusieurs examens ne peut pas davantage être attribuée silencieusement à un seul de ses composants. Il faut donc vérifier si le chiffre décrit un test isolé ou la procédure diagnostique complète.

2.4.2.3 Lecture immunologique

un raccourci vers l'auto-immunité

Comprendre l'amylose demande de considérer le repliement protéique. Son intérêt méthodologique tient à l'interdiction d'un raccourci : une atteinte tissulaire et une réponse immunitaire éventuelle ne suffisent pas à désigner une origine auto-immune. Le rôle d'un processus doit être discuté selon sa place : déclenchement, accompagnement, réparation ou conséquence. La présence d'une réponse immunitaire ne permet pas, à elle seule, de choisir entre ces rôles.

Elle protège également contre une autre confusion, celle entre amylose ATTR et amylose à chaînes légères. Les réunir sous un aspect morphologique partagé ne permet pas de transférer automatiquement les raisonnements étiologiques ou les traitements. Le nom général est utile pour rapprocher ; le typage est nécessaire pour distinguer. Une nosologie convenable doit rendre possibles les deux mouvements.

2.4.2.4 Lecture cardiologique

UN PHÉNOTYPE, PLUSIEURS CAUSES

Considérons un cas fictif : deux personnes présentent un épaississement des parois ventriculaires et une limitation à l'effort. La ressemblance justifie une comparaison clinique. Elle n'établit pas une cause commune. Pour passer du phénotype à la maladie, il faut des éléments qui départagent les explications concurrentes. Un signe évocateur oriente la recherche ; il ne possède pas nécessairement, isolément, la force de la procédure complète. L'épaississement pariétal décrit une forme ; le typage de l'amylose identifie ce qui s'y dépose. Ce passage change la question clinique : quels éléments permettent de relier la présentation observée à une maladie déterminée ? Le progrès ne consiste pas seulement à ajouter un nom plus précis. Il change les études pertinentes pour apprécier le pronostic et les interventions qu'il devient raisonnable d'évaluer. La revue de 2019 ordonne ces distinctions à partir des connaissances alors disponibles. Chaque performance diagnostique et chaque bénéfice thérapeutique qu'elle rapporte restent attachés à leurs études sources. Son intérêt historique demeure ; une décision actuelle exige de tenir compte des travaux ultérieurs.

LE TYPAGE CHANGE LA QUESTION

2.4.2.5 Lecture clinique intégrative

NE PAS DIAGNOSTIQUER PAR JUXTAPOSITION

Pour une personne confrontée à plusieurs hypothèses d'amylose, la coordination ne consiste pas seulement à réunir des comptes rendus. Elle doit rendre compréhensible ce qui a été identifié, ce qui reste à typer et pourquoi les examens ne sont pas interchangeables. La revue permet d'organiser ces questions, sans fixer ici une conduite actuelle. Maintenir une explication commune entre interlocuteurs évite notamment qu'une anomalie monoclonale et une image cardiaque soient assemblées en diagnostic par simple juxtaposition, puis transmises comme une certitude acquise.

2.4.3 Tschöpe et les trajectoires de la maladie

2.4.3.1 Le résultat à situer

TSCHÖPE ET LES MYOCARDITES

La revue de Tschöpe et collaborateurs, mise en ligne en 2020 et publiée dans le volume de 2021, examine les myocardites et les cardiomyopathies inflammatoires. Elle souligne l'hétérogénéité étiologique, les différences d'évolution et les incertitudes concernant la contribution des agents infectieux, de l'hôte et de l'environnement. Elle distingue notamment l'association d'un virus à la maladie de son rôle causal. Son objectif est de synthétiser les connaissances et de formuler les questions encore ouvertes[6]. On peut être tenté de retenir un schéma d'atteinte initiale, d'auto-immunité entretenue puis d'évolution vers une cardiomyopathie dilatée sans avoir examiné le domaine de validité de chacune de ces transitions. La revue présente un modèle de myocardite virale articulant réponse innée, réponse adaptative et remodelage chronique ;

UNE TRAJECTOIRE À NE PAS IMPOSER

une réponse adaptative n'est pas nécessairement auto-immune. La question critique porte donc sur son domaine de validité et sur les observations soutenant chaque transition, sans en faire la trajectoire obligatoire de toutes les myocardites.

2.4.3.2 Lecture critique

Le premier travail consiste à distinguer ce que la revue rapporte, ce qu'elle propose comme cadre et ce que le commentaire ajoute pour enseigner. Une revue ne suit pas une cohorte unique d'un premier événement jusqu'à toutes ses issues. Un enchaînement pédagogique doit donc être relié aux observations qui documentent ses transitions. Sans cette précaution, la continuité du texte devient une continuité imaginaire de la preuve. La revue fournit un exemple concret : certains modèles murins au coxsackievirus B3 provoquent aussi une pancréatite et une réponse systémique. Leur trajectoire ne décrit donc pas une atteinte isolée du cœur. Il en ressort la nécessité de penser le temps, en laissant ouvertes plusieurs trajectoires. Début des symptômes, début du processus biologique et date du diagnostic peuvent être différents. Une comparaison entre patients observés à des dates différentes n'équivaut pas automatiquement au suivi d'une même personne. Cette distinction logique ne réfute aucun modèle particulier ; elle précise les données nécessaires pour l'étayer.

PENSER LE TEMPS

2.4.3.3 Lecture immunologique

Une succession « agression, réponse, séquelle » ne démontre pas par elle-même une auto-immunité entretenue. Pour soutenir cette étape, il faut des observations adaptées au mécanisme proposé. De même, la persistance d'une dysfonction ne suffit pas à établir la persistance du processus immunitaire initial. L'intérêt de la question virale est particulièrement net. Détecter un élément dans un tissu répond à une question de présence, dans les limites de la méthode et du prélèvement. Lui attribuer la responsabilité du processus exige un raisonnement supplémentaire. Il faut comprendre ce qui rendrait une interprétation causale plus convaincante qu'une présence incidente.

PRÉSENCE VIRALE, RÔLE CAUSAL

2.4.3.4 Lecture cardiologique

Le clinicien a besoin d'une description actuelle : symptômes, fonction, rythme, structure et éléments étiologiques disponibles. Le chercheur veut aussi expliquer comment cet état s'est constitué et vers quoi il peut évoluer. Les deux besoins communiquent, mais leurs réponses ne sont pas identiques. Décrire un état sévère n'établit pas son irréversibilité ; constater une amélioration ne permet pas, à elle seule, d'affirmer que tous les processus ont disparu. Le diagnostic peut donc se lire comme une description argumentée à un moment donné, susceptible d'être précisée. Cela n'en diminue pas la valeur : une catégorie est utile lorsqu'elle organise correctement ce que l'on sait et les questions à résoudre. Elle devient trompeuse lorsqu'elle fait passer pour déjà connue une trajectoire qui reste à observer. Une progression en étapes peut être féconde comme hypothèse pour certaines situations ; elle ne doit pas devenir le destin obligatoire de toutes les myocardites. On ne peut déduire d'un schéma temporel une indication thérapeutique individuelle. Une description longitudinale,

DÉCRIRE UN ÉTAT, PRÉVOIR SON ÉVOLUTION

UNE HYPOTHÈSE, NON UN DESTIN

la caractérisation étiologique et l'évaluation directe des interventions sont les éléments qui pourraient affermir ou modifier le jugement.

2.4.3.5 Lecture clinique intégrative

UNE CHRONOLOGIE COMMUNE

Le parcours gagne à conserver plusieurs dates : premiers symptômes rapportés, première anomalie documentée, diagnostic retenu et changements de traitement. Cette chronologie commune permet au médecin qui reprend le suivi de comprendre ce que signifie une amélioration ou une persistance. Elle ne force pas l'histoire à entrer dans les étapes d'un modèle. La contribution intégrative de cette revue est de rendre compatibles description actuelle et histoire évolutive : la personne peut raconter un mieux tandis qu'une question biologique demeure ouverte, sans que l'un invalide l'autre.

2.5 Définir pour soigner sans enfermer

UN DIAGNOSTIC QUI ÉCLAIRE OU ENFERME

Un diagnostic peut rendre une expérience compréhensible, ouvrir un accès aux soins et permettre une recherche commune. Il peut aussi devenir une description trop étroite si toute plainte lui est attribuée ou si la personne se voit réduite à ce qu'on attend habituellement de sa catégorie. Reconnaître ces effets ne signifie pas que la vérité d'un diagnostic dépendrait de son caractère rassurant. Une conclusion justifiée peut être difficile à recevoir. La responsabilité consiste à distinguer ce qui est établi, ce qui est attendu et ce qui reste variable.

LA SANTÉ SANS CONFORMITÉ SOCIALE

Une trajectoire probable n'est pas le récit déjà écrit d'une vie. Le jugement de santé ne doit pas non plus mesurer la conformité à une vie socialement souhaitée. La possibilité de travailler, par exemple, peut compter pour une personne sans devenir l'unique définition de son état. Les objectifs du soin doivent pouvoir être discutés : soulager, préserver une capacité, éviter une complication ou retrouver une activité choisie ne sont pas toujours des façons équivalentes de décrire un succès. La position défendue ici n'abolit donc pas la recherche de fonctions biologiques ni celle de catégories stables. Elle demande que leurs usages restent intelligibles. Avant d'écrire qu'un résultat est « normal », il faut préciser la comparaison. Avant d'écrire qu'une catégorie est « validée », il faut préciser la tâche. Avant d'écrire qu'une personne va « mieux », il faut préciser ce qui a changé pour elle.

PRÉCISER AVANT D'ÉCRIRE

2.6 Exercices corrigés

2.6.1 Exercice sur trois conclusions à distinguer

2.6.1.1 Énoncé

TROIS DÉDUCTIONS À EXAMINER

Dans une étude fictive, un participant présente un marqueur au-dessus du seuil d'inclusion, répond aux critères de classification retenus et rapporte une amélioration de sa vie quotidienne après une intervention. Peut-on en déduire qu'il était malade au sens de toute définition possible, que le mécanisme proposé est démontré et que le traitement a causé l'amélioration ?

2.6.1.2 Correction argumentée

éligibilité, interprétation, vécu

Les trois observations ont une valeur, mais elles ne soutiennent pas les trois déductions proposées. Le seuil et les critères indiquent comment l'étude constitue sa population ; il faut connaître leur justification et leur rapport au diagnostic. La classification ne démontre pas chaque mécanisme invoqué. Le témoignage d'amélioration renseigne sur une dimension importante du résultat ; l'attribution causale à l'intervention dépend du dispositif de comparaison. Une rédaction précise conserve séparément l'éligibilité, l'interprétation clinique et le changement vécu.

Synthèse

Définir la santé et la maladie engage plusieurs opérations qu'il faut tenir séparées : décrire ce qui est fréquent, apprécier une fonction, reconnaître ce qui importe à une personne. Un seuil, un nom, une catégorie ou un modèle rendent chacun un service précis ; aucun ne prouve à lui seul un mécanisme, une trajectoire ou un bénéfice. Les textes commentés l'enseignent ensemble. Le débat sur les classes de référence montre qu'une définition se juge à ses contre-exemples. La nomenclature de Chapel Hill organise un langage commun sans fournir de critères diagnostiques. La revue sur l'amylose à transthyrétine oblige à départager ce que la ressemblance rapproche. La revue sur les myocardites rappelle qu'un schéma temporel reste une hypothèse dont chaque transition demande ses propres observations.

Questions ouvertes

Comment justifier une classe de référence sans choisir d'avance ce qui comptera comme normal ? Comment faire entrer la douleur ou l'activité possible dans une définition sans renoncer à l'exigence biologique ? À quelles conditions une subdivision biologique d'une catégorie diagnostique devient-elle une maladie distincte, avec son évolution et ses traitements ? Ces questions ne se tranchent pas une fois pour toutes ; elles se reprennent devant chaque cas qui résiste aux catégories.

Références du chapitre 2

1. Boorse C. Health as a Theoretical Concept. Philos Sci. 1977;44(4):542-573. DOI 10.1086/288768

2. Wiśniewski JB. A note on being healthy. Diametros. 2012;31:133-135. DOI 10.13153/diam.31.2012.466

3. Kingma E. A note on being healthy - reply. Diametros. 2012;31:136-137. DOI 10.13153/diam.31.2012.467

4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11. PMID 23045170 ; DOI 10.1002/art.37715

5. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2872-2891. PMID 31171094 ; DOI 10.1016/j.jacc.2019.04.003

6. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):169-193. PMID 33046850 ; DOI 10.1038/s41569-020-00435-x

3

Expliquer et établir une cause

Sommaire du chapitre

3.1 Ce que la causalité ajoute à la succession observée 34
3.2 Définir l'effet et organiser la possibilité d'un démenti 35
3.3 Ce que l'ajustement corrige et ce qu'il peut fausser 36
3.4 Mécanisme, génétique et convergence des preuves 38
3.5 Les textes à l'épreuve 40
3.6 Ce qu'une explication doit laisser ouvert 46
3.7 Exercices corrigés 46
Synthèse 47
Questions ouvertes 47

Le mot « cause » promet plus qu'une rencontre entre deux faits. Il annonce qu'une différence apparaîtrait si l'on agissait autrement : supprimer un anticorps, abaisser un marqueur, prescrire ou non un traitement. Cette promesse ne se voit dans aucune image, aussi précise soit-elle, et aucun calcul ne la remplit de lui-même. Ajuster sur une variable peut corriger une comparaison ou la fausser ; un variant génétique peut désigner une cible sans fixer la dose ni le bénéfice. Entre la succession observée et l'intervention réussie s'étendent plusieurs étapes : définir l'effet, choisir le comparateur, contrôler ce qui confond sans bloquer ce qui transmet, transposer d'un modèle à une personne. Chacune peut être franchie avec de bonnes raisons. Aucune ne dispense de la suivante.

3.1 Ce que la causalité ajoute à la succession observée

3.1.1 Ce que le mot cause engage

plusieurs explications vraies

Une maladie peut recevoir plusieurs explications vraies qui ne répondent pas à la même question. On peut chercher pourquoi elle est apparue chez cette personne, pourquoi un tissu s'est lésé ou pourquoi une intervention a modifié son évolution. La première question porte sur une histoire singulière, la deuxième sur un processus, la troisième sur une différence produite par une action. Leur parenté ne dispense pas de les distinguer. Considérons un exemple construit pour le raisonnement : un médiateur augmente avant une lésion, apparaît dans le tissu atteint et diminue lorsque l'état clinique s'améliore. L'ensemble dessine une histoire cohérente. Pourtant, plusieurs relations restent possibles. Le médiateur peut contribuer à la lésion, répondre à un processus qui la produit ou accompagner une tentative de réparation. La chronologie élimine certaines explications ; elle n'en désigne pas automatiquement une seule. Le problème causal commence précisément à cet endroit : plusieurs histoires peuvent convenir aux mêmes observations. La bonne question devient alors : dans quelle situation leurs conséquences différeraient-elles ? Il faut concevoir une comparaison qui rende ces explications moins interchangeables. Cette démarche justifie une enquête ; elle ne présuppose pas que le mécanisme préféré soit déjà le vrai.

une chronologie ne désigne pas la cause

3.1.2 Hume et les limites de la succession observée

Hume, la connexion nécessaire

Dans la section VII de l'*Enquête sur l'entendement humain*, Hume demande d'où vient l'idée d'une connexion nécessaire entre une cause et son effet. Une succession observée ne montre pas une nécessité supplémentaire qui attacherait les événements. La répétition conduit l'esprit à attendre l'un lorsque l'autre paraît ; Hume situe dans cette transition acquise l'origine de l'idée de connexion. Son problème concerne les fondements de l'inférence, et non seulement les erreurs occasionnelles de l'observateur[1]. Pour la lecture médicale, une exigence en découle, qui prolonge Hume sans figurer chez lui : le vocabulaire causal doit rendre explicite ce qu'il ajoute au constat. L'image d'une cellule au contact d'une lésion peut être admirablement précise ; elle ne contient pas visiblement la réponse à la question de ce qui arriverait si cette cellule avait été absente. Cette réponse mobilise un raisonnement et d'autres observations. Une objection surgit : puisque toute conclusion dépend finalement d'observations, aucune ne pourrait dépasser la simple succession. Mais cette objection confond l'absence d'accès direct à une nécessité avec l'absence de différences entre les raisons dont on dispose. Une comparaison soigneusement construite peut départager des explications que l'observation initiale laissait ouvertes. Il

ce que le vocabulaire causal ajoute

n'est pas besoin de transformer la causalité en objet visible pour améliorer l'inférence qui la soutient.

3.2 Définir l'effet et organiser la possibilité d'un démenti

3.2.1 Définir la comparaison causale

3.2.1.1 Une comparaison entre stratégies nommées

LES RÉSULTATS POTENTIELS

Dire qu'une intervention a un effet implique une comparaison : que serait devenu un même ensemble de personnes sous une stratégie plutôt que sous une autre ? La question doit nommer les stratégies, la population, le résultat et l'horizon temporel. Dans le cadre des résultats potentiels, un effet moyen compare les résultats de cette population sous chacune des stratégies. Une personne ne livre habituellement qu'une de ces trajectoires. Hernán et Robins expliquent ainsi pourquoi l'inférence causale exige des conditions permettant de rapprocher des groupes observés : échangeabilité, positivité et cohérence entre l'intervention définie et celle effectivement reçue[2]. En cardioimmunologie, « réduire l'inflammation » demeure trop vague pour désigner une stratégie. Faut-il modifier un comportement, administrer une molécule, inhiber un récepteur ou traiter une maladie qui entretient le signal inflammatoire ? Ces actions peuvent partager une conséquence mesurable sans partager tous leurs effets. Il faut demander quelle action concrète correspond à la conclusion. Cette question précède le calcul.

« RÉDUIRE L'INFLAMMATION », TROP VAGUE

3.2.1.2 Échangeabilité, positivité et cohérence

ÉCHANGEABILITÉ, POSITIVITÉ, COHÉRENCE

Ces conditions doivent être explicitées et discutées à partir du dispositif et des données disponibles ; certaines ne sont pas directement vérifiables. L'échangeabilité demande que les groupes soient comparables quant à leurs résultats potentiels, éventuellement après prise en compte de caractéristiques initiales. La positivité demande que chaque stratégie reste possible pour les profils concernés par la comparaison. Si tous les patients les plus graves reçoivent A, leur résultat sans A n'est pas directement représenté dans cette strate : un modèle peut extrapoler, mais l'extrapolation ne crée pas le contraste manquant. La cohérence suppose enfin que l'intervention soit assez précisément définie pour relier la stratégie annoncée à celle qui a effectivement produit le résultat observé[2].

3.2.2 Nécessité et suffisance dans un domaine défini

NÉCESSAIRE, SUFFISANT, PROBABILISTE

Une condition est nécessaire à un effet, dans un domaine défini, lorsque cet effet ne survient pas sans elle. Une condition est suffisante, dans ce domaine, lorsque sa présence entraîne l'effet. En recherche biomédicale, une intervention peut aussi modifier la probabilité d'un effet sans le produire dans tous les organismes. Cette contribution probabiliste doit être distinguée d'une suffisance logique inconditionnelle. Les deux propositions de nécessité et de suffisance sont distinctes. Ce qui peut produire une lésion n'est pas forcément indispensable à toutes les manières dont cette lésion peut apparaître. L'expression « à elle seule » est particulièrement exigeante. Une molécule injectée à un animal n'agit jamais hors de tout contexte. L'organisme receveur, les doses, le moment et les autres conditions de l'expérience font partie de la situation où l'effet a été obtenu. Affirmer une suffisance expérimentale signifie que l'ajout considéré suffit dans cette situation ; cela n'abolit pas les conditions qui la rendent possible.

3.2.3 Bernard et la contre-épreuve

Bernard et la contre-épreuve

Claude Bernard donne à la contre-épreuve une fonction précise : mettre la conclusion causale à l'épreuve en supprimant la cause supposée et en examinant si l'effet disparaît. Il la distingue de la comparaison destinée à contrôler les circonstances de l'observation. Cette exigence s'inscrit dans son projet de déterminer les conditions d'existence des phénomènes[3]. La proposition mérite d'être discutée, plutôt que transformée en consigne universelle. Supposons, dans un exemple pédagogique, que deux voies différentes puissent chacune entretenir une lésion. Inhiber la première peut laisser la seconde produire l'effet. L'absence de disparition ne suffit donc pas à déclarer la première étrangère au processus. Il faut préciser si l'on recherche une condition indispensable, une contribution ou l'effet d'une intervention particulière. L'objection inverse est tout aussi importante. Invoquer une compensation chaque fois qu'une suppression ne produit pas le résultat attendu risque de protéger indéfiniment l'hypothèse. Une compensation doit être documentée ou conduire à une prédiction nouvelle et risquée : quelle voie prendrait le relais, à quel moment, avec quelle conséquence mesurable ? Sans cette exigence, l'explication devient disponible après tous les résultats et n'en anticipe plus aucun. La fécondité actuelle de la contre-épreuve tient ainsi à une discipline : organiser une possibilité réelle de démenti. Elle ne demande pas qu'une maladie complexe ait une cause unique. Elle demande que l'explication accepte de préciser les observations qui la fragiliseraient.

deux voies, une seule inhibée

une compensation à documenter

3.3 Ce que l'ajustement corrige et ce qu'il peut fausser

3.3.1 Confusion, médiation et sélection

3.3.1.1 Le diagramme causal et la cause commune

le diagramme causal et ses flèches

Un diagramme causal expose des hypothèses sur l'organisation des relations. Il aide notamment à déterminer quelles variables contrôler. Greenland, Pearl et Robins montrent que les critères usuels de sélection des facteurs de confusion peuvent devenir insuffisants lorsque plusieurs variables interviennent. Le diagramme n'est pas une preuve de ses propres flèches : ses conclusions dépendent des relations postulées, y compris de celles que l'on estime absentes[4]. Construisons un cas fictif. Une équipe observe des patients présentant une maladie cardiaque et un syndrome inflammatoire. Certains reçoivent le traitement fictif A. Elle recueille la gravité initiale G, un marqueur M mesuré après le début du traitement et une hospitalisation Y à un an. On suppose, pour cet exercice seulement, que G influence la prescription de A et le risque de Y. Le chemin $A \leftarrow G \rightarrow Y$ explique pourquoi les groupes traités et non traités peuvent différer avant tout effet du traitement. G joue ici le rôle d'une cause commune.

la gravité, cause commune

3.3.1.2 Le médiateur et l'effet total

le marqueur, un médiateur

Supposons maintenant que A diminue M et que cette diminution contribue à réduire Y. Dans le chemin $A \rightarrow M \rightarrow Y$, M est un médiateur. L'introduire dans un modèle destiné à mesurer l'effet total de A change la question : on cherche à tenir fixe une étape par laquelle l'effet pourrait se produire. Une analyse de médiation demande de définir les effets recherchés et d'examiner ses propres hypothèses de confusion ; la randomisation du traitement ne randomise pas le médiateur. Les différences entre effet total, direct et indirect ne se déduisent pas automatiquement d'une comparaison de coefficients[5].

3.3.1.3 La sélection sur une conséquence commune

sélectionner sur une conséquence commune

Enfin, imaginons que l'accès à une consultation spécialisée S dépende à la fois de l'intensité inflammatoire I et d'une atteinte cardiaque K. Restreindre l'analyse aux patients vus dans cette consultation revient à sélectionner sur leur conséquence commune : I ⟶ S ⟵ K. Une association entre I et K peut alors apparaître ou être modifiée par la sélection. Hernán, Hernández-Díaz et Robins décrivent cette structure et la distinguent de la confusion par cause commune[6]. Dans ce dernier scénario, un patient dont l'inflammation est faible peut avoir été adressé surtout parce que son atteinte cardiaque est importante ; un autre, peu atteint sur le plan cardiaque, peut avoir été adressé surtout pour son inflammation. Leur comparaison dans le seul service peut produire une relation trompeuse. Cet exemple explique pourquoi disposer d'un dossier plus complet ne garantit pas une meilleure estimation : encore faut-il comprendre comment ce dossier est entré dans l'étude.

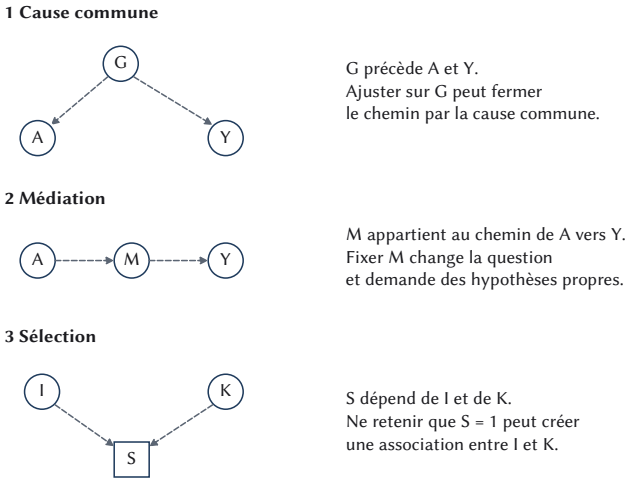


Figure 3.1. Trois effets possibles du contrôle d'une variable Modèles fictifs distincts : les flèches expriment des hypothèses, sans preuve clinique. G : gravité initiale ; A : traitement ; Y : hospitalisation à un an ; M : marqueur après traitement ; I : intensité inflammatoire ; K : atteinte cardiaque ; S : consultation spécialisée. L'encadrement indique une restriction aux consultants (S = 1). Une situation réelle peut exiger d'autres variables et relations. Schéma original en appui de la discussion[4,5,6].

3.3.2 Un calcul qui retourne la première impression

3.3.2.1 Le paradoxe d'une comparaison brute

Les nombres suivants sont entièrement synthétiques. Ils ne décrivent aucun médicament, aucune cohorte réelle ni aucun taux attendu en pratique. Ils servent uniquement à apprendre à lire une comparaison. Le suivi est supposé complet à un an. Le tableau donne les hospitalisations observées dans chaque strate de gravité initiale.

Tableau 3.1. Hospitalisations observées par strate de gravité initiale, avec et sans A (données fictives)

Gravité initiale	Avec A événements sur effectif	Risque avec A	Sans A événements sur effectif	Risque sans A
Élevée	48 sur 160	30 %	16 sur 40	40 %
Faible	2 sur 40	5 %	16 sur 160	10 %
Ensemble	50 sur 200	25 %	32 sur 200	16 %

le paradoxe d'une comparaison brute

La comparaison brute donne 50 hospitalisations sur 200 avec A, soit 25 %, contre 32 sur 200 sans A, soit 16 %. La différence observée est de +9 points de pourcentage. Pris isolément, ce calcul semble défavorable au traitement. Pourtant, les deux comparaisons par strate vont dans le sens opposé : −10 points pour la gravité élevée et −5 points pour la gravité faible. Le paradoxe apparent tient aux proportions différentes de patients graves.

3.3.2.2 Ce que la standardisation corrige et ce qu'elle suppose

une standardisation à poids égaux

Pour comparer les stratégies dans une population comprenant moitié de patients graves et moitié de patients peu graves, attribuons le même poids à chaque strate. Le risque standardisé est de 0,5 × 30 % + 0,5 × 5 % = 17,5 % avec A, et de 0,5 × 40 % + 0,5 × 10 % = 25 % sans A. La différence standardisée vaut −7,5 points. Le changement ne résulte pas d'une modification des événements ; il résulte d'une comparaison faite sur une même composition de population.

ce que la correction suppose

Cette correction arithmétique ne suffit pourtant pas à prouver l'efficacité de A. Le calcul a supposé que G était mesurée avant la prescription, que sa classification était correcte et qu'elle suffisait à rendre les groupes comparables pour la question étudiée. Dans un travail réel, d'autres raisons de prescrire pourraient subsister : trajectoire récente, contre-indications, fragilité ou accès aux soins. Il faudrait aussi apprécier l'incertitude statistique. Les petits effectifs de certaines cellules interdisent de lire les pourcentages comme des constantes biologiques. Changeons encore la population visée. Si elle ne comprend que 20 % de patients graves, les mêmes risques par strate donnent 10 % avec A et 16 % sans A, soit −6 points. Les deux standardisations peuvent être correctement calculées. Elles concernent des compositions différentes. Présenter un « effet ajusté » sans nommer la population à laquelle il se rapporte laisse une partie importante du raisonnement invisible.

nommer la population de l'effet ajusté

3.3.3 Ajuster selon la question posée

ajuster sur un médiateur

Revenons au marqueur M mesuré après le traitement. On pourrait proposer de l'ajouter à la standardisation « pour être plus précis ». Dans ce scénario, cet ajustement ne vise plus simplement l'effet total. Il peut bloquer une voie médiée et, selon les relations non contrôlées, introduire un biais. Il ne suffit pas à identifier un effet direct. On pourrait également proposer de ne retenir que les patients encore suivis à un an. Si le maintien dans le suivi dépend de l'état de santé et du traitement, la restriction demanderait à son tour une analyse de la sélection. La règle pédagogique est donc une question : pourquoi cette variable entre-t-elle dans cette analyse ? Une réponse fondée seulement sur sa disponibilité, sa significativité ou l'augmentation du nombre de paramètres est insuffisante. La chronologie et le rôle supposé de la variable doivent être discutés. Le même nom de laboratoire ne désigne pas la même information causale selon qu'il renvoie à une mesure avant ou après l'intervention.

la raison d'entrer dans l'analyse

3.4 Mécanisme, génétique et convergence des preuves

3.4.1 Expliquer un effet et évaluer une intervention

trois questions sur un effet

Une intervention peut modifier un résultat sans que tous les intermédiaires soient connus. Réciproquement, un mécanisme peut être solidement établi sans que sa modification procure un bénéfice net. Ce décalage apparaît dès que l'on distingue trois questions : l'effet existe-t-il dans la comparaison étudiée ;

par quels processus se produit-il ; que se passerait-il avec une autre intervention ou dans une autre situation ? Cette distinction conduit à une objection légitime : pourquoi compliquer un résultat thérapeutique utile ? Parce que la difficulté revient lorsqu'on propose un autre moyen d'obtenir le même changement biologique. Deux interventions peuvent modifier un marqueur de façon semblable tout en produisant d'autres effets différents. Le raisonnement clinique doit conserver ces différences au lieu de supposer une équivalence que la mesure commune ne démontre pas. L'explication mécanistique reste précieuse : elle suggère où chercher ces différences et quelles conséquences surveiller. Mais son rôle est d'enrichir la mise à l'épreuve, et non de dispenser d'étudier le résultat qui importe au patient.

3.4.2 Ce que la génétique permet de demander

3.4.2.1 Les exigences de la randomisation mendélienne

trois exigences de l'instrument

La randomisation mendélienne utilise des variants génétiques comme instruments d'une exposition. Dans la présentation de Lawlor et ses collègues, trois exigences sont centrales : la pertinence, c'est-à-dire une association avec l'exposition ; l'indépendance vis-à-vis des facteurs qui confondent la relation exposition-résultat ; et la restriction d'exclusion, selon laquelle l'instrument agit sur le résultat par l'exposition étudiée. L'estimation d'une taille d'effet demande ensuite des hypothèses supplémentaires adaptées à la méthode employée. Aucune de ces exigences ne devient vraie par le seul emploi du mot « mendélienne »[7]. Davey Smith et Ebrahim discutaient déjà en 2003 plusieurs difficultés : les variants liés à d'autres variants, la multiplicité des effets phénotypiques et les compensations au cours du développement. La génétique peut donc apporter une épreuve différente à une hypothèse causale tout en conservant ses propres limites[8].

Davey Smith et Ebrahim, 2003

3.4.2.2 D'un variant fictif à une cible thérapeutique

le variant V et le médiateur X

Imaginons, toujours fictivement, qu'un variant V soit associé à une activité plus faible du médiateur X et à moins d'événements cardiaques. Le premier travail consiste à préciser ce que mesure X : une concentration circulante, une activité, un récepteur soluble ou une réponse cellulaire ne constituent pas des descriptions interchangeables. Le second consiste à examiner les autres chemins possibles entre V et l'événement. La cohérence des signes ne ferme pas cette enquête. Même si l'interprétation causale est convaincante, un médicament débuté à soixante ans n'est pas la répétition d'une différence génétique présente depuis le développement. Le moment, l'intensité, les tissus concernés et les effets supplémentaires peuvent différer. On peut en tirer une raison de tester une cible ; on ne peut pas fabriquer, à partir de cette seule observation, une dose efficace ou un bilan bénéfice-risque. Cette conséquence relève de l'interprétation méthodologique proposée ici pour le passage de la question étiologique à la question thérapeutique.

un médicament n'est pas un variant

3.4.3 Construire une convergence de preuves

ce que chaque démarche corrige

Pour apprécier une telle convergence, un critère consiste à demander ce que chaque démarche pourrait corriger dans l'autre. Une étude humaine décrit une relation dans la population concernée, mais peut laisser subsister des explications concurrentes. Une perturbation animale peut éprouver un processus dans des conditions contrôlées, mais laisse ouverte la portée de la transposition. Les réunir est instructif si leur accord résiste à ces difficultés différentes. Il serait excessif d'en conclure que deux limites se neutralisent simplement parce

deux limites ne s'annulent pas

qu'elles ne sont pas identiques. Le passage entre les modèles doit lui-même être argumenté : quelles propriétés sont communes et quelles différences pourraient changer la relation étudiée ? Une convergence sans cette question risque d'être un montage de résultats favorables. À l'inverse, exiger que chaque étude résolve toutes les difficultés rendrait impossible leur complémentarité. Une conclusion peut être robuste parce que plusieurs comparaisons limitent progressivement les explications concurrentes. Cette robustesse concerne une proposition déterminée, pas une confiance globale accordée à tout un domaine.

3.5 Les textes à l'épreuve

3.5.1 Xiao et la pathogénicité expérimentale des anticorps anti-MPO

3.5.1.1 Le résultat à situer

témoin, conséquence ou producteur

Un anticorps accompagne une maladie. Est-il le témoin de la lésion, l'une de ses conséquences ou l'un de ses producteurs ? La question engage davantage qu'une querelle de vocabulaire. Si l'anticorps est seulement un indicateur, sa disparition peut ne rien changer à l'évolution du patient. S'il participe à la production de la lésion, il devient une cible possible. Mais entre ces deux propositions se trouve une troisième question : intervenir sur cette cible apportera-t-il effectivement un bénéfice clinique ? Le travail de Xiao permet de franchir une étape de ce raisonnement sans autoriser à les franchir toutes[9].

3.5.1.2 Lecture critique

3.5.1.2.1 Un transfert d'anticorps dans une comparaison organisée

Xiao, transfert d'IgG anti-MPO

Le dispositif repose sur deux interventions : transférer des splénocytes provenant de souris immunisées contre la myéloperoxydase (MPO), ou transférer des immunoglobulines G (IgG) anti-MPO purifiées. Le second procédé est particulièrement instructif : il retire du matériel transféré les cellules qui auraient pu expliquer le résultat. Les cinq receveurs déficients en Rag2, dépourvus de lymphocytes B et T fonctionnels, et les six receveurs sauvages exposés aux IgG anti-MPO développent des lésions rénales, contre aucun des six témoins anti-albumine sérique bovine (BSA). Certaines lésions extrarénales apparaissent aussi après transfert d'IgG seules[9]. La force du raisonnement vient de la comparaison organisée. On ne demande plus seulement si anticorps et lésions se rencontrent dans les mêmes organismes ; on examine ce qui advient lorsqu'on introduit les anticorps dans des conditions définies. Le comparateur empêche d'attribuer automatiquement l'effet à la simple manipulation expérimentale. L'expérience rend ainsi une explication plus précise que la seule association.

la force d'une comparaison organisée

3.5.1.2.2 Suffisants dans ce dispositif, non nécessaires partout

suffisants dans ce dispositif

Il faut toutefois conserver le complément de la phrase : les anticorps suffisent dans ce dispositif. Cette restriction ne déprécie pas le résultat. Elle lui donne son sens. Une cause ne produit pas nécessairement le même effet dans tous les milieux biologiques. Le receveur apporte des cellules, des molécules, une architecture vasculaire et des conditions de susceptibilité. Retirer les lymphocytes B et T fonctionnels ne retire pas tout cet environnement. « Anticorps seuls » décrit ici le matériel administré, non la totalité des acteurs biologiques

INTRODUCTION ET RETRAIT

qui rendent la lésion possible. Le résultat ne démontre pas davantage que l'anticorps soit nécessaire à toute maladie ressemblant à celle du modèle. Une expérience d'introduction peut éprouver la capacité d'un facteur à produire un phénomène dans un contexte défini. Une expérience de retrait peut éprouver son rôle dans le maintien de ce phénomène à un moment donné. Aucune ne doit être traduite, sans autre argument, en nécessité pour toutes les voies de survenue ou toutes les étapes de la maladie. On doit résister à la tentation de faire tenir ces deux démonstrations dans un même verbe, « prouver ».

3.5.1.3 Lecture immunologique

PEU DE DÉPÔTS, ACTION IMMUNITAIRE

Le paradoxe apparent d'une atteinte pauci-immune provoquée par des immunoglobulines mérite une attention particulière. Peu de dépôts ne signifie pas peu d'action immunitaire. Cela signifie que la quantité de matériel visible dans le tissu ne suffit pas à décrire la fonction exercée pendant la formation de la lésion. Il faut alors distinguer l'agent introduit, les cellules mobilisées et les dommages observés. Identifier le premier ne revient pas à avoir directement testé chaque intermédiaire. La participation du neutrophile peut être intégrée au raisonnement immunologique, mais son rôle précis doit être rapporté aux expériences qui l'évaluent. Ce soin évite une erreur fréquente : considérer qu'un mécanisme biologiquement cohérent a été entièrement démontré par le travail qui en a établi une composante décisive. La même discipline concerne l'antigène. Le terme d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) désigne une catégorie ; le dispositif étudié porte sur des anticorps anti-MPO. Élargir sans justification la conclusion à tous les anticorps de cette catégorie ferait perdre au résultat sa précision expérimentale.

3.5.1.4 Lecture cardiologique

LES TERRITOIRES EFFECTIVEMENT EXAMINÉS

L'intérêt cardiovasculaire de cette expérience est de rendre intelligible une agression vasculaire d'origine immunitaire. Il ne dispense pas de décrire les territoires effectivement examinés. Une démonstration rénale et vasculaire ne constitue pas, par extension verbale, une démonstration d'atteinte myocardique ou de maladie des gros vaisseaux. Pour le clinicien, le travail fournit une raison de rechercher des interventions pertinentes. Il ne choisit ni le traitement, ni sa dose, ni le patient susceptible d'en bénéficier. Un traitement peut atteindre un mécanisme réel et néanmoins présenter un bilan clinique défavorable. La transition vers la décision demande donc une preuve supplémentaire, portant sur l'intervention humaine et ses conséquences.

UNE RAISON, NON UNE DÉCISION

3.5.1.5 Quatre conclusions

Établi : dans le modèle étudié, le transfert d'IgG anti-MPO peut produire des lésions rénales et certaines lésions vasculaires extrarénales. Plausible : cette pathogénicité expérimentale éclaire une part de la maladie humaine associée aux anti-MPO. Non conclu : l'identité complète des mécanismes entre espèces, la généralisation à tous les ANCA et l'efficacité d'un traitement humain déterminé. Ce qui changerait le jugement : des expériences contradictoires reproductibles, une modification décisive des conditions de susceptibilité ou des données humaines dissociant durablement le mécanisme proposé de la

RÉVISER EN PRÉCISANT LE DOMAINE

lésion considérée. Le jugement devrait évoluer en précisant son domaine, plutôt qu'en classant l'expérience comme définitivement vraie ou fausse.

3.5.1.6 Lecture clinique intégrative

un lien entre manifestations

Une explication immunitaire convaincante peut aider à relier des manifestations jusque-là examinées séparément. Elle ne doit pas rendre inutile leur description propre : le retentissement d'une atteinte rénale et les conséquences d'une atteinte d'un autre territoire restent des questions distinctes. Dans un dossier partagé, le mécanisme proposé peut servir de lien, tandis que chaque observation conserve son degré de certitude. Le gain pour la personne serait une explication coordonnée, sans lui faire croire que cette expérience détermine déjà tous les risques ou leur traitement.

3.5.2 Jaiswal et la rencontre de deux types de preuves

3.5.2.1 Le résultat à situer

humain et animal, deux questions

Une observation humaine et une expérience animale peuvent converger sans devenir une seule preuve. Leur rencontre est féconde précisément parce qu'elles répondent à des questions différentes. Chez l'humain, on cherche à savoir si une caractéristique précède ou accompagne un événement. Dans le modèle expérimental, on modifie une composante du système pour examiner ses conséquences. Le travail de Jaiswal offre une occasion de suivre cette articulation, puis d'en mesurer la portée[10].

3.5.2.2 Lecture critique

Jaiswal, hématopoïèse clonale et Tet2

Le travail rapproche des études humaines sur l'hématopoïèse clonale et un volet murin modifiant Tet2. Les analyses prospectives rapportent pour la maladie coronarienne un hazard ratio (HR) de 1,9, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de 1,4 à 2,7. Les études rétrospectives d'infarctus précoce rapportent un rapport de cotes (OR) combiné de 4,0 (IC à 95 % : 2,4 à 6,7). Ces mesures ne sont pas interchangeables. La perturbation expérimentale renforce l'hypothèse d'une contribution biologique[10]. La leçon concerne les mots du risque. Une association ajustée n'est pas automatiquement délivrée de toute explication concurrente. L'ajustement agit sur les variables prises en compte et selon les modalités retenues. Il ne transforme pas rétrospectivement une observation en intervention assignée. L'expérience animale ajoute un argument d'une autre nature ; elle n'efface pas les limites des comparaisons humaines.

un gradient et son test d'hétérogénéité

La taille du clone invite par ailleurs à examiner une relation graduelle. Mais trouver une association significative dans une catégorie et non significative dans une autre ne suffit pas à établir leur différence. Pour les événements coronariens, le test d'hétérogénéité rapporté est p = 0,24. La prudence doit donc porter sur le contraste entre catégories, même si chaque estimation garde son intérêt[10]. Cette distinction importe au-delà de cet exemple. On peut accepter une hypothèse de gradient tout en refusant de la présenter comme acquise. La force d'un argument ne dépend pas du nombre de formulations affirmatives qui l'accompagnent, mais de la question exacte à laquelle répond la comparaison.

3.5.2.3 Lecture immunologique

une maladie à distance

L'étude met au premier plan une idée importante : une modification acquise de l'hématopoïèse pourrait contribuer à une maladie située à distance, dans la paroi artérielle. Cette manière de penser déplace le regard du seul organe malade vers les cellules qui y circulent, s'y recrutent et y agissent. Elle oblige cependant à distinguer plusieurs niveaux. Le clone décrit une population cellulaire apparentée ; la mutation désigne une altération particulière ; le phénotype inflammatoire décrit une fonction ; l'événement cardiovasculaire constitue une conséquence clinique. Passer de l'un à l'autre exige chaque fois un argument. Un même nom de catégorie, « hématopoïèse clonale », ne garantit pas une identité fonctionnelle entre tous les clones. Le volet consacré à Tet2 ne doit donc pas devenir une explication universelle de toutes les mutations mentionnées. Il montre l'intérêt d'une hypothèse mécanistique déterminée. D'autres gènes peuvent contribuer au risque par des chemins partiellement distincts. L'hématopoïèse clonale désigne ainsi une situation à caractériser, plutôt qu'un mécanisme inflammatoire uniforme. Identifier le gène concerné précise les hypothèses à examiner.

clone, mutation, phénotype, événement

Tet2 n'explique pas tous les clones

3.5.2.4 Lecture cardiologique

le dépistage, une autre question

Un facteur associé à la maladie peut enrichir sa compréhension avant de devenir un instrument de décision. Le dépistage pose sa propre question : quelle information nouvelle est obtenue, chez qui, et que fait-on de cette information ? La mesure n'a pas une utilité clinique simplement parce qu'elle est techniquement réalisable. Il faut distinguer la découverte du facteur et la validation d'une stratégie guidée par ce facteur. Cette distinction doit être conservée dans son contexte historique. Pour la pratique contemporaine, il faudrait examiner séparément les données ultérieures ; on ne peut attribuer à une publication de 2017 les réponses produites après elle. L'expérience murine ne permet pas non plus de calculer directement le bénéfice attendu d'une intervention chez un porteur humain. La correction d'un mécanisme, le ralentissement d'une lésion expérimentale et la prévention d'un événement clinique demeurent trois objectifs distincts.

3.5.2.5 Quatre conclusions

Établi : le travail articule une association humaine et une perturbation expérimentale de Tet2 chez la souris. Plausible : certaines modifications clonales peuvent contribuer à l'athérogenèse par une modification fonctionnelle des cellules hématopoïétiques. Non conclu : un mécanisme unique pour tous les clones, un gradient clinique définitivement démontré et l'utilité d'une stratégie thérapeutique guidée par le clone. Ce qui changerait le jugement : une meilleure séparation des effets selon les mutations, des observations humaines contredisant la temporalité proposée ou des interventions permettant d'évaluer directement les conséquences cliniques d'une modification du processus.

3.5.2.6 Lecture clinique intégrative

une nouvelle identité de malade

La découverte d'un clone peut devenir, pour la personne, une nouvelle identité de malade avant même que son usage clinique soit défini. La transmission doit donc distinguer caractéristique acquise, association statistique et conséquence attendue pour son propre parcours. L'étude ouvre un dialogue entre hématologie et cardiologie ; elle n'établit pas à elle seule qu'ajouter examens ou surveillance améliorerait la vie des porteurs. Une question intégrative consiste à demander quelle décision nouvelle serait réellement éclairée, avant de multiplier les étiquettes et les interlocuteurs.

3.5.3 Swerdlow et la génétique comme argument de cible

3.5.3.1 Le résultat à situer

le marqueur ou le levier

Lorsqu'un marqueur inflammatoire accompagne la maladie coronarienne, une question demeure : faut-il agir sur ce marqueur, sur la voie qui le produit ou sur une autre cause qui les influence tous deux ? Une mesure circulante peut signaler un processus sans être le levier pertinent pour le modifier. Le travail de l'IL6R Mendelian Randomisation Analysis Consortium (IL6R MR ; Swerdlow et coll.) prend cette difficulté au sérieux en rapprochant variation génétique, profil biologique et maladie coronarienne[11].

3.5.3.2 Lecture critique

3.5.3.2.1 Un variant comme instrument et ses conditions

Swerdlow, IL6R et maladie coronarienne

L'analyse examine un variant associé au récepteur (IL6R) de l'interleukine 6 (IL-6) et compare certains de ses effets biologiques à ceux d'un blocage pharmacologique. L'association coronarienne est de faible amplitude par allèle, avec un OR de 0,95 (IC à 95 % : 0,93 à 0,97). La concordance biologique étaye la pertinence de la cible ; elle ne mesure pas le bénéfice d'un traitement cardiovasculaire. Les auteurs demandent un essai dédié. Les signaux concernant diabète et pression artérielle restent présentés comme suggestifs[11]. On rencontre ici un type de raisonnement particulier : utiliser une variation génétique pour éclairer les conséquences d'une modification biologique. La valeur de l'inférence repose sur des conditions. Le variant doit être lié à l'exposition pertinente ; il ne doit pas être associé aux facteurs qui confondent la relation entre cette exposition et le résultat ; son effet sur le résultat doit passer par l'exposition représentée, sans autre voie pertinente pour cette estimation. Le terme « mendélien » ne dispense pas d'examiner ces conditions.

les conditions de l'instrument

3.5.3.2.2 Ni la précision ni la concordance ne font un bénéfice

précision n'est pas validité

Une grande précision statistique ne remplace pas cet examen. Un intervalle étroit indique une faible imprécision statistique sous les hypothèses du calcul ; il ne mesure pas toutes les incertitudes, notamment celles liées à un biais ou à la validité de l'instrument causal. La taille de l'échantillon et la validité de l'instrument répondent à deux questions complémentaires. Le rapprochement avec un médicament apporte une épreuve de cohérence. Si la perturbation génétique et l'intervention pharmacologique présentent des effets biologiques compatibles, l'interprétation proposée gagne en plausibilité. Pourtant, une exposition liée à un variant pendant une longue partie de la vie diffère d'un traitement

variant à vie, traitement d'adulte

commencé chez un adulte malade. Intensité, durée, contexte et compensations biologiques peuvent diverger. On ne peut donc convertir directement l'effet par allèle en bénéfice thérapeutique attendu.

3.5.3.3 Lecture immunologique

signalisation et marqueurs en aval

Il faut distinguer la signalisation de l'IL-6 et ses marqueurs en aval, sans faire de cette distinction une preuve automatique de l'absence de tout rôle causal des marqueurs. La question porte sur l'intervention biologique représentée par l'instrument génétique : quelles voies modifie-t-il, et quelles explications

le statut d'un biomarqueur

les données rendent-elles moins probables ? Le statut d'un biomarqueur ne se résume pas à une alternative entre cause absolue et indicateur inutile. Un marqueur peut servir à reconnaître une activité biologique, à sélectionner une population ou à suivre une réponse sans constituer lui-même une cible efficace. Inversement, la baisse d'un indicateur après intervention n'établit pas automatiquement que l'ensemble du mécanisme pathologique a été corrigé. La cohérence d'une voie ne doit pas davantage être confondue avec son exclusivité. Étayer le rôle d'un récepteur ne signifie pas expliquer toute la maladie par ce récepteur. Une connaissance mécanistique utile demeure partielle ; sa précision tient aussi à ce qu'elle laisse ouvert.

3.5.3.4 Lecture cardiologique

une raison de tester

Pour la cardiologie, l'apport du travail se situe dans la justification d'un programme de recherche. Il donne une raison de tester une stratégie. Cette raison est plus substantielle qu'une simple association entre une concentration sanguine et un événement, mais elle n'est pas encore le résultat de l'essai clinique

la tolérance n'est pas garantie

qu'elle contribue à motiver. Le raisonnement doit conserver une place propre à la tolérance. L'absence d'association détectée avec un événement indésirable ne démontre pas son impossibilité. Il faut connaître les événements recueillis, leur fréquence, la précision des estimations et le contexte d'exposition. Un résultat génétique ne garantit donc pas l'innocuité d'un médicament qui agit sur la même voie. Les traitements et essais apparus ultérieurement peuvent prolonger cette histoire. Ils doivent être introduits comme des étapes nouvelles et sourcés séparément. Le point de vue historique conserve ainsi son intérêt : il montre comment une décision de recherche devient raisonnable avant que son résultat soit connu, sans reconstruire rétrospectivement une marche inévitable vers la réussite.

3.5.3.5 Quatre conclusions

Établi : l'analyse fournit un argument génétique et une concordance biologique en faveur de l'exploration de la voie IL6R. Plausible : une intervention appropriée sur cette voie pourrait modifier le risque coronarien. Non conclu : l'ampleur du bénéfice d'un médicament donné, son innocuité et le rapport bénéfice-risque chez un patient déterminé. Ce qui changerait le jugement : une remise en cause de la validité de l'instrument, des discordances mécanistiques mieux expliquées ou des essais cliniques dont les résultats permettraient de préciser l'effet de l'intervention, sa population et ses conditions d'emploi.

3.5.3.6 Lecture clinique intégrative

SÉLECTIONNER UNE VOIE, NON UN TRAITEMENT

Un argument génétique en faveur d'une cible intéresse d'abord la recherche. Présenté à une personne, il risque pourtant d'être entendu comme l'annonce d'un médicament adapté à son profil. Il faut expliquer la différence entre sélectionner une voie à étudier et sélectionner un traitement pour quelqu'un qui a déjà une histoire de soins. La question intégrative sera alors celle du bénéfice supplémentaire, des contraintes et des autres conséquences d'une intervention concrète ; ces éléments ne se calculent pas à partir de l'effet par allèle.

3.6 Ce qu'une explication doit laisser ouvert

La sous-détermination désigne ici une situation précise : les données disponibles ne départagent pas entièrement plusieurs explications. Elle appelle une hiérarchisation argumentée et un programme d'enquête. Elle n'impose pas de

DES RAISONS SANS GARANTIE

les tenir pour également crédibles. Une explication peut rendre compte de davantage d'observations, dépendre de moins d'ajouts improvisés ou annoncer un résultat qui était auparavant inattendu. Ces raisons ont du poids, sans garantir que l'explication soit définitive. Il faut pouvoir suivre leur articulation et reconnaître le point où une observation supplémentaire ferait changer

LA CONDITION DE RÉVISION

le jugement. Une règle en découle : terminer chaque discussion causale en formulant sa condition de révision. Si l'hypothèse privilégie une voie, quelle perturbation indépendante devrait retrouver l'effet ? Si elle s'appuie sur un modèle, quelle observation humaine manque encore ? Si elle annonce une utilité thérapeutique, quel résultat clinique pourrait la contredire ? Ces questions donnent une direction au doute et une responsabilité à l'explication.

3.7 Exercices corrigés

3.7.1 Exercice sur la transposition thérapeutique

3.7.1.1 Énoncé

Voici une conclusion volontairement excessive : « Puisque l'anticorps provoque une lésion chez la souris, sa suppression guérira la maladie humaine. » Identifiez les propositions intermédiaires manquantes, puis proposez une formulation proportionnée.

3.7.1.2 Correction argumentée

LES ÉTAPES MANQUANTES DE LA TRANSPOSITION

L'induction ne démontre pas à elle seule la nécessité de l'anticorps pour entretenir une maladie déjà installée. La transposition exige de vérifier la pertinence du modèle pour la maladie humaine. Il faut ensuite étudier si l'intervention envisagée atteint son objectif, à quel moment, avec quels autres effets et selon quel critère de bénéfice. Une formulation défendable serait : « Ce modèle établit un potentiel pathogène dans des conditions définies et justifie l'étude d'interventions sur cette voie ; leur utilité clinique demande une démonstration propre. »

3.7.2 Exercice sur le choix des ajustements

3.7.2.1 Énoncé

trois ajustements à interroger

Une cohorte rapporte l'association entre A et l'hospitalisation. L'analyse ajuste sur la gravité initiale, sur M mesuré trois mois après la prescription et sur la présence à la visite de douze mois. Les auteurs concluent que l'effet obtenu représente « le bénéfice propre du traitement, débarrassé de l'inflammation ». Quelles précisions demander avant d'accepter cette phrase ?

3.7.2.2 Correction argumentée

effet visé et temporalité

Précisons l'effet visé : total, direct ou autre contraste défini, puis la temporalité de l'hospitalisation, des mesures et de la sélection. La présence à douze mois n'est pas une caractéristique initiale. Ajuster sur M pourrait exclure une partie du mécanisme ; sélectionner sur la présence pourrait modifier la comparabilité. La gravité initiale exige d'examiner son rôle causal, sa mesure et sa suffisance.

« débarrassé de l'inflammation »

« Débarrassé de l'inflammation » ajoute une affirmation biologique injustifiée : un dosage ne représente pas toute l'inflammation. Même un effet direct causal relativement à M n'établirait pas l'indépendance envers toutes les voies immunitaires. La conclusion doit nommer la quantité estimée, les hypothèses d'interprétation et les mécanismes laissés ouverts.

Synthèse

Une affirmation causale ajoute au constat une comparaison : qu'adviendrait-il sous une autre stratégie, dans une population et un horizon nommés ? Cette comparaison repose sur des conditions à expliciter : échangeabilité, positivité et cohérence. L'ajustement se choisit selon la question posée, non selon la disponibilité des variables. Nécessité, suffisance et contribution restent des propositions distinctes. Les trois textes commentés montrent ensemble ce que chaque type de preuve apporte et où il s'arrête. Le transfert d'anticorps anti-MPO établit une suffisance dans un dispositif défini. L'hématopoïèse clonale rapproche une association humaine et une perturbation expérimentale sans les fondre en une seule preuve. La randomisation mendélienne sur IL6R justifie l'étude d'une cible sans mesurer le bénéfice d'un traitement. Une convergence vaut lorsque l'accord résiste à des difficultés différentes.

Questions ouvertes

À partir de quand une compensation invoquée après l'échec d'une suppression cesse-t-elle d'expliquer pour seulement protéger l'hypothèse ? Quelles propriétés un modèle animal doit-il partager avec la maladie humaine pour qu'une convergence de preuves soit justifiée ? Comment passer d'une différence génétique présente depuis le développement à un traitement commencé chez un adulte malade ? Chaque réponse gagnera à nommer l'observation qui la ferait réviser.

Références du chapitre 3

1. Hume D. An Enquiry Concerning Human Understanding. 1748. Section VII, parties I et II. Édition posthume de 1777, reprise dans l'édition Selby-Bigge de 1902.

2. Hernán MA, Robins JM. Causal Inference: What If. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2020. Chapitres 1 à 3.

3. Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. 1865. Première partie, chapitre II, notamment les sections sur le doute et les idées fixes, et § VIII, « De la preuve et de la contre-épreuve ».

4. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. Epidemiology. 1999;10:37-48. PMID 9888278

5. VanderWeele TJ. Mediation analysis: a practitioner's guide. Annu Rev Public Health. 2016;37:17-32. PMID 26653405 ; DOI 10.1146/annurev-publhealth-032315-021402

6. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. Epidemiology. 2004;15:615-625. PMID 15308962 ; DOI 10.1097/01.ede.0000135174.63482.43

7. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, Timpson N, Davey Smith G. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. Stat Med. 2008;27:1133-1163. PMID 17886233 ; DOI 10.1002/sim.3034

8. Davey Smith G, Ebrahim S. 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? Int J Epidemiol. 2003;32:1-22. PMID 12689998 ; DOI 10.1093/ije/dyg070

9. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. J Clin Invest. 2002;110(7):955-963. PMID 12370273 ; DOI 10.1172/JCI15918

10. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377:111-121. PMID 28636844 ; DOI 10.1056/NEJMoa1701719

11. IL6R Mendelian Randomisation Analysis Consortium; Swerdlow DI, Holmes MV, Kuchenbaecker KB, et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379:1214-1224. PMID 22421340 ; DOI 10.1016/S0140-6736(12)60110-X

4

Lire les sources et constituer les preuves

Sommaire du chapitre

4.1 Chercher, identifier et lire les pièces nécessaires 50
4.2 Évaluer et comparer sans confondre les objets 52
4.3 Rendre le commentaire et le corpus discutables 56
4.4 Les textes à l'épreuve 57
4.5 Exercices corrigés 63
Synthèse 65
Questions ouvertes 65

BIBLIOGRAPHIE, CORPUS, ENSEMBLE DE PREUVES

Une bibliographie donne accès à des documents. Un corpus les rassemble selon une intention. Un ensemble de preuves répond à une question déterminée. Passer de l'un à l'autre demande des décisions qui doivent devenir visibles : pourquoi ces sources, quelles versions, quelles données et pour soutenir quelle proposition ? Le choix de cent textes impose une sélection. Sa qualité ne se mesure pas seulement à la présence des publications les plus connues. Elle dépend de la capacité du corpus à exposer les raisons d'une conclusion, les objections qui lui ont été faites et les travaux susceptibles d'en modifier la portée. Un livre pédagogique peut choisir ; il doit rendre son choix intelligible.

4.1 Chercher, identifier et lire les pièces nécessaires

4.1.1 Définir ce que l'on cherche

4.1.1.1 La question guide la sélection

LA QUESTION GUIDE LA SÉLECTION

La recherche commence par une question assez précise pour guider la sélection. Chercher les origines d'un concept, estimer l'effet d'un traitement et examiner la performance d'un test ne conduisent pas aux mêmes documents. Une histoire conceptuelle peut avoir besoin d'un texte ancien qui ne fournit aucune estimation utilisable aujourd'hui. Une comparaison thérapeutique demande de rechercher les études pertinentes, y compris celles qui ont peu marqué les récits du domaine. Le caractère fondamental d'un texte dépend ainsi de sa fonction dans un parcours pédagogique. Certains textes modifient une manière de penser. D'autres permettent de départager des hypothèses. D'autres encore rendent visible une erreur qui menace des raisonnements similaires. Ces rôles doivent être annoncés pour que l'on sache pourquoi la publication mérite une analyse approfondie.

4.1.1.2 Apprendre sur des cas choisis, conclure sur l'ensemble

4.1.1.2.1 Une anthologie n'est pas un échantillon

DEUX USAGES D'UNE SÉLECTION

On peut objecter que toute sélection de cette nature favorise les préférences de son auteur. Expliciter les critères et rechercher des textes qui contrarient le récit apporte une première réponse. Mais il faut aussi distinguer deux usages du corpus : apprendre à raisonner sur des cas choisis et estimer ce que l'ensemble des recherches permet de conclure. Une sélection excellente pour le premier usage peut être mal adaptée au second. Imaginons une anthologie fictive de dix articles, choisis parce que chacun révèle une difficulté différente. Trois présentent un résultat favorable à une intervention, sept n'en établissent pas. On ne peut déduire de cette répartition que seuls trois articles sur dix établissent un bénéfice dans la littérature. La sélection a porté sur l'intérêt pédagogique, pas sur la représentation des résultats disponibles. Ajouter volontairement un contre-exemple améliore peut-être le cours ; cela ne corrige pas, à soi seul, une estimation de l'effet. Le caractère instructif d'un texte et le poids qu'il doit recevoir dans une conclusion collective ne sont pas une même propriété.

UNE ANTHOLOGIE N'EST PAS UN ÉCHANTILLON

4.1.1.2.2 Une sélection annoncée et révisable

ANNONCER LA CONCLUSION AUTORISÉE

L'objection inverse serait d'exiger une recherche exhaustive avant tout enseignement. Cette exigence rendrait difficile la construction d'un parcours : on choisit aussi un article pour la clarté de son dispositif ou la difficulté qu'il rend visible. Ces motifs sont légitimes à condition de ne pas transformer ensuite le choix pédagogique en argument sur la fréquence des résultats ou sur un

consensus du domaine. La réponse n'est donc pas de supprimer la sélection, mais d'annoncer la conclusion qu'elle autorise. Pour soutenir une affirmation sur l'effet d'un traitement, il faut examiner l'ensemble pertinent selon une recherche adaptée à cette question ; la seule présence de plusieurs exemples dans une sélection pédagogique n'accomplit pas ce travail. La sélection reste révisable. Un texte peut céder la place à un autre qui éclaire mieux le problème annoncé ; ce remplacement ne modifie pas par lui-même l'état des preuves. Deux moyens de contrôle sont ainsi offerts : discuter la pertinence de l'exemple et vérifier séparément les raisons d'une conclusion générale. Un corpus pédagogique devient plus solide quand il rend ces deux discussions possibles.

UNE SÉLECTION RÉVISABLE

4.1.2 Identifier un document et sa version

RETROUVER LE BON TEXTE

Une notice bibliographique doit permettre de retrouver le bon texte. Le titre et l'auteur peuvent ne pas suffire : une publication principale, une analyse secondaire et une lettre de discussion portent parfois des formulations voisines. L'année, la revue, les pages ou le numéro d'article et les identifiants aident à lever cette ambiguïté. Un identifiant ne dispense toutefois pas de vérifier le document auquel il conduit. S'il a été mal recopié, sa présence donne une fausse impression de précision. La bonne pratique consiste à confronter l'identité bibliographique et le contenu, particulièrement lorsqu'un résultat joue un rôle central dans le raisonnement. La version compte également. Une correction peut changer une valeur sans invalider toutes les conclusions ; une rétractation peut modifier radicalement l'usage admissible d'une publication. Un protocole daté peut documenter une intention antérieure sans refléter le dernier amendement. Le commentaire doit identifier la pièce qu'il utilise et éviter de lui attribuer la fonction d'une autre. Cette attention documentaire est une condition de la discussion scientifique. Deux lecteurs peuvent sembler contester le même texte tout en ayant travaillé sur des versions ou des analyses différentes. Avant de discuter leurs interprétations, il faut établir ce qu'ils ont effectivement lu.

CORRECTION, RÉTRACTATION, PROTOCOLE

4.1.3 Lire ce qui est disponible sans inventer ce qui manque

UN RÉSUMÉ NE REMPLACE PAS LE TEXTE

L'accès à un résumé permet d'examiner certaines informations. Il ne donne pas automatiquement accès aux méthodes détaillées, aux analyses complémentaires ni à toutes les limites discutées par les auteurs. La confiance dans une publication ne peut pas combler matériellement une section qui n'a pas été consultée. Le problème n'est pas résolu par la longueur d'un fichier. Un document volumineux peut être une extraction répétée, une compilation ou un assemblage d'éléments secondaires. À l'inverse, un texte bref peut être complet pour le genre éditorial auquel il appartient. Il faut reconnaître la structure attendue et vérifier la continuité du contenu. La même prudence vaut pour les outils qui extraient, résument ou classent les textes. Une réponse régulière peut provenir d'un traitement incomplet. On doit pouvoir retrouver les passages qui fondent la synthèse. L'outil est utile lorsqu'il facilite cette vérification et rend ses limites repérables. Pour les cent textes commentés, l'accès intégral gratuit et légal constitue une condition de sélection. Une notice ou un résumé peut guider la recherche, mais ne peut tenir lieu de texte commenté. Si la version publiée est inaccessible, un manuscrit auteur déposé légalement peut être retenu, à condition d'en préciser la version. Si aucun texte intégral admissible n'est retrouvé, le commentaire est différé ou le texte remplacé. La restriction est documentaire ; elle ne signifie pas que la publication écartée serait scientifiquement sans valeur.

L'ACCÈS INTÉGRAL, CONDITION DE SÉLECTION

4.1.4 Relier la question aux documents nécessaires

4.1.4.1 Les pièces d'un dossier et leur chronologie

REGISTRE, PROTOCOLE, PUBLICATION

Une étude clinique peut donner lieu à plusieurs pièces : registre, protocole, plan d'analyse, publication principale, supplément, analyses secondaires et échanges ultérieurs. Chaque pièce répond à une question différente. Le registre aide à retrouver ce qui a été annoncé ; le protocole précise le dispositif ; la publication présente les résultats ; les documents ultérieurs peuvent les compléter ou les corriger. La comparaison entre ces pièces ne doit pas devenir une recherche automatique de faute. Une modification peut être justifiée et correctement documentée. Ce qui importe est d'en comprendre la nature, la date, la raison et les conséquences possibles pour l'interprétation. L'absence d'explication suffisante crée une incertitude ; elle n'autorise pas à inventer une intention. Le dossier d'une étude doit donc conserver une chronologie. Cette chronologie permet de distinguer une décision prise avant l'accès aux résultats d'une analyse proposée après leur examen. Les deux peuvent être informatives, mais elles n'offrent pas les mêmes garanties contre une sélection favorable des conclusions. La restitution doit rester proportionnée. Qui lit le commentaire n'a pas besoin de parcourir tous les détails administratifs pour comprendre l'étude. Il doit pouvoir identifier les éléments qui changent l'interprétation et accéder aux pièces si nécessaire. La traçabilité sert alors la compréhension au lieu d'occuper toute la place du raisonnement.

LA CHRONOLOGIE DU DOSSIER

4.1.4.2 Une pièce manquante et la portée de la réserve

UNE ANNEXE MANQUANTE

Considérons un dossier fictif dont le texte principal est disponible, mais dont une annexe manque. Si cette annexe contient la seule description de la procédure d'attribution des traitements, son absence empêche de porter un jugement documenté sur cette procédure. Elle ne prouve pas que celle-ci était défectueuse. Si l'annexe porte sur un suivi prolongé, les résultats de la période déjà décrite peuvent être examinés pour cette période, tandis qu'une conclusion sur la durabilité doit attendre. Si elle contient seulement une illustration supplémentaire sans incidence identifiée sur l'argument retenu, sa lecture peut être différée en le signalant. La réserve se classe ainsi par rapport à une proposition précise. Une pièce manquante peut en bloquer l'examen, en réduire la portée ou laisser subsister un approfondissement secondaire. Cette classification reste révisable : une correction ultérieure peut rendre décisif un détail auparavant jugé accessoire. Avant de chercher un nouveau document, écrivons donc la question qu'il doit résoudre et les interprétations que sa lecture pourrait départager.

CLASSER UNE RÉSERVE

4.2 Évaluer et comparer sans confondre les objets

4.2.1 Distinguer les objets de l'évaluation

4.2.1.1 Compte rendu, risque de biais et certitude des preuves

COMPTE RENDU, BIAIS, CERTITUDE

La qualité du compte rendu concerne ce que la publication rend visible. Le risque de biais concerne les mécanismes par lesquels le résultat pourrait être systématiquement déformé. La certitude d'un ensemble de preuves concerne le degré de confiance accordé à une conclusion à partir des études pertinentes. Ces objets sont liés mais distincts. PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) fournit des recommandations pour le compte rendu des revues systématiques. Sa liste aide à rendre les opérations compréhensibles ; le simple fait de la citer ne constitue pas une validation

PRISMA 2020

des résultats. La sélection pédagogique des cent textes commentés ne sera pas qualifiée de revue systématique en l'absence d'une démarche correspondant à cette ambition[1]. Pour les essais randomisés, le manuel Cochrane présente une appréciation du risque de biais liée à un résultat : randomisation, écarts aux interventions, données manquantes, mesure du résultat et sélection du résultat rapporté. Une étiquette globale attribuée au seul nom du dessin d'étude perdrait cette précision[2]. L'approche GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) examine la certitude d'un ensemble de preuves pour un résultat, en considérant notamment le risque de biais, l'incohérence, le caractère indirect, l'imprécision et le biais de publication. Elle ne consiste pas à distribuer une lettre de qualité à chaque article parce qu'il appartient à une catégorie réputée supérieure[3].

le risque de biais selon Cochrane

GRADE et la certitude des preuves

4.2.1.2 Choisir l'outil et situer la force d'une recommandation

Le commentaire doit choisir son outil selon sa question. Il peut apprécier certains aspects du risque de biais sans prétendre avoir établi une cotation complète. Il peut expliquer pourquoi une preuve est indirecte sans inventer un grade officiel. Une conclusion mesurée nomme l'opération réellement effectuée. La force d'une recommandation constitue encore un autre jugement : elle oriente une conduite à partir des preuves et de leurs conséquences attendues. Elle ne se confond ni avec la certitude des preuves ni avec le pourcentage d'experts qui approuvent sa formulation. Le préambule des recommandations 2025 de la Société européenne de cardiologie (ESC) distingue précisément niveau de preuve, force de recommandation et procédure de vote[4].

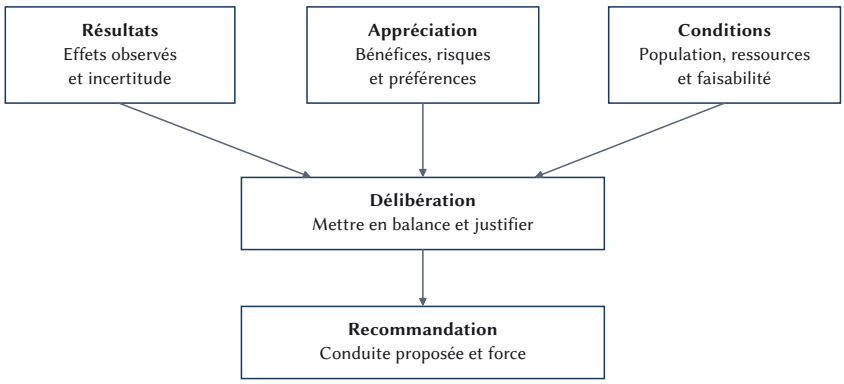


Figure 4.1. Passer des résultats à une recommandation Schéma de raisonnement original. Les flèches indiquent des éléments à articuler, pas des relations causales démontrées. Il ne reproduit pas la procédure officielle d'une société savante.

4.2.2 Comparer des résultats sans effacer leurs questions

4.2.2.1 Cinq questions avant de comparer des chiffres

Deux publications peuvent porter sur le même médicament et répondre à des questions différentes. Les patients, le moment du traitement, la durée, le comparateur et le résultat étudié peuvent changer. Avant de parler de confirmation ou de contradiction, il faut examiner ces différences. Avant de comparer des chiffres, il faut nommer ce que l'on cherche à apprendre. Le tableau distingue cinq questions qui peuvent traverser une même publication. Pour chacune, une conclusion positive devient possible lorsque la comparaison correspondante et ses conditions sont suffisamment étayées.

même médicament, autres questions

cinq questions avant les chiffres

Question	Comparaison requise	Conclusion permise	Erreur à éviter
Le traitement change-t-il le résultat ?	Stratégies définies comparées dans des groupes rendus comparables, au même horizon.	Estimer un effet pour cette population et ces stratégies, avec son incertitude.	Attribuer au traitement la seule amélioration observée dans son groupe.
Le marqueur transmet-il une part de cet effet ?	Intervention, marqueur et résultat reliés dans le temps ; analyse fondée sur des hypothèses de médiation explicites.	Estimer une composante de l'effet, si les conditions de cette analyse sont défendables.	Déduire une médiation de deux changements parallèles.
Le test distingue-t-il les états recherchés ?	Résultat du test confronté à une référence définie, dans la population où il sera employé.	Décrire sa performance par rapport à cette référence, en tenant compte des limites de celle-ci.	Assimiler cette performance au bénéfice d'une stratégie utilisant le test.
Utiliser le test améliore-t-il la prise en charge ?	Stratégie guidée par le test comparée à une stratégie de référence, sur les conséquences pour les patients.	Estimer ce que l'usage du test apporte, avec ses effets indésirables et ses contraintes.	Tenir une décision modifiée pour une décision améliorée.
Le résultat peut-il éclairer une autre population ?	Comparer les caractéristiques et conditions qui peuvent modifier l'effet, vérifier la représentation des profils cibles, puis justifier leur prise en compte.	Formuler une estimation transportée sous des hypothèses explicites.	Importer une réduction absolue sans examiner le risque de départ et les différences de contexte.

Tableau 4.1. De la question à la conclusion justifiée Les conditions citées sont des repères de lecture ; elles ne constituent pas, à elles seules, un protocole complet.

La comparaison demande donc une description commune suffisamment détaillée. Cette description ne doit pas réduire les études à leurs valeurs de p. Elle doit montrer quelle quantité a été estimée, avec quelle incertitude et dans quel contexte. Un tableau comparatif devient utile s'il facilite cette lecture ; il devient trompeur s'il aligne sous une même colonne des résultats qui n'ont pas le même sens. Les discordances peuvent ensuite être étudiées. Certaines tiennent à l'imprécision, d'autres à des différences de population ou de méthode, d'autres encore peuvent fragiliser une explication. Il faut éviter deux réactions symétriques : déclarer toutes les études contradictoires dès que leurs conclusions diffèrent, ou attribuer chaque désaccord à une différence secondaire afin de préserver le récit initial.

4.2.2.2 Distinguer les mesures d'effet

UN MÊME RÉSULTAT, PLUSIEURS ÉCHELLES

Scénario entièrement fictif. À deux ans, avec un suivi complet, 8 % des personnes sous traitement et 10 % sous contrôle ont présenté au moins un événement défavorable. Une cote rapporte la probabilité de l'événement à celle de son absence. Les mesures suivantes décrivent donc différemment les mêmes résultats[2].

Mesure	Calcul dans cet exemple	Résultat	Ce qu'il exprime
Différence de risque	8 % – 10 %	–2 points	20 personnes de moins avec l'événement pour 1 000
Risque relatif RR	0,08 / 0,10	0,80	Risque estimé inférieur de 20 % relativement au contrôle
Rapport de cotes OR	(0,08 / 0,92) / (0,10 / 0,90)	Environ 0,783	Rapport des cotes, différent du rapport des risques
Rapport des risques instantanés HR	Non calculable avec ces seules proportions	Non fourni	Compare la survenue instantanée parmi les personnes encore sans événement

Tableau 4.2. Un même résultat ne donne pas le même nombre sur toutes les échelles
Données fictives, calculs descriptifs ; aucun bénéfice clinique réel n'est établi par cet exemple.

OR, RR et HR

Le rapport de cotes (OR) se rapproche du risque relatif (RR) lorsque l'événement est rare, sans lui être identique. Le hazard ratio (HR) mobilise le calendrier des événements et la durée d'observation ; les seules proportions finales ne suffisent pas à l'estimer sans hypothèses supplémentaires. Résumer le suivi par un HR constant demande notamment d'examiner l'hypothèse de proportionnalité. Ces distinctions précèdent toute comparaison d'études[2].

4.2.2.3 Lire un intervalle sans le transformer en verdict

ce que décrit un intervalle

Un intervalle de confiance décrit une incertitude statistique conditionnelle aux hypothèses de son calcul. Le niveau de 95 % désigne la couverture de la procédure dans des répétitions hypothétiques ; ce n'est pas la probabilité, calculée après coup, que le paramètre fixe appartienne à cet intervalle. Il ne corrige pas les biais[2]. Reprenons la différence de –2 points du tableau 4.2. Supposons que l'analyse rapporte, pour cette différence, un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) allant de –4,5 à +0,5 points. Il inclut aussi bien une réduction qu'une petite augmentation. L'estimation favorise une réduction, mais ces données ne tranchent pas entre les possibilités conservées par cet intervalle. Si une réduction minimale pertinente avait été fixée à 3 points, l'intervalle ne permettrait pas davantage de conclure qu'elle est atteinte. Le signe, l'ampleur, la précision et la pertinence clinique constituent donc quatre lectures distinctes. Une conclusion utile peut tenir en trois phrases : « L'estimation observée correspond à 20 personnes de moins présentant au moins un événement pour 1 000 à deux ans. La précision disponible laisse encore ouvertes une réduction plus forte et une petite augmentation. Si le seuil de 30 pour 1 000 reste pertinent pour la décision envisagée, une étude plus précise devrait permettre de mieux situer l'effet par rapport à lui. » La priorité de recherche dépend ainsi de la décision à éclairer, des autres effets du traitement et de l'information déjà disponible.

signe, ampleur, précision, pertinence

une conclusion en trois phrases

4.3 Rendre le commentaire et le corpus discutables

4.3.1 Le commentaire comme engagement vérifiable

Commenter un article engage celui qui le lit. Le commentaire choisit les éléments qu'il met en avant, formule les objections et propose une interprétation. Il ne devient pas neutre par le seul fait de citer correctement les auteurs. Trois voix sont donc à distinguer : le résultat rapporté par la publication, l'interprétation de ses auteurs et l'analyse proposée par le commentaire. Ces voix peuvent converger. Leur séparation reste nécessaire lorsqu'elles divergent ou lorsque l'analyse ajoute une conséquence que les auteurs n'ont pas étudiée. La même distinction vaut pour un recalcul. Refaire une proportion à partir d'un tableau peut vérifier une cohérence arithmétique. Cela ne reproduit pas nécessairement une analyse ajustée, une méthode de survie ou une procédure tenant compte des données manquantes. Le recalcul doit annoncer son objet, ses hypothèses et la conclusion limitée qu'il permet. Cette discipline rend possible une correction précise. Chacun peut contester un nombre, une interprétation ou un choix sans devoir rejeter tout le commentaire. L'analyse gagne ainsi une propriété importante : ses raisons peuvent être discutées séparément de l'autorité de son auteur.

TROIS VOIX À DISTINGUER

CONTESTER SANS TOUT REJETER

4.3.2 Un corpus ouvert qui rend ses choix discutables

4.3.2.1 L'accès comme condition matérielle de la critique

L'ACCÈS, CONDITION DE LA CRITIQUE

L'accès aux textes est une condition matérielle de la critique. Une référence peut être exacte, sa démonstration solide et son commentaire bien écrit ; si le document ne peut être consulté, qui lit le commentaire doit néanmoins déléguer une part de son jugement. Une bibliographie commentée ouverte cherche à réduire cette dépendance. Elle donne à chacun la possibilité de reprendre le chemin du raisonnement, de vérifier une formulation et de proposer une autre interprétation. Un article accessible peut rester difficile à lire. Les quatre lectures rendent son examen praticable : comprendre le dispositif, préciser la proposition immunologique, examiner sa portée cardiologique et interroger sa place dans la situation globale d'une personne.

4.3.2.2 Un accès gratuit qui ne réécrit pas l'histoire

4.3.2.2.1 Cent points d'appui plutôt que cent textes majeurs

CENT POINTS D'APPUI

Une difficulté doit être reconnue. Si seuls sont retenus les textes dont une version intégrale est légalement accessible sans paiement, le corpus dépend aussi des conditions de diffusion. Il ne suffit donc pas d'affirmer que les cent textes choisis seraient, sans autre précision, les cent textes les plus importants du domaine. L'objectif est de réunir cent points d'appui pour les questions examinées, parmi les documents répondant aux critères scientifiques et documentaires retenus. La sélection peut être ambitieuse sans prétendre effacer cette condition.

4.3.2.2.2 Remplacer une source sans déplacer une priorité

ACCÈS GRATUIT ET HISTOIRE RACONTÉE

L'objection est sérieuse : le choix d'un accès gratuit risque-t-il de modifier l'histoire racontée ? Oui, si une publication essentielle disparaît silencieusement et si son remplacement est présenté comme historiquement équivalent. La réponse consiste à distinguer la fonction recherchée et l'identité du document. Un article récent ouvert peut expliquer une méthode aussi clairement qu'un texte ancien inaccessible ; il ne devient pas pour autant le texte qui l'a introduite. Il peut servir d'appui pédagogique, mais ne doit pas recevoir une

priorité historique qu'il n'a pas. Même le texte original ne suffit pas toujours à établir une priorité : celle-ci demande de comparer les travaux antérieurs pertinents et de préciser ce que l'on entend par introduction du concept. Lors d'un remplacement, deux questions doivent donc rester séparées. La nouvelle source permet-elle d'examiner le problème scientifique avec assez de précision ? Le récit exige-t-il une attribution historique que cette source ne permet pas de vérifier ? Dans le premier cas, la substitution peut être justifiée. Dans le second, il faut réduire l'affirmation historique ou rechercher une autre pièce accessible. La continuité d'un chapitre ne justifie jamais une attribution reconstruite de mémoire.

deux questions lors d'un remplacement

4.3.2.3 Versions, lectures et pièces montrées

Lorsqu'une version auteur est retenue, elle est nommée, et les renvois aux figures et aux tableaux se rapportent à celle-ci. Une différence de présentation ne vaut pas différence scientifique ; toute différence de contenu pertinente pour le raisonnement doit être examinée. Accès intégral, lecture, contrôle d'une donnée et réanalyse sont à distinguer. Les pièces complémentaires nécessaires au jugement doivent elles aussi être consultées ; leur disponibilité ne prouve pas qu'elles l'ont été. Le commentaire montre les pièces, nomme les étapes et précise où une autre lecture pourrait conduire ailleurs. La liberté d'accès prend son sens dans cette liberté d'examen.

4.4 Les textes à l'épreuve

4.4.1 Fiolet et ce qu'une méta-analyse ajoute aux essais

4.4.1.1 Le résultat à situer

Fiolet et la colchicine, 2021

La méta-analyse de Fiolet et ses collègues, publiée en 2021, rassemble cinq essais de colchicine dans la maladie coronarienne, soit 11 816 participants. Pour le critère principal composite (infarctus, accident vasculaire cérébral ou décès cardiovasculaire), le RR combiné est de 0,75 (IC à 95 % : 0,61 à 0,92). Aucun effet statistiquement établi sur la mortalité totale n'est montré. La recherche s'arrête au 1er septembre 2020 : cette synthèse précède donc les résultats ultérieurs discutés au chapitre 9[5].

4.4.1.2 Lecture critique

une méta-analyse ne crée pas de patients

La première question porte sur la fonction du regroupement. Une méta-analyse peut rendre une estimation plus précise ; elle ne crée pas de nouveaux patients. Compter COLCOT, LoDoCo2, puis leur synthèse comme trois confirmations indépendantes gonflerait artificiellement la preuve. Il faut suivre les populations sous les références. La bibliographie peut s'allonger sans que le nombre d'observations indépendantes augmente. Il faut ensuite demander ce que les essais rendent effectivement comparable. Ici, les auteurs complètent certaines données auprès des investigateurs et examinent différentes définitions des événements[5]. Une harmonisation peut améliorer la comparaison, mais son intérêt dépend de sa traçabilité : sait-on reconnaître le résultat initial, comprendre la transformation et vérifier si la conclusion lui résiste ? L'annexe fait partie du raisonnement, car le même nom donné à deux critères ne garan-

harmoniser et rester traçable

ABSENCE DE DIFFÉRENCE, NON ÉQUIVALENCE

tit pas qu'ils recouvrent les mêmes événements. L'estimation centrale et sa précision doivent aussi rester séparées de leur portée. L'absence de différence statistiquement établie de mortalité ne prouve ni une innocuité certaine ni une équivalence entre traitements. Pour défendre une équivalence, il faudrait avoir défini quel écart serait suffisamment petit pour être acceptable, puis montré que les données permettent de l'exclure au-delà de cette marge. La conclusion « nous n'avons pas établi de différence » demande moins de preuves et doit conserver cette modestie.

4.4.1.3 Lecture immunologique

UN BÉNÉFICE SANS VOIE DÉSIGNÉE

Une réduction d'événements sous traitement ne désigne pas, à elle seule, la voie immunitaire qui porte le bénéfice. Considérons une intervention susceptible d'agir sur plusieurs fonctions : même si son effet clinique est solidement estimé, attribuer cet effet à une seule fonction exige une comparaison supplémentaire. La précision statistique d'une synthèse ne compense pas l'absence de cette comparaison mécanistique. Cette distinction permet d'articuler immunologie et essais sans les confondre. La première propose des mécanismes et des mesures discriminantes ; les seconds évaluent une intervention dans des conditions définies. Pour rapprocher les deux, on peut demander quelle observation rendrait moins plausible l'explication favorite, ou quelle autre intervention permettrait de distinguer des voies concurrentes. Ces questions prolongent les résultats cliniques ; la méta-analyse ne démontre pas le mécanisme qui permettrait d'y répondre.

4.4.1.4 Lecture cardiologique

DU RELATIF À L'ABSOLU

Un bénéfice relatif combiné ne fournit pas directement le bénéfice absolu attendu pour une personne. Celui-ci dépend notamment du risque de départ et de la durée considérée. Avant de transformer une estimation en conseil, il faut retrouver ces deux coordonnées et examiner si la population concernée ressemble assez aux populations étudiées. L'étiquette commune de maladie coronarienne ne suffit pas à résoudre cette question. La correction publiée apporte enfin une leçon documentaire précise. Dans le résumé graphique initial, la réduction relative des revascularisations était indiquée à 33 % ; la valeur corrigée est de 23 %[6]. Une image mémorable peut donc transmettre durablement un chiffre périmé. Il faut dater la version utilisée et rattacher le chiffre à son critère, sans conclure qu'une correction graphique invalide toute l'étude. Lire une synthèse exige à la fois de comprendre son calcul, de situer sa date et de suivre les corrections qui accompagnent sa diffusion.

UN GRAPHIQUE CORRIGÉ, 33 % DEVENU 23 %

4.4.1.5 Lecture clinique intégrative

UNE MOYENNE, NON UNE PROMESSE

Pour discuter une prévention supplémentaire, la réduction relative d'un critère composite doit être traduite en conséquences compréhensibles : quels événements, sur quelle durée, avec quelles contraintes de prise et quelles incertitudes ? La personne peut accorder des poids différents à ces conséquences, notamment lorsqu'elle suit déjà plusieurs traitements. Cette méta-analyse apporte un résultat collectif daté ; elle ne recueille pas à sa place ces priorités. La décision intégrée exige de rapprocher le bénéfice attendu du parcours réel, sans convertir la moyenne combinée en promesse individuelle.

4.4.2 Messroghli et les conditions de la mesure

4.4.2.1 Le résultat à situer

Messroghli et la cartographie, 2017

Ce consensus de 2017 porte sur la cartographie en imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque des temps de relaxation T1, T2, T2* et de la fraction de volume extracellulaire. Il associe données publiées et avis d'experts pour organiser les indications, l'acquisition, le contrôle de qualité et l'interprétation. Il souligne la dépendance des valeurs aux conditions techniques, recommande des références locales pour T1 et T2 natifs et distingue les degrés de maturité des applications. Une correction publiée en 2018 précise son statut de document de position et remplace la déclaration initiale d'absence de liens d'intérêts par des informations détaillées. Il s'agit donc d'un texte collectif daté, à lire avec sa correction, et non d'un essai démontrant l'utilité de toutes les applications proposées[7,8].

4.4.2.2 Lecture critique : le nombre est le résultat d'une procédure

4.4.2.2.1 Ce qu'il faut maintenir constant pour comparer

le nombre garde l'histoire de sa production

Une carte comportant des valeurs en millisecondes peut sembler plus indépendante de l'observateur qu'une appréciation visuelle. Pourtant, le nombre conserve l'histoire de sa production : acquisition, mouvement, traitement des images, région mesurée et comparaison de référence. Une unité physique commune ne garantit pas que deux procédures fournissent des valeurs directement échangeables. La question préalable est donc : que faut-il maintenir constant pour que la différence observée ait le sens qu'on lui donne ? Considérons un exemple fictif. Un patient présente une valeur plus élevée lors de son second examen. Entre les deux visites, le logiciel et la séquence ont changé. Sans étude de raccordement, on ne peut répartir la différence entre évolution du tissu et évolution de l'instrument. Affirmer que la maladie progresse serait prématuré ; affirmer qu'il ne s'agit que du logiciel le serait aussi. Le doute porte ici sur la comparabilité, avant de porter sur le diagnostic.

le logiciel a changé

4.4.2.2.2 Des qualités distinctes et un cadre de production

répétable, exact, discriminant, utile

Cette exigence conduit à distinguer plusieurs qualités souvent confondues. Répéter une mesure avec peu de dispersion ne prouve pas son exactitude. Détecter une différence entre deux groupes ne garantit pas une classification fiable d'un individu. Prédire un événement ne démontre pas que l'action guidée par la mesure améliore son issue. Chacune de ces propositions nécessite un contrôle adapté ; leur succession n'est pas automatique. Le document apporte précisément un cadre de production et de lecture des résultats. Son caractère consensuel ne le prive pas de valeur scientifique : harmoniser des procédures rend possibles des comparaisons ultérieures. Mais la recommandation d'une procédure ne doit pas être présentée comme la validation clinique de toutes les décisions qu'on pourrait fonder sur elle.

4.4.2.3 Lecture immunologique : une propriété du tissu n'est pas le nom d'une cause

UN SIGNAL NON SPÉCIFIQUE

Dans ce texte, les modifications des paramètres ne sont pas spécifiques d'une maladie unique ; l'interprétation dépend des autres observations et du contexte. Cette limite importe particulièrement en cardioimmunologie. Un signal compatible avec une modification de l'eau tissulaire ne désigne pas, à lui seul, la cellule responsable, l'antigène reconnu ou le traitement susceptible d'aider le patient. Il faut préserver les étapes du raisonnement : constater une anomalie, proposer une explication tissulaire, discuter son origine, puis apprécier sa portée thérapeutique. Une concordance entre plusieurs modalités peut renforcer une interprétation sans transformer chaque mesure en identification directe d'un mécanisme. Le vocabulaire devrait permettre de voir où se situe chaque conclusion. Une autre précaution concerne l'espace étudié. Une valeur moyenne dans une région et la présence d'une anomalie localisée ne répondent pas à la même question. Une moyenne relativement peu modifiée peut masquer une distribution hétérogène ; choisir seulement la zone la plus anormale peut produire un récit différent. Il faut donc transmettre la règle de sélection de la région, et non seulement sa valeur finale.

MOYENNE RÉGIONALE, ANOMALIE LOCALISÉE

4.4.2.4 Lecture cardiologique : rendre la mesure utilisable sans surpromettre

Le clinicien a besoin d'un résultat interprétable dans son environnement. Une référence locale n'est pas un aveu d'échec de la quantification : elle explicite les conditions sous lesquelles le nombre devient informatif. Elle ne dispense cependant ni de vérifier la qualité de l'examen ni d'examiner les autres causes possibles de l'anomalie. La correction des liens d'intérêts rappelle enfin que les conditions de fabrication d'une recommandation appartiennent à sa lecture. Leur déclaration permet de discuter les relations entre expertise, développement technique et évaluation. Elle ne prouve par elle-même ni fausseté du document ni absence d'influence. Lire ce document oblige à conserver la version et sa correction ensemble.

LES LIENS D'INTÉRÊTS CORRIGÉS

4.4.2.5 Lecture clinique intégrative

TRANSMETTRE LES CONDITIONS DE MESURE

Lorsqu'une personne change de centre, la continuité du dossier dépend aussi de la transmission des conditions de mesure. Une valeur ancienne sans sa méthode peut être difficile à comparer à la nouvelle et laisser la personne entendre des interprétations contradictoires. Ce consensus rend visible un travail de coordination souvent discret : conserver le contexte technique utile et dire si une comparaison est possible. La question n'est pas de demander automatiquement un nouvel examen, mais de déterminer ce que les examens déjà disponibles permettent de comprendre ensemble.

4.4.3 ESC et le passage des preuves aux recommandations

4.4.3.1 Le résultat à situer

ESC 2025, quatre opérations

Examiner la manière dont une recommandation est élaborée ne suffit pas à valider toutes les conduites qu'elle propose. Chaque proposition thérapeutique conserve son dossier de preuve, sa population et ses conditions d'emploi. Le raisonnement diagnostique ne dispense pas de cet examen distinct. Le texte distingue la force des recommandations du niveau des éléments qui les soutiennent. Son préambule décrit deux votes successifs et un accord minimal de 75 % des votants. Il introduit le syndrome myopéricardique inflammatoire comme catégorie d'entrée dans l'enquête diagnostique. Il reconnaît la possibilité d'un diagnostic clinique étayé par l'IRM tout en précisant que l'imagerie ne fournit pas le sous-type histologique de l'inflammation. Ces propositions concernent des opérations différentes : décider ensemble, organiser une exploration, reconnaître une atteinte et caractériser sa nature[4].

4.4.3.2 Lecture critique : un vote ne remplace pas une estimation

4.4.3.2.1 Un accord documenté et une procédure à vérifier

un vote ne mesure pas l'effet

Une recommandation transforme des connaissances en orientation pratique. Cette transformation suppose de mettre en relation des bénéfices, des risques, une population et des conditions d'utilisation. Le nombre d'experts favorables ne mesure donc ni la taille de l'effet ni sa précision. Il documente un accord sur une proposition, après délibération. Une unanimité éventuelle ne rendrait pas les observations plus nombreuses ; une divergence pourrait porter sur leur interprétation ou sur le poids accordé aux conséquences. Le préambule constitue ici une partie scientifique du document. Il permet de demander comment les textes ont été sélectionnés, comment les incertitudes ont été discutées et quelle procédure a produit la formulation finale. Décrire ces opérations ne prouve pas que chacune a été parfaitement exécutée. Cela fournit les points d'appui d'une vérification.

4.4.3.2.2 Ne pas compter deux fois, discuter une recommandation précise

ne pas compter deux fois l'essai

Il faut également éviter de considérer l'ensemble comme une immense étude indépendante. Lorsqu'un essai déjà commenté alimente une recommandation, citer ensuite celle-ci n'ajoute pas une deuxième expérimentation. La nouvelle contribution peut être une mise en perspective, une confrontation aux autres données ou une appréciation de l'applicabilité. Reconnaître ce travail conserve sa valeur sans compter deux fois les mêmes observations. L'unité de cette critique peut être une recommandation particulière, avec sa population, le moment où elle s'applique et ses exceptions. On peut accepter les résultats disponibles et contester leur application à une autre population ; accepter cette application et discuter le poids d'un effet indésirable ; ou juger la conduite raisonnable tout en reconnaissant que son assise empirique reste fragile. Ces désaccords appellent des réponses différentes : des données sur la transposition, une délibération sur les conséquences ou une meilleure estimation de l'effet. Les distinguer permet de discuter une orientation précise sans accepter ni rejeter en bloc l'autorité du document.

4.4.3.3 Lecture immunologique : une catégorie d'entrée n'est pas une cause commune

une catégorie d'entrée

Rassembler plusieurs présentations sous un terme initial facilite l'orientation du raisonnement. Mais la commodité d'une catégorie ne démontre pas que tous ses membres partagent le même mécanisme. Une appellation peut organiser la recherche précisément parce que l'étiologie reste à déterminer. Lui attribuer immédiatement une unité immunologique supprimerait la question qu'elle devait aider à explorer. Cette distinction change la manière de lire une recommandation. Un terme large peut être approprié au début du parcours, tandis qu'une décision ultérieure exige une caractérisation plus fine. Il n'y a pas contradiction à employer successivement des niveaux de description différents, si le passage entre eux est explicite. La difficulté apparaît lorsque le vocabulaire final conserve la généralité de l'entrée alors que l'intervention dépend d'un mécanisme particulier. L'imagerie oblige ainsi à préciser ce qu'une observation identifie effectivement. Reconnaître une atteinte inflammatoire ne désigne pas nécessairement la population cellulaire dominante ; identifier cette population ne révèle pas automatiquement son rôle causal. Les niveaux diagnostique, histologique et mécanistique communiquent, sans devenir synonymes.

atteinte, population, rôle causal

4.4.3.4 Lecture cardiologique : comparer les examens par la décision qu'ils éclairent

choisir l'examen par la décision

Deux examens peuvent contribuer au même diagnostic clinique sans fournir une information interchangeable. Le choix ne se résume donc pas à élire abstraitement le meilleur test. Il faut demander ce que l'on cherche encore à savoir et en quoi cette connaissance pourrait modifier une décision. Un examen plus détaillé peut être indispensable à une question et superflu à une autre ; une réponse moins invasive peut suffire à un objectif sans résoudre toute l'étiologie. Comparer ainsi les examens permet d'éviter une fausse alternative entre confiance et indépendance critique. Le clinicien peut s'appuyer sur une orientation collective tout en conservant la responsabilité de vérifier que ses conditions correspondent au cas étudié. Il ne recommence pas seul toute la science ; il ne transforme pas non plus une phrase générale en conclusion personnelle automatique.

confiance et indépendance critique

4.4.3.5 Lecture clinique intégrative

coordonner sans ajouter d'indication

Une recommandation prend place dans un parcours déjà occupé par des examens, des rendez-vous et parfois plusieurs maladies. La lecture intégrative demande donc de relier chaque proposition à son objectif et à l'équipe chargée de son suivi. Un examen envisagé doit répondre à une question encore ouverte, plutôt que reproduire celui demandé ailleurs sous un autre intitulé. Cette exigence de coordination prolonge le document sur le plan méthodologique ; elle n'y figure pas et n'ajoute ni indication ni exception thérapeutique aux recommandations dont le dossier de preuve reste à apprécier.

4.5 Exercices corrigés

4.5.1 Exercice sur les résultats que le suivi ne montre pas

4.5.1.1 Énoncé

Données entièrement fictives. Deux groupes randomisés comptent chacun 100 personnes. Le critère est la survenue d'au moins un événement défavorable à un an ; il reste défini pour toutes les personnes, mais son statut est inconnu pour dix personnes de chaque groupe. Parmi les 90 personnes renseignées de chaque groupe, on observe huit événements sous traitement et douze sous contrôle. Aucun événement connu n'est effacé : seules les vingt issues inconnues varient dans les scénarios suivants.

Tableau 4.3. Différences selon les hypothèses sur les issues inconnues (données fictives)

Lecture ou hypothèse	Risque sous traitement	Risque sous contrôle	Différence en points
Personnes renseignées seulement	8/90 = 8,9 %	12/90 = 13,3 %	−4,4
Aucun événement parmi les personnes non renseignées	8/100 = 8 %	12/100 = 12 %	−4
Six événements inconnus sous traitement et deux sous contrôle	14/100 = 14 %	14/100 = 14 %	0
Dix événements inconnus sous traitement et aucun sous contrôle	18/100 = 18 %	12/100 = 12 %	+6
Aucun événement inconnu sous traitement et dix sous contrôle	8/100 = 8 %	22/100 = 22 %	−14

La différence se calcule toujours traitement moins contrôle. Une valeur négative favorise le traitement pour ce critère défavorable. La première ligne décrit les seules personnes renseignées ; les quatre suivantes complètent fictivement les deux groupes randomisés. Elles n'ont donc pas le même dénominateur ni le même statut documentaire. Questions. Dix pour cent d'issues inconnues dans chaque groupe garantissent-ils une comparaison sans biais ? Quel déséquilibre entre les événements inconnus suffit à annuler la différence observée ? Les deux scénarios extrêmes forment-ils un intervalle de confiance ?

4.5.1.2 Correction argumentée

UNE MÊME PROPORTION D'ISSUES INCONNUES

Une même proportion d'issues inconnues ne garantit pas que les personnes concernées aient des trajectoires comparables. Leurs raisons de ne plus être renseignées peuvent différer. Le manuel Cochrane invite à examiner ces raisons et leur relation possible avec l'issue, plutôt qu'à appliquer un seuil universel de données manquantes[2]. Appelons a le nombre d'événements parmi les dix personnes non renseignées sous traitement, et b le nombre correspondant sous contrôle. La différence, exprimée en points de pourcentage sur les

UN DÉSÉQUILIBRE QUI ANNULE L'ÉCART

groupes de 100, vaut $-4 + a - b$. Quatre événements supplémentaires dans a par rapport à b annulent donc l'avantage descriptif ; au-delà, le sens s'inverse. Le couple six et deux illustre cette égalité ; les informations fournies ne permettent d'attribuer une probabilité à aucun des couples admissibles ni de les classer par plausibilité. Les bornes -14 et $+6$ décrivent l'ensemble des complétions possibles de ces données, sous les conditions simplifiées de l'exercice. Elles ne quantifient pas l'incertitude d'échantillonnage et ne constituent pas un intervalle de confiance. Elles ne démontrent pas non plus que le traitement serait nocif ou inefficace. Elles montrent ce que les seules observations disponibles ne permettent pas de départager. Le travail suivant consiste à documenter les raisons des absences et à examiner des scénarios plausibles, avec une analyse adaptée. Une hypothèse commode, comme attribuer zéro événement à chaque personne non renseignée, doit rester visible comme hypothèse. Ce calcul ne s'applique pas tel quel à une analyse de survie ni à une mesure devenue indéfinissable après un décès.

DES BORNES, NON UN INTERVALLE DE CONFIANCE

4.5.2 Exercice sur le remplacement d'une source

4.5.2.1 Énoncé

UN ARTICLE ANCIEN REMPLACÉ

Un chapitre attribue à un article ancien l'introduction d'un concept. Seul son résumé est accessible. Une revue récente en accès intégral explique ce concept et cite l'article ancien. L'auteur du chapitre remplace la référence ancienne par la revue et conserve la phrase : « Ce texte a introduit le concept. » Quel est le problème ? Quelle réparation proposer ?

4.5.2.2 Correction argumentée

RÉÉCRIRE LA PROPOSITION

Le remplacement change l'objet auquel se rapporte « ce texte ». La revue accessible peut fournir une explication pédagogique ; elle ne devient pas l'article historique qu'elle cite. Il faut supprimer l'attribution de priorité si elle ne peut être vérifiée. Si la revue attribue expressément cette origine à l'article ancien, on peut rapporter cette attribution comme telle ; on ne la présente pas comme une priorité vérifiée par une enquête propre. Pour un commentaire consacré à la publication fondatrice elle-même, l'accès au résumé reste insuffisant selon la règle d'accès intégral (voir 4.1.3). La solution n'est donc pas seulement de changer une ligne de bibliographie : elle consiste à réécrire la proposition que cette ligne devait soutenir.

4.5.3 Exercice sur une revue fondée sur les articles les plus cités

4.5.3.1 Énoncé

Une revue annonce avoir retenu uniquement les articles les plus cités et conclut qu'un traitement est efficace parce que la majorité de ces articles le présente favorablement. Quelles étapes manquent entre cette sélection et cette conclusion ?

4.5.3.2 Correction argumentée

visibilité n'est pas validité

Le nombre de citations mesure une forme de visibilité, sans établir à lui seul la pertinence ou la validité d'un résultat. Il faut préciser la question thérapeutique, identifier les études pertinentes, reconnaître les dépendances entre publications, examiner leurs méthodes et comparer les estimations. Un décompte des conclusions favorables ne remplace pas cette analyse. Il faut aussi rechercher les résultats peu visibles qui pourraient modifier le jugement et expliquer les limites de la sélection.

Synthèse

Constituer des preuves demande de préciser la question, d'identifier les sources et leurs versions, de vérifier l'accès au contenu et de comparer les résultats à l'échelle appropriée. La sélection pédagogique doit être justifiée. L'évaluation méthodologique doit nommer son objet. La synthèse doit conserver les limites qui changent le sens de la conclusion.

Questions ouvertes

Quand une source inaccessible doit-elle conduire à différer un commentaire ? Jusqu'où une sélection de textes peut-elle représenter les controverses d'un domaine ? Quel degré de détail documentaire aide réellement la lecture, et quel détail peut être déplacé vers les annexes sans rendre la vérification impossible ?

Références du chapitre 4

1. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med. 2021;18(3):e1003583. PMID 33780438 ; DOI 10.1371/journal.pmed.1003583

2. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5, 2024. Chapitres 6 (mesures d'effet, sections 6.4.1 et 6.8.1), 8 (risque de biais) et 15 (interprétation des résultats).

3. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapitre 14, Completing Summary of findings tables and grading the certainty of the evidence.

4. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. Eur Heart J. 2025;46(40):3952-4041. PMID 40878297 ; DOI 10.1093/eurheartj/ehaf192

5. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J. 2021;42(28):2765-2775. PMID 33769515 ; DOI 10.1093/eurheartj/ehab115

6. Corrigendum to: Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Eur Heart J. 2021;42(33):3202. Notice éditoriale. PMID 34023880 ; DOI 10.1093/eurheartj/ehab265

7. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: a consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson. 2017;19:75. PMID 28992817 ; DOI 10.1186/s12968-017-0389-8

8. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Correction to: Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume. J Cardiovasc Magn Reson. 2018;20:9. Notice éditoriale. PMID 29415744 ; DOI 10.1186/s12968-017-0408-9

PARTIE II

Comprendre les mécanismes et éprouver les modèles

Un mécanisme se raconte volontiers au présent de l'évidence : une cellule libère un signal, une voie s'active, un tissu se répare. Ces phrases reposent sur des cultures, des souris greffées ou lésées, des structures reconstruites, des prélèvements humains et des synthèses. Chaque dispositif rend une relation visible parce qu'il simplifie le vivant. Sa valeur dépend de ce qu'il conserve, de ce qu'il modifie réellement et de ce qu'il laisse hors de son champ. La question commune est celle du passage. Une voie impliquée dans une maladie rare éclaire-t-elle une lésion fréquente ? Une cellule repérée dans le myocarde y exerce-t-elle une fonction ? Des résultats concordants sont-ils indépendants, ou partagent-ils la même faiblesse ? Un cœur qui fonctionne mieux s'est-il réparé comme on le pensait ? Un modèle devient fécond lorsque ses limites conduisent à une comparaison nouvelle, et non lorsqu'il promet d'avance un traitement.

II Comprendre les mécanismes et éprouver les modèles

5 L'inflammation entre protection et maladie 73

5.1 Les mots qui jugent une réponse 74
5.1.1 Le même mot peut masquer plusieurs questions 74
5.1.2 Une fonction n'est pas n'importe quel effet 74
5.1.3 Avantageux pour quoi, et à quel prix ? 75

5.2 Le contexte, le temps et l'issue d'une réponse 75
5.2.1 Le contexte ne doit pas devenir une excuse 75
5.2.2 Le temps fait partie du mécanisme 76
5.2.3 La sortie d'une réponse mérite sa propre question 76

5.3 Des images aux propositions que l'on peut réviser 77
5.3.1 Les métaphores orientent aussi les expériences 77
5.3.2 Ce que les textes obligeront à réviser 77

5.4 Les textes à l'épreuve 78
5.4.1 Hoffman et l'enquête génétique sur une maladie inflammatoire 78
5.4.2 Dinarello et le passage du mécanisme à la thérapeutique 79
5.4.3 Netea et les conditions d'une mémoire innée 81
5.4.4 Xia et le pore comme dispositif de sélection 83
5.4.5 Swanson et les étapes du mécanisme 85
5.4.6 Schiopu et Cotoi : situer un signal de danger 87

5.5 Exercices corrigés 88
5.5.1 Exercice sur les effets biologiques et les résultats cliniques 88

Synthèse 89

Questions ouvertes 90

6 Le cœur comme milieu immunitaire 93

6.1 Nommer un milieu et les cellules qui l'habitent 94
6.1.1 Un organe ne se réduit pas à la liste de ses habitants 94
6.1.2 Identité, état et provenance : trois questions sur une cellule 95

6.2 De la carte à la perturbation 96
6.2.1 Ce qu'une carte montre et ce qu'un modèle ajoute 96
6.2.2 Perturber une population ne suffit pas à isoler son rôle 97

6.3 Transposer et réviser une organisation 98
6.3.1 Ce qui autorise une comparaison entre souris et humains 98
6.3.2 Faire de l'organisation une proposition révisable 99

6.4 Les textes à l'épreuve 99
6.4.1 Bajpai et les macrophages du cœur humain 99
6.4.2 Hulsmans et la contribution des macrophages à la conduction 102

6.4.3 Lv et Lipes et les conditions d'une tolérance au cœur 104
6.4.4 Epelman et l'histoire des macrophages cardiaques 107
6.4.5 Litviňuková et les usages d'une carte cellulaire 108
6.5 Exercices corrigés 110
6.5.1 Exercice corrigé : une carte et douze animaux 110
Synthèse 111
Questions ouvertes 112
7 L'athérosclérose et la convergence des preuves 115
7.1 Les conditions d'une convergence 116
7.1.1 Plusieurs résultats, une seule question ? 116
7.1.2 Compter les dépendances avant de compter les confirmations 116
7.1.3 Ce qui converge doit pouvoir être raccordé 117
7.2 Une convergence exposée à la révision 117
7.2.1 Une contradiction peut préciser le modèle 117
7.2.2 Le traitement ajoute une proposition 118
7.2.3 Organiser une triangulation qui prend un risque 118
7.3 Les textes à l'épreuve 119
7.3.1 Duewell et la forme matérielle du cholestérol 119
7.3.2 Fuster et les conséquences artérielles d'un clone sanguin 121
7.3.3 Kojima et l'élimination des cellules mortes 122
7.3.4 Wolf et le devenir d'une autoréactivité 124
7.3.5 Bäck et la résolution comme travail à accomplir 126
7.3.6 Döring et les désaccords au sein d'un mécanisme prometteur 127
7.4 Exercices corrigés 129
7.4.1 Exercice sur la portée d'une convergence 129
Synthèse 130
Questions ouvertes 130
8 La réparation et les limites des modèles expérimentaux 133
8.1 Ce que l'on cherche à retrouver 134
8.1.1 Réparer : retrouver quoi ? 134
8.1.2 Un même progrès apparent peut correspondre à deux histoires 134
8.2 Choisir la référence et le modèle 135
8.2.1 La référence n'est pas un passé accessible sans changement 135
8.2.2 Un modèle peut être instructif grâce à ce qu'il simplifie 136
8.3 Le périmètre d'un succès 136
8.3.1 Une réussite locale peut cacher une restriction du résultat 136
8.3.2 Reconnaître une limite sans perdre le résultat 137
8.4 Les textes à l'épreuve 137
8.4.1 Serhan et la physiologie de la résolution 137
8.4.2 Nahrendorf et le calendrier de la cicatrisation 139
8.4.3 Aurora et les conditions d'une reconstruction myocardique 140
8.4.4 Vagnozzi et la révision d'une explication 142
8.4.5 Horckmans et le prix d'une suppression cellulaire 143
8.4.6 Zacchigna et la transmission d'une activité réparatrice 145

8.4.7 Prabhu et Frangogiannis : réparer n'est pas régénérer 147
8.5 Exercices corrigés 149
8.5.1 Exercice sur la déplétion et la restauration 149
Synthèse 150
Questions ouvertes 150

5

L'inflammation entre protection et maladie

Sommaire du chapitre

5.1 Les mots qui jugent une réponse 74
5.2 Le contexte, le temps et l'issue d'une réponse 75
5.3 Des images aux propositions que l'on peut réviser 77
5.4 Les textes à l'épreuve 78
5.5 Exercices corrigés 88
Synthèse 89
Questions ouvertes 90

Une même réponse inflammatoire peut limiter une infection et aggraver un dommage tissulaire. Elle peut aussi s'éteindre sans que le tissu ait retrouvé sa fonction. Les mots qui la décrivent, « excès », « frein », « résolution » ou « signal de danger », semblent pourtant porter un verdict avant toute mesure. Chacun importe une valeur que les observations doivent encore établir. Des mutations transmises dans quelques familles, une cytokine devenue cible thérapeutique, une mémoire prêtée aux cellules innées, un pore qui trie ce qu'il laisse sortir : chaque découverte saisit l'inflammation à une échelle différente. Aucune ne dit, à elle seule, si la réduire servira une personne. Entre une voie biologique et un bénéfice clinique, chaque étape réclame ses propres preuves.

5.1 Les mots qui jugent une réponse

5.1.1 Le même mot peut masquer plusieurs questions

5.1.1.1 Préciser le mot avant de juger la réponse

CE QUE DIT LE MOT « PROGRAMME »

Le Traité ouvre son exposition par l'inflammation envisagée comme un programme physiologique. Ce choix empêche de la rencontrer seulement au moment où elle accompagne une maladie. Il invite aussi à examiner le mot « programme » : désigne-t-il une séquence obligatoire, un ensemble de possibilités coordonnées ou une représentation commode pour la recherche ? Le terme gagne en précision lorsque son usage est expliqué. L'opposition entre protection et maladie doit, elle aussi, devenir une question à poser aux études. Une réponse est-elle protectrice selon le résultat mesuré, dans l'organisme étudié, pendant la période considérée et par comparaison avec quelle autre situation ? L'adjectif ne peut être détaché de ces compléments sans perdre une partie de son sens.

UN ADJECTIF ET SES COMPLÉMENTS

5.1.1.2 Une expérience imaginaire comme fil conducteur

CE QUE L'AMÉLIORATION AUTORISE À DIRE

Considérons une expérience imaginaire : par rapport à un témoin approprié, une perturbation réduit un signal inflammatoire et améliore une mesure tissulaire précoce. Le premier acquis concerne l'effet de cette perturbation sur cette mesure, à ce moment. Pour attribuer l'amélioration à la réduction de la réponse inflammatoire, il faut aussi départager les autres voies par lesquelles la perturbation pourrait agir. Si ce lien est étayé, une contribution nuisible devient défendable dans les conditions étudiées. Cela ne signifie encore ni que la réponse n'a aucune fonction utile, ni qu'elle est défavorable à long terme, ni que toute façon de la réduire sera bénéfique. Cette différence entre les propositions sert de fil conducteur. Elle permet d'étudier l'inflammation sans lui attribuer d'emblée une valeur unique et sans renoncer à distinguer des effets favorables et défavorables.

5.1.2 Une fonction n'est pas n'importe quel effet

FONCTION MÉCANISTE, FONCTION ÉVOLUTIVE

Un processus peut avoir plusieurs conséquences. Nommer l'une d'elles « fonction » demande d'expliquer pourquoi on la privilégie. Dans une description mécanistique, le mot peut désigner la contribution d'un élément à une activité du système. Dans une explication évolutive, il peut désigner une conséquence qui aide à comprendre la conservation d'un caractère. Ces questions ne se résolvent pas par la même observation. Une expérience qui montre qu'une cellule participe à une réponse renseigne sur ce qu'elle fait dans ce dispositif. Elle ne démontre pas à elle seule pourquoi cette capacité existe dans

l'histoire du vivant. Inversement, une explication historique possible ne prédit pas automatiquement l'effet actuel de toutes les interventions sur cette cellule. Contribution observée, rôle proposé et histoire évolutive restent trois propositions à justifier séparément. On pourrait objecter qu'il s'agit d'une subtilité lexicale sans effet sur la recherche. Pourtant, le glissement modifie la conclusion. Écrire qu'une réponse « est faite pour protéger » peut conduire à traiter tout dommage comme une simple erreur extérieure à son fonctionnement. Écrire qu'elle « contribue à tel résultat dans telles conditions » laisse ouverte l'étude de ses autres conséquences. Cette précision n'interdit pas le vocabulaire des fonctions. Elle l'empêche de servir d'explication lorsqu'il ne fait que renommer le résultat. Une fonction devient informative quand elle s'inscrit dans une comparaison et dans un système dont les relations peuvent être éprouvées.

LE GLISSEMENT VERS LA FINALITÉ

5.1.3 Avantageux pour quoi, et à quel prix ?

BÉNÉFIQUE POUR QUEL RÉSULTAT

Le mot « bénéfique » suppose un résultat privilégié. Une réponse peut, dans un scénario pédagogique, préserver une activité à court terme tout en consommant des ressources nécessaires à une autre. L'énoncé n'est pas une contradiction. Il indique que l'évaluation porte sur plusieurs conséquences dont les relations doivent être décrites. Le raisonnement devient trompeur lorsque l'on change discrètement d'échelle. Un effet favorable à la survie d'une cellule n'est pas encore un bénéfice pour le tissu. Un résultat tissulaire favorable ne décrit pas tout l'état de l'organisme. La mesure locale peut être exacte et importante tout en laissant subsister cette distance. Une objection s'adresse pourtant à une lecture purement globale : si seul le résultat final compte, pourquoi étudier les cellules ? Parce que comprendre les contributions permet d'identifier les circonstances dans lesquelles le bilan change. L'étude locale devient particulièrement utile lorsqu'elle explique pourquoi deux interventions apparemment semblables peuvent avoir des conséquences différentes. Son intérêt n'exige pas qu'elle résume tout l'organisme. Il faut donc préciser l'objet du bilan. Cherche-t-on à préserver une structure, restaurer une activité, réduire un symptôme ou éviter un événement futur ? Ces objectifs peuvent converger. Leur convergence doit être constatée ou argumentée ; elle ne résulte pas du seul fait qu'ils semblent tous souhaitables.

DE LA CELLULE À L'ORGANISME

POURQUOI ÉTUDIER LES CELLULES

5.2 Le contexte, le temps et l'issue d'une réponse

5.2.1 Le contexte ne doit pas devenir une excuse

LE CONTEXTE EN DIFFÉRENCES NOMMABLES

Dire que « tout dépend du contexte » est parfois exact, mais rarement suffisant. Une proposition aussi souple peut expliquer après coup tous les résultats sans aider à en prévoir aucun. Pour devenir scientifique, le contexte doit se transformer en différences nommables : conditions initiales, tissu étudié, intensité de la perturbation, autres processus présents, moment de la mesure. Reprenons l'expérience imaginaire. L'intervention est favorable dans une condition A et défavorable dans une condition B. Il faut d'abord établir que cette opposition est suffisamment soutenue par les données. Si elle l'est, le travail consiste à rechercher quelle différence entre A et B pourrait modifier l'effet et comment l'éprouver. Une explication par le contexte peut alors être testable. Si elle attribue le changement à une condition initiale précise, elle doit conduire à une comparaison nouvelle dans laquelle cette condition varie. Si elle invoque un autre processus, elle doit indiquer quelles observations permettraient d'en

FAVORABLE EN A, DÉFAVORABLE EN B

repérer la contribution. Le mot « complexe » ne remplace pas ce travail. L'objection inverse mérite autant d'attention : exiger un effet identique partout ferait disparaître les relations réelles qui n'existent que sous certaines conditions. Le but n'est donc pas de supprimer le contexte, mais de lui donner une place explicite dans la proposition. Une relation limitée peut être solidement connue.

5.2.2 Le temps fait partie du mécanisme

Dans un schéma, une flèche relie souvent deux états. Dans une expérience, les observations ont des dates, des intervalles et des conditions de prélèvement. Le passage entre les deux demande de comprendre ce qui a réellement été suivi. Imaginons qu'un signal soit élevé à un premier moment, puis plus faible au suivant. Cette diminution peut accompagner plusieurs histoires possibles. Sans autres éléments, elle ne suffit pas à montrer que le tissu a retrouvé son état antérieur, que les effets de la première phase ont disparu ou que le processus s'est simplement arrêté. Un indicateur qui revient vers sa valeur initiale ne raconte pas à lui seul tout ce qui s'est passé entre les deux mesures. Il faut aussi distinguer le début du phénomène de celui de son observation. Un prélèvement dit « précoce » peut être précoce par rapport aux symptômes et tardif par rapport à une transformation biologique. Cette différence change la question posée à une intervention : empêcher une étape, limiter sa progression et modifier ses conséquences ne sont pas le même projet. On pourrait croire qu'un meilleur calendrier résoudrait toute incertitude. Il ne suffit pourtant pas d'accumuler les dates. Il faut relier les mesures à des hypothèses de transition. Les observations longitudinales prennent leur force lorsqu'elles permettent de départager des trajectoires, plutôt que d'ajouter des points à une courbe dont le sens demeure supposé.

UNE BAISSE, PLUSIEURS HISTOIRES

DES DATES AUX TRAJECTOIRES

5.2.3 La sortie d'une réponse mérite sa propre question

Le mot « résolution » doit être interrogé avec la même précision que le mot « activation ». Désigne-t-on la disparition d'un signal, un changement des populations observées, une limitation des dommages ou la récupération d'une fonction ? Ces événements peuvent être liés sans être équivalents. On peut concevoir deux situations fictives où le même marqueur diminue. Dans la première, l'activité fonctionnelle étudiée est restaurée. Dans la seconde, elle demeure altérée. La baisse du marqueur est réelle dans les deux cas ; elle n'autorise pas la même description de leur issue. Le choix des mesures finales est donc une décision sur ce que l'étude appelle une réponse achevée. Cette remarque n'impose pas de tout mesurer dans chaque expérience. Elle oblige à limiter la conclusion à l'objet effectivement examiné. Une étude peut éclairer une transition cellulaire sans apprécier la récupération de l'organisme ; une étude fonctionnelle peut constater une amélioration sans décrire tous les processus qui l'ont rendue possible. La disparition d'un signal ne dit pas encore si le processus s'est arrêté, transformé ou déplacé. La réparation ajoute une question sur la réorganisation du tissu ; la récupération, une question sur ses fonctions. Les deux peuvent diverger. Pour les relier à la résolution, il faut suivre leur succession et leurs conséquences.

CE QUE DÉSIGNE LA « RÉSOLUTION »

UN MARQUEUR QUI BAISSE, DEUX ISSUES

RÉPARATION ET RÉCUPÉRATION

5.3 Des images aux propositions que l'on peut réviser

5.3.1 Les métaphores orientent aussi les expériences

ce qu'importent les métaphores

Les mots « armée », « attaque », « frein » ou « nettoyage » peuvent rendre une description accessible. Leur efficacité pédagogique vient de ce qu'ils importent une situation familière. Cette importation comporte aussi des hypothèses : une armée possède un adversaire, un frein ralentit une action, un nettoyage élimine ce qui doit disparaître. Une métaphore devient gênante lorsque ces hypothèses prennent la place des résultats. Qualifier une cellule d'ennemie ne démontre pas que sa suppression soit souhaitable. La qualifier de réparatrice ne garantit pas que toutes ses activités soient avantageuses à tous les moments. Les études devront préciser la population observée, l'état considéré et les conséquences mesurées. Faut-il alors supprimer les images de l'enseignement ? La réponse proposée ici consiste à les garder lorsqu'on peut en expliciter les limites. Il faut pouvoir revenir de la métaphore à une proposition contrôlable. « Le frein manque » doit se traduire en une modification identifiée, une comparaison pertinente et un effet observé ou attendu. Cette discipline aide également à éviter les explications intentionnelles. Le tissu ne décide pas d'un compromis comme un médecin choisit un traitement. On peut analyser des régulations et des conséquences sans leur prêter une délibération. La finalité pédagogique d'une phrase ne doit pas devenir une intention biologique supposée.

garder l'image, expliciter ses limites

un tissu ne délibère pas

5.3.2 Ce que les textes obligeront à réviser

ni bonne ni mauvaise moitié

L'alternative entre protection et maladie ne signifie pas que l'inflammation se partage simplement en une bonne moitié et une mauvaise moitié. Elle appelle une enquête sur les conditions qui donnent un sens à ces évaluations. La même exigence s'applique aux théories générales et aux dispositifs expérimentaux, avec des objets différents. À une proposition théorique, il faut demander ce qu'elle rend intelligible, quelles situations elle prétend couvrir et quelle observation mettrait réellement cette ambition en difficulté. À une expérience, on demandera quelle modification a été obtenue et ce qu'elle permet de conclure sur le rôle du processus étudié. À une transposition clinique, il reste à demander quelle intervention concrète et quel résultat pour les patients sont concernés. L'intérêt de ce parcours est de rendre les désaccords productifs. Une théorie peut devoir réduire son domaine tout en conservant une idée féconde. Une expérience peut modifier un modèle sans autoriser immédiatement un traitement. Un résultat clinique peut obliger à revoir le lien entre une cible et l'effet attendu, même si la cible demeure biologiquement intéressante. Cette manière de lire s'éprouve sur les textes (voir 5.4). Elle doit conserver ensemble les conséquences observées, leur interprétation et les conditions qui en limitent la portée. C'est à ce prix que les mots « protection » et « maladie » deviennent des conclusions discutables, au lieu de distribuer d'avance les rôles dans une histoire.

trois questions pour trois objets

des conclusions, non des rôles distribués

5.4 Les textes à l'épreuve

5.4.1 Hoffman et l'enquête génétique sur une maladie inflammatoire

5.4.1.1 Le résultat à situer

Hoffman, 2001

Les auteurs identifient quatre mutations faux-sens de CIAS1 coségrégeant avec la maladie dans trois familles atteintes de syndrome auto-inflammatoire familial au froid et une famille atteinte de syndrome de Muckle-Wells. Elles ne sont pas retrouvées chez les témoins examinés. L'architecture prédite de la cryopyrine suggère une fonction de signalisation inflammatoire, à vérifier expérimentalement. Aucune efficacité thérapeutique ni aucun devenir cardiovasculaire ne sont évalués[1].

5.4.1.2 Lecture critique : une preuve forte ne répond pas à toutes les questions

deux lectures symétriquement pauvres

Il faut résister à deux lectures symétriquement pauvres. La première minore une étude familiale parce qu'elle ne comporte pas des milliers de sujets. La seconde transforme une découverte génétique en explication complète de la maladie. Pour apprécier une preuve, il faut d'abord préciser la proposition examinée. Cherche-t-on un déterminant héréditaire, une fonction moléculaire, un mécanisme lésionnel ou un traitement efficace ? Le nombre de participants ne prend son sens qu'à l'intérieur de cette question. Dans une enquête familiale, la distribution d'une variation entre apparentés peut apporter une information que n'offrirait pas un simple décompte de patients sans histoire familiale. Pour l'évaluer, il faut regarder les sujets indemnes, les générations disponibles et la qualité du phénotypage. Une famille n'est cependant pas un échantillon aléatoire de la population générale. La force d'un résultat pour expliquer une transmission ne lui confère donc pas automatiquement la capacité d'estimer une fréquence populationnelle. Il faut ensuite séparer identification et mécanisme. À titre de méthode générale, reconnaître une pièce défectueuse n'apprend pas encore toutes les étapes par lesquelles elle perturbe le fonctionnement d'un ensemble. Des expériences complémentaires doivent établir quelles interactions changent, dans quelles cellules, sous quelles conditions et avec quelles conséquences. Cette séparation n'affaiblit pas une découverte : elle rend visible le problème qu'elle permet désormais de poser.

une famille n'est pas un échantillon

séparer identification et mécanisme

5.4.1.3 Lecture immunologique : un savoir qui transforme ses catégories

localisation, parenté, fonction

Le texte détecte une expression de CIAS1 dans les leucocytes sanguins et rapproche la structure prédite de la cryopyrine de protéines impliquées dans l'inflammation. Il laisse expressément la fonction à vérifier. Cette différence entre localisation d'un signal, parenté structurale et fonction démontrée est son point d'appui immunologique. Les auteurs distinguent aussi les deux tableaux cliniques et laissent ouvertes les raisons de leurs différences[1]. Une catégorie clinique peut ainsi être rediscutée à partir d'un déterminant partagé sans devenir une maladie uniforme. Rapprocher les mécanismes doit

faire apparaître les différences que la nouvelle explication laisse encore à comprendre. La découverte de CIAS1 doit aussi être replacée dans son horizon de 2001. Une fonction proposée à partir d'une structure prédite n'acquiert pas rétroactivement le statut des démonstrations ultérieures. L'intérêt historique de l'article tient justement au déplacement de la question : la transmission familiale devient une porte d'entrée vers une fonction encore à établir. Cette discipline évite aussi de confondre plusieurs questions sur l'hérédité : pourquoi un trouble se transmet-il, pourquoi apparaît-il à un moment particulier, pourquoi prend-il telle forme chez cette personne ? Une explication génétique n'interdit pas d'étudier les circonstances d'expression. Elle n'oblige pas davantage à faire de chaque manifestation la conséquence directe d'un seul événement moléculaire. La pédagogie consiste ici à articuler les niveaux, sans combler les espaces encore ouverts par une narration trop fluide.

l'horizon de 2001

5.4.1.4 Lecture cardiologique : accueillir une découverte sans lui inventer un résultat

Cette enquête familiale ne comporte pas de résultat cardiovasculaire. Son apport au raisonnement cardiologique tient à la séparation qu'elle impose entre déterminant génétique, fonction inflammatoire et manifestation d'organe. Une découverte peut éclairer le premier lien tout en laissant les suivants à démontrer. Supposons qu'une voie impliquée dans une maladie héréditaire soit aussi retrouvée dans une lésion vasculaire. Cette communauté suggérerait une question ; elle ne suffirait pas à établir que la voie joue le même rôle dans les deux situations. Il faudrait examiner le contexte cellulaire, la chronologie, l'intensité de la perturbation et les autres déterminants de la lésion. Passer du rare au fréquent réclame une démonstration propre. Enfin, la possibilité d'intervenir reste une question distincte. Une cible associée à la maladie peut être inaccessible, agir trop tôt, ou participer simultanément à une fonction utile. La découverte ouvre donc une évaluation propre à la situation vasculaire considérée ; elle n'en annonce pas le résultat.

aucun résultat cardiovasculaire

du rare au fréquent

5.4.1.5 Lecture clinique intégrative

L'enquête familiale introduit plusieurs personnes dans la même explication, sans rendre leurs situations interchangeables. Comprendre une transmission peut modifier la manière dont une famille raconte la maladie ; cela ne renseigne pas entièrement sur ce que chacun éprouve ni sur ses priorités. L'apport intégratif consiste à tenir ensemble parenté biologique et singularité du parcours. Une découverte génétique mérite une explication intelligible pour les personnes concernées, avec une séparation nette entre ce qu'elle éclaire dans leur histoire et les décisions qui demandent d'autres éléments.

parenté biologique, parcours singulier

5.4.2 Dinarello et le passage du mécanisme à la thérapeutique

5.4.2.1 Le résultat à situer

La revue organise les connaissances sur la famille de l'interleukine 1 (IL-1), ses récepteurs, ses antagonistes naturels et les interventions qui réduisent son activité. Elle relie mécanismes, syndromes auto-inflammatoires et explorations thérapeutiques, avec un développement final sur le remodelage après infarctus.

Dinarello, 2011

Elle rapporte aussi des résultats décevants dans d'autres contextes. Ce rapprochement ne constitue pas une synthèse systématique de toutes les études ni une démonstration nouvelle de bénéfice cardiovasculaire[2].

5.4.2.2 Lecture critique : la synthèse comme instrument de travail

la revue narrative, instrument de travail

L'intérêt d'une revue narrative n'est pas réductible à la présence ou à l'absence d'une méta-analyse. Elle peut fournir les distinctions dont on a besoin pour formuler une question, relier des domaines jusque-là séparés et montrer quels résultats devraient être confrontés. On ne doit donc ni la traiter comme un essai ni la déclarer dépourvue de valeur probante. Il faut examiner les preuves qu'elle mobilise, puis les conclusions qu'elle construit à partir d'elles. À propos de l'IL-1, trois propositions doivent rester distinctes : celle qui porte sur le mécanisme, celle qui porte sur le traitement et celle qui étend son effet à d'autres situations. La première décrit ce qui intervient dans un processus. La deuxième affirme qu'une intervention améliore un résultat dans certaines conditions. La troisième étend cet effet à d'autres personnes, maladies ou moments. Chacune possède ses exigences. Une synthèse peut relier ces propositions ; leur proximité dans un paragraphe ne les rend pas interchangeables. La réponse au traitement mérite particulièrement cette vigilance. Si une intervention réellement spécifique modifie une manifestation, elle peut étayer le rôle causal de la cible dans cette manifestation. Mais elle n'établit pas à elle seule que la cible soit l'origine exclusive de la maladie. Une porte peut permettre d'interrompre un trajet sans être le lieu où ce trajet a commencé. Cette analogie pédagogique ne remplace pas une analyse des effets pharmacologiques ; elle rappelle la question à poser.

mécanisme, traitement, extension

ce que prouve la réponse au traitement

5.4.2.3 Lecture immunologique : penser la régulation plutôt qu'un simple excès

une valeur élevée à interpréter

L'activité d'un médiateur se comprend aussi par ses relations avec d'autres processus, plutôt que par sa seule présence. Devant une valeur biologique élevée, il faut demander quelle production, quelle élimination, quelle réception et quelle régulation lui donnent son sens. Deux valeurs identiques peuvent correspondre à des situations différentes si ces relations diffèrent. Le mot « excès » appelle lui aussi une comparaison. Excès par rapport à un témoin, à un état antérieur, à une plage de référence ou à ce qui préserverait une fonction ? Ces définitions ne sont pas équivalentes. Pour être utile dans une argumentation, le terme doit annoncer le critère qui le rend vérifiable. Sans cette précision, il transforme facilement un constat de différence en jugement de nocivité. Il convient également de distinguer la sélectivité d'une intervention de l'étendue de ses conséquences. Choisir une cible précise décrit une propriété du moyen employé. Le bilan de ses effets se juge à un autre niveau. On ne peut donc déduire la sécurité clinique du seul adjectif « ciblé », ni attribuer un dommage sans l'avoir observé. Le passage du mécanisme à l'organisme entier est précisément l'espace où l'expérimentation clinique devient nécessaire.

sélectivité et étendue des effets

5.4.2.4 Lecture cardiologique : transformer une promesse en comparaison

une hypothèse devient évaluable

Pour le cardiologue, une hypothèse devient réellement évaluable lorsqu'elle nomme les personnes concernées, l'intervention, son moment d'introduction, la comparaison et le résultat attendu. « Réduire l'inflammation cardiaque » reste trop indéterminé : une étude doit choisir si elle vise une manifestation, une lésion, une fonction ou un événement pertinent pour le patient. Ces objectifs peuvent être liés, mais on ne peut présumer leur concordance. La chronologie importe autant que la cible. En termes de raisonnement, une intervention peut réussir à empêcher un processus sans parvenir à réparer ses conséquences déjà installées. Inversement, l'échec d'une administration tardive ne prouve pas que la voie n'ait jamais contribué à la maladie. Pour interpréter un résultat négatif, il faut distinguer l'échec de la stratégie testée et la réfutation de toute participation biologique. Une lecture historique ne devrait enfin pas transformer la revue en prophétie validée par les résultats venus après elle. Elle se lit pour comprendre comment une question thérapeutique devient plausible, puis comment cette plausibilité doit être mise à l'épreuve. Il faut ainsi tenir deux exigences à la fois : prendre au sérieux un mécanisme suffisamment étayé, et attendre une comparaison appropriée avant de lui attribuer un bénéfice clinique.

une revue n'est pas une prophétie

5.4.2.5 Lecture clinique intégrative

motif de prescrire, conséquences à suivre

Une intervention dite ciblée peut être comprise comme une action limitée au seul problème que l'on veut traiter. La distinction entre cible moléculaire et conséquences dans l'organisme invite à présenter autrement une future décision : quel bénéfice recherche-t-on, quels autres effets devront être appréciés et qui en assurera le suivi ? La revue fournit un cadre pour cette interrogation, sans répondre pour une personne donnée. L'intégration consiste à faire tenir dans le même jugement le motif de prescrire et l'ensemble des conséquences à évaluer.

5.4.3 Netea et les conditions d'une mémoire innée

5.4.3.1 Le résultat à situer

Netea, 2016

La revue de Netea et ses collègues, publiée en 2016, rassemble des observations de réponses innées modifiées après une première exposition. Elle distingue cette immunité entraînée d'une activation immédiate et de la mémoire lymphocytaire classique, en examinant reprogrammation épigénétique et métabolique. Les cellules tueuses naturelles (NK) compliquent toutefois une opposition simple entre réponse spécifique et non spécifique. Les auteurs discutent des conséquences protectrices et potentiellement délétères, notamment vasculaires. Certaines explications restent proposées plutôt que démontrées : la persistance d'un effet malgré le renouvellement des cellules circulantes pose ainsi la question des précurseurs. Cette revue établit un programme conceptuel et expérimental ; elle n'est pas un essai d'une stratégie cardiovasculaire[3].

5.4.3.2 Lecture critique : séparer une trace du passé d'une exposition qui continue

UNE EXPOSITION QUI CONTINUE

Dire qu'un système garde une mémoire signifie que son histoire modifie sa réponse actuelle. Mais une différence entre deux prélèvements ne suffit pas à montrer cette propriété. Il faut d'abord se demander si l'exposition initiale a effectivement cessé. Une substance persistante pourrait entretenir une activation, donnant l'apparence d'un souvenir alors qu'elle agit encore. Le délai d'observation, les lavages et les contrôles de persistance appartiennent donc à la définition expérimentale du phénomène. Considérons une expérience fictive : deux cultures reçoivent le même stimulus final, mais une seule a été exposée auparavant à un autre agent. Si leurs réponses diffèrent, plusieurs explications restent possibles. Les cellules ont pu changer de programme ; certaines ont pu survivre davantage ; la composition de la culture a pu se modifier. Distinguer ces possibilités demande des observations complémentaires. Le nom donné au phénomène ne doit pas absorber prématurément toutes les causes de la différence. Il faut également éviter de confondre une trace moléculaire et sa fonction. Une marque présente après l'exposition est compatible avec plusieurs rôles : participer au maintien de l'état, en être une conséquence ou simplement l'accompagner. La supprimer pourrait aider à départager ces possibilités, mais une intervention qui modifie simultanément plusieurs fonctions exige encore des contrôles. Le passage de l'association à la contribution fonctionnelle reste une question précise, même lorsque le vocabulaire épigénétique paraît très explicatif.

UNE MARQUE N'EST PAS UNE FONCTION

5.4.3.3 Lecture immunologique : une mémoire n'est pas une intention

ENTRAÎNER N'EST PAS AMÉLIORER

Le terme « entraînement » évoque spontanément une amélioration. Cette connotation devient trompeuse si elle transforme une réponse plus forte en réponse nécessairement meilleure. On peut concevoir une cellule qui limite davantage une infection tout en augmentant le dommage tissulaire dans une autre situation. Ce ne sont pas deux verdicts incompatibles : ils portent sur des conséquences différentes, dans des contextes différents. La comparaison des réponses dépend ainsi de la nature du second défi. Une réponse accrue à un stimulus donné ne signifie pas une augmentation uniforme de toutes les fonctions. Pour comparer deux expériences, il faut savoir ce qui a été mesuré, à quel moment et dans quelles cellules. Sans ces coordonnées, le mot « mémoire » devient un raccourci qui cache précisément ce que l'on cherche à comprendre. La question du renouvellement cellulaire ajoute une autre difficulté. Une propriété retrouvée dans un prélèvement tardif n'implique pas que les mêmes cellules l'aient conservée. Elle peut avoir été transmise, réinduite ou reconstruite par le milieu. Ces scénarios conduisent à des expériences différentes. Dater la réponse au niveau de l'organisme ne suffit donc pas à dater sa conservation dans une cellule particulière.

5.4.3.4 Lecture cardiologique : un passé biologique ne détermine pas encore un traitement

DU PASSÉ À LA RÉPONSE VASCULAIRE

Pour la cardiologie, l'intérêt du concept est de rendre examinable une question : comment une exposition ancienne pourrait-elle modifier une réponse

vasculaire ultérieure ? Cette possibilité ne désigne pas automatiquement l'intervention à entreprendre. Il faudrait déterminer quel état persiste, dans quel compartiment, s'il contribue au dommage et si sa modification améliore une conséquence importante pour les personnes concernées. Une signature mesurée dans le sang pourrait alors devenir un objet d'enquête, sans représenter directement l'état d'une plaque ni le bénéfice d'un traitement. La prudence consiste à conserver cette distance entre prélèvement et organe. Elle n'interdit pas la transposition ; elle indique les observations qui lui manquent.

UN RÉCIT VÉRIFIABLE, MAILLON PAR MAILLON

L'apport méthodologique tient donc à une exigence de récit vérifiable : exposition passée, état persistant, nouvelle épreuve, conséquence. Chaque liaison doit pouvoir être interrogée. Une histoire biologique convaincante devient scientifique lorsqu'elle précise aussi ce qui ferait renoncer à son explication favorite.

5.4.3.5 Lecture clinique intégrative

LE PASSÉ RACONTÉ, SANS CAUSALITÉ IMPOSÉE

Le concept de mémoire innée donne une raison de s'intéresser à l'histoire des expositions, mais il ne permet pas de désigner rétrospectivement un épisode comme l'explication de tous les troubles présents. Dans l'entretien clinique, le récit du passé peut orienter des questions sans devenir une causalité imposée à la personne. Une chronologie partagée doit conserver les événements rapportés, les traces documentées et les liens encore hypothétiques. Cette distinction évite notamment de transformer une possibilité biologique persistante en destin individuel annoncé.

5.4.4 Xia et le pore comme dispositif de sélection

5.4.4.1 Le résultat à situer

Xia, 2021

Xia et ses collègues rapprochent structures de la gasdermine D, transport dans des liposomes et expériences sur macrophages murins. Leurs résultats soutiennent un filtrage électrostatique : le pore freine davantage certains contenus acides et favorise la sortie des formes matures d'interleukine 1β (IL-1β) et d'interleukine 18 (IL-18) par rapport à leurs précurseurs. La sécrétion étudiée peut persister sans rupture massive des cellules. Il s'agit d'une explication expérimentale du transport, non d'une démonstration de protection ou de dommage cardiaque[4].

5.4.4.2 Lecture critique : une structure résulte aussi de choix expérimentaux

UNE IMAGE ISSUE DE PRÉPARATIONS CHOISIES

Voir un pore semble donner accès à l'objet lui-même. Pourtant, la reconstruction repose sur des préparations sélectionnées et des formes modifiées pour l'analyse structurale. La forme retenue n'a pas une activité strictement identique à celle du comparateur, et plusieurs organisations ont été observées. Ces écarts limitent la généralisation de l'image ; ils doivent être confrontés aux mesures fonctionnelles plutôt que traités comme des détails extérieurs au résultat. La question critique devient alors : quelles propriétés la préparation conserve-t-elle assez bien pour que l'interprétation soit valable ? Demander une identité complète avec toute situation naturelle serait irréaliste. Ne demander aucune comparaison serait insuffisant. L'examen doit porter sur

les propriétés qui soutiennent l'argument : formation du pore, organisation structurale et comportement fonctionnel. Une image plus nette accroît la précision de certaines descriptions ; elle ne démontre pas automatiquement que l'objet choisi représente tous les états possibles. Il faut également distinguer une reconstruction d'un film. Comparer deux états peut rendre une transition plausible sans enregistrer chacune de ses étapes. Une animation fondée sur ces états resterait une représentation de leur raccord, à évaluer par des expériences appropriées. La beauté d'un mouvement calculé ne transforme pas sa trajectoire en observation continue.

une reconstruction n'est pas un film

5.4.4.3 Lecture immunologique : la membrane ouverte ne laisse pas tout sortir de la même façon

Le point fort du raisonnement réside dans la confrontation entre forme, propriétés physiques et perturbations fonctionnelles. Les auteurs modifient des charges du pore ou du contenu transporté, puis examinent le passage. Cette comparaison réciproque donne à l'interprétation davantage d'appui qu'une simple ressemblance entre couleurs sur une carte de potentiel. L'analyse critique peut suivre ce principe : si une propriété explique le transport, sa modification doit changer le transport sans détruire indistinctement tout le dispositif. Il faut donc examiner séparément la présence d'un passage et ses préférences. Une mutation qui supprimerait tous les pores ne testerait pas la même proposition qu'une mutation conservant leur formation mais modifiant ce qui traverse. La qualité du contrôle dépend de cette différence de question. Le mot « filtre » demande néanmoins une discipline. Il évoque parfois une frontière qui autorise ou interdit absolument. Ici, il invite plutôt à comparer des vitesses et des quantités. Une préférence de passage n'est pas une exclusion universelle. De même, qualifier un contenu de mature renseigne sur son état ; cela ne signifie pas que sa libération soit toujours avantageuse pour l'organisme. La distinction entre sécrétion et rupture cellulaire modifie aussi l'interprétation. Mesurer ce qui apparaît à l'extérieur demande de savoir par quel trajet cela a pu arriver. Sans contrôle de l'intégrité cellulaire, un même dosage pourrait confondre un transport organisé et la dispersion d'un contenu après destruction. Cette exigence relie une mesure biochimique à l'état de la cellule qui la produit.

modifier les charges, observer le passage

une préférence, pas une exclusion

sécrétion ou rupture cellulaire

5.4.4.4 Lecture cardiologique : transformer une explication en question testable

L'intérêt pour la cardioimmunologie est de mieux préciser ce que pourrait changer une intervention sur un mécanisme de libération. Bloquer la production d'une cytokine, sa maturation ou son passage membranaire ne pose pas la même question expérimentale. Avant de rapprocher ces actions sous une même étiquette anti-inflammatoire, il faudrait définir leurs effets propres et les compartiments concernés. Ce travail fournit donc des comparaisons à concevoir, sans déterminer laquelle serait souhaitable dans le cœur. Il resterait à identifier les cellules pertinentes, le moment d'intervention et les conséquences tissulaires, puis à apprécier un bilan clinique. Le résultat mécanistique est positif et précis : certaines propriétés du dispositif contribuent au transport observé.

production, maturation, passage

5.4.4.5 Lecture clinique intégrative

la netteté d'une image moléculaire

La netteté d'une image moléculaire peut donner une impression de proximité thérapeutique. Pour la personne qui attend une solution, expliquer cette découverte exige de dire ce qu'elle rend mieux compréhensible : un passage à travers une membrane, et non déjà une amélioration de la vie quotidienne. Cette précision conserve l'intérêt de la recherche sans fabriquer une attente clinique immédiate. La question intégrative reste ouverte : quel résultat perceptible ou important pour la personne justifierait, un jour, de vouloir modifier ce transport ?

5.4.5 Swanson et les étapes du mécanisme

5.4.5.1 Le résultat à situer

Swanson, 2019

Cette revue de 2019 décrit l'assemblage et la régulation de l'inflammasome NLRP3, en distinguant notamment amorçage et activation, sans faire du modèle à deux étapes une règle universelle. Les auteurs confrontent plusieurs explications des événements qui précèdent l'assemblage : flux ioniques, perturbations d'organites et changements métaboliques. Ils signalent des contradictions et ne retiennent pas de modèle amont unificateur. Leurs perspectives pharmacologiques reposent sur cette synthèse mécanistique ; la revue n'est pas un essai comparatif d'une stratégie cardiaque. Elle se lit dans son horizon historique[5].

5.4.5.2 Lecture critique : décomposer ce que l'on appelle une inhibition

amorçage ou activation

Le nom du dispositif peut donner une unité trompeuse à des opérations différentes. Diminuer la quantité d'un composant, empêcher son assemblage et réduire une conséquence mesurée peuvent conduire à un même constat final sans éprouver la même proposition. La revue fournit un exemple précis : certains inhibiteurs employés pour étudier les espèces réactives de l'oxygène peuvent agir sur l'amorçage plutôt que sur l'activation. Interpréter leur résultat demande donc de situer l'intervention dans la séquence, et pas seulement de constater que le signal terminal baisse. Construisons une expérience fictive. Deux interventions diminuent également un produit libéré. La première réduit la disponibilité de son précurseur ; la seconde laisse cette disponibilité inchangée, mais empêche une étape de transformation. Un seul dosage final ne départage pas ces histoires. Mesurer le précurseur et déplacer le moment d'intervention peut rendre les prédictions différentes. L'enjeu n'est pas d'accumuler les mesures : il est de choisir celles qui séparent les explications concurrentes. On objectera que cette décomposition détruit l'intérêt pratique d'un résultat global. Elle le préserve, mais lui assigne une fonction. Le résultat global peut sélectionner une piste expérimentale ; les comparaisons intermédiaires permettent de comprendre pourquoi elle agit et dans quelles conditions il faudrait attendre sa réussite. L'objet expliqué demeure commun, tandis que les raisons de l'explication deviennent plus précises.

choisir les mesures qui séparent

5.4.5.3 Lecture immunologique : un dispositif commun peut recevoir plusieurs voies d'entrée

DES APPUIS INÉGAUX SELON LES NIVEAUX

Les divergences rapportées dans la revue ne signifient pas que l'existence du dispositif et toutes les relations qui y conduisent seraient également incertaines. On peut disposer d'appuis différents pour sa composition, pour une étape d'assemblage et pour le chemin suivi depuis un stimulus particulier. Confondre ces niveaux conduirait soit à présenter toute la carte comme acquise, soit à rejeter l'ensemble parce qu'une voie reste discutée. L'objection inverse doit aussi être examinée : si chaque résultat discordant reçoit sa propre voie, le modèle devient-il impossible à contester ? La pluralité doit produire des attentes distinctes. Dans le scénario fictif, une voie supposée contourner l'étape bloquée devrait conserver une réponse dans les conditions où cette étape a effectivement été neutralisée. Une voie simplement renommée après l'échec ne fournirait pas cette anticipation. Le mécanisme gagne en contenu

LE STATUT D'UNE FLÈCHE

lorsque ses variantes indiquent quand elles doivent se distinguer. Cette séparation des niveaux prépare un usage attentif des schémas. Une flèche peut condenser une comparaison expérimentale, plusieurs travaux compatibles ou une relation encore proposée. Ce statut doit pouvoir être retrouvé dans le texte. La précision du dessin ne remplace pas cette distinction ; elle peut toutefois aider à concevoir la prochaine expérience.

5.4.5.4 Lecture cardiologique : choisir l'étape que l'on veut modifier

UNE CIBLE, PLUSIEURS OBJECTIFS

Pour la cardioimmunologie, cette décomposition transforme une intention générale en projet vérifiable. Veut-on réduire l'apparition d'un signal, limiter une réponse à une lésion déjà constituée ou modifier une conséquence tardive ? La même appellation de cible ne rend pas ces objectifs équivalents. Elle n'impose pas non plus que tous nécessitent la même exposition ou le même calendrier. Une comparaison utile préciserait alors l'étape visée, le contrôle montrant qu'elle a été modifiée et le résultat tissulaire ou fonctionnel recherché. Si l'étape change sans amélioration de ce résultat, on aura appris quelque chose sur leur relation dans ce contexte. Si le résultat s'améliore, son attribution à cette étape demandera les comparaisons prévues. Le gain positif est un programme qui distingue réussite de l'intervention moléculaire, explication de son effet et intérêt pour l'organe.

5.4.5.5 Lecture clinique intégrative

LE BUT DU SOIN AVANT LA CIBLE

Décomposer une voie biologique apprend aussi à préciser le but d'un soin : vise-t-on une manifestation actuelle, une complication future ou une récupération ? Ces objectifs peuvent compter différemment pour une même personne. La revue de Swanson ne permet pas de choisir entre eux, mais elle empêche de les réunir sous la seule intention de réduire l'inflammation. Le dialogue clinique devra nommer l'objectif recherché avant d'expliquer ce que modifier une étape moléculaire pourrait lui apporter ; une cible précise ne définit pas encore une priorité personnelle.

5.4.6 Schiopu et Cotoi : situer un signal de danger

5.4.6.1 Le résultat à situer

Schiopu et Cotoi, 2013

Schiopu et Cotoi proposent, en 2013, une revue sur S100A8 et S100A9, protéines notamment réunies dans la calprotectine. Ils rapprochent recherches expérimentales, facteurs de risque cardiovasculaire et associations cliniques. Leur tableau distingue observations murines et humaines ; leur schéma relie moelle, sang et paroi vasculaire. Le texte conserve des résultats discordants et des fonctions dépendant du contexte. Il examine deux perspectives, biomarqueur et cible thérapeutique, sans démontrer un bénéfice cardiovasculaire humain de leur utilisation. Cette synthèse rapproche des résultats de nature différente ; elle ne leur apporte pas une confirmation indépendante[6].

5.4.6.2 Lecture critique

une force empruntée aux voisins

Une synthèse peut rendre une explication plus intelligible sans ajouter une nouvelle population ni une nouvelle expérience. La question devient alors celle de l'assemblage : chaque passage est-il soutenu par une observation appropriée, ou la continuité du récit lui donne-t-elle une force empruntée à ses voisins ? On peut accepter plusieurs résultats tout en contestant la conclusion qui les réunit. Le schéma fournit un bon exercice. Pour chaque flèche, demandons quelle proposition serait perdue si elle était retirée, puis quelle observation justifie de la conserver. Une même apparence graphique ne garantit pas une même force probante. Une association humaine, une perturbation expérimentale et une hypothèse de raccord peuvent être utiles ensemble, à condition de garder leur provenance. La lisibilité d'une figure doit faciliter cette distinction. Enfin, l'étendue d'une bibliographie ne mesure pas à elle seule l'exhaustivité d'une recherche. Pour juger une synthèse, il faut aussi demander comment des résultats défavorables auraient pu y entrer. Leur présence explicite est informative ; elle n'établit pas que tous ont été retrouvés. Cette question porte sur la solidité de l'argument, sans exiger qu'une revue narrative remplisse silencieusement les fonctions d'une revue systématique.

l'étendue d'une bibliographie

5.4.6.3 Lecture immunologique

ce que nomme un « signal de danger »

L'expression « signal de danger » appelle une distinction entre origine, action et interprétation. Une molécule provenant de l'organisme peut participer à une réponse sans que toute présence signifie une menace actuelle. Le danger n'est pas une propriété que le nom suffit à mesurer. Il faut préciser quelle relation entre le signal et le système étudié autorise ce qualificatif. On peut éprouver ce raisonnement par une expérience de pensée. Deux prélèvements présentent la même concentration d'un signal, mais proviennent de situations différentes. Peut-on leur attribuer la même activité ? Cette égalité ne décrit pas encore le lieu d'action, les possibilités de réponse ni l'histoire qui a produit la mesure. Elle constitue une information réelle, dont l'interprétation reste à construire. Aucun résultat biologique nouveau n'est supposé dans cet exemple. La difficulté inverse serait de rendre tout résultat incomparable au nom du contexte. Pour l'éviter, il faut nommer les différences décisives et les soumettre à l'examen. Une explication contextuelle devient scientifique lorsqu'elle précise ce

une concentration égale, un sens à construire

qui pourrait varier et ce qui devrait demeurer comparable. Elle ne gagne rien à invoquer après chaque désaccord une complexité impossible à discuter.

5.4.6.4 Lecture cardiologique

MARQUEUR OU CIBLE : DEUX PROJETS

Reconnaître un marqueur et choisir une cible sont deux projets. Pour le premier, la question peut être : quelle information le dosage apporte-t-il à une décision déjà définie ? Pour le second : que changerait une intervention, avec quels bénéfices et quels dommages ? Une bonne réponse à l'un ne dispense pas de répondre à l'autre. Imaginons qu'un signal améliore la prévision d'un événement mais ne modifie aucune décision disponible. Son intérêt scientifique pourrait être réel, tandis que son utilité immédiate resterait limitée. Imaginons, inversement, qu'une intervention améliore un résultat sans que le dosage permette de choisir ses destinataires : son bénéfice ne validerait pas automatiquement une stratégie de sélection. Ces situations fictives montrent pourquoi il faut conserver la décision visée dans la conclusion. Cette revue historique invite donc à écrire la prochaine question avec précision. Décrire davantage un signal, mieux prévoir un devenir et améliorer ce devenir sont trois progrès possibles. Leur succession dans un programme de recherche n'assure pas leur enchaînement dans les faits.

5.4.6.5 Lecture clinique intégrative

LE MOT « INFLAMMATOIRE » POUR LE PATIENT

Un patient peut recevoir le mot « inflammatoire » comme une explication générale de symptômes, d'antécédents et de résultats dispersés. Cette unité peut aider à comprendre ; elle peut aussi faire disparaître des problèmes qui demandent des réponses différentes. Une lecture intégrative doit pouvoir réunir un dossier tout en conservant les décisions particulières qu'il engage. Avant de donner une place à un dosage supplémentaire, il faudrait donc demander ce que la personne et ses soignants en feraient : quelle incertitude serait réduite, quelle décision deviendrait possible, quelle charge nouvelle apparaîtrait ? Les priorités de vie et la coexistence des maladies donnent un sens à ces questions ; elles ne prouvent pas l'utilité du dosage. Le gain recherché est une coordination plus justifiée, dont les conséquences restent à apprécier, plutôt qu'un vocabulaire biologique commun donné comme réponse à tout.

5.5 Exercices corrigés

5.5.1 Exercice sur les effets biologiques et les résultats cliniques

5.5.1.1 Énoncé

UN INHIBITEUR X EN COCULTURE

Toutes les données ci-dessous sont fictives. Elles ne représentent ni un essai publié ni un traitement disponible. Leur seule fonction est pédagogique. Une équipe imagine un inhibiteur X d'une voie inflammatoire. Dans une première expérience, des cellules cardiaques et immunitaires en coculture sont soumises à une agression standardisée. Douze préparations indépendantes sont réparties aléatoirement entre X et véhicule. À vingt-quatre heures, la concentration moyenne d'un médiateur est de 100 unités avec X contre 200 avec véhicule ; la proportion de cellules mortes est de 15 % contre 25 %. Aucun

L'ESSAI FICTIF ET SES DEUX RISQUES

organisme entier n'est étudié. Une seconde étude, indépendante, répartit aléatoirement 200 patients présentant un même syndrome cardiaque entre X et placebo, ajoutés aux soins usuels, avec 100 patients par groupe. Le suivi est complet à six mois. Un événement cardiaque prédéfini survient chez 8 patients avec X et 12 avec placebo. Une infection grave concerne 6 patients avec X et 3 avec placebo. Les événements peuvent concerner les mêmes personnes. Aucun intervalle de confiance ni résultat de test n'est fourni dans cet énoncé. Questions. Peut-on affirmer que la voie est globalement nuisible ? Que prouve l'expérience cellulaire ? Quelles différences absolues observe-t-on dans l'essai fictif ? Est-il justifié de soustraire les infections supplémentaires aux événements cardiaques évités ? Quelle conclusion serait proportionnée ?

5.5.1.2 Correction argumentée

EFFETS PARALLÈLES, MÉDIATION NON ÉTABLIE

L'expérience cellulaire montre, dans les conditions décrites, des résultats compatibles avec un effet de X sur le médiateur et la mortalité cellulaire. Elle ne démontre pas que la baisse du médiateur cause la baisse de mortalité. Ces deux effets pourraient dépendre d'actions distinctes de X. Il faudrait des expériences complémentaires pour établir cette médiation. Les préparations indépendantes constituent ici les unités expérimentales : multiplier les mesures dans une même préparation n'ajouterait pas autant d'unités indépendantes. Dans l'essai fictif, les risques cardiaques observés sont 8 % et 12 %, soit une différence de −4 points de pourcentage pour X moins placebo. Pour l'infection grave, les risques sont 6 % et 3 %, soit +3 points. Ces valeurs décrivent les observations ; sans leur incertitude, il serait injustifié d'annoncer un bénéfice établi ou un sur-risque démontré. L'allocation aléatoire soutient la comparaison des stratégies, sous réserve du bon déroulement de l'essai. Elle ne garantit pas que chaque différence numérique échappe aux fluctuations d'échantillonnage. Le suivi complet réduit ici une difficulté, mais il ne suffit pas à renseigner toutes les dimensions de validité : définition des événements, procédures de mesure, masquage et analyse demanderaient encore examen. Le calcul « quatre événements évités moins trois infections supplémentaires égale un bénéfice net » est inadéquat. Les événements n'ont pas nécessairement la même gravité, peuvent se cumuler chez une personne et ne recouvrent pas tous les effets pertinents. Une évaluation du bénéfice et du risque exige une définition explicite des résultats et de leur importance, ainsi qu'une prise en compte de l'incertitude. La conclusion proportionnée serait : « Les observations constituent des signaux exploratoires à évaluer avec leur incertitude ; elles ne permettent ni de qualifier cette voie de globalement nuisible ni de recommander l'intervention. » La prochaine étape n'est pas de chercher un slogan plus assuré, mais d'expliquer quelle information supplémentaire ferait changer la décision.

UNE SOUSTRACTION INADÉQUATE

UNE CONCLUSION PROPORTIONNÉE

Synthèse

Une étiquette inflammatoire ne détermine ni la valeur d'une réponse ni la conduite thérapeutique. L'enquête génétique et la synthèse mécanistique éclairent des questions différentes ; leur rapprochement devient utile lorsque l'on conserve la nature de chaque argument. Une contribution biologique, un effet sur une mesure et un bénéfice pour une personne demandent des démonstrations reliées mais distinctes.

Questions ouvertes

Quelle observation ferait abandonner l'idée qu'une réponse est protectrice dans une situation donnée ? Comment séparer le rôle d'une voie dans l'apparition d'une maladie de son rôle dans son maintien ? À quelles conditions une intervention portant sur la même cible pourrait-elle avoir des effets différents selon le moment et le tissu ? Ces questions guideront les études du cœur comme milieu immunitaire.

Références du chapitre 5

1. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet. 2001;29:301-305. PMID 11687797 ; DOI 10.1038/ng756

2. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood. 2011;117:3720-3732. PMID 21304099 ; DOI 10.1182/blood-2010-07-273417

3. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. Science. 2016;352(6284):aaf1098. PMID 27102489 ; DOI 10.1126/science.aaf1098

4. Xia S, Zhang Z, Magupalli VG, et al. Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1. Nature. 2021;593:607-611. PMID 33883744 ; DOI 10.1038/s41586-021-03478-3

5. Swanson KV, Deng M, Ting JP-Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. Nat Rev Immunol. 2019;19(8):477-489. PMID 31036962 ; DOI 10.1038/s41577-019-0165-0

6. Schiopu A, Cotoi OS. S100A8 and S100A9: DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease. Mediators Inflamm. 2013;2013:828354. PMID 24453429 ; DOI 10.1155/2013/828354

6

Le cœur comme milieu immunitaire

Sommaire du chapitre

6.1 Nommer un milieu et les cellules qui l'habitent 94
6.2 De la carte à la perturbation 96
6.3 Transposer et réviser une organisation 98
6.4 Les textes à l'épreuve 99
6.5 Exercices corrigés 110
Synthèse 111
Questions ouvertes 112

Le myocarde abrite des macrophages, chez la souris comme dans des cœurs humains sans maladie cardiaque connue. Chez la souris, on en trouve jusqu'au voisinage des cellules qui conduisent l'influx électrique, et certains y sont établis avant la naissance ; d'autres peuvent provenir de monocytes circulants. Des lymphocytes capables de reconnaître une protéine du muscle cardiaque n'entraînent pas nécessairement de maladie. Ces constats décrivent un organe habité. Ils ne disent pas encore ce que ces cellules y font, depuis quand elles y résident, ni par quelles relations elles agissent. Une carte de centaines de milliers de profils, une molécule supprimée chez la souris, un cœur humain greffé : chaque dispositif répond à sa propre question. La difficulté tient aux passages, de la présence à la contribution et de la souris à la personne.

6.1 Nommer un milieu et les cellules qui l'habitent

6.1.1 Un organe ne se réduit pas à la liste de ses habitants

6.1.1.1 Ce que le mot « milieu » engage

INVENTAIRE OU RELATIONS

Considérer le cœur comme un milieu immunitaire engage une question sur l'unité de l'objet étudié. S'agit-il d'étudier des cellules présentes dans un organe, ou des relations dont cet organe constitue une condition ? La première question appelle un inventaire. La seconde demande comment des positions, des échanges et des contraintes rendent certaines activités possibles. Un inventaire peut préparer cette enquête ; il ne l'accomplit pas à lui seul. Le mot « milieu » prend ici un sens méthodologique précis : un ensemble de conditions et de relations pertinentes pour une activité étudiée. Il ne désigne ni tout ce qui entoure une cellule ni une substance supplémentaire qui expliquerait mystérieusement ses propriétés. Il oblige à sélectionner des relations et à justifier cette sélection. Selon la question, une distance, une possibilité de contact ou une condition d'accès peut compter davantage que le nombre total d'éléments présents. Construisons un exemple entièrement fictif. Deux préparations contiennent les mêmes nombres de cellules A et B. Dans la première, les A se trouvent au voisinage immédiat des B ; dans la seconde, une séparation empêche certains échanges. Les préparations donnent des résultats différents. Ce scénario montre pourquoi une composition identique ne garantit pas une organisation équivalente. Il ne prouve encore aucun mécanisme : la séparation peut modifier plusieurs conditions, qu'il faudra départager. L'argument porte sur la question à poser, non sur un fait cardiaque particulier.

UN SENS PRÉCIS DU MOT « MILIEU »

6.1.1.2 Ni les seuls éléments ni le seul ensemble

CONNAÎTRE A ET B NE SUFFIT PAS

Une objection paraît naturelle : puisque toute relation est une relation entre des éléments, ne suffit-il pas de connaître complètement chacun d'eux ? Cette réponse suppose précisément ce qu'il faudrait établir : que la connaissance recherchée puisse être obtenue indépendamment de leur arrangement. On peut connaître des propriétés de A et de B sans connaître l'effet de leur rencontre. Étudier la relation n'ajoute pas une force immatérielle aux cellules ; cela ajoute une comparaison absente de leur examen séparé. L'objection inverse protège d'un autre excès. Si l'on affirme que seul l'ensemble compte, on risque de rendre inutile toute expérience locale. Or une analyse des composants reste nécessaire pour comprendre quelles relations peuvent produire le résultat. L'approche relationnelle n'abolit donc pas la décomposition expérimentale. Elle demande d'expliciter ce que celle-ci conserve et ce qu'une reconstruction devra rétablir. Le cœur ne devient pas moins un organe lorsqu'on interroge

LA FRONTIÈRE ANATOMIQUE DE L'EXPLICATION

ses relations avec d'autres compartiments. Sa frontière anatomique délimite un lieu ; elle ne ferme pas automatiquement l'explication. Une activité observée dans ce lieu peut dépendre de conditions extérieures. La question féconde n'est pas de choisir entre « tout est local » et « tout vient d'ailleurs », mais de déterminer quelle modification locale demeure explicable quand ces conditions sont prises en compte.

6.1.2 Identité, état et provenance : trois questions sur une cellule

6.1.2.1 Reconnaître une cellule sans confondre signal et entité

reconnaître, décrire, retracer

Nommer une population cellulaire semble apporter une réponse stable. Pourtant, le nom peut réunir des informations différentes : des caractères utilisés pour reconnaître les cellules, une activité mesurée au prélèvement, ou une histoire de provenance. Pour lire les études du milieu cardiaque, il faut distinguer ces trois engagements. Reconnaître une cellule, décrire son état et reconstruire son histoire ne sont pas des opérations équivalentes. Supposons, toujours fictivement, qu'une population soit définie par les marqueurs P et Q. Après une perturbation, certaines cellules expriment moins Q. Faut-il conclure qu'elles ont disparu ? Ce serait possible si les autres observations l'établissaient. Mais le résultat pourrait aussi traduire une modification du caractère utilisé pour les compter. Une définition opérationnelle doit donc être distinguée de l'objet qu'elle permet de repérer : perdre le signal d'identification ne démontre pas nécessairement la perte de l'entité. L'alternative ne se résout pas en déclarant tous les marqueurs trompeurs. Elle conduit à rechercher des informations complémentaires qui ne répètent pas exactement la même dépendance. Un second classement fondé sur Q sous un autre nom ne fournirait pas une vérification indépendante. Une mesure portant sur une propriété distincte pourrait davantage aider, à condition de connaître ses propres limites. L'indépendance utile concerne ici la manière dont une erreur se produirait.

perdre un signal, perdre une cellule

6.1.2.2 La provenance demande une histoire

origine et activité

La provenance ajoute une autre difficulté. Deux cellules peuvent partager des caractères observés sans avoir suivi le même parcours. Inversement, des cellules issues d'une même provenance peuvent présenter des états différents. L'origine et l'activité ne s'opposent pas ; elles répondent à des questions distinctes. L'une peut aider à expliquer l'autre, mais cette relation ne doit pas être incorporée silencieusement dans le nom de la catégorie. Les mots « résident » et « recruté » demanderont ainsi une définition dans chaque étude. « Présent lors du prélèvement » n'est pas synonyme de « présent depuis longtemps ». L'ancienneté, le renouvellement et la provenance réclament des observations capables de renseigner une histoire. Un instantané très détaillé ne devient pas un suivi par la seule précision de ses mesures. De même, une histoire reconstituée ne dispense pas de mesurer l'activité actuelle.

« résident » et « recruté »

6.1.2.3 Ce qu'une catégorie doit permettre

On pourrait objecter que multiplier les distinctions empêche toute classification utilisable. C'est confondre stabilité de l'usage et simplicité de l'objet. Une catégorie peut être excellente pour une tâche limitée : repérer une population, comparer des prélèvements ou formuler une hypothèse. Elle n'a pas besoin de contenir toute l'histoire et toutes les fonctions de ses membres. L'exigence formulée ici porte sur la portée du nom, non sur l'interdiction de nommer. Une classification devient particulièrement instructive lorsqu'elle permet de pré-

prévoir au-delà du classement

voir une différence qui n'a pas servi à la construire. Si les groupes sont séparés selon P, constater ensuite qu'ils diffèrent selon P ne suffit pas à démontrer leur intérêt explicatif. Il faut examiner ce que ce découpage permet de comprendre au-delà de sa propre définition, puis déterminer dans quelles situations il cesse d'aider.

6.2 De la carte à la perturbation

6.2.1 Ce qu'une carte montre et ce qu'un modèle ajoute

6.2.1.1 Ce que signifie une distance représentée

PLUSIEURS ESPACES SUR UNE CARTE

Une carte du tissu distribue des éléments dans un espace de représentation. Elle peut situer des positions anatomiques, rapprocher des profils ou délimiter des groupes. Ces opérations ne décrivent pas nécessairement le même espace. Deux points proches sur un graphique peuvent avoir des mesures semblables sans provenir de cellules voisines dans le tissu. Inversement, la proximité anatomique ne suffit pas à établir une interaction fonctionnelle. Cette distinction est décisive pour la lecture. Devant une figure, le premier travail consiste à identifier ce que signifie la distance représentée. Est-ce une distance dans l'organe, une ressemblance entre variables, ou un arrangement choisi pour rendre les données lisibles ? La figure n'est pas trompeuse parce qu'elle transforme des mesures. Elle le devient si l'interprétation attribue à cette transformation une signification qui n'a pas été établie.

CE QUE SIGNIFIE UNE DISTANCE

6.2.1.2 Décrire, puis départager des modèles

VOISINAGE, ACTION, CAUSE COMMUNE

Imaginons une carte fictive où des cellules A sont proches de cellules B dans une région présentant une activité élevée. Une hypothèse propose que A commande l'activité de B. La carte rend cette hypothèse concevable ; elle peut aussi rendre certaines autres localisations moins plausibles. Mais elle ne départage pas, à elle seule, une action de A sur B, une action inverse, ou l'influence commune d'une troisième condition. Le modèle apparaît lorsque l'on choisit une organisation de ces relations. L'expérience ne vient donc pas simplement « confirmer l'image ». Elle doit produire une différence qui sépare des modèles compatibles avec cette image. Si deux interprétations prédisent exactement le même résultat dans le dispositif choisi, obtenir ce résultat ne permettra pas de les départager. Cette limite subsiste même avec une image plus nette ou davantage de mesures. L'obstacle tient alors à la comparaison, et pas seulement à la précision. Une objection mérite d'être accueillie : une exploration descriptive peut découvrir ce que personne n'avait pensé à chercher. Il serait absurde d'exiger que tout inventaire commence par une hypothèse mécanistique complète. La description possède une valeur propre, notamment lorsqu'elle rend visibles des régularités, des exceptions ou des hétérogénéités ignorées. Elle devient le point de départ d'une explication lorsque l'on formule ce que ces observations invitent à tester.

DÉPARTAGER, NON CONFIRMER L'IMAGE

6.2.1.3 Préparer l'objet et confronter les méthodes

CE QUE LA PRÉPARATION PERD

Il faut aussi interroger la préparation de l'objet cartographié. Une méthode peut conserver certaines propriétés et en perdre d'autres. Demander ce qui est conservé n'est pas dénoncer un artifice : toute observation exige un dispositif. La difficulté consiste à savoir si la propriété perdue intervient dans l'explication proposée. Un prélèvement peut convenir à un inventaire de caractères tout en ne permettant plus d'observer directement leur organisation

spatiale initiale. La confrontation entre méthodes est alors plus féconde qu'un classement abstrait du meilleur instrument. Elle permet de chercher quelles descriptions demeurent compatibles quand changent les conditions d'observation. Un désaccord peut révéler une limite technique, mais aussi une différence entre les objets effectivement mesurés. Il doit conduire à reconstruire la comparaison avant d'être transformé en rivalité entre équipes.

6.2.2 Perturber une population ne suffit pas à isoler son rôle

6.2.2.1 La modification annoncée et la modification obtenue

ce que veut dire « agir sur A »

Pour passer de la carte à une proposition fonctionnelle, on peut chercher à modifier une population et observer les conséquences. Cette démarche donne une prise expérimentale sur le système. Sa force dépend toutefois de la relation entre la modification annoncée et celle réellement obtenue. « Agir sur A » peut signifier retirer A, modifier son activité, empêcher une interaction ou changer une condition dont A dépend. Ces interventions ne répondent pas à la même question. Dans une expérience fictive, un outil réduit la population A et modifie une mesure cardiaque Y. Le résultat pourrait soutenir une contribution de A, mais plusieurs vérifications sont nécessaires. L'outil affecte-t-il d'autres populations ? Produit-il un effet sur Y indépendamment de A ? La réduction de A entraîne-t-elle des réorganisations intermédiaires ? Ces questions n'annulent pas le résultat ; elles précisent l'interprétation causale qu'il peut recevoir.

un outil et ses autres effets

6.2.2.2 Spécificité des outils et accord entre outils

les sens du mot « spécifique »

La spécificité possède ici plusieurs sens qu'il faut éviter de confondre. Un outil peut reconnaître une cible moléculaire précise sans que cette cible soit exclusive d'une population. Il peut modifier une population particulière sans que ses conséquences restent confinées au lieu étudié. Il peut enfin laisser intact le nombre de cellules tout en changeant une activité importante pour la comparaison. Dire « spécifique » sans nommer la propriété concernée reporte le problème au lieu de le résoudre. Une objection serait de demander un outil parfait avant toute conclusion. Ce serait rendre la recherche impraticable. L'exigence raisonnable consiste à examiner les interprétations concurrentes les plus pertinentes, à mesurer ce que l'on peut vérifier et à proportionner la conclusion. Plusieurs outils dont les défauts plausibles diffèrent peuvent renforcer un argument. Leur accord devient moins instructif s'ils partagent tous la même action non contrôlée.

6.2.2.3 Restaurer une quantité n'est pas restaurer une organisation

restaurer un nombre, pas des positions

Une expérience de restauration peut ajouter une comparaison précieuse : après avoir perturbé le système, on tente de rétablir la composante supposée responsable. Mais restaurer une quantité ne signifie pas nécessairement restaurer une organisation. Dans ce scénario, réintroduire autant de cellules A n'assurerait pas, par définition, qu'elles retrouvent les mêmes positions ou les mêmes relations. Un échec de restauration resterait donc ambigu si ces conditions n'avaient pas été examinées. Réciproquement, une restauration réussie ne démontrerait pas que le système expérimental reproduit toute l'histoire initiale. Elle montrerait qu'une voie de retour est possible dans ce dispositif. Il importe de conserver ce gain de connaissance sans lui demander une identité complète entre les deux situations. La comparaison peut établir une contribution robuste tout en laissant ouvertes certaines étapes. Le milieu relationnel devient ainsi un objet expérimental précis. On ne se contente plus d'attribuer une propriété à une cellule : on cherche quelle relation doit être présente pour que

une voie de retour possible

la modification produise l'effet. C'est cette précision qui permet de distinguer une responsabilité locale, une dépendance à distance et une réorganisation de l'ensemble.

6.3 Transposer et réviser une organisation

6.3.1 Ce qui autorise une comparaison entre souris et humains

6.3.1.1 Ce qu'un nom commun transporte

ce que l'on transporte d'une espèce

Comparer un modèle murin et une observation humaine oblige à préciser ce que l'on veut transporter de l'un à l'autre. Il peut s'agir d'un nom de population, d'une organisation spatiale, d'une relation fonctionnelle ou d'une réponse à une perturbation. Ces équivalences ne sont pas solidaires par principe. Établir

un nom commun, une hypothèse

l'une ne dispense pas d'examiner les autres. Dans un exemple pédagogique, des cellules de souris et des cellules humaines partagent plusieurs caractères de reconnaissance. L'équipe leur donne un nom commun. Cette décision peut faciliter les comparaisons, mais elle ne démontre pas que ces cellules contribuent de manière identique à toutes les activités de l'organe. Un vocabulaire partagé est une hypothèse de correspondance dont il faut préciser le domaine. L'objection inverse serait de conclure que les différences entre espèces rendent toute comparaison vide. Pourtant, connaître une relation dans un système peut permettre de poser une question mieux définie dans un autre. Le modèle n'a pas besoin de reproduire entièrement l'être humain pour être informatif. Il doit conserver ou permettre d'interroger les propriétés dont dépend l'inférence recherchée.

6.3.1.2 Éprouver une relation d'une espèce à l'autre

présence, organisation, effet

Supposons que l'étude fictive attribue à une proximité entre A et B un rôle dans Y chez la souris. Pour en discuter la portée humaine, rechercher seulement A et B serait une première étape. Il faudrait aussi examiner si la relation invoquée peut être observée, puis si les autres conditions nécessaires à l'hypothèse sont suffisamment comparables. On distingue ainsi la présence des éléments, l'or-

un désaccord entre espèces

ganisation proposée et l'effet fonctionnel. Le désaccord entre espèces mérite la même rigueur que leur accord. Il pourrait conduire à limiter le modèle, mais aussi refléter une différence de prélèvement, de mesure ou de situation étudiée. Attribuer immédiatement la divergence à « l'espèce » confond une étiquette avec une explication. Il faut chercher quelle différence pourrait produire la divergence et concevoir une comparaison qui lui donne une portée vérifiable.

pourquoi une correspondance échoue

La force pédagogique du modèle tient finalement à cette double possibilité : suggérer une relation et rendre visible sa limite. Une expérimentation qui détermine pourquoi une correspondance échoue peut être plus instructive qu'une ressemblance spectaculaire dont les conditions demeurent obscures. La transposition devient alors une enquête à part entière, et non la dernière phrase optimiste du commentaire.

6.3.2 Faire de l'organisation une proposition révisable

6.3.2.1 Réviser les catégories et les relations

UNE PERSPECTIVE À RENDRE RÉVISABLE

Dire que le cœur forme un milieu immunitaire restera une perspective générale tant qu'on ne précise pas les relations auxquelles on l'applique. Pour devenir une proposition scientifique, cette perspective doit accepter des engagements limités : quels éléments, quel arrangement, quelle activité et quelles modifications attendues ? Sa fécondité se mesure aux questions mieux posées et aux comparaisons qu'elle rend possibles. Un premier motif de révision concerne les catégories. Si une population annoncée comme homogène se divise en groupes dont les contributions diffèrent, il faudra revoir l'unité pertinente. Cela ne signifiera pas que le classement précédent était dépourvu de tout intérêt. Il pouvait convenir à une description plus générale. La révision devient nécessaire lorsque cette généralité masque précisément la différence que l'on cherche à expliquer. Un deuxième motif concerne les relations. Une proximité régulièrement observée peut perdre sa valeur explicative si la perturbation pertinente laisse intact le résultat prédit, dans des conditions permettant réellement d'éprouver l'hypothèse. Il faut alors discuter la relation, plutôt que conserver indéfiniment la même flèche en ajoutant des exceptions. Un résultat contraire ne tranche toutefois que la proposition que le dispositif était capable de tester.

PREMIER MOTIF : LES CATÉGORIES

DEUXIÈME MOTIF : LES RELATIONS

6.3.2.2 Élargir un modèle n'est pas le peupler

TROISIÈME MOTIF : LA FRONTIÈRE

Un troisième motif concerne la frontière du système. Une explication dite locale peut devoir intégrer une condition extérieure jusque-là omise. Cette extension constitue un progrès si elle apporte des observations discriminantes. Elle devient un recul si « l'organisme entier » sert de réponse indéfinie à chaque difficulté. Élargir le modèle doit augmenter son contenu vérifiable, et pas seulement le nombre des éléments qu'il mentionne. Ces critères protègent contre une séduction particulière : croire qu'une représentation plus peuplée est nécessairement une explication meilleure. Un réseau très détaillé peut juxtaposer des associations sans déterminer les relations décisives. À l'inverse, un modèle simple peut éclairer une comparaison précise sans prétendre décrire tout le cœur. La question n'est pas combien de composants apparaissent, mais ce que leur organisation permet effectivement de comprendre.

6.4 Les textes à l'épreuve

6.4.1 Bajpai et les macrophages du cœur humain

6.4.1.1 Le résultat à situer

Bajpai, 2018

L'étude examine des myocardes humains pathologiques, notamment en insuffisance cardiaque avancée ou après transplantation, distingue des compartiments selon CCR2 et utilise notamment des transplantations à discordance de sexe pour étudier leur entretien. Elle associe aussi la composition macrophagique à l'évolution après assistance ventriculaire. Les auteurs précisent que leur dispositif ne démontre pas l'origine embryonnaire des macrophages humains[1].

6.4.1.2 Lecture critique : le tissu humain n'abolit pas les conditions de l'expérience

AVANT LA GREFFE, AVANT LA NAISSANCE

Une transplantation offre une situation particulièrement instructive pour raisonner sur la provenance. Des caractéristiques différentes du donneur et du receveur peuvent servir de repères. Toutefois, la question ainsi rendue accessible reste située dans l'histoire de la greffe. Elle ne remonte pas automatiquement au développement embryonnaire du donneur. Il faut résister à une confusion temporelle : une cellule provenant du donneur n'est pas nécessairement une cellule présente depuis sa naissance. La résidence avant une greffe et l'origine avant la naissance désignent deux intervalles différents. Cette situation appelle aussi une vigilance sur le contexte. Tout dispositif humain exceptionnel peut révéler un mécanisme difficilement observable autrement ; son exception même limite la généralisation. Une propriété observée dans un tissu transplanté doit être examinée en tenant compte des traitements, du temps écoulé et de la sélection des personnes encore observables. Ces conditions ne constituent pas une réfutation. Elles définissent les populations et les circonstances auxquelles le résultat peut raisonnablement être rapporté. Le nombre de cellules analysées mérite une lecture aussi attentive que le nombre de patients. Si plusieurs mesures proviennent du même cœur, elles partagent une histoire biologique. Les compter comme autant de cœurs indépendants exagérerait la quantité d'information sur la variabilité entre personnes. L'analyse peut exploiter cette richesse sans la confondre avec la réplication : résumer par patient, utiliser une structure hiérarchique ou montrer explicitement les niveaux d'échantillonnage. Avant de discuter une valeur de probabilité, il faut comprendre ce qui a été répété.

LES CONDITIONS D'UN TISSU TRANSPLANTÉ

CELLULES NOMBREUSES, CŒURS PEU NOMBREUX

6.4.1.3 Lecture immunologique : un marqueur ouvre une enquête, il ne clôt pas une identité

CAPACITÉ ET CONTRIBUTION

La distinction proposée ici sépare, dans toute expérience fonctionnelle, capacité et contribution. Une cellule isolée peut être capable de produire un médiateur sans constituer sa principale source dans l'organisme. Inversement, une cellule moins active par unité peut contribuer beaucoup si elle est abondante, durablement stimulée ou placée au contact d'une cible sensible. Le comportement d'une cellule et l'effet d'un compartiment ne se déduisent pas l'un de l'autre sans information sur le nombre, l'espace et le temps. L'interprétation des profils moléculaires demande une prudence comparable. Une signature compatible avec la réparation peut motiver une expérience sur la réparation. Elle ne remplace pas la démonstration que le tissu récupère grâce à ces cellules. Les termes biologiques associés aux groupes de gènes sont des instruments d'interprétation. Ils ne sont ni des critères cliniques ni des preuves autonomes de bienfait.

6.4.1.4 Lecture cardiologique : une association peut orienter sans encore prédire ni traiter

TROIS DIRECTIONS D'UNE ASSOCIATION

L'intérêt d'une relation entre composition cellulaire et récupération cardiaque est de faire émerger des hypothèses testables. Pourtant, trois directions restent possibles : la composition participe à la récupération, elle reflète une lésion qui détermine aussi cette récupération, ou l'évolution du tissu modifie à son

tour la composition. Ces directions peuvent coexister. Une mesure réalisée avant l'évolution étudiée aide à ordonner les événements, mais ne supprime pas les causes communes. Une mesure tardive est particulièrement exposée à une lecture inversée du sens causal. Pour évaluer la portée pronostique de l'association, il faudrait déterminer ce qu'elle apporte aux variables déjà disponibles et vérifier ses performances dans d'autres populations. Pour en faire un outil clinique utile, il faudrait encore préciser la décision qu'elle peut améliorer et le bilan de cette utilisation. Il faudrait également tenir compte de l'accès au prélèvement : une information obtenue lors d'une intervention lourde n'a pas le même usage qu'un marqueur répétable en consultation. La pertinence biologique et l'utilité pratique sont deux évaluations complémentaires. Pour transformer cette même association en traitement, une autre démonstration serait nécessaire. Réduire une population associée à une mauvaise évolution ne garantit pas d'améliorer cette évolution. La population peut être un témoin, une réponse compensatrice ou un acteur dont certaines fonctions restent nécessaires. La sélectivité, le moment d'intervention et les effets hors du cœur deviennent alors des questions centrales. Une stratégie séduisante doit pouvoir échouer à ses tests sans que l'on redéfinisse après coup ce qu'elle était censée démontrer.

PRONOSTIC, UTILITÉ, ACCÈS AU PRÉLÈVEMENT

RÉDUIRE UNE POPULATION ASSOCIÉE

6.4.1.5 Quatre conclusions

Établi : dans le périmètre examiné, une provenance identifiée autour d'une transplantation ne permet pas, à elle seule, d'attribuer une origine embryonnaire. Plausible : une caractérisation cellulaire plus précise pourrait aider à distinguer des trajectoires de récupération jusque-là regroupées. Non conclu : une classification pronostique prête à l'emploi, une causalité clinique complète ou le bénéfice d'une intervention visant un compartiment donné. Ce qui changerait le jugement : une validation dans des populations indépendantes, des mesures longitudinales correctement situées et des perturbations discriminantes pour le rôle du compartiment ; une évaluation clinique serait nécessaire pour juger le bénéfice d'une stratégie qui le vise.

6.4.1.6 Lecture clinique intégrative

UN PARCOURS DE SOINS EXCEPTIONNEL

Une connaissance obtenue à partir de cœurs transplantés ou assistés porte aussi la marque d'un parcours de soins exceptionnel. Pour la personne et ses interlocuteurs, l'association cellulaire ne doit pas devenir un pronostic individuel détaché de cette sélection. L'intégration consiste à demander comment une information nouvelle s'articulerait avec les objectifs déjà poursuivis, plutôt qu'à lui attribuer toute la décision. Comprendre une récupération biologique, estimer l'avenir et choisir une étape du parcours restent des tâches à coordonner, même lorsqu'elles mobilisent le même prélèvement.

6.4.2 Hulsmans et la contribution des macrophages à la conduction

6.4.2.1 Le résultat à situer

Hulsmans, 2017

L'étude associe une description de tissus humains à des expériences murines. Des macrophages sont observés au voisinage des cellules conductrices du nœud atrioventriculaire. Chez la souris, les auteurs combinent coculture, électrophysiologie, photostimulation, suppression conditionnelle de connexine 43 et déplétion macrophagique. L'ensemble soutient une contribution macrophagique à la conduction nodale dans les conditions étudiées. L'accélération de la repolarisation appartient à la modélisation. Le volet humain porte sur six autopsies, sans maladie de conduction connue, mais avec des affections graves : il ne démontre pas un effet fonctionnel chez l'humain. Les effectifs animaux sont choisis empiriquement ; une répartition aléatoire est déclarée. La déplétion produit des perturbations plus importantes que la suppression de connexine 43. L'article signale une demande de brevet liée à la modulation de la conduction[2].

6.4.2.2 Lecture critique : définir ce que chaque expérience permet d'affirmer

Le voisinage observé ne suffit pas à établir une contribution fonctionnelle. L'intérêt du dossier tient donc aux perturbations expérimentales qui mettent cette contribution à l'épreuve, avec une portée murine explicitement conservée. Cette grille aide aussi à examiner un résultat spectaculaire. Si une intervention supprime une population entière, elle modifie simultanément toutes ses activités et peut transformer son environnement. Si elle supprime une molécule dans cette population, elle pose une question plus circonscrite. La différence entre les deux interventions n'est donc pas un simple détail de puissance expérimentale : les effets recherchés ne sont pas identiques. On ne devrait pas attribuer automatiquement tout le dommage de la première au mécanisme visé par la seconde. Une restauration sélective du mécanisme constituerait une épreuve complémentaire, à concevoir avec ses propres témoins. La même discipline concerne l'échelle statistique. Pour chaque figure, il faut reconstituer la chaîne animal-prélèvement-préparation-cellule-mesure. Plusieurs cellules d'une même préparation partagent des conditions que plusieurs animaux indépendants ne partagent pas entièrement. De même, des centaines de battements enregistrés dans un cœur ne deviennent pas des centaines de cœurs. La quantité d'information augmente avec les mesures répétées, mais pas de la même manière qu'avec de nouvelles unités biologiques. Une analyse adaptée peut utiliser cette richesse ; elle doit conserver la structure de dépendance.

supprimer une population ou une molécule

animal, préparation, cellule, mesure

6.4.2.3 Lecture immunologique : l'identité d'une cellule ne résume pas son activité

appartenance, lieu, activité

La désignation « cellule immunitaire » est utile pour reconnaître des parentés et organiser des connaissances. Elle ne devrait pas fonctionner comme une liste fermée de ce que cette cellule a le droit de faire. Il est proposé ici de distinguer son appartenance cellulaire, sa localisation et son activité dans une situation

définie. Ces trois descriptions peuvent se compléter sans se confondre. Une activité non défensive n'efface pas une identité immunitaire ; une identité immunitaire ne transforme pas toute activité en inflammation. Ce déplacement prévient une erreur centrale pour la cardioimmunologie : prendre la détection de cellules immunitaires comme un signe suffisant de maladie. Pour conclure à une perturbation, il faudrait comparer une situation à une référence pertinente, préciser ce qui change, puis relier ce changement à une conséquence. La question ne serait plus seulement « y a-t-il des macrophages ? », mais « quelles propriétés de quelles cellules, dans quel territoire, à quel moment, participent à quel phénomène ? ». Cette formulation rend le programme expérimental plus exigeant et plus intelligible. Elle invite également à employer avec soin les mots « protection » et « activation ». Qualifier une activité de protectrice suppose une menace ou un dommage évité, un comparateur et un résultat. Démontrer une contribution au fonctionnement basal répond à une autre question. De même, augmenter une activité ne garantit pas d'accroître indéfiniment son bénéfice. Le modèle doit préciser l'intervalle dans lequel la relation a été éprouvée ; sa forme au-delà de cet intervalle reste à établir.

PRÉSENCE IMMUNITAIRE ET MALADIE

6.4.2.4 Lecture cardiologique : construire le passage du mécanisme au patient

Le cardiologue doit d'abord préciser la question clinique qu'il espère éclairer. Expliquer un retard de conduction, prédire son apparition, éviter une complication et proposer un traitement sont quatre objectifs distincts. Un même mécanisme peut contribuer au premier sans améliorer les trois autres. La valeur scientifique d'une découverte n'exige pas qu'elle fournisse immédiatement une prescription ; elle exige que l'on formule honnêtement le type de compréhension obtenu. Le territoire importe autant que l'espèce. La formulation « dans le cœur » est parfois trop large pour guider une conclusion. Une hypothèse concernant un site de conduction demande une validation dans ce site ; son extension à d'autres structures doit être argumentée. De même, un résultat obtenu dans une condition basale ne décrit pas à lui seul une maladie installée. Le contexte clinique peut changer les partenaires, les contraintes et la signification d'une variation électrique. La transposition se construit en précisant ces différences, plutôt qu'en effaçant leur existence. La contribution à la conduction nodale murine constitue donc le résultat à retenir ; son utilité diagnostique ou thérapeutique chez l'humain reste à établir. Les observations d'autopsie rapprochent les territoires anatomiques, sans fournir cette validation fonctionnelle. Une discordance future pourrait restreindre le mécanisme à certaines conditions plutôt qu'annuler indistinctement tous les résultats.

QUATRE OBJECTIFS CLINIQUES DISTINCTS

LE TERRITOIRE AUTANT QUE L'ESPÈCE

6.4.2.5 Lecture clinique intégrative

La découverte d'une contribution immunitaire à une fonction électrique peut rapprocher deux spécialités qui décrivent différemment le même organe. Elle ne justifie pas de rebaptiser immunitaire toute difficulté de conduction. Pour une personne, l'explication partagée doit conserver les observations cliniques et les incertitudes au lieu de substituer une histoire cellulaire au problème vécu. Le gain intégratif attendu est une question mieux formulée entre interlocuteurs : que pourrait expliquer ce mécanisme, et quelle partie de la situation demande toujours une autre évaluation ?

DEUX SPÉCIALITÉS, UN MÊME ORGANE

6.4.3 Lv et Lipes et les conditions d'une tolérance au cœur

6.4.3.1 Le résultat à situer

Lv et Lipes, 2012

La revue de Lv et Lipes, publiée en 2012, propose de relier plusieurs formes d'auto-immunité cardiaque à une tolérance centrale insuffisante envers l'α-myosine. Elle rassemble notamment des expériences de leur équipe et formule une perspective thérapeutique fondée sur la tolérance antigénique. Il s'agit d'une synthèse narrative engagée dans une hypothèse, et non d'une nouvelle comparaison clinique. Son intérêt est de rendre visible le passage d'une découverte expérimentale à un cadre explicatif plus large[3]. Pour apprécier ce passage, il faut revenir aussi à l'étude expérimentale de 2011. Dans un modèle murin positif pour l'antigène leucocytaire humain DQ8 (HLA-DQ8) sur fond de souris diabétiques non obèses (NOD), une expression transgénique thymique de l'α-myosine protège de la myocardite pendant l'observation. Le volet humain comprend trois prélèvements thymiques pédiatriques et une comparaison de réponses sanguines chez trois personnes atteintes de maladie cardiaque et trois témoins sans maladie cardiaque clinique. Les auteurs décrivent une expression thymique humaine de MYH6 très faible, parfois indétectable[4].

l'étude expérimentale de 2011

6.4.3.2 Lecture critique : la portée des comparaisons

6.4.3.2.1 Ce que l'expérience sur le thymus établit

deux mentions, une seule expérience

Une première question porte sur la forme du raisonnement. Une revue peut rapprocher des observations obtenues dans des contextes différents ; elle ne transforme pas ce rapprochement en réplication indépendante. Retrouver une même hypothèse dans le texte expérimental puis dans sa synthèse ne fournit pas deux confirmations. Il faut compter les expériences et leurs conditions, plutôt que les occurrences de la conclusion. L'intervention sur le thymus présente un intérêt logique particulier. Elle déplace la question du tissu atteint vers les conditions dans lesquelles une réponse contre ce tissu devient possible. Toutefois, prévenir une lésion en modifiant précocement une condition ne signifie pas que l'on sait traiter cette lésion une fois constituée. La prévention expérimentale et le traitement clinique diffèrent par leur moment, leur objectif et la population à laquelle ils s'adressent. Une autre distinction concerne l'origine de la protection. L'étude laisse ouverte la contribution respective d'une élimination des lymphocytes réactifs et de mécanismes régulateurs à la tolérance obtenue. Elle n'établit donc pas, par le seul résultat de protection, que toute la chaîne intermédiaire est identifiée[4]. Il en découle une règle de lecture, qui prolonge le texte : il faut distinguer la causalité d'une intervention de l'explication détaillée de son effet. Une expérience peut rendre la première crédible tout en laissant plusieurs versions de la seconde en concurrence. Même si l'effet préventif de la manipulation est établi, il ne suffit pas à montrer qu'un défaut de tolérance centrale constitue une cause nécessaire ou suffisante de toutes les myocardites. Modifier une condition peut empêcher une maladie dans un modèle sans identifier l'ensemble des conditions de sa survenue ni leur rôle dans d'autres formes de maladie.

prévenir n'est pas traiter

une cause sans toute la chaîne

6.4.3.2.2 Le volet humain et ses comparateurs

UN PETIT EFFECTIF HUMAIN

Le volet humain pose un problème différent. Un petit ensemble de personnes peut produire un signal utile pour ouvrir une recherche. Il ne permet pas d'estimer avec précision la fréquence du mécanisme dans une population, ni la performance diagnostique d'un test. Multiplier les puits de mesure d'un même prélèvement améliore l'appréciation de certaines variations techniques ; cela ne multiplie pas le nombre de personnes indépendantes. La précision apparente d'un résultat de laboratoire doit donc être rapportée à son unité d'observation. La question du comparateur est également décisive. « Sans maladie cardiaque clinique » n'équivaut pas automatiquement à « sans autre particularité immunitaire ». L'un des trois témoins sanguins de l'étude présente un diabète de type 1[4]. Cette précision ne rend pas la comparaison sans intérêt. Elle empêche d'effacer la composition effective des groupes derrière des étiquettes trop larges. Pour prolonger le travail, il faudrait définir les populations de comparaison selon la question : maladie cardiaque, terrain auto-immun ou combinaison des deux.

LA COMPOSITION RÉELLE DES TÉMOINS

6.4.3.3 Lecture immunologique : la portée de la non-détection

6.4.3.3.1 Les trois niveaux d'une non-détection

MÉTHODE, MÉCANISME, MALADIE

Une lecture en trois niveaux est proposée ici pour le résultat négatif d'une mesure. Le premier concerne le prélèvement et la méthode : un signal n'a pas été identifié dans les conditions du test. Le deuxième concerne le mécanisme : le niveau réellement présent serait insuffisant pour une certaine fonction. Le troisième concerne la maladie : cette insuffisance contribuerait à un dommage. Ces niveaux peuvent être reliés, mais passer de l'un au suivant exige un argument supplémentaire. Une non-détection peut constituer un argument contre une présence biologiquement pertinente si le prélèvement et la méthode permettaient de la repérer. Sa portée dépend donc de la sensibilité du test, des contrôles et de ce qui a été échantillonné. Elle ne se traduit pas automatiquement en absence dans tout le tissu ni à tout moment. Inversement, invoquer un signal inaccessible à la mesure ne suffit pas à défendre son rôle fonctionnel : il faut proposer une observation capable de mettre cette hypothèse à l'épreuve.

6.4.3.3.2 De la disposition au processus pathologique

UNE DISPOSITION SANS MALADIE

La revue reconnaît par ailleurs que la présence de cellules autoréactives n'équivaut pas nécessairement à une maladie et discute le rôle des mécanismes périphériques de tolérance[3]. L'enjeu conceptuel dépasse le simple vocabulaire. Si une disposition peut rester sans conséquence, elle ne doit pas être décrite comme une maladie déjà réalisée. Il faut chercher ce qui transforme une possibilité en processus pathologique : conditions d'activation, régulation, accès au tissu et persistance de la réponse sont alors des questions à éprouver. Ajouter une condition peut préciser l'hypothèse ou simplement la protéger. La différence tient à l'épreuve nouvelle que cette condition permet : quelles situations devrait-elle distinguer, et par quelle observation indépendante ? Même née d'un résultat inattendu, elle reste féconde si elle expose l'explication à une comparaison nouvelle ; invoquée sans conséquence vérifiable, elle ne fait que la préserver.

PRÉCISER OU PROTÉGER L'HYPOTHÈSE

6.4.3.4 Lecture cardiologique : le passage vers une intervention

chercher hors du cœur

Le déplacement du regard est fécond : une question cardiologique peut exiger d'étudier un lieu extérieur au cœur. Mais élargir le périmètre de l'explication ne permet pas de supprimer la description du patient, de sa maladie et de son évolution. Il faut toujours préciser à quelle forme de cardiopathie se rapporte l'hypothèse et dans quelles circonstances son examen pourrait avoir une utilité. Une perspective thérapeutique exige une intervention réalisable et une évaluation de ses effets cliniques et indésirables. Montrer qu'elle engage le mécanisme visé fournit un argument distinct, particulièrement important pour l'interprétation proposée. Une action biologique ne suffit pas à établir un bénéfice ; réciproquement, un bénéfice clinique pourrait être établi alors que certains médiateurs demeurent inconnus. Attribuer ce bénéfice au mécanisme annoncé demanderait des preuves supplémentaires. Le vocabulaire de la cible doit rester précis. La cible biologique d'une réponse immunitaire, la variable manipulée dans une expérience et la cible praticable d'un traitement ne sont pas nécessairement le même objet. Les confondre ferait croire qu'identifier un antigène fournit déjà une stratégie clinique. Leur distinction permet au contraire de construire les comparaisons nécessaires.

antigène, variable, cible praticable

6.4.3.5 Ce qui est retenu et ce qui ferait réviser le jugement

ce que le jugement retient

Le jugement retient la valeur d'un raisonnement qui confronte une hypothèse à une intervention et qui recherche ensuite une pertinence humaine. Il conserve la différence entre un argument mécanistique dans un modèle, une observation exploratoire chez des personnes et une démonstration d'utilité clinique. Ces statuts ne sont ni interchangeables ni définitifs. La confiance augmenterait si des résultats indépendants reproduisaient les observations pertinentes, si les conditions de la réponse étaient mieux délimitées et si une étude prospective distinguait un facteur antérieur à la maladie d'une conséquence de celle-ci. Elle devrait diminuer ou se transformer si les contrôles révélaient une autre explication du signal, si la relation ne se retrouvait pas dans les populations annoncées, ou si une intervention correctement éprouvée contredisait la prédiction principale. La bonne conclusion conserve les raisons de poursuivre et les moyens de se laisser corriger.

ce qui ferait varier la confiance

6.4.3.6 Lecture clinique intégrative

autoréactivité n'est pas attaque

Une autoréactivité décrite en laboratoire peut être entendue comme la preuve qu'un organisme attaque nécessairement son propre cœur. La distinction entre disposition et maladie réalisée protège ici la compréhension de la personne. Le raisonnement intégratif cherche ensuite à relier les observations immunitaires, la description cardiaque et l'histoire clinique sans en privilégier arbitrairement une seule. Dans ce dossier exploratoire, cette mise en relation ouvre des questions ; elle ne définit ni un dépistage familial ni un programme de traitement préventif à proposer.

6.4.4 Epelman et l'histoire des macrophages cardiaques

6.4.4.1 Le résultat à situer

Epelman, 2014

Une cellule présente dans le myocarde peut y être née, y avoir migré ou descendre d'une cellule arrivée longtemps auparavant. Son adresse actuelle ne raconte donc pas toute son histoire. Chez la souris, les auteurs combinent parabiose, marquages de prolifération, traçages de lignage et déplétion macrophagique. Une large part des macrophages cardiaques est établie avant la naissance et entretenue localement. Après déplétion ou stimulation par l'angiotensine II, des monocytes circulants peuvent aussi contribuer aux populations tissulaires. Le traçage embryonnaire révèle une contribution du sac vitellin, sans autoriser à lui attribuer toute l'origine prénatale. Les expériences distinguent également plusieurs capacités d'internalisation, de présentation antigénique et de réponse inflammatoire[5].

6.4.4.2 Lecture critique : observer un héritage demande plusieurs horloges

trois horloges, trois questions

Une expérience de circulation partagée répond à une question de remplacement pendant une certaine durée. Elle ne suffit pas à dater la naissance des cellules qui restent en place. Un marquage bref de synthèse d'ADN apporte une information différente : il repère une activité proliférative dans la fenêtre observée. Le traçage génétique introduit une troisième temporalité, celle de l'activation passée du système de marquage. La force de cette démarche réside

un traceur silencieux

dans l'articulation de réponses qui ne sont pas interchangeables. Il faut néanmoins interpréter un traceur négatif avec prudence. L'absence de signal peut signifier absence de passage par la lignée recherchée, mais aussi efficacité insuffisante du dispositif au moment pertinent. Transformer automatiquement « non marqué » en « issu du sac vitellin » effacerait précisément l'incertitude que l'expérience cherche à résoudre. Cette leçon dépasse la biologie du développement : un instrument silencieux n'est informatif qu'après examen de ses

vider un compartiment

conditions de détection. La perturbation impose une autre précaution. Vider un compartiment peut ouvrir une possibilité de colonisation qui n'existait guère lorsqu'il était occupé. Un résultat obtenu après déplétion montre ce que le système peut reconstruire dans cette situation ; il ne décrit pas nécessairement son fonctionnement ordinaire. Il serait donc trompeur de réunir, sous une unique proportion de « renouvellement », entretien spontané et repeuplement provoqué.

6.4.4.3 Lecture immunologique : origine, résidence et fonction sont trois axes

résidence, ascendance, activité

Le vocabulaire gagne à conserver ces axes séparés. « Résident » désigne une relation au tissu ; « embryonnaire » une histoire de développement ; « inflammatoire » une activité ou un programme évalué dans certaines conditions. Rien n'oblige ces trois propriétés à former des catégories définitivement superposables. Pour bâtir une classification utile, il faut pouvoir demander quand une cellule change d'état sans changer d'ascendance, et quand une cellule nouvellement recrutée acquiert des propriétés de résidence.

6.4.4.4 Lecture cardiologique : choisir ce que l'on voudrait préserver

lésion, entretien ou réparation

Avant d'envisager une intervention, il faut préciser l'objectif : limiter une lésion initiale, maintenir l'entretien tissulaire ou permettre la réparation. Une stratégie qui modifie l'abondance d'un compartiment doit être jugée sur ces fonctions et sur leur calendrier. L'article apprend ainsi à mieux formuler une cible ; il ne fournit pas une prescription de déplétion ou de blocage du recrutement chez un patient.

6.4.4.5 Quatre conclusions

Établi : dans les conditions murines étudiées, plusieurs mécanismes contribuent à la constitution et au maintien du compartiment macrophagique cardiaque. Plausible : distinguer ces mécanismes pourrait aider à concevoir des interventions plus sélectives. Non conclu : une ascendance déterminerait une fonction immuable, ou une stratégie ciblée améliorerait déjà le pronostic humain. Ce qui changerait le jugement : des traçages indépendants aux performances caractérisées renforceraient les conclusions sur le lignage ; leur exploitation thérapeutique exige d'autres expériences, reliant une intervention définie à un bénéfice cardiaque.

6.4.4.6 Lecture clinique intégrative

ancienneté n'est pas fixité

L'origine ancienne d'une population cellulaire n'est pas une histoire clinique complète. Même si une propriété remonte au développement, son interprétation pour une personne demanderait de considérer le contexte actuel dans lequel elle s'exerce. Cette étude aide à ne pas confondre ancienneté et caractère immuable. Dans la transmission, expliquer ce qui est hérité biologiquement ne doit donc effacer ni les événements survenus depuis ni les possibilités d'action restant à évaluer. Le récit des origines éclaire une dimension ; il ne clôt pas le parcours.

6.4.5 Litviňuková et les usages d'une carte cellulaire

6.4.5.1 Le résultat à situer

Litviňuková, 2020

La précision d'une carte cellulaire ne préjuge pas de la fonction des relations qu'elle représente. L'équipe étudie six régions cardiaques provenant de quatorze donneurs décédés sans antécédent cardiovasculaire notable rapporté. L'ensemble comprend 487 106 profils de cellules ou de noyaux, obtenus par des préparations complémentaires, dont un enrichissement en cellules CD45+. Les analyses distinguent des populations et des états transcriptionnels ; certaines localisations sont examinées par hybridation in situ. Les relations ligand-récepteur sont principalement inférées à partir de l'expression génique. L'article présente aussi les différences de capture entre préparations et leurs limites[6].

6.4.5.2 Lecture critique : le grand nombre doit garder son dénominateur humain

DES PROFILS, PAS DES PERSONNES

Les centaines de milliers de profils apportent une finesse d'observation considérable. Ils ne constituent pas autant de personnes indépendantes. Des cellules provenant du même donneur partagent un organisme, un contexte de prélèvement et une partie des traitements techniques. Pour généraliser une différence entre personnes, l'analyse doit conserver cette organisation emboîtée. Multiplier les mesures d'un même individu ne remplace pas l'étude d'autres individus. La comparaison de proportions réclame également une question précise. Cherche-t-on la distribution dans les éléments effectivement capturés, dans le fragment prélevé ou dans le cœur entier ? Un enrichissement expérimental peut rendre une population rare plus accessible sans rendre sa fréquence observée représentative de son abondance naturelle. Une préparation par noyaux et une dissociation en cellules entières ne fournissent pas des fenêtres identiques. Les confronter augmente l'information, à condition de ne pas effacer les différences de sélection. Enfin, un groupe produit par une analyse informatique reste une proposition de classification. Sa stabilité dans plusieurs donneurs, sa reconnaissance par des mesures indépendantes et sa pertinence fonctionnelle répondent à des épreuves différentes. Une séparation graphique nette ne règle pas toutes ces questions. On peut disposer d'une excellente carte exploratoire tout en maintenant certaines frontières ouvertes à la révision.

PROPORTIONS CAPTURÉES, ABONDANCE RÉELLE

6.4.5.3 Lecture immunologique : une conversation prédite n'est pas encore entendue

UNE COMPATIBILITÉ LIGAND-RÉCEPTEUR

Une compatibilité entre ligand et récepteur indique où chercher une communication. Elle ne démontre pas que les protéines sont présentes, accessibles, actives et nécessaires à l'effet supposé. La proximité spatiale réduit certaines incertitudes, mais laisse encore à examiner le sens de l'action et ses conséquences. Pour passer de la carte à un mécanisme, il faudrait interrompre ou modifier une relation définie, puis mesurer ce qui change et ce qui peut être restauré.

6.4.5.4 Lecture cardiologique : construire une référence, pas un seuil diagnostique

UNE RÉFÉRENCE, PAS UNE NORME

Une référence descriptive aide à formuler ce qui paraît modifié dans un cœur malade. Elle n'est pas automatiquement une norme individuelle, un seuil de maladie ou un modèle du vieillissement. Pour utiliser un contraste entre tissu malade et tissu de référence, il faut examiner les différences de prélèvement, de préparation, d'âge et de contexte clinique avant de l'attribuer à la maladie. Cette exigence protège la comparaison sans diminuer l'intérêt de l'atlas.

6.4.5.5 Quatre conclusions

Établi : l'échantillon étudié révèle une diversité régionale et cellulaire que l'analyse globale du tissu ne restitue pas avec la même précision. Plausible : cette cartographie peut guider des expériences mécanistiques et des comparaisons

pathologiques mieux ciblées. Non conclu : chaque groupe serait une lignée stable, chaque interaction prédite serait active, ou la carte décrirait toute la diversité humaine. Ce qui changerait le jugement : une réplication sur d'autres donneurs et contextes, suivie de validations spatiales et fonctionnelles des relations précisément revendiquées.

6.4.5.6 Lecture clinique intégrative

PAS DE COMPOSITION IDÉALE

Une carte de référence peut susciter l'idée qu'un cœur sain aurait une composition unique à laquelle chacun devrait correspondre. Pour transmettre l'intérêt de cet atlas, il faut expliquer qu'il décrit les tissus étudiés et fournit des comparaisons, sans établir un idéal individuel. La personne entière ne se résume pas à sa proximité avec un profil cellulaire. Une question clinique nouvelle devient pertinente lorsqu'on peut dire ce que cette comparaison ajouterait à l'histoire, aux difficultés et aux objectifs déjà connus de cette personne.

6.5 Exercices corrigés

6.5.1 Exercice corrigé : une carte et douze animaux

6.5.1.1 Énoncé

Toutes les données, les noms de groupes et les résultats de cet exercice sont fictifs. Ils ne reproduisent aucun résultat de Litviňuková, de Hulsmans ou d'un essai clinique. L'exercice distingue une observation descriptive, une perturbation expérimentale et une extrapolation clinique. Une équipe construit une carte transcriptomique à partir de huit cœurs humains obtenus après décès, sans antécédent de trouble de conduction documenté. Elle analyse 80 000 noyaux. Elle identifie une population nommée M exprimant le transcrit G, ainsi qu'une population de cellules conductrices exprimant le transcrit R. Un logiciel propose une interaction G-R. La fréquence de M varie entre donneurs. Aucun courant électrique ni effet d'une perturbation de G n'est mesuré dans ces tissus.

HUIT CŒURS, UNE INTERACTION PRÉDITE

DOUZE SOURIS, VINGT SÉQUENCES

Une seconde équipe répartit aléatoirement douze souris entre deux groupes : intervention réduisant G dans les cellules M, ou procédure témoin. Chaque animal fournit vingt séquences électrocardiographiques. Le critère annoncé avant l'expérience est, pour chaque animal, la variation moyenne d'un délai de conduction entre avant l'intervention et 48 heures après. Les valeurs individuelles, en millisecondes, sont les suivantes : Groupe témoin : 0 ; 1 ; −1 ; 0 ; 1 ; −1. Groupe intervention : 2 ; 4 ; 3 ; 5 ; 2 ; 2. L'équipe décrit une augmentation de 3 millisecondes en moyenne et rédige cette conclusion : « L'analyse de 240 séquences démontre que G protège les humains des troubles de conduction ; augmenter G permettra de les traiter. » 1. Quelle proposition la carte humaine soutient-elle directement ? 2. Quelle est l'unité d'assignation, et quelle différence moyenne faut-il calculer ? 3. Quelles parties de la conclusion doivent être réécrites ? 4. Quelle expérience complémentaire renforcerait l'attribution du résultat à G, sans prétendre déjà démontrer une efficacité clinique ?

6.5.1.2 Correction argumentée

une interaction qui reste prédite

La carte humaine soutient la présence de profils d'expression dans les échantillons analysés et une hypothèse d'interaction. Une prédiction fondée sur des transcrits ne mesure ni la disponibilité des protéines, ni leur rencontre effective, ni la conséquence électrique de cette rencontre. Le mot « interaction » doit donc rester accompagné de « prédite ». L'absence d'un trouble documenté ne suffit pas davantage à définir les prélèvements comme une référence universelle de santé. L'animal est l'unité d'assignation : six souris par groupe, douze au total. Les séquences sont des mesures répétées au sein de ces unités. Leur multiplication peut améliorer la précision de la moyenne de chaque souris ; elle ne multiplie pas le nombre d'animaux indépendants. Ici, les valeurs fournies sont déjà les moyennes individuelles du critère annoncé. La moyenne témoin vaut 0 milliseconde ; la moyenne intervention vaut 3 millisecondes. Le contraste intervention moins témoin vaut donc +3 millisecondes. Ce calcul décrit les données ; il ne remplace ni une estimation de leur incertitude, ni une justification de la pertinence biologique de cette amplitude. Aucun seuil de pertinence n'est fourni dans l'énoncé. La répartition aléatoire aide à interpréter la différence comme un effet de l'intervention dans ce dispositif, sous réserve notamment de sa réalisation, des pertes éventuelles et de la qualité de mesure. Elle ne garantit pas que toutes les conséquences passent exclusivement par G dans les cellules M. Il faut donc vérifier l'atteinte de la cible, la spécificité de l'intervention et les comparabilités pertinentes. Il serait prématuré de conclure que les observations démontrent le mécanisme dans chacun de ses détails. La phrase proposée fusionne ensuite les espèces et inverse le sens de l'intervention. Montrer une conséquence de la réduction de G chez la souris n'établit pas qu'augmenter G chez un humain malade aurait l'effet inverse, avec un bénéfice net. On peut réécrire : « Dans ce dispositif murin fictif, l'intervention s'accompagne d'une différence moyenne de variation du délai de +3 millisecondes par rapport au témoin. La carte humaine motive l'étude de la plausibilité d'un mécanisme apparenté ; elle n'en démontre ni le rôle fonctionnel ni l'intérêt thérapeutique. » Une expérience complémentaire pourrait restaurer G dans les cellules M après sa réduction, avec des témoins appropriés et un critère défini avant l'analyse. Un retour du délai vers la référence renforcerait l'attribution à la cible, tout en demandant de vérifier que la restauration n'agit pas par une voie supplémentaire. Cette expérience resterait préclinique. Pour la suite humaine, il faudrait choisir un dispositif permettant d'étudier réellement une fonction, et non simplement augmenter le nombre de profils moléculaires. La bonne expérience suivante dépend de la proposition encore incertaine.

l'animal, unité d'assignation

deux espèces, un sens inversé

restaurer G après sa réduction

Synthèse

Étudier le cœur comme milieu immunitaire demande de relier la composition de l'organe à l'organisation des activités qu'on y examine. La liste des cellules apporte une connaissance indispensable ; elle ne décrit pas à elle seule leurs positions, leurs échanges ou leurs dépendances. Le milieu ne devient explicatif que lorsque ces relations sont nommées et soumises à des comparaisons capables de les éprouver. Cette enquête commence par une discipline des catégories. Les caractères qui permettent de reconnaître une cellule ne se confondent ni avec son état actuel ni avec son histoire de provenance. Une modification du classement peut traduire une transformation de l'objet,

mais aussi une limite du moyen employé pour le reconnaître. La portée de chaque conclusion dépend donc de ce que la méthode suit effectivement. Elle se poursuit par une discipline des représentations. Une carte anatomique, un rapprochement de profils et un modèle causal peuvent porter sur les mêmes prélèvements tout en apportant des informations différentes. Leur articulation devient solide lorsque l'expérience départage des interprétations que la description laissait ouvertes. La perturbation doit à son tour être examinée dans ses effets réels, sans transformer sa précision annoncée en garantie générale. Enfin, le passage entre systèmes réclame une justification propre. Une ressemblance entre cellules humaines et murines prépare une comparaison ; elle n'établit pas toutes les équivalences fonctionnelles. L'étude des différences peut permettre de préciser les propriétés nécessaires à la transposition. Ce travail évite à la fois de rejeter tout modèle et de lui accorder une portée illimitée. La question centrale est donc la suivante : quelle relation cette étude permet-elle de mieux connaître, et par quelle comparaison ? La réponse doit distinguer description, explication proposée et contribution effectivement éprouvée. C'est ainsi que le cœur comme milieu devient un objet de recherche plutôt qu'une formule générale.

Questions ouvertes

Une population change de marqueurs après une perturbation : quelle observation permettrait de distinguer sa disparition d'un changement d'état ? Une carte montre des cellules voisines : quelle expérience départagerait une interaction directe et une réponse commune à une autre condition ? Quand deux outils expérimentaux concordent, quelles informations permettent de juger si cet accord corrige réellement leurs limites ? Enfin, quelle propriété devrait être conservée entre souris et humains pour que la transposition précise envisagée soit justifiée ?

Références du chapitre 6

1. Bajpai G, Schneider C, Wong N, et al. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions. Nat Med. 2018;24:1234-1245. PMID 29892064 ; DOI 10.1038/s41591-018-0059-x

2. Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, et al. Macrophages Facilitate Electrical Conduction in the Heart. Cell. 2017;169(3):510-522.e20. PMID 28431249 ; DOI 10.1016/j.cell.2017.03.050

3. Lv H, Lipes MA. Role of Impaired Central Tolerance to α-Myosin in Inflammatory Heart Disease. Trends Cardiovasc Med. 2012;22(5):113-117. PMID 22902177 ; DOI 10.1016/j.tcm.2012.07.005

4. Lv H, Havari E, Pinto S, et al. Impaired thymic tolerance to α-myosin directs autoimmunity to the heart in mice and humans. J Clin Invest. 2011;121(4):1561-1573. PMID 21436590 ; DOI 10.1172/JCI44583

5. Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation. Immunity. 2014;40(1):91-104. PMID 24439267 ; DOI 10.1016/j.immuni.2013.11.019

6. Litviňuková M, Talavera-López C, Maatz H, et al. Cells of the adult human heart. Nature. 2020;588(7838):466-472. PMID 32971526 ; DOI 10.1038/s41586-020-2797-4

7

L'athérosclérose et la convergence des preuves

Sommaire du chapitre

7.1 Les conditions d'une convergence 116
7.2 Une convergence exposée à la révision 117
7.3 Les textes à l'épreuve 119
7.4 Exercices corrigés 129
Synthèse 130
Questions ouvertes 130

Des cristaux de cholestérol, des cellules mortes mal éliminées, des lymphocytes qui reconnaissent une protéine des lipoprotéines, un clone sanguin porteur d'une mutation : chacun a été relié à l'inflammation de la plaque d'athérosclérose. Le lipide et l'inflammation y apparaissent moins comme deux explications rivales que comme des processus à articuler. Cette accumulation donne une impression de solidité. Elle réunit pourtant des souris greffées, des cultures de cellules, des plaques humaines et des revues dont les auteurs ont parfois produit les travaux discutés. Avant d'y voir une preuve, il faut savoir ce qui rend ces résultats comparables, ce qui les rend dépendants et quel résultat obligerait à défaire leur rapprochement.

7.1 Les conditions d'une convergence

7.1.1 Plusieurs résultats, une seule question ?

PLUSIEURS CHEMINS, UNE CONCLUSION

Un domaine devient convaincant lorsque plusieurs chemins semblent conduire à une même conclusion. Cette impression mérite toutefois une analyse. Que signifie « même conclusion » ? Des travaux peuvent mentionner une même voie biologique tout en examinant sa présence, son activité, son rôle dans un processus ou l'effet d'une intervention. Leur rapprochement dessine un programme cohérent ; il ne forme pas encore une démonstration commune. Pour examiner la convergence, le point de départ est une proposition limitée. Dans un exemple entièrement fictif, une équipe suppose que l'activité de la voie V contribue à une propriété lésionnelle L et que réduire cette activité pourrait améliorer un résultat clinique Y. V, L et Y ne désignent ici aucune molécule, lésion ou issue particulière. Ce dispositif pédagogique permettra de suivre les changements de question sans leur attribuer une validation biologique. Trois études imaginaires paraissent soutenir le programme. La première retrouve un signal de V dans des prélèvements associés à L. La deuxième modifie V dans un système expérimental et observe une variation de L. La troisième compare une intervention visant V à un témoin et mesure Y. Pour parler de convergence, il faudra expliquer ce que chacune apporte aux autres et ce qui les relie. Les résultats ne s'additionnent pas comme trois voix exprimées en faveur d'une opinion.

TROIS ÉTUDES, PAS TROIS VOIX

7.1.2 Compter les dépendances avant de compter les confirmations

UN MÊME RÉACTIF, DEUX POPULATIONS

Supposons que la première étude ait mesuré V grâce à un réactif R. Une autre équipe reproduit l'association dans de nouveaux prélèvements en employant le même réactif. Cette répétition apporte une information : l'observation ne se limite plus au premier ensemble étudié. Elle ne corrige cependant pas, à elle seule, une éventuelle incapacité de R à distinguer V d'un autre signal. Deux populations indépendantes peuvent laisser subsister une dépendance instrumentale commune. Il serait excessif d'en conclure que la seconde étude n'apporte rien. L'indépendance n'est pas une qualité indivisible que l'on possède ou non. Une recherche peut être indépendante par son recrutement et dépendante par sa mesure, indépendante par son analyse et dépendante par l'hypothèse qui relie le signal au mécanisme. Il faut identifier le type d'erreur que chaque nouvelle étude rend moins plausible. Dans cet exemple, une mesure fondée sur une propriété différente de V pourrait éprouver l'interprétation du signal R. Mais changer de technologie ne garantit pas cette indépendance : les deux techniques pourraient être calibrées sur une même référence inadéquate. La question n'est donc pas combien d'appareils ont été utilisés, mais

UNE INDÉPENDANCE PAR DEGRÉS

UNE STRUCTURE D'OBSERVATION COMMUNE

quelles raisons pourraient les faire conclure ensemble à tort. Une autre dépendance concerne le choix des comparaisons. Si toutes les études sélectionnent les situations où L est déjà présente, elles peuvent partager une limite pour distinguer ce qui précède L de ce qui l'accompagne. La diversité des laboratoires n'efface pas une structure d'observation commune. La triangulation devient utile lorsqu'elle modifie réellement une condition de l'enquête.

7.1.3 Ce qui converge doit pouvoir être raccordé

UN NOM, DES MESURES DIFFÉRENTES

Une diversité de méthodes ne suffit pas davantage. Pour qu'un résultat expérimental éclaire l'association initiale, il faut établir que les deux études interrogent une propriété pertinente commune. Le nom V peut masquer des mesures différentes : quantité d'un signal, activité attribuée à une voie ou conséquence située en aval. Leur rapport doit être expliqué plutôt que présumé. Imaginons que la première étude mesure une abondance, tandis que la deuxième réduit une activité sans modifier cette abondance. Les résultats ne sont pas contradictoires par définition. Mais la seconde expérience n'éprouve pas automatiquement l'interprétation de la première. Il faut savoir quelle relation le modèle propose entre l'abondance et l'activité, puis chercher si les

LE RACCORD ENTRE RÉSULTATS

données permettent de soutenir cette relation. Le terme « raccord » désignera ici cet argument qui autorise à confronter les résultats. Il peut porter sur la mesure, le système étudié, la chronologie ou le résultat retenu. Il ne constitue pas un simple détail de présentation : si le raccord échoue, les études peuvent rester bonnes séparément tout en cessant de soutenir la conclusion commune

L'HÉTÉROGÉNÉITÉ N'EST PAS UNE GARANTIE

annoncée. L'objection serait que cette exigence empêche toute réunion de travaux hétérogènes. Elle empêche seulement de traiter l'hétérogénéité comme une garantie. Des différences peuvent être précisément ce qui rend la comparaison instructive, à condition de comprendre ce qui demeure comparable. L'objectif consiste à conserver les écarts utiles sans fabriquer une identité inexistante entre les objets.

7.2 Une convergence exposée à la révision

7.2.1 Une contradiction peut préciser le modèle

DEUX PERTURBATIONS, DEUX RÉSULTATS

Poursuivons le scénario. Deux perturbations supposées réduire V donnent des résultats différents sur L. La tentation serait de conserver l'expérience conforme à l'hypothèse et d'expliquer l'autre par une imperfection technique. Pourtant, le désaccord peut renseigner sur une distinction que le modèle initial

UNE DIVERGENCE RÉELLEMENT SOUTENUE

avait effacée. Il faut d'abord établir que les résultats diffèrent réellement. Un effet clairement estimé dans une étude et une estimation imprécise dans l'autre ne constituent pas nécessairement deux effets opposés. Si la divergence est soutenue, on peut ensuite examiner ce que les interventions ont effectivement modifié : même activité, même localisation, même intensité, mêmes conditions de départ ? L'identité du nom de cible ne tranche aucune de ces questions. Une explication possible serait que la seconde intervention agit sur une condition supplémentaire. Cette idée mérite d'être étudiée si elle conduit à une prédiction nouvelle. Il faudrait alors construire une comparaison qui sépare l'action sur V de cette autre action. Sans cette étape, l'explication demeure une possi-

RENONCER AU RACCORD

bilité ; elle ne permet pas encore d'écarter le résultat discordant. À l'inverse, une contradiction peut obliger à abandonner le raccord entre V et L plutôt qu'à ajuster indéfiniment les interventions. La révision doit rester disponible.

Une convergence qui n'accepte que les résultats compatibles avec son récit se réduit à une sélection de confirmations.

7.2.2 Le traitement ajoute une proposition

UNE STRATÉGIE N'EST PAS UN MÉCANISME

La troisième étude fictive mesure Y après une intervention visant V. Son arrivée ne clôt pas automatiquement le programme. Elle introduit une proposition sur une stratégie, dans une population et pendant une durée déterminées. Cette proposition possède un rapport avec le mécanisme étudié, mais elle ne lui est pas identique. Deux résultats possibles ne mettent pas les mêmes raccords à l'épreuve. Si Y s'améliore, l'intervention acquiert un appui clinique ; le passage de V à L puis à Y reste à examiner pour comprendre cette amélioration. Si une estimation précise écarte le bénéfice attendu malgré une modification adéquate de V, le raccord entre cible et résultat clinique devient plus directement discutable. Cette distinction (voir 3.4.1) a une conséquence propre à la convergence : l'essai peut consolider une partie du programme et en fragiliser une autre, sans contradiction. Pourquoi conserver un modèle dont un raccord échoue ? Parce qu'il peut encore expliquer des observations pour lesquelles il possède des appuis distincts. Mais ce maintien exige de renoncer explicitement à l'extension mise en difficulté. Conserver une proposition locale n'autorise pas à conserver silencieusement la promesse globale qui lui avait été associée.

CONSOLIDER ICI, FRAGILISER LÀ

7.2.3 Organiser une triangulation qui prend un risque

TROIS ENGAGEMENTS ANNONCÉS

Une triangulation informative demande un plan de confrontation. Dans ce scénario, le premier engagement concerne la mesure : si R signale bien la propriété attribuée à V, une comparaison indépendante devrait retrouver une relation définie. Le deuxième concerne l'expérience : si l'activité de V participe à L dans les conditions annoncées, une modification adéquate devrait changer L selon une prédiction précisée. Le troisième concerne le passage clinique : la stratégie testée devrait produire sur Y un effet dont l'importance et l'incertitude peuvent être appréciées. Une objection subsiste : les chercheurs ne peuvent prévoir toutes les façons dont un programme sera mis en difficulté. C'est exact ; la révision ne se réduit pas à exécuter un contrat écrit avant l'expérience. Pourtant, conserver les attentes initiales permet de distinguer une anticipation réussie d'une accommodation nouvelle. Cette dernière peut être féconde, mais elle doit gagner ses propres appuis au contact d'autres données. Le risque pris ne tient pas à l'interdiction de changer d'idée : il tient à l'obligation de reconnaître ce qui a changé. Il importe enfin de conserver les résultats discordants dans la représentation du programme. Un schéma qui montre seulement les flèches soutenues donne une image incomplète du raisonnement. Il faut également rendre visibles les raccords encore incertains, les comparaisons manquantes et les relations dont le domaine a dû être réduit. La triangulation cesse ainsi d'être un emblème de solidité ; elle devient une manière organisée de chercher où une explication résiste et où elle doit changer.

ANTICIPATION OU ACCOMMODATION

MONTRER LES FLÈCHES INCERTAINES

7.3 Les textes à l'épreuve

7.3.1 Duewell et la forme matérielle du cholestérol

7.3.1.1 Le résultat à situer

Duewell, 2010

Les auteurs associent observations de cristaux, expériences cellulaires et modèles murins. Dans l'expérience d'athérogenèse, des souris déficientes en récepteur des lipoprotéines de basse densité (LDL) reçoivent une moelle normale ou déficiente pour NLRP3, ASC ou interleukine 1α/β (IL-1α/β). Après régime, la charge lésionnelle diminue dans les groupes expérimentaux. Les expériences cellulaires distinguent amorçage et activation et étayent une perturbation lysosomale. Les observations humaines ne constituent pas un essai clinique[1]. Un correctif de 2010 rectifie une affiliation et complète les financements d'un auteur ; il ne modifie pas les résultats scientifiques présentés[2].

7.3.1.2 Lecture critique : la chronologie apparente

voir avant de dater

L'apport méthodologique le plus original est une question de visibilité. Avant de classer un événement comme tardif, il faut savoir à quel moment l'instrument permet de le reconnaître. Si une préparation élimine une partie de l'objet recherché, une absence d'image n'équivaut plus à une absence d'objet. Modifier la méthode d'observation peut alors déplacer la chronologie apparente de la maladie sans que la maladie ait changé. C'est une leçon précise pour la lecture des travaux histologiques : les propriétés du prélèvement et de sa préparation appartiennent à la définition du résultat. La greffe de moelle demande, elle aussi, une formulation exacte. Une intervention portant sur un compartiment hématopoïétique ne devient pas, par commodité narrative, une intervention spécifique du macrophage. Pour attribuer exclusivement l'effet à une lignée, il faudrait un dispositif qui distingue sa contribution de celles des autres cellules concernées. Le mot « compartiment » protège ici une information expérimentale essentielle. L'irradiation, la reconstitution et le régime définissent en outre un système précis ; ils ne reproduisent pas toutes les voies par lesquelles une maladie se constitue spontanément.

un compartiment, pas une lignée

7.3.1.3 Lecture immunologique : les conditions de l'activation

Le terme « required » du titre doit être rapporté au résultat obtenu : une réduction lésionnelle après perturbation soutient une contribution dans ce dispositif ; elle ne démontre pas que toute lésion soit impossible sans cette voie. La distinction entre amorçage et activation permet d'affiner cette lecture. Dans un montage expérimental, un facteur peut produire un effet après préparation des cellules, mais échouer sans cette préparation. Il ne devient pas inactif pour autant : son effet est conditionnel. Pour transporter l'explication vers un tissu, il faut alors identifier ce qui fournit la condition manquante, à quelle intensité et pendant combien de temps. Le résultat sur cellule préparée ouvre ainsi une enquête sur le milieu ; il ne dispense pas de cette enquête. Il faut également distinguer un mécanisme intermédiaire de son raccord moléculaire ultime. Une série d'expériences peut soutenir une perturbation lysosomale et

un effet conditionnel

une flèche qui comble l'intervalle

une dépendance à une voie sans démontrer une liaison directe entre un cristal et une protéine. Remplir graphiquement cet intervalle par une flèche unique rend le schéma plus simple, mais peut rendre l'affirmation plus forte que les données. La bonne flèche doit nommer ce qui a été éprouvé et laisser visible ce qui demeure à expliquer.

7.3.1.4 Lecture cardiologique : les relations entre lipide et inflammation

LIPIDE ET INFLAMMATION ARTICULÉS

Le mérite de ce programme est de permettre une question qui dépasse l'alternative entre maladie lipidique et maladie inflammatoire. Une propriété physique d'un matériel accumulé peut participer à une réponse cellulaire ; cette réponse peut, en retour, modifier la lésion. Il devient alors plus pertinent d'étudier l'articulation des processus que de chercher lequel posséderait seul la maladie. Cette manière de raisonner ne fixe pas encore leur poids relatif chez un patient donné.

UNE SURFACE LÉSIONNELLE, PAS UN INFARCTUS

Le critère expérimental doit rester nommé. Une surface lésionnelle informe sur une composante de l'athérogenèse ; elle ne mesure pas directement l'infarctus évité, la stabilité de chaque plaque ou le bénéfice net d'un traitement. Il serait également erroné d'interpréter un futur résultat clinique sur l'IL-1 comme la validation rétroactive de tous les relais proposés en amont. Une cible peut recevoir plusieurs signaux. L'efficacité d'une intervention en aval, si elle est établie séparément, n'identifie pas automatiquement l'origine dominante du signal chez chaque malade.

7.3.1.5 Quatre conclusions

Établi : dans le champ examiné, le montage expérimental soutient une contribution de l'axe étudié à l'athérogenèse murine, sans équivalence immédiate avec un effet clinique. Plausible : une caractérisation du matériel lipidique et de son environnement pourrait compléter une mesure de quantité dans l'explication d'une lésion. Non conclu : la nécessité universelle de NLRP3, son rôle exclusivement macrophagique, ou une efficacité thérapeutique humaine tirée de ce seul travail. Ce qui changerait le jugement : des perturbations plus spécifiques, des réplications dans d'autres contextes et des critères de maladie complémentaires permettant de séparer un mécanisme local d'une propriété générale.

7.3.1.6 Lecture clinique intégrative

PLUSIEURS PROCESSUS, UNE SEULE HISTOIRE

L'articulation entre matériel lipidique et inflammation évite de raconter à une personne qu'il faudrait choisir une seule explication de sa maladie. Plusieurs processus peuvent appartenir à la même histoire sans imposer plusieurs traitements supplémentaires. Le passage au soin demande de savoir ce que chaque option apporterait réellement au parcours existant. Cette expérience fournit un lien biologique à étudier ; la discussion intégrée doit encore distinguer enrichissement de l'explication et modification utile de la prise en charge, avec ses contraintes pour la personne.

7.3.2 Fuster et les conséquences artérielles d'un clone sanguin

7.3.2.1 Le résultat à situer

Fuster, 2017

Dans un modèle murin prédisposé à l'athérosclérose, les auteurs transplantent une moelle contenant initialement 10 % de cellules déficientes en Tet2. Cette population s'étend ; sous régime riche en graisses et en cholestérol, les lésions augmentent sans différence de cholestérolémie mise en évidence entre les groupes. Les expériences cellulaires orientent vers IL-1β et NLRP3. Sous inhibition de NLRP3 par MCC950, le contraste de taille des plaques entre les groupes n'est plus retrouvé dans cette expérience. Ces résultats sont précliniques[3].

7.3.2.2 Lecture critique : le clone et ses mesures

10 % au départ, puis l'expansion

Le premier intérêt méthodologique est de faire varier une composante du système hématopoïétique au sein d'un organisme. Il faut distinguer la proportion introduite au départ, son évolution et l'activité des cellules qui en dérivent. Une expérience commencée avec une minorité de cellules modifiées ne décrit pas nécessairement un organisme exposé durablement à la même minorité. La formulation « effet de 10 % de cellules mutées » ferait disparaître cette dynamique. Pour distinguer expansion du clone et activité des cellules, il faudrait suivre les deux dimensions et concevoir des perturbations capables de les faire varier séparément. Comparer simplement des animaux dont la charge clonale finale est proche ne suffirait pas : cette charge peut elle-même dépendre de processus qui influencent la lésion. Une seconde vigilance concerne les dénominateurs. La fraction de cellules issues d'un donneur ne se confond pas avec une fraction allélique mesurée par séquençage. Traduire l'une dans l'autre suppose des informations sur le génotype, le nombre de copies et les populations effectivement échantillonnées. Il faut donc conserver le nom exact de chaque mesure au lieu de les réunir sous une notion indifférenciée de « charge mutationnelle ».

fraction de cellules, fraction allélique

7.3.2.3 Lecture immunologique : le dommage et son origine

réduire la lésion sans réduire le clone

Modifier la lésion n'implique pas de réduire le clone. L'interprétation demande donc deux suivis, l'un de la population cellulaire, l'autre du dommage. Une question supplémentaire, distincte des résultats rapportés ici, serait celle de la persistance de l'effet après l'arrêt de l'intervention. Il faut également conserver le contexte lipidique dans le raisonnement. Une différence observée entre deux groupes comparables pour leur cholestérolémie permet d'étudier un mécanisme additionnel ; elle ne démontre pas que l'environnement lipidique est devenu accessoire. L'interprétation la plus féconde recherche des articulations entre processus au lieu d'organiser une compétition entre « lipides » et « inflammation ».

le contexte lipidique demeure

7.3.2.4 Lecture cardiologique : le risque et le bénéfice

risque, bénéfice, tolérance

Pour envisager un usage clinique, trois questions distinctes se posent : le marqueur identifie-t-il un risque ? Permet-il de prévoir un bénéfice thérapeutique différent ? L'intervention améliore-t-elle un résultat important pour le patient

avec une tolérance acceptable ? Répondre à la première ne répond pas aux suivantes. Une expérience portant sur Tet2 ne constitue pas un verdict commun sur toutes les altérations susceptibles de produire une hématopoïèse clonale.

7.3.2.5 Quatre conclusions

Établi : une contribution expérimentale de la déficience en Tet2 au phénotype athéroscléreux dans les conditions étudiées. Plausible : une stratégie de recherche visant ses conséquences inflammatoires. Non conclu : un traitement préventif indiqué chez toute personne porteuse d'un clone. Ce qui changerait le jugement : les résultats cliniques futurs, qui préciseraient la portée de cette stratégie selon l'altération, le contexte et la durée.

7.3.2.6 Lecture clinique intégrative

deux mesures, deux missions

Le clone et la lésion évoluent selon des mesures différentes. Pour une personne qui aurait ces deux éléments dans son dossier, améliorer l'un ne permettrait donc pas de déclarer l'autre résolu sans observation propre. Cette distinction invite à coordonner les objectifs des interlocuteurs : suivre une population sanguine et prévenir un événement cardiovasculaire ne constituent pas la même mission. L'étude murine aide à formuler ce partage des questions ; elle ne fixe ni surveillance clinique ni seuil d'intervention pour les personnes porteuses d'un clone.

7.3.3 Kojima et l'élimination des cellules mortes

7.3.3.1 Le résultat à situer

Kojima, 2016

Les auteurs décrivent une expression accrue de CD47 dans des plaques humaines et testent son blocage chez des souris déficientes en apolipoprotéine E (apoE). L'anticorps réduit la charge lésionnelle dans plusieurs montages expérimentaux. Les essais cellulaires et les observations tissulaires soutiennent une amélioration de l'efférocytose, l'élimination des cellules apoptotiques. Le travail explore aussi une régulation de CD47 par le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Une anémie apparaît dans le modèle aigu à pleine dose. L'ajout d'un anti-TNF ne démontre pas, dans la comparaison animale rapportée, une supériorité sur l'anti-CD47 seul[4].

7.3.3.2 Lecture critique : mesurer un stock ne décrit pas ses flux

moins de mort ou plus d'élimination

Une plaque contient moins de débris après une intervention. Deux explications viennent immédiatement à l'esprit : moins de cellules meurent, ou davantage de cellules mortes sont éliminées. L'image finale ne les sépare pas. C'est pourquoi la lecture doit rapprocher les expériences mesurant la mort cellulaire et celles mesurant l'ingestion, puis vérifier si les conditions sont comparables. Un résultat négatif sur une forme d'apoptose en culture ne devient pas une exclusion universelle de toute modification de la mort cellulaire dans l'animal. La proximité entre un corps apoptotique et un macrophage fournit également un indice, pas le film de son élimination. Une colocalisation, une image ultra-

RALENTIR N'EST PAS FAIRE RÉGRESSER

structurale et un essai fonctionnel apportent des informations différentes. Le calendrier constitue un autre contrôle essentiel. Administrer une intervention avant l'installation d'une lésion et la commencer après celle-ci répondent à deux problèmes. Même si les deux résultats vont dans le même sens, ralentir la progression ne signifie pas automatiquement faire régresser une plaque déjà constituée. Pour affirmer une régression, il faut un point de comparaison permettant d'établir un recul, pas seulement une lésion finale plus petite que celle du témoin.

7.3.3.3 Lecture immunologique : le frein fait partie de la fonction

UN SIGNAL, PAS UNE INTENTION

L'expression « ne me mange pas » est pédagogique, mais elle risque de transformer un signal contextuel en intention de la cellule. Un mécanisme qui protège certaines cellules contre leur élimination peut devenir défavorable dans un autre environnement. Le qualifier de pathologique exige donc de préciser quelle cellule doit être préservée, laquelle doit être retirée, à quel moment

DEUX SÉLECTIVITÉS DIFFÉRENTES

et selon quel critère. Cette lecture explique pourquoi le bénéfice lésionnel et la conséquence hématologique appartiennent à la même réflexion. Une cible moléculaire n'est pas nécessairement limitée au tissu que l'on veut traiter. La possibilité de modifier son activité n'assure pas que toutes les cellules exposées tireront avantage de cette modification. La sélectivité du médicament pour une molécule et sa sélectivité pour une situation pathologique sont deux propriétés différentes. Le rapprochement avec le TNF-α demande enfin de distinguer coexpression et régulation expérimentale. Une analyse de réseau propose un candidat ; elle ne mesure pas à elle seule sa responsabilité. De même, additionner deux interventions et observer une amélioration ne suffit pas à nommer une synergie : il faut définir l'effet attendu de leur combinaison et le contraste qui le met à l'épreuve.

7.3.3.4 Lecture cardiologique : une cible accessible n'est pas encore une stratégie validée

DÉFINIR LE BÉNÉFICE RECHERCHÉ

Les observations sur tissus humains motivent l'examen de cette cible chez l'être humain ; elles ne démontrent pas que le mécanisme expérimental explique l'effet d'un traitement chez des patients. Le passage vers cette comparaison doit aussi définir le bénéfice recherché : modifier une caractéristique histologique, prévenir une rupture, ou réduire un événement cardiovasculaire.

PRODUIRE UN SIGNAL, ÉLIMINER LES MORTS

Ces objectifs ne sont pas équivalents. Relire Kojima après Duewell fait apparaître deux opérations distinctes : la production d'un signal à partir du matériel accumulé et l'élimination de cellules mortes. Ce rapprochement suggère une comparaison nouvelle : réduire la première opération restaure-t-il la seconde, ou faut-il agir sur elle séparément ? Les deux études ne testent pas ensemble cette alternative. Leur intérêt commun est de la rendre formulable : une même baisse de l'activité inflammatoire pourrait accompagner des capacités d'élimination différentes. La résolution devient alors une question sur le travail accompli par le tissu, et non seulement sur le signal qui diminue.

7.3.3.5 Lecture clinique intégrative

succès local, bilan global

Le dommage hématologique observé dans le modèle rappelle qu'un succès local et un bilan global peuvent diverger. Pour une future évaluation clinique, une conséquence hors de l'artère ne serait pas un détail à confier après coup à une autre spécialité. Elle ferait partie du même jugement sur l'intervention. L'intérêt intégratif de ce travail est d'obliger à définir ensemble le bénéfice recherché et les fonctions à préserver, sans convertir le signal animal en fréquence humaine ni annoncer d'avance quelle balance serait acceptable.

7.3.4 Wolf et le devenir d'une autoréactivité

7.3.4.1 Le résultat à situer

Wolf, 2020

Les auteurs caractérisent chez la souris des lymphocytes $CD4$ reconnaissant un peptide d'apolipoprotéine B (apoB), avec des profils mêlant marqueurs régulateurs et effecteurs. Un traçage révèle une perte de $FoxP3$ dans une fraction de ces cellules. Après transfert, les populations étudiées ne réduisent pas la surface totale des lésions, malgré une différence concernant les petites lésions. Chez des personnes ayant une coronaropathie, la stimulation du sang par des peptides d'apoB fait apparaître une réponse cellulaire plus importante que chez les témoins étudiés[5].

7.3.4.2 Lecture critique : une ressemblance n'est pas une filiation

reconnaître, exprimer, agir

Trois questions doivent rester distinctes : quelle cellule reconnaît l'antigène, quel programme elle exprime et ce qu'elle fait au tissu. La liaison à un réactif reconnaissant une spécificité antigénique répond à la première. L'expression de gènes ou de protéines renseigne la deuxième. La troisième demande des mesures de fonction ; attribuer causalement cette fonction aux cellules exige en outre des comparaisons capables de départager les explications concurrentes. L'élégance d'une carte moléculaire ne dispense pas de ces épreuves. La coexistence de signatures régulatrices et inflammatoires dans une cellule ne reconstitue pas son histoire. Elle pourrait correspondre à un état stable, à une transition ou à une réponse temporaire. Le traçage de l'expression passée apporte donc une information différente de la comparaison entre animaux jeunes et âgés. Mais établir qu'une fraction a changé ne permet pas d'attribuer cette origine à toute la population observée ensuite. Une trajectoire démontrée localement ne devient pas une généalogie universelle. Le transfert cellulaire ajoute une épreuve particulièrement instructive. Une population annoncée comme protectrice doit conserver cette propriété dans le milieu où on la place. Toutefois, échouer à réduire une surface lésionnelle ne prouve pas que les cellules ont aggravé la maladie. Cette dernière affirmation exigerait un contraste montrant une aggravation. De même, une différence sur le nombre de petites lésions ne remplace pas le résultat portant sur la surface totale : compter et mesurer une étendue répondent à des questions différentes.

échouer à protéger n'est pas aggraver

7.3.4.3 Lecture immunologique : une identité à plusieurs dimensions

LES TROIS SENS DE « RÉGULATEUR »

Le mot « régulateur » peut désigner un marqueur, une parenté transcriptionnelle ou une fonction suppressive effectivement mesurée. Passer d'un sens à l'autre sans le dire produit une certitude artificielle. Pour lire cet article, il faut conserver côte à côte la spécificité antigénique, l'état moléculaire, l'histoire de la cellule et sa fonction dans le montage expérimental. Cette discipline modifie aussi l'emploi du mot « auto-immunité ». Reconnaître un constituant du soi ne suffit pas à établir que cette reconnaissance provoque un dommage. Une autoréactivité peut participer à un équilibre ; son caractère pathogène doit être démontré dans une situation définie. Inversement, trouver une composante autoréactive ne classe pas nécessairement toute une maladie complexe dans une catégorie étiologique unique. La stabilité devient alors une question thérapeutique aussi importante que l'identité initiale. Si l'on envisage de transférer une population protectrice, il faut examiner sa persistance, son devenir et les effets du milieu receveur. Sélectionner correctement une cellule avant administration ne garantit pas la conservation de sa fonction après celle-ci.

RECONNAÎTRE LE SOI SANS DOMMAGE

7.3.4.4 Lecture cardiologique : du test cellulaire au risque individuel

UNE RÉPONSE PROVOQUÉE EN LABORATOIRE

Une réponse obtenue après stimulation en laboratoire dépend du dispositif qui la révèle. Elle n'équivaut ni à une sécrétion spontanée dans une plaque ni à la mesure directe d'un dommage vasculaire. Comparer des personnes avec et sans maladie constitue une première confrontation clinique ; cela ne démontre pas que le test prédit un événement futur ou ajoute une information utile aux critères déjà disponibles.

7.3.4.5 Quatre conclusions

Établi : les observations soutiennent une diversité et une instabilité des états cellulaires étudiés. Plausible : préserver certains états régulateurs pourrait modifier la maladie. Non conclu : origine régulatrice de tous les effecteurs, aggravation causée par les cellules transférées ou efficacité d'une vaccination chez l'humain. Ce qui changerait le jugement : des mesures fonctionnelles et un suivi clinique prospectif, qui pourraient préciser quelles propriétés restent protectrices, chez qui et pendant combien de temps.

7.3.4.6 Lecture clinique intégrative

UNE RÉPONSE AU SOI, NON UN DIAGNOSTIC

Un test montrant une réponse au soi peut avoir une forte portée symbolique pour celui qui le reçoit. Dans l'échange clinique, l'autoréactivité ne doit pas devenir un diagnostic global censé expliquer chaque symptôme. La question intégrative est celle de l'information ajoutée à une situation déjà décrite : le résultat éclaire-t-il une atteinte documentée, une évolution ou seulement une piste ? Conserver cette distinction permet de discuter le test sans réduire la personne à une identité immunologique dont les conséquences resteraient supposées.

7.3.5 Bäck et la résolution comme travail à accomplir

7.3.5.1 Le résultat à situer

Bäck, 2019

Cette revue de 2019 organise les relations entre accumulation lipidique, inflammation et résolution dans l'athérosclérose. Elle décrit une résolution active, comprenant notamment l'élimination des cellules mortes, et examine des médiateurs ainsi que leurs récepteurs. Son tableau expérimental rassemble des interventions sur des ligands et des invalidations de récepteurs ; leurs effets ne suivent pas tous une direction uniforme. Les auteurs discutent aussi la concentration physiologique des médiateurs et leur exposition locale. Ils proposent une perspective thérapeutique, sans rapporter un essai clinique démontrant le bénéfice cardiovasculaire d'une stratégie pro-résolutive. Cette synthèse se lit dans son horizon de 2019[6].

7.3.5.2 Lecture critique : définir un succès différent

neutraliser ou rétablir

Neutraliser une activité et rétablir un fonctionnement ne désignent pas le même résultat. Cette différence change la question expérimentale. Dans un exemple fictif, deux interventions abaissent autant un signal inflammatoire. Avec la première, le tissu reste encombré de cellules mortes ; avec la seconde, leur élimination reprend. Si le seul critère retenu était la baisse du signal, les deux stratégies paraîtraient équivalentes. Le concept de résolution devient utile en obligeant à mesurer une opération que ce critère laisse invisible.

une circularité à éviter

On objectera que l'on rebaptise simplement un traitement anti-inflammatoire réussi. Ce serait le cas si « résolution » ne désignait que l'amélioration finale. Pour éviter cette circularité, il faut annoncer ce que l'intervention doit restaurer, comment cette restauration sera observée et quelle dissociation mettrait l'explication en difficulté. Une amélioration tissulaire sans reprise du processus proposé imposerait de chercher une autre voie ; une reprise sans amélioration montrerait que ce processus ne suffisait pas dans ces conditions. Cette exigence fournit aussi une raison positive de poursuivre. Une intervention qui restaure une opération déficiente, avant l'amélioration attendue et dans des comparaisons capables d'écarter les principales explications concurrentes, apporte davantage qu'une concordance entre deux marqueurs. Le gain de connaissance tient au raccord éprouvé, non au caractère favorable du mot « résolution ».

7.3.5.3 Lecture immunologique : le récepteur n'impose pas seul le sens

ALX/FPR2 et ses agonistes

La revue expose notamment la possibilité, pour ALX/FPR2, de transmettre des effets différents selon les agonistes. Nommer un « récepteur de résolution » ne lui attribue donc pas une fonction favorable indépendante de ses interactions. Supprimer ce récepteur et lui apporter un ligand choisi ne sont pas deux interventions exactement inverses : la suppression retire aussi les autres usages possibles du récepteur. Le tableau des expériences prend ici une valeur argumentative. Des effets différents selon les modèles ne doivent être ni effacés pour conserver un récit simple, ni automatiquement déclarés incompatibles. Il faut identifier les conditions qui pourraient expliquer leur direction, puis rechercher si ces conditions permettent une prédiction nouvelle. Une explication ajustée après chaque résultat, sans épreuve nouvelle, protégerait le

vocabulaire. Même née d'un désaccord, elle peut faire progresser le mécanisme si elle conduit à une comparaison discriminante. La question des concentrations oblige à préciser le lieu du raisonnement. Dans un exemple fictif, une mesure circulante basse serait compatible avec une exposition locale suffisante comme avec une exposition insuffisante. Choisir la première interprétation parce qu'elle sauve le modèle ne constitue pas une réponse. Le prélèvement, le compartiment et la durée doivent permettre de distinguer ces possibilités.

concentration circulante, exposition locale

7.3.5.4 Lecture cardiologique : déplacer le critère, pas seulement la cible

Pour le cœur et les artères, cette lecture invite à distinguer ce que l'on retire et ce que l'on rend à nouveau possible. Un programme de recherche peut viser une moindre activité dommageable, une meilleure élimination ou une structure plus résistante. Ces objectifs peuvent se compléter sans devenir interchangeables. La comparaison clinique à construire devrait conserver cette ambition : vérifier si la restauration recherchée conduit à un bénéfice pertinent et à quel coût. Une propriété réparatrice présumée n'est pas une dispense d'étudier les dommages. Le texte ouvre ainsi une hypothèse thérapeutique substantielle : agir sur les conditions de terminaison d'une réponse, plutôt que mesurer uniquement l'intensité qu'on lui a retirée.

retirer ou rendre possible

la terminaison d'une réponse

7.3.5.5 Lecture clinique intégrative

La résolution invite à demander ce que la personne retrouve, au-delà de ce qui diminue sur un compte rendu. Une activité biologique plus basse et la reprise d'une activité quotidienne sont des résultats différents, qu'il faudrait relier sans en présumer l'accord. Cette question donne une place aux objectifs fonctionnels dans un futur programme clinique. Elle ne transforme pas une revue mécanistique en preuve de récupération vécue : l'intégration consiste précisément à prévoir les deux niveaux d'évaluation et à rendre leurs éventuelles discordances interprétables.

ce que la personne retrouve

7.3.6 Döring et les désaccords au sein d'un mécanisme prometteur

7.3.6.1 Le résultat à situer

Cette revue narrative de 2017 rapproche les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) de l'athérosclérose et de la thrombose artérielle. Elle confronte résultats expérimentaux, observations de lésions humaines et propositions thérapeutiques. Les difficultés d'identification des NET dans les lésions sont discutées. Leur figure rassemble des relations dont plusieurs restent hypothétiques. La synthèse organise ces résultats ; elle ne constitue pas une réplication des études qui les ont produits[7].

Döring, Soehnlein et Weber, 2017

7.3.6.2 Lecture critique

Les divergences exposées portent notamment sur la place respective d'une réponse par interféron de type I et d'une réponse IL-1β/Th17 dans l'athérogenèse. Concernant la dégradation des NET, la revue distingue la perspective

deux réponses en concurrence

de favoriser la lyse d'un thrombus des résultats plus contestés sur la croissance des lésions. Ce sont des questions différentes, que la formule générale « rôle des NET » risque de réunir trop vite. La confrontation est d'autant plus instructive que les auteurs de la revue ont contribué à certaines recherches discutées. Ils possèdent une connaissance du problème, mais leur synthèse ne constitue pas une réplication indépendante. Il faut distinguer la force d'un argument de la proximité de son auteur avec les travaux concernés. Cette proximité n'invalide pas l'analyse ; elle rend particulièrement utile la présentation des objections et des résultats discordants. Une critique féconde devrait aboutir à une proposition moins large et mieux exposée à l'erreur. Si chaque divergence était absorbée dans la formule « tout dépend du contexte », l'explication deviendrait impossible à éprouver. Il faut préciser quelle différence de contexte importe, pourquoi elle importe et quel résultat contredirait cette interprétation. Le désaccord devient alors une ressource pour restreindre l'hypothèse, plutôt qu'un bruit à supprimer.

LA PROXIMITÉ DES AUTEURS

7.3.6.3 Lecture immunologique

Avant de discuter le rôle des NET, il faut savoir ce que leur détection permet d'identifier. Une composante retrouvée dans la lésion ne suffit pas nécessairement à reconnaître la structure dont elle peut provenir, ni son activité au moment du prélèvement. L'incertitude sur l'objet mesuré précède alors l'incertitude sur sa fonction. Il faut ensuite séparer présence et contribution. Un élément associé à une lésion peut participer à sa formation, apparaître après elle ou accompagner un autre processus. Une observation localisée précise où chercher l'explication ; elle ne fixe pas, à elle seule, le sens de la relation. De même, un résultat attribué à une voie ne permet pas d'ignorer toutes les autres fonctions des éléments qui la composent. La figure de cette revue relie inflammation, instabilité de plaque et thrombose dans un récit visuel continu. Sa lecture doit conserver les réserves de sa légende. L'exercice utile serait d'attribuer à chaque relation un statut explicite : observation, interprétation ou hypothèse. On apprendrait ainsi à utiliser une représentation sans lui prêter une certitude uniforme. La cohérence d'un schéma peut orienter une enquête ; elle ne remplace pas ses épreuves.

CE QUE LA DÉTECTION IDENTIFIE

OBSERVATION, INTERPRÉTATION, HYPOTHÈSE

7.3.6.4 Lecture cardiologique

Ces distinctions changent la question cardiologique. Une intervention destinée à modifier la croissance d'une plaque et une intervention visant la lyse d'un thrombus ne poursuivent pas le même résultat. Les réunir sous une promesse de traitement « anti-NET » ferait disparaître ce qui doit précisément être évalué : le moment de l'intervention, son effet recherché et ses conséquences cliniques. L'ordre temporel compte également. Une information recueillie pendant un événement aigu ne décrit pas nécessairement l'état qui précédait cet événement. Pour construire une stratégie préventive, il faudrait savoir ce qui était mesurable avant lui et quel choix aurait été modifié. Pour juger une stratégie de traitement, il faudrait examiner ses conséquences au-delà du signal biologique. Cette revue historique fournit des questions à organiser ; elle ne dispense pas de vérifier les connaissances et recommandations contemporaines avant tout usage clinique.

CROISSANCE DE PLAQUE, LYSE DU THROMBUS

AVANT L'ÉVÉNEMENT AIGU

7.3.6.5 Lecture clinique intégrative

la vie autour de l'accident

Une explication moléculaire peut rendre un accident cardiovasculaire plus intelligible sans devenir l'explication entière de la vie qui l'entoure. La médecine générale conserve les autres maladies, les traitements, les conditions matérielles du suivi et les priorités de la personne. Ce regard n'ajoute pas une preuve aux hypothèses biologiques ; il précise les résultats qu'une innovation devrait améliorer pour prendre place dans les soins. L'enjeu pédagogique est de pouvoir dire simultanément : voici ce que la recherche aide à comprendre, voici ce qu'elle n'autorise pas encore à promettre. Un patient ne devrait pas recevoir comme certitude personnelle la perspective la plus séduisante d'une revue. Une transmission exacte peut préserver l'intérêt de la découverte tout en laissant ouvertes les décisions que ce texte ne tranche pas.

7.4 Exercices corrigés

7.4.1 Exercice sur la portée d'une convergence

7.4.1.1 Énoncé

quarante-huit souris, deux greffes

Toutes les données suivantes sont fictives, créées pour cet exercice. Elles ne reproduisent ni Fuster ni un essai thérapeutique réel. Quarante-huit souris présentant une prédisposition identique à l'athérosclérose sont réparties entre deux types de greffe ; dans chacun, elles reçoivent aléatoirement un inhibiteur X ou son véhicule. Chaque groupe comprend douze animaux. Le régime est identique, l'analyse histologique est réalisée à l'aveugle et chaque souris fournit une valeur moyenne de plaque. La fraction cellulaire est le pourcentage des leucocytes sanguins vivants qui portent le marqueur du donneur étudié. Ce marqueur repère la même sous-population initiale dans les deux types de greffe ; il ne désigne pas toutes les cellules du greffon. Groupe : greffe témoin + véhicule ; surface moyenne de plaque : 100 unités ; fraction cellulaire du donneur étudié au terme du suivi : 10 %. Groupe : greffe témoin + X ; surface : 90 unités ; fraction : 11 %. Groupe : greffe avec clone modifié + véhicule ; surface : 150 unités ; fraction : 45 %. Groupe : greffe avec clone modifié + X ; surface : 105 unités ; fraction : 44 %. Aucun intervalle de confiance ni test d'interaction n'est fourni. Un second laboratoire observe, en culture, une diminution d'un médiateur inflammatoire après X. Un troisième ne trouve aucune différence de concentration de ce médiateur dans le sang des animaux au terme du suivi. Questions. Quel est l'effet observé de X sur la plaque dans chaque type de greffe ? L'effet de X sur la plaque diffère-t-il selon le type de greffe ? X réduit-il la population modifiée elle-même ? Les résultats cellulaires et sanguins se contredisent-ils nécessairement ? Quelle expérience ou analyse demander avant de conclure ?

un médiateur mesuré deux fois

7.4.1.2 Correction argumentée

une interaction sur l'échelle additive

Dans la greffe témoin, la différence des moyennes est de −10 unités ; dans la greffe avec clone modifié, elle est de −45 unités. La différence entre ces deux effets est de −35 unités. C'est une estimation descriptive d'interaction sur l'échelle additive. Sans dispersion ni intervalle de confiance, on ne sait

FRACTIONS VOISINES, EFFECTIFS INCONNUS

pas avec quelle précision elle est estimée. Une différence entre deux valeurs de p séparées ne remplacerait pas cette analyse. Les fractions terminales de 45 % et 44 % ne documentent pas une élimination par X de la population repérée par le marqueur. Elles ne démontrent ni équivalence entre les groupes ni stabilité de l'effectif absolu : une fraction peut rester voisine si le numérateur et le dénominateur changent ensemble. Pour étudier l'expansion ou la réduction du clone, il faudrait connaître son évolution et les effectifs correspondants. Une conclusion d'équivalence exigerait en outre une marge et une précision appropriées.

CULTURE ET CONCENTRATION SANGUINE

Une culture et une concentration sanguine ne mesurent pas le même objet. Avant de parler de contradiction, il faut comparer les temps, les compartiments, les conditions de stimulation et la sensibilité des mesures. Cette explication possible ne prouve pas à elle seule une activité locale : celle-ci doit être étudiée. Il faudrait demander l'incertitude de l'interaction, des mesures temporelles et tissulaires pertinentes et une vérification indépendante du mécanisme. Ces observations constituent des signaux expérimentaux ; elles ne permettent aucune prescription chez l'humain.

Synthèse

Deux distinctions orientent ces rapprochements : l'observation dépend de la technique qui rend son objet visible et influe sur sa chronologie apparente ; l'effet sur le dommage ne décrit pas tout le devenir des cellules impliquées. Une convergence convaincante conserve les différences entre expériences. Elle précise les raisons du rapprochement, les erreurs communes possibles et les résultats qui imposeraient de réviser la conclusion. Ces exigences s'appliquent aussi aux essais cliniques (voir chapitre 9).

Questions ouvertes

Une réplication avec le même instrument éprouve-t-elle toutes les explications concurrentes ? Qu'est-ce qui permet de rapprocher deux résultats obtenus dans des compartiments différents ? Une intervention en aval valide-t-elle tout le mécanisme supposé en amont ? Enfin, quel résultat précis ferait abandonner le rapprochement proposé ?

Références du chapitre 7

1. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature. 2010;464:1357-1361. PMID 20428172 ; DOI 10.1038/nature08938

2. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. Correction à « NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals ». Nature. 2010;466:652. Notice éditoriale. DOI 10.1038/nature09316

3. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. Science. 2017;355:842-847. PMID 28104796 ; DOI 10.1126/science.aag1381

4. Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis. Nature. 2016;536(7614):86-90. PMID 27437576 ; DOI 10.1038/nature18935

5. Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, et al. Pathogenic autoimmunity in atherosclerosis evolves from initially protective apolipoprotein B100-reactive CD4+ T-regulatory cells. Circulation. 2020;142(13):1279-1293. PMID 32703007 ; DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042863

6. Bäck M, Yurdagul A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Nat Rev Cardiol. 2019;16(7):389-406. PMID 30846875 ; DOI 10.1038/s41569-019-0169-2

7. Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil Extracellular Traps in Atherosclerosis and Atherothrombosis. Circ Res. 2017;120(4):736-743. PMID 28209798 ; DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.309692

8

La réparation et les limites des modèles expérimentaux

Sommaire du chapitre

8.1 Ce que l'on cherche à retrouver 134
8.2 Choisir la référence et le modèle 135
8.3 Le périmètre d'un succès 136
8.4 Les textes à l'épreuve 137
8.5 Exercices corrigés 149
Synthèse 150
Questions ouvertes 150

Après un infarctus, le cœur adulte forme une cicatrice, alors que celui de la souris nouveau-née peut reconstruire un muscle organisé. Entre la lésion et son issue, des monocytes se succèdent, des neutrophiles orientent les macrophages, des lymphocytes T régulateurs libèrent des facteurs et des médiateurs lipidiques accompagnent la sortie de l'inflammation. Chacune de ces observations provient d'un modèle construit : ligature permanente ou reperfusion, déplétion par clodronate, animaux d'un âge choisi. Des cellules mortes peuvent produire le bénéfice attendu de cellules vivantes ; supprimer une population peut retirer une fonction utile. Il faut alors demander ce qu'un succès expérimental mesure vraiment, et à quelle situation il peut être rapporté.

8.1 Ce que l'on cherche à retrouver

8.1.1 Réparer : retrouver quoi ?

FORME, ACTIVITÉ OU CAPACITÉ

Le mot « réparation » semble désigner un résultat immédiatement reconnaissable : quelque chose a été endommagé, puis remis en état. Cette évidence devient incertaine dès que l'on précise ce qui devrait être retrouvé. Est-ce une forme antérieure, une activité, une capacité à supporter une contrainte, ou une possibilité de vivre avec les suites de la lésion ? Ces objectifs peuvent se rejoindre, mais leur identité ne doit pas être présumée. Trois verbes servent ici à préciser les questions, sans imposer une nomenclature universelle. Réparer désigne la réponse au dommage dont on évalue le résultat ; restaurer précise la propriété que l'on cherche à retrouver ; reconstituer porte sur l'organisation que l'on cherche à refaire. Ces ambitions peuvent se recouvrir sans être équivalentes. Une activité restaurée ne décrit pas encore l'organisation qui la rend possible ; une organisation ressemblant à celle d'avant la lésion ne garantit pas le retour de cette activité. Le mot « régénération » demande lui aussi de préciser ce qui aurait été reconstitué. Ces distinctions n'établissent aucun classement automatique : pour un objectif donné, une compensation durable pourrait être plus utile qu'une ressemblance structurelle sans capacité retrouvée. On pourrait objecter qu'une définition aussi prudente retire au mot son utilité. Elle lui donne au contraire un usage contrôlable. Une équipe peut se donner une ambition limitée sans renoncer à étudier ensuite les autres dimensions. Le problème apparaît lorsque la conclusion élargit silencieusement l'objectif : une réussite morphologique devient une restauration fonctionnelle, puis une promesse de bénéfice, sans changement des données.

RÉPARER, RESTAURER, RECONSTITUER

UN USAGE CONTRÔLABLE DU MOT

8.1.2 Un même progrès apparent peut correspondre à deux histoires

8.1.2.1 Deux organisations pour une même valeur

DEUX INTERVENTIONS, MÊME VALEUR DE F

Suivons une expérience entièrement fictive. Après une lésion standardisée, les unités expérimentales sont réparties aléatoirement entre A, B et un groupe témoin soumis aux mêmes procédures, sans intervention active. À une date fixée, A et B donnent la même valeur moyenne de la mesure globale F, supérieure à celle du témoin ; toutes les unités restent évaluables dans ce premier scénario. Une mesure complémentaire suggère pourtant deux organisations différentes : A préserve davantage de la structure initiale, tandis que B s'accompagne d'un nouvel arrangement. Ces lettres ne renvoient à aucun traitement ni résultat réel. Peut-on déclarer A supérieure parce qu'elle rapproche davantage de l'état antérieur ? Cette préférence demande une justification. Si la nouvelle organisation assure durablement l'activité recherchée, sa différence n'est pas à

UNE PRÉFÉRENCE À JUSTIFIER

elle seule un échec. Inversement, l'égalité de F n'établit pas que les deux tissus possèdent les mêmes possibilités futures. La restauration d'un résultat mesuré n'est pas l'identité complète des systèmes qui le produisent.

8.1.2.2 Restauration et compensation sans hiérarchie préalable

Une épreuve supplémentaire pourrait demander comment chacun répond à une contrainte définie. Cette proposition ajoute une question sur une capacité jusque-là non mesurée ; elle ne suppose pas que B serait moins robuste. L'expérience doit laisser ouvertes les deux directions du résultat. Sans cette ouverture, la distinction entre restauration et compensation deviendrait une hiérarchie décidée avant l'observation. La comparaison pertinente dépend ainsi du projet. Pour comprendre comment une structure se reconstitue, son organisation importe directement. Pour juger une capacité pratique, une organisation différente peut suffire. Il faut résister à la tentation de faire d'un objectif scientifique légitime la définition unique de tout succès thérapeutique.

LE SUCCÈS SELON LE PROJET

8.2 Choisir la référence et le modèle

8.2.1 La référence n'est pas un passé accessible sans changement

8.2.1.1 L'état initial n'est pas l'état attendu

ÉTAT INITIAL, ÉTAT ATTENDU

Comparer le tissu lésé à son état initial paraît fournir une référence naturelle. Pourtant, le temps aurait continué de passer en l'absence de lésion. L'état initial et l'état attendu à la date finale ne sont pas nécessairement la même chose. Le premier constitue une observation ; le second exige un raisonnement et une comparaison adaptés. Dans le scénario fictif, F augmente spontanément dans le groupe soumis à la lésion sans intervention. Une hausse de F après A ne suffit donc pas à attribuer cette hausse à A. La question devient la différence entre trajectoires comparables, et non la seule distance parcourue par les tissus traités. Cette distinction est particulièrement importante quand le résultat étudié peut évoluer pendant l'observation.

UNE HAUSSE SPONTANÉE DE F

8.2.1.2 Ce que chaque témoin permet de dire

Mais le témoin sans intervention ne répond pas à toutes les questions. Il peut aider à apprécier l'effet de A après la lésion sans indiquer à lui seul ce qui aurait été observé sans cette lésion. Selon l'objectif, il faut distinguer l'effet de l'agression, les changements ultérieurs et l'effet de la stratégie expérimentale. Les nommer séparément évite de transformer tout changement favorable en réparation provoquée. On pourrait réclamer un témoin pour chaque circonstance imaginable. Ce serait oublier qu'un dispositif doit rester réalisable. Le choix raisonnable consiste à protéger les comparaisons décisives pour la conclusion annoncée. Une limite non résolue peut être exposée ; elle ne doit pas être effacée par un terme global comme « récupération ». Scénario entièrement fictif. Le témoin utile change avec la propriété recherchée. Les comparaisons du tableau 8.1 supposent des unités comparables, les mêmes échéances et des procédures de mesure identiques ; elles ne sont pas toutes nécessaires à chaque expérience.

LES COMPARAISONS DÉCISIVES

Tableau 8.1. Choisir le témoin selon la question de réparation

Question précise	Comparaison à organiser	Ce qu'elle renseigne
A modifie-t-elle F après la lésion ?	Lésion + A contre lésion + témoin de procédure, avec affectation aléatoire.	Effet de la stratégie A sur F à l'échéance choisie.
Le niveau attendu sans lésion est-il retrouvé ?	Ajouter un groupe contemporain sans lésion, avec procédure simulée appropriée.	Écart au niveau contemporain de référence ; si l'on veut établir une équivalence, fixer une marge et examiner l'incertitude.
A et B conservent-elles la même réserve fonctionnelle ?	Soumettre les groupes à une contrainte prédéfinie, identique, après la mesure de F.	Réponse à cette contrainte, distincte de la seule mesure au repos.
Le résultat subsiste-t-il après un délai d'administration ?	Comparer des stratégies de délai définies à partir d'un même temps initial, avec affectation adaptée.	Effet du calendrier depuis ce temps initial, en comptabilisant aussi les pertes avant administration. F n'est mesuré que là où il reste défini ; un résultat limité aux unités encore éligibles répond à une autre question.

8.2.2 Un modèle peut être instructif grâce à ce qu'il simplifie

UNE SITUATION CONSTRUITE

Une lésion standardisée constitue une situation construite. Elle peut permettre de comparer des interventions en limitant certaines variations ; elle ne reproduit pas nécessairement toute l'histoire d'une maladie. Cette construction devient problématique seulement si les propriétés omises sont nécessaires à l'inférence recherchée. Une ressemblance générale avec la clinique ne garantit pas davantage que la comparaison soit bien contrôlée. Dans cet exemple, supposons que A soit introduite immédiatement après la lésion. Cette condition permet d'étudier une action précoce. Si le projet vise une administration après un délai, le temps d'introduction devient une propriété à varier, non un détail que l'on peut supprimer du compte rendu. Le modèle initial n'était pas faux ; la question suivante dépasse son domaine. La qualité d'un modèle doit donc être rapportée à un usage. Un dispositif peut aider à isoler une étape et convenir moins bien à l'évaluation d'une stratégie complète. Ce jugement n'établit pas une hiérarchie définitive entre modèles. Il organise leur succession : quelle incertitude le premier réduit-il, et laquelle le suivant doit-il traiter ?

UN MODÈLE RAPPORTÉ À UN USAGE

8.3 Le périmètre d'un succès

8.3.1 Une réussite locale peut cacher une restriction du résultat

8.3.1.1 Les unités qui ne sont plus évaluables

LES UNITÉS RESTÉES ÉVALUABLES

Revenons à F, la mesure globale améliorée par A et B. Dans une variante où certaines unités ne sont plus évaluables, si l'on ne conserve pour l'analyse que les tissus encore évaluables à la date finale, on risque de comparer des groupes sélectionnés différemment par leur évolution. Une meilleure valeur parmi les unités restantes ne décrit pas nécessairement une meilleure issue de toutes les unités initialement étudiées. Le problème ne se corrige pas toujours en attribuant arbitrairement la pire valeur aux unités manquantes. Il faut d'abord comprendre pourquoi la mesure manque et si F demeure définissable

UNE MESURE QUI MANQUE

dans ces situations. Lorsqu'un dispositif ne peut plus fonctionner, l'absence de F n'est pas forcément une valeur très basse de la même grandeur. Elle peut révéler que le critère choisi ne décrit qu'une partie des issues pertinentes.

8.3.1.2 De quoi le succès est-il le succès ?

LE SUCCÈS DE QUOI

Cette observation appelle une question philosophique concrète : de quoi un succès est-il le succès ? De la moyenne des observations disponibles, de la conservation des unités, ou d'une capacité attribuable à l'ensemble initial ? Une mesure peut être exacte tout en répondant à une question plus étroite que celle de qui lit l'étude. La transparence du dénominateur appartient donc à la signification du résultat. Il faut aussi résister à l'objection qui rendrait tout indicateur partiel inutile. Une mesure limitée peut être excellente pour suivre une dimension déterminée. Elle devient trompeuse lorsqu'elle recueille, par commodité, l'autorité d'un bilan complet. Les résultats complémentaires servent à éclairer ces écarts ; ils ne doivent pas être ajoutés seulement lorsqu'ils rendent le tableau plus favorable.

8.3.2 Reconnaître une limite sans perdre le résultat

AFFIRMER DANS SON PÉRIMÈTRE

Une objection finale serait de voir dans ces réserves une manière d'éviter tout engagement. La réponse consiste à rendre la conclusion aussi affirmative que son périmètre l'autorise. « A améliore F dans la comparaison étudiée » peut être une proposition importante. Il n'est pas nécessaire de la gonfler en « A répare le cœur » pour lui donner de la valeur. En revanche, la limite doit pouvoir être discutée : quelle nouvelle comparaison autoriserait réellement l'énoncé plus ambitieux ?

8.4 Les textes à l'épreuve

8.4.1 Serhan et la physiologie de la résolution

8.4.1.1 Le résultat à situer

SERHAN, 2014

Cette revue d'auteur articule les médiateurs lipidiques spécialisés de la résolution : lipoxines, résolvines, protectines et marésines. Elle associe des résultats expérimentaux à des observations humaines encore limitées et distingue leur identification de la démonstration de leur importance physiologique. Elle ouvre une stratégie pharmacologique sans établir un bénéfice cardiovasculaire clinique[1].

8.4.1.2 Lecture critique

DÉTECTÉ, ACTIF, NÉCESSAIRE, UTILE

L'expression « médiateur pro-résolutif » contient plusieurs affirmations qu'il faut séparer. Une molécule peut être détectée dans un prélèvement, exercer une action lorsqu'on l'ajoute à une préparation, participer normalement à cette action dans l'organisme et devenir utile lorsqu'on l'administre comme traitement. Ces quatre propositions demandent des expériences différentes. Les confondre donnerait à une observation chimique la portée d'un essai thérapeutique, ou à une réponse pharmacologique celle d'une preuve de fonctionnement endogène. Pour éprouver une médiation physiologique, on demanderait notamment si le composé est présent au lieu et au moment

pertinents, dans une quantité compatible avec l'effet proposé ; si diminuer sa disponibilité modifie cet effet ; et si une restauration contrôlée le rétablit. Chaque étape comporte ses difficultés. Une intervention sur une enzyme peut toucher plusieurs produits ; une concentration dans le plasma peut mal représenter le voisinage immédiat d'une cellule ; un produit de synthèse peut atteindre une exposition étrangère à la situation spontanée. Ce raisonnement ne réfute aucun résultat par principe : il précise la conclusion qu'un résultat peut soutenir.

8.4.1.3 Lecture immunologique

empêcher l'arrivée ou faciliter le départ

On peut proposer une expérience de pensée : deux interventions diminuent autant le nombre de cellules inflammatoires dans un tissu. La première empêche leur arrivée ; la seconde facilite leur élimination après accomplissement de leur fonction. Une photographie finale identique ne montrerait pas nécessairement le même parcours, ni les mêmes conséquences. Il faudrait observer les flux, le devenir des cellules et l'état du tissu pour distinguer ces situations. Le résultat final devrait alors préciser ce qui a cessé, ce qui a été éliminé et quelle activité a été retrouvée. La rigueur de la mesure précède alors celle de l'interprétation. Pour étudier un lipide candidat, il convient de documenter son identité, les conditions de prélèvement, sa stabilité et les performances du dosage. Une incertitude analytique ne serait pas compensée par l'élégance du récit biologique. Réciproquement, une identification chimique irréprochable laisserait encore ouverte la question de la fonction.

la rigueur du dosage

8.4.1.4 Lecture cardiologique

précurseur, médiateur, médicament

Il faudrait aussi distinguer le précurseur nutritionnel, le médiateur formé dans un tissu et l'agent pharmacologique administré. Supposer leur équivalence reviendrait à effacer les étapes de transformation, de distribution et d'exposition. Une hypothèse sur la résolution ne suffit donc pas à choisir une supplémentation, une dose ou un patient. La revue fournit ainsi un cadre pour interpréter les travaux expérimentaux sur la sortie de la réaction inflammatoire, avec une portée humaine encore limitée à sa date. Elle rend plausible une intervention sur plusieurs fonctions coordonnées, sans établir un déficit universel de résolution dans les cardiopathies. Pour préciser la proposition thérapeutique, il faudrait d'abord des mesures robustes de médiation endogène, puis une comparaison démontrant un bénéfice pertinent pour le cœur et sa fonction.

8.4.1.5 Lecture clinique intégrative

la demande de supplémentation

Le rapprochement entre précurseur nutritionnel, médiateur local et agent pharmacologique peut susciter une demande immédiate de supplémentation. Cette revue oblige à distinguer ces objets avant de discuter une attente personnelle. Une démarche intégrative ne consiste pas à accumuler des produits au nom d'un mécanisme commun ; elle examine ce que chaque proposition prétend modifier et quelles données soutiennent cet effet. L'histoire des prises réelles et les raisons de les poursuivre deviennent alors des éléments du dialogue, sans que ce texte détermine une prescription nutritionnelle.

8.4.2 Nahrendorf et le calendrier de la cicatrisation

8.4.2.1 Le résultat à situer

Nahrendorf, 2007

Après ligature coronaire permanente chez la souris, les auteurs décrivent une succession de populations monocytaires Ly6C élevé puis faible. Ils associent cinétique, transferts cellulaires, déficiences de récepteurs et déplétions à des moments distincts. L'analyse histologique soutient une complémentarité dans la cicatrisation. Le suivi utilisé n'est pas un traçage génétique démontrant l'impossibilité d'une transition cellulaire[2].

8.4.2.2 Lecture critique

le clodronate et ses dates

La succession observée ne suffit pas à définir ce que chaque population apporte à la cicatrisation. Ici, le clodronate administré à des dates différentes ne réalise pas une suppression parfaitement spécifique d'une seule sous-population. L'intervention renseigne davantage sur une participation temporelle des phagocytes que sur l'exclusivité d'une lignée. La difficulté se formule par un exemple général : empêcher une première opération peut détériorer le résultat d'une seconde sans agir directement sur ses exécutants. Un défaut tardif observé après une intervention précoce ne localise donc pas automatiquement le mécanisme au temps où on le mesure. Il faut reconstituer la chaîne des conséquences, éventuellement prévoir une restauration intermédiaire, puis comparer ce qui relève du dommage initial et ce qui relève de sa réparation. La comparaison avec des animaux athéroscléreux constitue une autre épreuve, mais elle modifie plusieurs propriétés à la fois. Elle ne permet pas d'isoler la monocytose comme unique cause. Dans ce protocole, l'âge diffère aussi entre les animaux athéroscléreux et les souris ordinaires étudiées. Présenter ce contraste comme une expérience pure du nombre de monocytes effacerait une partie du dispositif.

un défaut tardif, une cause précoce

monocytose et âge confondus

8.4.2.3 Lecture immunologique

entrée, survie ou sortie

Une classification par marqueurs décrit les cellules accessibles à une méthode et à un instant. Pour savoir si une cellule change ensuite de catégorie, il faut un suivi adapté à cette question. Des différences d'accumulation peuvent soutenir un recrutement différentiel sans exclure toute maturation locale. De même, moins de cellules dans un tissu peut correspondre à une entrée réduite, à une survie diminuée ou à une sortie accrue. Choisir entre ces explications demande des observations supplémentaires. L'interprétation d'un transfert cellulaire exige également de considérer le milieu qui reçoit les cellules. Injecter le même nombre de cellules marquées dans deux situations ne signifie pas qu'elles rencontrent les mêmes possibilités de recrutement. Les cellules endogènes et l'état du tissu participent au résultat. Une fréquence relative et une quantité absolue répondent ainsi à des questions distinctes ; les lire ensemble évite de qualifier une population de dominante lorsque seule sa proportion augmente.

fréquence relative, quantité absolue

8.4.2.4 Lecture cardiologique

UN HORAIRE QUI NE SE TRANSPOSE PAS

Pour le clinicien, l'enjeu est de penser la succession des besoins du tissu avant d'imaginer une intervention. Un objectif de recherche devrait préciser la lésion considérée, le moment du traitement et le bénéfice attendu. Le calendrier d'un modèle de ligature permanente ne constitue pas un horaire thérapeutique applicable à une personne prise en charge avec reperfusion. Les perturbations temporelles montrent donc que le système monocytaire participe à la cicatrisation dans ce modèle. La possibilité que la coordination des fonctions compte autant que l'abondance des cellules mérite d'être éprouvée par un suivi des destins cellulaires et des interventions plus spécifiques. Ce prolongement permettrait de distinguer recrutement et maturation, avant toute transposition du calendrier à d'autres lésions ou à la clinique.

8.4.2.5 Lecture clinique intégrative

DATER LES DÉCISIONS

Le calendrier expérimental attire l'attention sur une difficulté du parcours : une information exacte à un moment peut être reprise plus tard comme si la situation était restée identique. La transmission entre équipes devrait donc conserver la date, l'objectif et le contexte d'une décision. Cette étude n'indique pas un horaire de soin humain ; elle fournit une raison de demander si l'on parle encore de la même phase. La continuité clinique exige une mémoire des changements, autant qu'une conservation des comptes rendus.

8.4.3 Aurora et les conditions d'une reconstruction myocardique

8.4.3.1 Le résultat à situer

Aurora, 2014

Après ligature coronaire chez des souris au premier jour postnatal, une déplétion par liposomes de clodronate compromet la reconstruction myocardique, accroît la fibrose et diminue la fonction et la vascularisation mesurées. Le marquage mitotique des cardiomyocytes étudié à sept jours n'est pourtant pas significativement différent. La comparaison avec des souris opérées à quatorze jours révèle des différences de population et de profil transcriptionnel des phagocytes mononucléés. L'étude ne démontre ni l'abolition de tout vaisseau ni une absence générale de régulation du cycle cardiomyocytaire par ces cellules[3].

8.4.3.2 Lecture critique

TISSU ET MARQUAGE MITOTIQUE EN CONTRASTE

Le contraste entre les résultats tissulaires et le marquage mitotique ponctuel délimite ici la question. La perturbation compromet plusieurs dimensions de la reconstruction, alors qu'aucune différence significative n'est mise en évidence sur ce marqueur à sept jours. Il faut donc étudier leur relation sans déclarer pour autant la prolifération inchangée. Un résultat non significatif sur un marqueur et à un instant ne démontre pas une invariance du processus entier. Pour explorer cette question, on pourrait proposer plusieurs temps d'observation et des mesures capables de distinguer progression dans le cycle, division achevée et survie des cellules produites. La comparaison entre deux âges pose une autre difficulté. On ne peut attribuer toute différence de réparation à l'immunité au seul motif que l'immunité diffère aussi. L'âge fait varier simultanément

L'ÂGE FAIT TOUT VARIER

de nombreuses propriétés de l'organisme. Pour dissocier celles des cellules de celles du milieu, on pourrait concevoir des échanges contrôlés de populations ou des perturbations plus ciblées, en vérifiant les effets propres de ces manipulations. La question pertinente devient : quelle part de la différence persiste lorsque l'environnement est rendu comparable ?

8.4.3.3 Lecture immunologique

UNE DÉPLÉTION QUI DÉPASSE LE CŒUR

La déplétion par clodronate ne constitue pas une manipulation réservée aux macrophages du seul cœur. Cette portée systémique doit rester visible lorsque l'on nomme l'effet. Une action dans l'organe et une modification de ses apports cellulaires ou de son environnement peuvent participer au même résultat. Il faudrait les distinguer avant d'attribuer à une sous-population locale un rôle exclusif. Le profil d'expression propose des candidats ; il ne suffit pas à identifier les médiateurs de la reconstruction. Chaque candidat devrait être examiné au niveau de la protéine et de son activité, puis par une perturbation appropriée. Déterminer s'il contribue à l'effet, s'il en constitue une condition indispensable dans ce dispositif, ou si son ajout peut produire une partie de la réponse sont trois questions distinctes.

8.4.3.4 Lecture cardiologique

VERS LE CŒUR ADULTE

Le passage au cœur adulte humain ne consiste pas à rechercher seulement la même signature cellulaire. Il faut définir la reconstruction visée, puis vérifier si les conditions dont dépend le résultat néonatal sont présentes ou peuvent être modifiées. Les données de cet article ne montrent pas que reproduire un profil d'expression suffirait à obtenir cette reconstruction. La perturbation compromet donc la récupération néonatale étudiée, sans expliquer à elle seule pourquoi cette capacité diffère avec l'âge. Une contribution directe ou indirecte à la formation des vaisseaux reste plausible. Pour la départager, il faudrait distinguer l'âge des cellules, leur environnement et les différentes composantes de la réparation. C'est cette dépendance à des conditions précises, plutôt qu'une signature néonatale isolée, qu'il faudrait comprendre avant d'envisager une transposition au cœur adulte.

8.4.3.5 Lecture clinique intégrative

L'ÂGE, CONDITION ET NON VALEUR

L'âge du modèle est une condition du résultat, non un classement de la valeur des personnes selon leur potentiel supposé de réparation. La découverte néonatale ouvre une question biologique précise ; sa communication ne doit annoncer ni impossibilité absolue chez l'adulte ni reconstruction disponible. Pour relier cette recherche au vécu, il faut distinguer retour d'une structure, amélioration d'une fonction et reprise d'une activité importante. Une personne pourrait valoriser l'un de ces gains sans exiger qu'il soit décrit comme une régénération complète.

8.4.4 Vagnozzi et la révision d'une explication

8.4.4.1 Le résultat à situer

Vagnozzi, 2020

Dans le volet thérapeutique murin après ischémie-reperfusion, les injections sont réalisées une semaine après la lésion. Des cellules mononucléées médullaires, des cellules cardiaques sélectionnées pour c-Kit et le zymosan améliorent la fonction mesurée par échographie. Des cellules médullaires rendues non viables produisent également un bénéfice. La cyclosporine fait disparaître le gain associé aux cellules médullaires ou au zymosan ; la déplétion par liposomes de clodronate annule le gain associé aux cellules médullaires. Les auteurs proposent une explication immunitaire et matricielle plutôt qu'un remplacement des cardiomyocytes par les cellules injectées[4].

8.4.4.2 Lecture critique : une expérience doit départager des explications

8.4.4.2.1 Des contrôles qui déplacent l'élément actif

des cellules mortes efficaces

Le contrôle par cellules mortes est particulièrement instructif. Si l'effet exigeait leur survie puis leur transformation en muscle, leur destruction devrait empêcher ce chemin explicatif. Retrouver un bénéfice oblige donc à revoir ce que l'on considère comme l'élément actif de l'intervention. Cela ne signifie pas que cellules vivantes et cellules mortes agissent nécessairement de façon identique ; deux interventions peuvent atteindre un même résultat par des parcours différents. L'expérience réduit le domaine d'une explication exclusive, puis appelle les comparaisons qui départagent les autres. Le zymosan ajoute une intervention non cellulaire au raisonnement. Sa valeur ne réside pas dans un vote supplémentaire en faveur d'une histoire séduisante. Elle tient à la possibilité de provoquer une partie du phénomène sans le support auquel l'explication initiale l'attachait. Pour conclure à une médiation commune, il faut encore relier les perturbations, leurs conséquences locales et la fonction mesurée, et examiner les explications concurrentes.

8.4.4.2.2 Homogénéité n'est pas attribution aléatoire

homogène n'est pas randomisé

Une limite de conception mérite d'être discutée sans détour : les animaux ne sont pas randomisés, les auteurs invoquant leur parenté et leur homogénéité génétique ; plusieurs analyses sont réalisées en aveugle, mais pas l'ensemble des interventions et de l'acquisition échographique. Or homogénéité ne signifie pas interchangeabilité garantie au moment de l'attribution. L'ordre des interventions, la préparation ou des différences non mesurées peuvent encore se répartir inégalement. L'aveugle protège certaines observations d'une influence de l'attente ; il ne remplace pas une attribution aléatoire. Cette réserve ne détruit pas toutes les comparaisons, mais elle interdit d'en traiter la structure comme équivalente à celle d'une expérience randomisée.

8.4.4.3 Lecture immunologique : retirer une condition n'identifie pas toute la chaîne

une restauration plus discriminante

La perte d'un bénéfice après une perturbation immunitaire renforce l'hypothèse que l'environnement immunitaire participe à sa production. Elle ne suffit pas à isoler une population unique ni son action précise. Une intervention

étendue peut modifier plusieurs conditions nécessaires au résultat. La question suivante devient donc : quel élément faut-il restaurer, où et quand, pour retrouver l'effet ? Une restauration ciblée serait plus discriminante qu'une seconde perturbation générale produisant le même échec. La distinction entre marqueur et fonction reste également décisive. Supprimer un récepteur dans l'organisme entier n'équivaut pas à retirer exclusivement les cellules qui l'expriment dans une région du cœur. Le nombre de cellules, leur recrutement et leur activité peuvent alors poser des questions différentes. Il faut résister à la tentation de convertir chaque expérience génétique en une expérience de déplétion parfaitement spécifique.

8.4.4.4 Lecture cardiologique : une fonction améliorée ne nomme pas son mécanisme

une amélioration, pas une régénération

L'étude rapproche les mesures de fonction, la matrice et la mécanique tissulaire. Ce rapprochement permet d'interroger une amélioration sans la traduire immédiatement en « régénération ». Inversement, une recherche de prolifération négative dans les conditions examinées ne constitue pas une démonstration générale d'impossibilité de produire de nouveaux cardiomyocytes. L'enjeu est de déterminer quelle contribution explique le résultat observé, à l'échelle où il est mesuré. L'inférence clinique doit enfin conserver le calendrier et la voie d'administration. Une stimulation locale à un moment expérimental précis ne justifie pas une activation inflammatoire générale chez une personne insuffisante cardiaque. Le gain de connaissance est déjà considérable sans cette extension : un résultat peut survivre à l'abandon de son explication initiale. Ce qui ferait progresser le dossier serait une reproduction mieux protégée contre les biais d'attribution, puis des interventions permettant de séparer les contributions immunitaires et mécaniques proposées.

un résultat qui survit à son explication

8.4.4.5 Lecture clinique intégrative

une correction explicite

Changer l'explication d'un effet ne signifie pas que l'espoir placé dans la recherche était dépourvu de sens. Mais, pour une personne à qui une thérapie cellulaire a été présentée comme un remplacement du muscle, la correction doit être explicite. Ce travail apprend à séparer ce qui a été observé, l'histoire biologique qui l'expliquait et ce qui reste attendu chez l'humain. La qualité de l'accompagnement scientifique tient alors à la continuité de cette explication, plutôt qu'au remplacement silencieux d'une promesse par une autre.

8.4.5 Horckmans et le prix d'une suppression cellulaire

8.4.5.1 Le résultat à situer

Horckmans, 2017

Chez des souris après ligature coronaire permanente, Horckmans et ses collaborateurs observent une détérioration de la fonction cardiaque après déplétion des neutrophiles. Le profil macrophagique change ; l'augmentation de marqueurs dits M2 ne correspond pas à une réparation améliorée. Des expériences de supplémentation et d'immunodéplétion du sécrétome impliquent la lipocaline associée à la gélatinase des neutrophiles (NGAL) dans l'expression de MerTK et l'élimination de cellules apoptotiques. Une exploration après ischémie-reperfusion retrouve une modification de MerTK, sans reproduire

toute la démonstration fonctionnelle du modèle permanent. Le texte paru en ligne en 2016, puis dans le volume de 2017, invite ainsi à examiner les fonctions supprimées en même temps que la population visée[5].

8.4.5.2 Lecture critique

NGAL et la portée du sauvetage

Une déplétion indique ce que devient le système lorsque la population visée est réduite. Elle peut modifier le recrutement, la survie ou la multiplication d'autres cellules. Attribuer chaque conséquence à une action précise demande donc de départager ces médiations. La réintroduction d'un produit sécrété resserre cette enquête. Si une caractéristique se restaure, ce produit peut participer à son maintien. Mais la portée du sauvetage dépend de ce qui a été mesuré : rétablir un récepteur ou une capacité de phagocytose ne revient pas à normaliser l'ensemble du remodelage. Il faudrait suivre les mêmes maillons, jusqu'à la fonction de l'organe, pour soutenir cette conclusion plus étendue. La dose et le lieu d'administration comptent également : une compensation expérimentale ne reproduit pas nécessairement la distribution physiologique du médiateur.

8.4.5.3 Lecture immunologique

une étiquette contre une fonction

L'intérêt conceptuel tient au désaccord entre une étiquette et une fonction. Qualifier un profil d'anti-inflammatoire ou de réparateur ne suffit pas à démontrer ce qu'il accomplit. Une cellule peut exprimer certains marqueurs attendus et échouer dans une tâche indispensable au tissu. La classification devient féconde lorsqu'elle organise des tests fonctionnels ; elle devient trompeuse lorsqu'elle les remplace. Pour préciser le mécanisme, il faudrait identifier la cellule qui libère le signal, celle qui le reçoit et l'action modifiée. Une perturbation restreinte à une lignée départagerait les sources possibles ; une intervention sur la cellule réceptrice testerait le relais. Ces expériences proposées ne sont pas présentées comme déjà réalisées dans cet article.

8.4.5.4 Lecture cardiologique

le calendrier avant la valeur

La conséquence pédagogique est de construire le calendrier de l'intervention avant de lui attribuer une valeur favorable ou défavorable. Limiter une lésion précoce et permettre une cicatrisation résistante sont deux objectifs qui peuvent exiger des conditions différentes. Les comparer impose de préciser le délai, la reperfusion, le territoire atteint et l'horizon d'évaluation. Une même population cellulaire ne possède pas une valeur thérapeutique indépendante de ces conditions. Ces observations ne justifient ni d'augmenter les neutrophiles ni d'administrer NGAL aux patients. Elles aident à demander si une intervention pourrait réduire une action dommageable tout en préservant une fonction utile. L'évaluation devra distinguer modification du mécanisme, amélioration fonctionnelle transitoire et bénéfice durable pour la personne.

8.4.5.5 Lecture clinique intégrative

renforcer ou affaiblir l'immunité

La suppression d'une population peut retirer ensemble une activité dommageable et une contribution utile. Pour la personne, cette tension invite à

dépasser le classement spontané des traitements en renforçants ou affaiblissants de l'immunité. Une explication compréhensible doit préciser la fonction recherchée et celles que l'on veut préserver. Ce travail préclinique ne permet pas de calculer cette balance humaine. Il contribue cependant à formuler un objectif de soin plus intelligible qu'une diminution globale : améliorer une situation sans confondre intensité réduite et fonctionnement retrouvé.

8.4.6 Zacchigna et la transmission d'une activité réparatrice

8.4.6.1 Le résultat à situer

Zacchigna, 2018

Cette étude combine cultures de cardiomyocytes, grossesse murine et infarctus expérimental. Les auteurs examinent la déplétion ou l'administration de lymphocytes T régulateurs, leurs milieux conditionnés et l'expression d'un ensemble de facteurs sécrétés. Ils rapportent des marqueurs de progression du cycle cellulaire et des résultats fonctionnels favorables dans certaines conditions. La présence d'Aurora B au pont intercellulaire est étudiée notamment en culture néonatale ; elle ne constitue pas un dénombrement longitudinal des nouveaux cardiomyocytes adultes après infarctus. Les auteurs reconnaissent que la nécessité des facteurs proposés n'est pas démontrée[6].

8.4.6.2 Lecture critique : conserver l'adresse de chaque preuve

cellule, âge, milieu, intervention

L'originalité méthodologique tient à la circulation d'une hypothèse entre plusieurs dispositifs. Cette circulation renforce sa plausibilité si chaque expérience répond à une objection précise. Elle devient trompeuse si un résultat obtenu dans un dispositif est attribué silencieusement à tous les autres. Il faut donc accompagner chaque preuve de son adresse : quelle cellule, à quel âge, dans quel milieu et après quelle intervention ? Le mot « prolifération » exige ici une attention particulière. Un signal de synthèse d'ADN, un indice de mitose, une séparation cellulaire et une augmentation durable du nombre de cellules ne répondent pas exactement à la même question. Leur convergence importe, mais elle ne permet pas de remplacer le dernier constat par le premier. La lecture critique évite deux excès : ignorer les observations qui vont au-delà de la synthèse d'ADN, ou transporter ces observations vers une situation où elles n'ont pas la même démonstration. Dans les cultures néonatales, le témoin reçoit le milieu habituel des T régulateurs, contenant de l'interleukine 2 (IL-2) : cette comparaison évite d'attribuer sans contrôle au conditionnement un effet du milieu lui-même. Cette discipline concerne aussi les répétitions. Compter davantage de cellules affine la description d'une préparation ; cela ne crée pas autant de préparations indépendantes. La précision de l'observation et la diversité des unités expérimentales contribuent différemment à la robustesse. Une photographie convaincante doit ainsi rester reliée à l'ensemble des prélèvements et à la règle de quantification, plutôt que devenir la preuve autonome du mécanisme.

les degrés de la prolifération

un témoin contenant l'IL-2

8.4.6.3 Lecture immunologique : reproduire un effet n'en identifie pas toute la médiation

AGIR SANS CONTACT

L'expérience avec un milieu conditionné pose une question féconde : une activité transmissible peut-elle agir sans contact direct avec la cellule qui la produit ? Une réponse positive resserre l'enquête, sans déterminer à elle seule quelle substance agit, sur quelle cible initiale, ni avec quelles contributions accessoires. Passer ensuite à des facteurs sélectionnés constitue une autre intervention, dont la composition et les concentrations ne reproduisent pas nécessairement la sécrétion naturelle. Le mélange actif retenu associe six facteurs : Cst7, Tnfsf11, interleukine 33 (IL-33), Fgl2, Matn2 et Igf2. L'expérience cardiaque les fait exprimer par des vecteurs dérivés du virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9), comparés à un vecteur sans protéine codée. Cette pluralité invite à examiner plusieurs fonctions coordonnées, plutôt qu'à chercher nécessairement une unique cytokine réparatrice. La distinction décisive est celle de la suffisance expérimentale et de la nécessité physiologique. Produire un effet avec un ensemble de molécules montre une possibilité dans les conditions testées. Pour établir que ces molécules expliquent l'action naturelle des T régulateurs, il faudrait notamment interrompre leur contribution, préserver autant que possible les autres fonctions et observer ce qui disparaît. Inversement, une perturbation trop large pourrait supprimer plusieurs voies simultanément et rendre l'attribution indécidable. Un mélange plus actif que chacun de ses composants ne démontre pas automatiquement une synergie. Celle-ci demande une référence explicite à l'effet attendu de leur combinaison. Cette précaution conserve toute la valeur exploratoire du mélange : elle distingue une stratégie prometteuse d'une interaction mécanistique déjà quantifiée.

SIX FACTEURS, SUFFISANCE ET NÉCESSITÉ

8.4.6.4 Lecture cardiologique : séparer le bénéfice fonctionnel de son explication

NOMBRE, QUALITÉ, COORDINATION

Un cœur peut mieux fonctionner par plusieurs chemins. Une amélioration fonctionnelle ne suffit donc pas à mesurer la contribution spécifique de nouveaux cardiomyocytes. Pour relier ces deux propositions, il faudrait montrer que la production cellulaire précède le bénéfice, contribue effectivement au bénéfice et aboutit à une intégration utile. Une cellule supplémentaire doit encore participer à un tissu organisé ; le nombre, la qualité et la coordination sont des propriétés différentes. La grossesse, le tissu néonatal et le cœur adulte lésé ne sont pas des versions interchangeables d'un même état. Leur rapprochement peut découvrir une possibilité biologique ; il ne livre pas directement la dose, le calendrier ou la sécurité d'un traitement humain. La question clinique devient alors précise : quelles composantes de cette possibilité demeurent actives dans le cœur auquel on voudrait l'appliquer ? L'apport du texte est de rendre cette enquête expérimentable. Il autorise à chercher une fonction réparatrice des T régulateurs au-delà de leur seule désignation immunologique, tout en obligeant à séparer trois propositions : transmettre une activité, expliquer un bénéfice et reconstruire un organe.

GROSSESSE, NOUVEAU-NÉ, ADULTE LÉSÉ

8.4.6.5 Lecture clinique intégrative

LE MOT « RÉGÉNÉRATION » POUR LE PATIENT

Passer de cultures ou de tissus particuliers à une personne adulte suppose de retrouver le contexte dans lequel la promesse est entendue. Le mot « régénéra-

tion » peut annoncer, dans l'imaginaire du patient, un retour complet à l'état antérieur ; l'étude décrit des observations beaucoup plus situées. L'explication intégrée doit conserver leur intérêt tout en demandant quelle capacité serait retrouvée, avec quelle durée et quelles contraintes. Le parcours de la personne fournit ces questions de valeur ; les marqueurs du cycle cellulaire n'y répondent pas seuls.

8.4.7 Prabhu et Frangogiannis : réparer n'est pas régénérer

8.4.7.1 Le résultat à situer

Prabhu et Frangogiannis, 2016

Cette revue de 2016 examine la réparation après infarctus, depuis l'inflammation jusqu'à la maturation de la cicatrice. Elle distingue remplacement par une matrice cicatricielle et régénération myocardique. Elle rassemble surtout des arguments expérimentaux, avec des observations et essais humains. Les auteurs insistent sur les effets dépendant du moment, du compartiment et du contexte ; ils discutent des échecs de transposition clinique. Leur cinquième figure propose deux explications à l'inflammation tardive : résolution incomplète ou nouvelle activation. Les durées indiquées pour les phases précoces de ce schéma concernent la souris. Le texte ne démontre pas une stratégie de régénération néonatale ni un bénéfice thérapeutique nouveau[7].

8.4.7.2 Lecture critique

une histoire reconstruite

Une synthèse peut donner l'impression d'un film continu alors qu'elle rapproche des observations différentes. La difficulté consiste à reconnaître les raccords : les étapes ont-elles été suivies dans le même système, ou leur succession résulte-t-elle d'une reconstruction ? Cette question n'annule pas la valeur du modèle. Elle distingue une histoire directement observée d'une histoire argumentée, dont chaque transition doit conserver ses appuis propres.

entretien ou reprise

Imaginons deux trajectoires biologiques fictives. Dans l'une, une activité inflammatoire décroît puis réaugmente ; dans l'autre, elle reste durablement élevée. Si l'on ne dispose que d'un dosage tardif identique, ces deux trajectoires demeurent compatibles avec la même observation. Le nom « inflammation persistante » ne les départagerait pas. La bonne question porte sur l'information manquante entre les dates, puis sur les observations capables de différencier entretien et reprise. Le modèle devient fécond lorsqu'il organise cette différence au lieu de la masquer sous une courbe continue. Une seconde difficulté tient au sens du succès. Si une étude cherche à préserver une structure et une autre à restituer les cellules perdues, leurs résultats ne se jugent pas sur une même échelle. Une réparation peut remplir le premier objectif sans atteindre le second. Présenter cette différence comme un échec absolu déprécierait un acquis ; l'effacer transformerait un acquis limité en promesse plus grande que sa démonstration.

8.4.7.3 Lecture immunologique

au-delà de M1 et M2

La revue refuse de réduire les macrophages du tissu en réparation à deux populations figées, M1 et M2. Elle reconnaît aussi que certains mécanismes généraux de résolution restent peu étudiés dans le cœur infarci. Ces deux précisions limitent la lecture de ses schémas : une catégorie résume des propriétés,

et une flèche peut représenter un lien dont l'appui cardiaque reste à préciser[7]. Décrire une cellule comme réparatrice ne permet pas encore de savoir quelle opération elle accomplit, quel résultat en dépend ni à quel moment sa présence devient utile. Une classification doit aider à poser ces questions, sans incorporer leurs réponses dans l'étiquette. Cette exigence éclaire le lien avec la résolution comme travail à accomplir (voir 7.3.5). Diminuer une activité dommageable et rétablir une opération insuffisante sont des objectifs distincts. Ils peuvent être compatibles, mais ils peuvent aussi demander des comparaisons différentes. L'idée de résolution mérite donc mieux qu'une valeur favorable attachée au mot : elle doit préciser ce que le tissu recommence à accomplir et comment ce changement est reconnu.

DIMINUER OU RÉTABLIR

8.4.7.4 Lecture cardiologique

« MOINS » N'EST PAS « MIEUX »

Considérons un résultat fictif : une intervention réduit une quantité de tissu cicatriciel, sans information sur la résistance de la paroi ni sur le fonctionnement ultérieur. Le chiffre peut être exact et laisser ouverte sa signification clinique. « Moins » ne devient pas automatiquement « mieux » lorsque la quantité mesurée participe à plusieurs fonctions. Il faut demander quel objectif justifiait cette mesure et quelles conséquences complémentaires sont nécessaires pour l'interpréter. Cette distinction évite de réunir tous les résultats sous le terme « récupération ». Préserver une géométrie, améliorer une fonction et éviter une hospitalisation ne constituent pas trois façons interchangeables de mesurer le même événement. Un programme de recherche gagne à annoncer leur articulation avant les résultats. Si ces dimensions divergent, cette divergence devient un enseignement du programme, plutôt qu'un détail éliminé de son récit.

8.4.7.5 Lecture clinique intégrative

CE QUI S'AMÉLIORE, CE QUI DEMEURE

Pour la personne, le mot « réparation » peut évoquer un retour à l'état antérieur. Le dialogue doit donc préciser ce qui s'améliore et ce qui demeure transformé, sans décider à sa place de la valeur de cette amélioration. Une mesure favorable n'épuise ni les capacités retrouvées ni les contraintes persistantes. Réciproquement, une activité quotidienne redevenue possible reste un acquis, même si elle n'efface pas toutes les anomalies. La question intégrative est celle d'un objectif partagé : qu'espère-t-on préserver, retrouver ou rendre de nouveau possible ? Les différents interlocuteurs doivent pouvoir rapporter leurs observations à cet objectif, tout en conservant leurs unités et leurs limites. Une distinction entre processus biologiques ne fixe pas, pour chaque personne, ce qui constituerait une récupération suffisante. Cette appréciation demande de relier la capacité retrouvée à l'objectif partagé.

8.5 Exercices corrigés

8.5.1 Exercice sur la déplétion et la restauration

8.5.1.1 Énoncé

Situation entièrement fictive. Les expériences suivantes et leurs valeurs sont inventées pour apprendre à interpréter une perturbation ; elles ne reproduisent aucune des études discutées en 8.4. Dans un modèle de lésion cardiaque néonatale, une équipe étudie une population immunitaire P. À trente jours, elle mesure la fraction de la zone initialement lésée occupée par un tissu contractile organisé : Témoin : 80 %. Déplétion de P : 35 %. Déplétion puis réintroduction de P : 70 %. Chez des animaux adultes soumis à une lésion comparable dans sa définition expérimentale, une autre expérience donne : témoin, 15 % ; apport de P, 18 %. Les effectifs, dispersions et intervalles de confiance ne sont pas fournis. Les chercheurs annoncent : « P est la cellule qui régénère le cœur ; il suffit de la transférer pour restaurer cette capacité. » Questions. Quelle partie de cette annonce dépasse les observations ? Qu'apprend la réintroduction ? Quel résultat supplémentaire aiderait à interpréter l'expérience adulte ?

UNE ANNONCE QUI DÉPASSE LES DONNÉES

8.5.1.2 Correction argumentée

8.5.1.2.1 La contribution de P chez le nouveau-né

UNE CONTRIBUTION NÉONATALE

La diminution après déplétion suggère une contribution de P dans le contexte néonatal, sous réserve de la spécificité et de la validité du dispositif. Elle ne démontre pas que P produit elle-même le tissu contractile. P pourrait soutenir une autre population ou modifier une condition locale nécessaire à sa reconstruction. La réintroduction est un argument de restauration intéressant : elle réduit descriptivement l'écart avec le témoin. Cependant, 70 % et 80 % ne sont ni identiques ni démontrés équivalents. Il faut connaître la précision de ces estimations et vérifier que l'apport rétablit bien P sans modifier simultanément d'autres facteurs majeurs. Cette expérience renforce une interprétation ; elle n'annule pas automatiquement toutes les explications concurrentes.

70 % N'EST PAS 80 %

8.5.1.2.2 L'expérience adulte et la formulation défendable

L'adulte ne présente ici qu'un écart descriptif de trois points de pourcentage. On ne peut en déduire un effet établi, une absence d'effet ou une équivalence. Même un effet nul précisément estimé ne réfuterait pas nécessairement le rôle néonatal : une condition peut être utile lorsque d'autres conditions sont réunies et insuffisante lorsqu'elles manquent. Avant d'expliquer ce contraste par une différence de milieu, il faudrait vérifier que les cellules apportées atteignent la cible, persistent et exercent l'activité attendue. Une absence d'exposition efficace et une résistance du tissu receveur ne sont pas le même échec. Des mesures fonctionnelles distinctes du seul critère tissulaire et un suivi adapté à la durabilité seraient aussi nécessaires. La formulation défendable est donc : ces observations explorent la contribution contextuelle de P. Elles n'établissent ni une capacité régénératrice autonome ni une stratégie clinique de transfert.

ATTEINDRE LA CIBLE, PERSISTER

Synthèse

La réparation n'est pas un simple retour mesurable vers un passé inchangé. Elle engage un choix de propriétés à restaurer, un horizon et une comparaison. Une structure différente peut soutenir une activité utile ; une activité retrouvée peut laisser ouvertes d'autres capacités. Les oppositions entre restauration et compensation ne doivent donc pas devenir des jugements automatiques sur la valeur du résultat. L'exemple fictif A/B/F montre pourquoi la comparaison initiale demande plusieurs prolongements : évolution sans intervention, référence sans lésion lorsque la question l'exige, réponse à une contrainte et devenir de toutes les unités engagées. Il ne s'agit pas de tout mesurer dans chaque étude, mais de reconnaître la question exacte à laquelle chaque résultat répond. Un modèle devient fécond quand ses simplifications sont comprises et quand les limites importantes conduisent à des comparaisons nouvelles. Cette discipline permet d'accueillir un progrès expérimental sans lui attribuer par avance une réussite clinique. La bonne conclusion conserve ensemble ce qui a changé et ce qui reste à éprouver.

Questions ouvertes

Dans quelle situation une organisation différente pourrait-elle constituer une réparation suffisante pour l'objectif poursuivi ? Quelle comparaison distingue une amélioration spontanée d'un effet de l'intervention ? Une égalité de la mesure F suffit-elle à déclarer les capacités restaurées ? Enfin, que devient le jugement de réussite lorsque certaines unités ne permettent plus de mesurer F ?

Références du chapitre 8

1. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 2014;510:92-101. PMID 24899309 ; DOI 10.1038/nature13479

2. Nahrendorf M, Swirski FK, Aikawa E, et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions. J Exp Med. 2007;204:3037-3047. PMID 18025128 ; DOI 10.1084/jem.20070885

3. Aurora AB, Porrello ER, Tan W, et al. Macrophages are required for neonatal heart regeneration. J Clin Invest. 2014;124(3):1382-1392. PMID 24569380 ; DOI 10.1172/JCI72181

4. Vagnozzi RJ, Maillet M, Sargent MA, et al. An acute immune response underlies the benefit of cardiac stem cell therapy. Nature. 2020;577:405-409. PMID 31775156 ; DOI 10.1038/s41586-019-1802-2

5. Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. Eur Heart J. 2017;38(3):187-197. PMID 28158426 ; DOI 10.1093/eurheartj/ehw002

6. Zacchigna S, Martinelli V, Moimas S, et al. Paracrine effect of regulatory T cells promotes cardiomyocyte proliferation during pregnancy and after myocardial infarction. Nat Commun. 2018;9:2432. PMID 29946151 ; DOI 10.1038/s41467-018-04908-z

7. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. Circ Res. 2016;119(1):91-112. PMID 27340270 ; DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577

PARTIE III

Éprouver les hypothèses par les traitements

Une hypothèse immunologique change de statut lorsqu'on modifie, chez des malades, la voie qu'elle désigne. Le traitement devient alors une épreuve : un bénéfice rend l'hypothèse plus crédible, une absence de gain ou un dommage doit lui retirer quelque chose. Cette épreuve ne porte pourtant jamais sur une idée nue. Elle passe par une population choisie, un moment d'intervention, un comparateur, un critère et une durée ; son résultat reste attaché à ces conditions. La même exigence vaut pour l'essai favorable dont on voudrait étendre la conclusion et pour l'essai négatif dont il faut nommer la proposition affaiblie. Elle vaut aussi pour le résultat obtenu dans une autre maladie que l'on voudrait appliquer au cœur, et pour le diagnostic dont on attend qu'il désigne le traitement. Partout, une réponse biologique, un résultat clinique et une décision pour une personne demandent des preuves reliées, mais distinctes.

III Éprouver les hypothèses par les traitements

9 L'inflammation coronaire à l'épreuve des essais 159
9.1 Lire un essai dans ses propres conditions 160
9.1.1 Ce que la comparaison engage 160
9.1.2 Lire ce qui compose le résultat 160
9.1.3 Bénéfice et dommage dans la décision 161
9.2 Confronter des essais qui ne posent pas la même question 161
9.2.1 Un désaccord mérite une enquête 161
9.2.2 Une étape de recherche n'est pas une prescription incomplète 161
9.3 Les textes à l'épreuve 162
9.3.1 CANTOS et les conditions du succès 162
9.3.2 COLCOT et la composition du bénéfice 163
9.3.3 LoDoCo2 et la population qui atteint la randomisation 165
9.3.4 CLEAR SYNERGY et la portée du désaccord 166
9.3.5 Kleveland et le sens d'une réponse biologique après infarctus 168
9.3.6 CIRT et la différence entre une classe de traitements et une hypothèse testée 169
9.3.7 ASSAIL-MI et ce que mesure le myocarde sauvé 171
9.4 Confronter les essais sans fabriquer une hiérarchie des traitements 173
9.4.1 Cinq essais et trois opérations distinctes 173
9.4.2 Le calendrier et les marqueurs n'expliquent pas encore le désaccord 173
9.5 Exercices corrigés 174
9.5.1 Exercice sur deux critères composites 174
Synthèse 175
Questions ouvertes 175

10 Les péricardites et les myocardites comme terrains d'expérimentation clinique 177
10.1 Une population sélectionnée pour une question précise 178
10.1.1 Une question commune, des maladies distinctes 178
10.1.2 Le point de départ appartient à la question 178
10.2 Ce qu'un examen ou un registre permet d'établir 179
10.2.1 Un examen définit une information, parfois une condition d'entrée 179
10.2.2 Du pronostic à la décision 179
10.3 Les textes à l'épreuve 179
10.3.1 AIRTRIP et les deux temps de la comparaison 179
10.3.2 RHAPSODY et le parcours avant la randomisation 181
10.3.3 Ammirati et la population rendue visible par le diagnostic 182

10.3.4 Cooper et la transformation du protocole 184
10.3.5 Lota et la portée d'une qualification génétique 186
10.3.6 Tscholl et la différence entre détection et protection 187
10.4 Exercices corrigés 189
10.4.1 Exercice sur le retrait randomisé 189
Synthèse 190
Questions ouvertes 190
11 Les maladies systémiques et la question de la transposition au cœur 193
11.1 Ce qu'un résultat obtenu ailleurs peut apprendre au cœur 194
11.1.1 Le même patient, plusieurs questions 194
11.1.2 Une ressemblance doit porter sur ce qui fait varier l'effet 194
11.2 Du critère global à une transposition contrôlable 195
11.2.1 Le résultat global peut cacher la question de l'organe 195
11.2.2 Distinguer la justification d'une décision et la preuve de son mécanisme 195
11.3 Les textes à l'épreuve 196
11.3.1 MIRRA et la définition d'une rémission 196
11.3.2 CLUSTER et les limites d'une cible commune 197
11.3.3 TAKT et la définition de la rechute 199
11.3.4 GiACTA et la mesure d'une rémission sous traitement 201
11.3.5 Zamanian et le résultat que l'analyse principale ne confirme pas 202
11.3.6 Broderick et la certitude propre à chaque résultat 204
11.4 Exercices corrigés 206
11.4.1 Exercice sur un bénéfice global et un résultat cardiaque 206
Synthèse 207
Questions ouvertes 207
12 L'insuffisance cardiaque et les enseignements des essais négatifs 209
12.1 Ce qu'un résultat négatif affaiblit réellement 210
12.1.1 Quel énoncé vient d'être mis à l'épreuve ? 210
12.1.2 Quand une explication de l'échec devient-elle instructive ? 210
12.2 Du dommage observé à la prochaine décision de recherche 211
12.2.1 Un dommage peut être plus instructif qu'une absence de gain 211
12.2.2 Mettre aussi les mots à l'épreuve 211
12.3 Les textes à l'épreuve 212
12.3.1 D-HART pilote et les conditions d'une comparaison croisée 212
12.3.2 D-HART2 et la distance entre réponse biologique et bénéfice fonctionnel 214
12.3.3 REDHART et la comparaison des durées de traitement 216
12.3.4 TRED-HF et la différence entre récupération et guérison 218
12.3.5 Wohlford et la première exposition chez des patients 220
12.3.6 Kim et le passage du métabolisme à la réponse immunitaire 221
12.4 Exercices corrigés 223
12.4.1 Exercice sur la réécriture d'un résultat dissocié 223
12.4.2 Exercice sur la comparaison des durées 224

Synthèse 224

Questions ouvertes 225

13 Les cardiopathies infiltratives et la spécificité des traitements 227

13.1 Ce qui valide une distinction diagnostique 228

13.1.1 Une ressemblance organise la recherche sans fixer sa conclusion 228

13.1.2 Une classification ne se valide pas en répétant sa définition 228

13.2 Spécificité thérapeutique et épreuve du classement 229

13.2.1 Identifier une maladie et reconnaître une activité 229

13.2.2 Quand le traitement éprouve le classement 229

13.3 Les textes à l'épreuve 230

13.3.1 Gillmore et les conditions d'un diagnostic sans biopsie 230

13.3.2 ATTR-ACT et la définition du bénéfice thérapeutique 231

13.3.3 Blankstein et la distinction entre pronostic et utilité 234

13.3.4 Nordenswan et la comparaison des diagnostics 235

13.3.5 Coulden et le suivi des images 237

13.4 Exercices corrigés 239

13.4.1 Exercice sur le risque et la stratégie de test 239

Synthèse 239

Questions ouvertes 240

9

L'inflammation coronaire à l'épreuve des essais

Sommaire du chapitre

9.1 Lire un essai dans ses propres conditions 160
9.2 Confronter des essais qui ne posent pas la même question 161
9.3 Les textes à l'épreuve 162
9.4 Confronter les essais sans fabriquer une hiérarchie des traitements 173
9.5 Exercices corrigés 174
Synthèse 175
Questions ouvertes 175

L'idée qu'une inflammation participe aux accidents coronaires a conduit à des essais chez des malades : on modifie une voie, puis l'on compte les événements. Les réponses ne s'accordent pas. Une intervention ciblée réduit un critère composite, avec davantage d'infections mortelles. La colchicine paraît efficace dans deux essais et reste sans bénéfice démontré dans un troisième. Le méthotrexate à faible dose n'apporte pas de bénéfice démontré. Devant ce désaccord, deux raccourcis tentent : tenir l'hypothèse pour confirmée par les succès ou pour réfutée par les échecs, puis classer les traitements selon leur force supposée. Chaque résultat appartient pourtant à une population, à un moment d'instauration, à un critère et à une durée. Avant d'expliquer une divergence, il faut savoir ce que chaque essai a réellement comparé.

9.1 Lire un essai dans ses propres conditions

9.1.1 Ce que la comparaison engage

DES STRATÉGIES, PAS UN VERDICT

Les essais coronariens (voir 9.3) ne soumettent pas directement « l'inflammation » à un verdict. Ils comparent des stratégies : une intervention, des personnes définies, des soins associés, une durée et des résultats. L'hypothèse biologique explique pourquoi cette comparaison mérite d'être entreprise. Le résultat doit ensuite conserver les conditions dans lesquelles il a été obtenu. Une objection est légitime : si chaque conclusion reste attachée à son dispositif, comment apprendre au-delà des participants étudiés ? Généraliser consiste précisément à décider quelles propriétés du dispositif comptent pour l'effet et lesquelles peuvent varier. La conclusion ne doit pas rester prisonnière de l'essai ; son extension doit devenir un raisonnement explicite. La formule « même maladie, même traitement » ne suffit pas à le remplacer. Prenons deux essais entièrement fictifs. A introduit le médicament X après un événement récent. B l'introduit dans une situation stable, après une phase préalable excluant certaines personnes. Le nom commun du médicament n'efface ni le calendrier ni la sélection. B peut répondre avec précision à une décision particulière sans répondre à celle de A. Le qualifier globalement de moins représentatif apprend moins que nommer la population et la stratégie auxquelles son résultat s'applique.

DEUX ESSAIS FICTIFS, A ET B

9.1.2 Lire ce qui compose le résultat

DÉFINITIONS ET RÈGLES DE COMPTAGE

Supposons que A et B réunissent plusieurs événements dans leur critère principal. Avant de comparer leurs estimations, il faut confronter les définitions et les règles de comptage. Une même appellation peut masquer des événements ou des procédures différents. Une analyse du premier événement et une analyse des événements répétés ne portent pas exactement sur la même issue. Imaginons qu'un résultat global favorable soit principalement porté par une composante moins grave, tandis qu'une composante majeure reste peu précisément estimée. La conclusion sur le critère principal peut demeurer justifiée ; elle n'établit pas la réduction de chaque composante. Il faut pouvoir voir ce qui constitue le résultat, sans reconstruire un total artificiel en additionnant des événements susceptibles de concerner les mêmes personnes. Exiger, à l'inverse, une significativité séparée pour chaque composante ferait perdre le sens de l'analyse principale. Les données n'offrent pas nécessairement cette précision. La lecture conserve donc deux niveaux : le résultat global prévu par l'essai et les informations qui permettent d'en apprécier la signification clinique. La

seconde lecture précise la première ; elle ne doit ni la remplacer arbitrairement ni être dissimulée derrière elle.

9.1.3 Bénéfice et dommage dans la décision

DES CONSÉQUENCES SANS MONNAIE COMMUNE

Si X évite certains événements mais augmente un autre type de complication, soustraire les nombres ne suffit pas à décider. Les conséquences peuvent toucher les mêmes personnes, différer par leur gravité ou survenir à des moments distincts. Elles ne deviennent pas une monnaie commune du seul fait qu'on peut les compter. On pourrait reprocher à cette évaluation d'introduire des préférences dans une connaissance qui devrait être objective. Mais distinguer les faits et les valeurs ne signifie pas supprimer les secondes. Il faut rendre visibles les estimations disponibles, leur incertitude et l'importance accordée à chaque conséquence. Deux personnes peuvent s'accorder sur les effets estimés sans juger leur équilibre de la même manière. Cette discussion ne justifie pas un bilan improvisé. Elle demande des conséquences définies, des horizons comparables et une présentation qui ne relègue pas les dommages à une note accessoire. Le jugement clinique s'appuie sur les résultats ; il ne se réduit pas au signe du contraste principal.

FAITS, VALEURS ET PONDÉRATION

9.2 Confronter des essais qui ne posent pas la même question

9.2.1 Un désaccord mérite une enquête

DIFFÉRENCE DE SIGNIFICATIVITÉ

Supposons que A soit jugé favorable et B moins convaincant. Il faut d'abord préciser ce qui diffère : estimations, incertitudes, critères ou seuils de conclusion. Une différence de significativité ne démontre pas une différence d'effets. Expliquer un désaccord apparent avant de l'avoir défini peut fabriquer un problème que les données ne posent pas. Si une divergence pertinente persiste, le calendrier ou la sélection peuvent fournir des hypothèses. Ils n'en deviennent pas automatiquement les causes. A et B peuvent différer sur plusieurs points à la fois ; choisir après coup celui qui compose l'histoire la plus satisfaisante ne l'isole pas causalement. Faut-il alors renoncer à interpréter avant un nouvel essai ? Non : on peut proposer une explication et exposer ce qui la rend plausible. Il faut aussi dire quelle comparaison permettrait de la distinguer de ses concurrentes. Une hypothèse issue d'un désaccord est féconde lorsqu'elle prépare une nouvelle épreuve ; elle protège seulement le récit si aucun résultat ne peut la fragiliser.

UNE EXPLICATION QUI PRÉPARE L'ÉPREUVE

9.2.2 Une étape de recherche n'est pas une prescription incomplète

L'ESSAI FICTIF C ET LE SIGNAL M

Certains essais examinent d'abord une réponse biologique ou une propriété de lésion. Leur intérêt n'exige pas qu'ils répondent immédiatement à toute la question thérapeutique. Dans un troisième essai fictif, C, le médicament Z modifie le signal M. Selon le dispositif, ce résultat peut éclairer une dose, une exposition ou l'engagement d'une cible. Il faut nommer la décision de recherche ainsi mieux informée. « Prometteur » signifie alors prometteur pour une étape déterminée. Une modification de M n'apporte pas par elle-même la relation avec les événements cliniques que l'on voudrait prévenir. Elle peut réduire une incertitude tout en laissant entière celle du bénéfice. Reconnaître cet apport limité évite aussi de dévaloriser un essai parce qu'il n'avait pas la mission qu'on lui attribue après coup. Une confrontation utile commence donc par les questions propres à chaque essai. Elle conserve les différences de stratégie, puis examine

la décision éclairée par chaque résultat et la comparaison qui manque encore. Un classement indirect des traitements ferait disparaître ces différences avant de les avoir comprises.

9.3 Les textes à l'épreuve

9.3.1 CANTOS et les conditions du succès

9.3.1.1 Le résultat à situer

CANTOS, canakinumab et CRP élevée

CANTOS randomise 10 061 patients ayant un antécédent d'infarctus et une protéine C réactive (CRP) ultrasensible ≥ 2 mg/L. Trois doses de canakinumab sont comparées au placebo. Le critère principal réunit l'infarctus non fatal, l'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal et le décès cardiovasculaire. Pour 150 mg tous les trois mois, il donne un hazard ratio (HR) de 0,85, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de 0,74 à 0,98, sur un suivi médian de 3,7 ans. Seule cette dose franchit le seuil ajusté de multiplicité. Les taux sont 3,86 contre 4,50 événements pour 100 personnes-années. Aucun bénéfice de mortalité totale n'est démontré. Les infections ou sepsis mortels sont plus fréquents pour l'ensemble des doses : 0,31 contre 0,18 pour 100 personnes-années. Le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) ne diminue pas sous canakinumab[1].

9.3.1.2 Lecture critique

lire le plan des tests

Le résultat principal doit rester attaché à la comparaison prévue. Pour comprendre pourquoi deux estimations proches peuvent recevoir des qualifications différentes, il faut lire le plan des tests, pas seulement leurs valeurs de p. Les doses de 150 et 300 mg ont ici des estimations voisines, mais des seuils formels distincts. Le succès statistique de l'une et l'absence de succès formel de l'autre ne démontrent pas que la première est biologiquement supérieure. Cette supériorité demanderait une comparaison répondant directement à cette question. Le taux d'événements appelle une autre précaution. La différence arithmétique est de 0,64 événement pour 100 personnes-années. Son unité rapporte les événements au temps de suivi cumulé ; elle n'est pas une diminution de 0,64 point du risque individuel à trois ans. Pour obtenir un nombre de personnes à traiter à une échéance donnée, il faudrait utiliser des probabilités cumulées à cette échéance et leurs incertitudes. La précision du vocabulaire empêche un résultat valide de devenir une promesse numériquement fausse.

un taux n'est pas un risque individuel

9.3.1.3 Lecture immunologique

un LDL qui ne baisse pas

L'absence de baisse du LDL permet de résister à une explication qui attribuerait simplement le résultat à une diminution de ce paramètre. Elle ne signifie pas que les processus lipidiques et immunitaires deviennent indépendants dans la maladie. Une mesure qui ne change pas ne fait pas disparaître le milieu biologique dans lequel l'intervention agit. Le signal infectieux appartient au même raisonnement. Une fonction peut participer à une pathologie tout en contribuant à la défense de l'organisme. L'intérêt d'une cible ne se juge donc pas uniquement à la direction d'un effet sur la maladie étudiée. Il faut rechercher

une fonction qui défend aussi

quelles autres fonctions sont modifiées et chez quels patients elles peuvent devenir déterminantes.

9.3.1.4 Lecture cardiologique

la CRP, condition d'entrée

Le résultat sur le composite ne doit pas être réécrit comme une baisse démontrée de la mortalité totale. Le bénéfice cardiovasculaire observé et le dommage infectieux appellent une présentation parallèle. La CRP élevée définit ici une condition d'entrée. Elle ne démontre pas que ce seuil distingue à lui seul les personnes qui bénéficient du traitement de celles qui n'en bénéficient pas. Cette propriété prédictive demanderait une évaluation spécifique, distincte du résultat obtenu dans la population sélectionnée. Le bénéfice porte donc sur le composite, dans la population et la comparaison définies. Il ne démontre ni l'efficacité de toutes les stratégies anti-inflammatoires ni la supériorité de 150 mg sur les autres doses. Préciser les usages demanderait des comparaisons directes et une meilleure caractérisation du bénéfice absolu, de ses variations et des dommages.

9.3.1.5 Lecture clinique intégrative

une balance vécue après l'infarctus

CANTOS invite à discuter ce que la personne souhaite préserver après un infarctus, sans limiter cette conversation au risque coronaire. Le résultat cardiovasculaire et le signal infectieux appartiennent à une même balance vécue. L'enjeu intégratif est de rendre ces dimensions compréhensibles ensemble, avec leur incertitude, plutôt que de laisser chaque spécialité commenter son seul événement. L'essai n'établit pas comment les priorités individuelles doivent être pondérées ; il fournit les termes d'une discussion, non sa réponse personnelle.

9.3.2 COLCOT et la composition du bénéfice

9.3.2.1 Le résultat à situer

COLCOT, colchicine après infarctus

COLCOT randomise en double aveugle 4 745 patients dans les trente jours suivant un infarctus : colchicine 0,5 mg/j ou placebo. Le critère principal associe décès cardiovasculaire, arrêt cardiaque réanimé, infarctus, AVC et hospitalisation urgente pour angor conduisant à une revascularisation. Au suivi médian de 22,6 mois, il concerne 5,5 % contre 7,1 % des participants : HR 0,77 (IC à 95 % : 0,61 à 0,96). Le test principal tient compte d'une analyse intermédiaire ; les intervalles des analyses secondaires ne sont pas corrigés pour multiplicité. La CRP est étudiée avant/après chez seulement 207 participants sélectionnés, sans différence significative de variation entre groupes. Les pneumonies graves sont rapportées chez 0,9 % contre 0,4 % des patients exposés[2].

9.3.2.2 Lecture critique

nommer l'ensemble du composite

Un critère composite pose une question précise : la stratégie modifie-t-elle la survenue du premier événement appartenant à un ensemble défini ? Il ne promet pas une réponse séparée de même solidité pour chaque événement. La première discipline de lecture consiste donc à conserver le nom de cet ensemble

dans la conclusion. Écrire seulement « prévient les infarctus » ou « réduit la mortalité » déplacerait la question après avoir vu la réponse. La critique inverse serait également excessive : l'hétérogénéité clinique des composantes ne rend pas automatiquement le critère invalide. Une hospitalisation évitée peut compter pour le malade. Il faut toutefois demander quelle importance on lui attribue, quelle marge d'appréciation intervient dans sa reconnaissance, et si le résultat d'ensemble masque des directions différentes. On peut juger le critère pertinent tout en refusant de traiter ses composantes comme interchangeables. La multiplicité appelle la même précision. Corriger le seuil du test principal parce que les données ont été examinées en cours d'essai ne résout pas, à lui seul, la multiplication des conclusions secondaires. Ce sont deux familles de décisions. Une composante dont l'intervalle paraît particulièrement favorable peut orienter une nouvelle hypothèse ; elle ne devient pas, de ce seul fait, l'explication assurée du succès global. Il faut distinguer la conclusion prévue sur le composite des hypothèses proposées à partir de ses composantes.

DEUX FAMILLES DE DÉCISIONS

9.3.2.3 Lecture immunologique

UN BÉNÉFICE SANS RÉCIT FERMÉ

L'intérêt intellectuel du dossier tient à la possibilité de soutenir une inférence thérapeutique sans disposer d'un récit mécanistique entièrement fermé. Une intervention peut améliorer un devenir alors que le marqueur choisi ne permet pas d'identifier le chemin de cet effet. Réciproquement, un marqueur peut manquer une modification biologiquement pertinente parce que son lieu, sa temporalité ou sa précision ne correspondent pas au mécanisme étudié. Ces possibilités sont des questions à examiner, non des explications démontrées de COLCOT. Il faut résister à deux raccourcis symétriques : déclarer inutile l'immunologie si la CRP ne départage pas les groupes, ou invoquer une inflammation « locale » invisible pour protéger toute hypothèse de la contradiction. Une explication gagne en force lorsqu'elle propose une mesure qui pourrait lui donner tort : dans quel compartiment, à quel moment et avec quel contraste attend-on la modification ? Le bénéfice observé ne désigne pas spontanément un médiateur unique.

9.3.2.4 Lecture cardiologique

Le signal infectieux appelle une discussion parallèle au bénéfice : son importance ne dépend pas exclusivement du franchissement d'un seuil statistique. Il faut considérer sa précision, sa gravité et sa reproductibilité. Le résultat favorable sur le composite conserve ainsi sa valeur sans démontrer chaque bénéfice séparé ni désigner une médiation unique. Sa portée se précise par la confrontation à d'autres essais et par une estimation plus sûre des dommages. Cette différence entre un résultat global et ses composantes commande aussi la manière de l'expliquer au patient.

9.3.2.5 Lecture clinique intégrative

INTERVENTION URGENTE ET VIE PROLONGÉE

Pour une personne récemment hospitalisée, éviter une nouvelle intervention urgente et prolonger la vie ne représentent pas la même promesse. COLCOT demande donc de traduire le composite en expériences compréhensibles : événement aigu, retour à l'hôpital, nouvelle procédure. La tolérance et la possibilité de poursuivre les soins trouvent leur place dans cette traduction. Une

lecture intégrative interroge ce que le résultat change au parcours complet, sans attribuer à chacune de ses étapes un bénéfice que l'essai n'a pas séparément établi.

9.3.3 LoDoCo2 et la population qui atteint la randomisation

9.3.3.1 Le résultat à situer

LoDoCo2, un mois ouvert avant le tirage

LoDoCo2 recrute des coronariens cliniquement stables depuis au moins six mois. Après un mois ouvert sous colchicine, 5 522 des 6 528 entrants sont randomisés : colchicine 0,5 mg/j ou placebo. Parmi les 1 006 non-randomisés, 611 rapportent une intolérance. Le composite principal (décès cardiovasculaire, infarctus spontané non procédural, AVC ischémique ou revascularisation motivée par une ischémie) concerne 6,8 % contre 9,6 % des participants ; HR 0,69 (IC à 95 % : 0,57 à 0,83), suivi médian 28,6 mois. La mortalité non cardiovasculaire donne un HR de 1,51 (IC à 95 % : 0,99 à 2,31). Les critères et leur hiérarchie ont été modifiés avant la levée de l'aveugle, pour la dernière fois en janvier 2020. Les marqueurs inflammatoires n'étaient pas mesurés systématiquement[3].

9.3.3.2 Lecture critique

où se place la randomisation

Il faut placer la randomisation au bon endroit. Elle compare des stratégies chez les personnes qui ont franchi la phase préalable ; elle ne compare pas deux politiques d'initiation chez tous les entrants. Le fait de sélectionner avant l'assignation ne détruit pas, par principe, la validité de la comparaison qui suit. Il en restreint la portée. La question devient : quel effet observe-t-on chez des personnes capables et désireuses de poursuivre après cette exposition initiale ? Cette sélection ne se corrige pas en remplaçant simplement le dénominateur des randomisés par celui des entrants. Il manquerait alors, pour les non-randomisés, le devenir sous les stratégies comparées et une attribution permettant d'interpréter leur différence. Une question plus large exige un dispositif plus large. En particulier, présenter la tolérance après randomisation comme la tolérance de toute nouvelle initiation effacerait précisément les personnes dont l'expérience préalable a empêché l'entrée dans la comparaison. Il faut également distinguer ce que signifie « prévu ». Un critère inscrit avant le premier recrutement, un amendement pendant l'essai et une décision prise après connaissance des groupes ne possèdent pas la même histoire. Un amendement antérieur à la levée de l'aveugle n'est pas, à lui seul, une preuve de manipulation ; il mérite néanmoins une traçabilité explicite. Pour juger, il faut connaître sa date, sa justification et les informations alors disponibles. La transparence permet de discuter le choix sans réduire le dossier à une suspicion ou à un blanc-seing.

l'histoire d'un amendement

9.3.3.3 Lecture immunologique

pronostic, effet, sélection

L'absence de mesures systématiques interdit de transformer ce dossier en démonstration d'une stratégie guidée par un profil inflammatoire. Trois questions restent distinctes : une intervention peut-elle modifier le devenir ; un marqueur décrit-il le pronostic ; ce marqueur permet-il de choisir qui bénéficiera davantage de l'intervention ? Une réponse favorable à la première ne contient pas les deux autres. Pour progresser, on pourrait formuler une hypo-

thèse précise sur un marqueur, définir avant l'analyse comment il modifie l'effet attendu et comparer des stratégies de sélection. Il faudrait alors éviter de confondre un risque de départ plus élevé, qui peut augmenter le bénéfice absolu à effet relatif comparable, avec une sensibilité pharmacologique particulière. Cette distinction change la signification du patient « inflammatoire » : est-ce un patient plus exposé aux événements, un patient dont le traitement agit davantage, ou les deux ?

9.3.3.4 Lecture cardiologique

UN INTERVALLE NE CERTIFIE PAS L'INNOCUITÉ

Un intervalle qui comprend la valeur nulle de l'effet ne certifie pas l'innocuité. Le signal de mortalité non cardiovasculaire demande une investigation proportionnée à sa gravité et à son incertitude. Il serait aussi excessif d'affirmer une toxicité mortelle établie que d'écrire qu'aucun problème ne subsiste puisque le seuil conventionnel n'est pas franchi. Le rapprochement avec COLCOT doit donc conserver deux dimensions : la définition des événements et la construction de la population. Une molécule et une dose communes permettent une confrontation ; elles ne rendent pas automatiquement identiques les questions. La convergence de résultats cliniques peut renforcer un programme de recherche tout en laissant ouverte la décision d'initier, de poursuivre ou de sélectionner autrement. Le bénéfice sur le composite concerne ainsi les personnes ayant franchi la phase préalable. Mieux caractériser les bénéficiaires pourrait rendre la stratégie plus pertinente, mais cet essai ne valide ni une sélection par la CRP ni une tolérance identique chez tous les nouveaux utilisateurs. Une comparaison dès l'initiation permettrait d'examiner conjointement le bénéfice, la sélection et la sécurité au cours de ce parcours plus large.

9.3.3.5 Lecture clinique intégrative

INITIER OU POURSUIVRE

La question posée au début d'un traitement diffère de celle posée après une phase de tolérance. LoDoCo2 rend cette différence visible : l'expérience des personnes qui ne rejoignent pas la randomisation appartient aussi au parcours d'initiation. Dans une perspective de médecine générale, expliquer le bénéfice exige donc de situer l'étape à laquelle il a été estimé. Les difficultés à poursuivre ne sont pas des échecs personnels ; leur reconnaissance permet de discuter la stratégie sans promettre à tout nouvel utilisateur l'expérience des participants finalement randomisés.

9.3.4 CLEAR SYNERGY et la portée du désaccord

9.3.4.1 Le résultat à situer

CLEAR SYNERGY, PLAN FACTORIEL

Dans cet essai factoriel randomisé, 7 062 patients après infarctus sont assignés à la colchicine ou au placebo, parallèlement à une comparaison spironolactone/placebo. Le critère composite réunit le décès cardiovasculaire, le nouvel infarctus, l'AVC et la revascularisation coronaire non programmée motivée par une ischémie. Après un suivi médian de trois ans, il survient chez 322/3 528 contre 327/3 534 patients : HR 0,99 (IC à 95 % : 0,85 à 1,16 ; p = 0,93). La CRP mesurée dans un sous-ensemble est plus basse à trois mois : différence ajustée −1,28 mg/L (IC à 95 % : −1,81 à −0,75). La diarrhée est plus fréquente : 10,2 %

contre 6,6 %. Les arrêts de traitement concernent environ un quart des participants dans chaque groupe[4].

9.3.4.2 Lecture critique

9.3.4.2.1 L'intervalle ne démontre pas une équivalence

DES BÉNÉFICES MOINS COMPATIBLES

Le résultat ne démontre pas une équivalence. Il rend cependant moins compatibles avec les données certains bénéfices importants que l'on aurait pu attendre. Sur l'échelle du HR, les bornes correspondent approximativement à un taux instantané relatif 15 % plus faible ou 16 % plus élevé. Elles ne sont pas des différences de risque cumulé à trois ans. Cette traduction décrit des valeurs compatibles avec l'estimation et son modèle ; elle ne leur attribue pas à chacune une probabilité identique et ne désigne pas un effet caché.

9.3.4.2.2 Interruptions, protocole et plan factoriel

LES INTERRUPTIONS DANS LA STRATÉGIE

L'analyse selon l'assignation répond à la question de la stratégie proposée dans les conditions de l'essai. Les interruptions en font partie. Les éliminer du raisonnement parce qu'elles déçoivent l'hypothèse changerait la question. Une analyse limitée à la période sous traitement peut éclairer la robustesse, mais la décision d'arrêter n'est pas nécessairement indépendante du pronostic. Elle ne bénéficie donc pas automatiquement de toutes les garanties de la randomisation initiale. Le protocole a aussi évolué : la colchicine, initialement donnée deux fois par jour pendant trois mois chez les participants d'au moins 70 kg, passe à une prise quotidienne de 0,5 mg pour tous à partir de septembre 2020. Cette évolution doit figurer dans toute comparaison des stratégies ; elle n'établit pas, à elle seule, la cause du résultat. Le plan factoriel demande également une lecture explicite. Il faut connaître la comparaison évaluée en parallèle et examiner si les effets pourraient dépendre de leur combinaison. Une interaction non détectée ne certifie pas son inexistence. Réciproquement, le simple fait qu'une autre intervention soit étudiée n'autorise pas à lui attribuer un résultat décevant : une explication doit se confronter aux estimations et à leur précision.

UNE INTERACTION NON DÉTECTÉE

9.3.4.3 Lecture immunologique

MÉDIATEUR OU SIMPLE CHANGEMENT

Dans le sous-ensemble mesuré, la baisse de CRP témoigne d'une modification biologique. Elle ne permet pas pour autant de conclure que toutes les fonctions immunitaires pertinentes ont été modifiées, au bon endroit et pendant la période décisive. La question devient plus précise : quels changements mesurés accompagnent l'intervention, et lesquels constituent réellement des médiateurs du résultat clinique recherché ? La mesure dans un sous-ensemble mérite une attention propre. Son interprétation exige de connaître les raisons pour lesquelles certains participants ont été mesurés et d'autres non. Une comparaison randomisée dans l'ensemble de l'essai ne garantit pas spontanément que tous les sous-ensembles définis après l'entrée sont interchangeables. Cette réserve ne détruit pas l'observation ; elle en borne l'usage mécanistique.

9.3.4.4 Lecture cardiologique

AIGU ET CHRONIQUE, UN CONTRASTE À TESTER

Le recrutement après infarctus et l'initiation précoce définissent la stratégie étudiée ; ils ne réduisent pas l'observation aux premières heures de l'événe-

ment. Il serait donc excessif de résumer l'ensemble du désaccord avec les essais antérieurs par une opposition déjà démontrée entre « aigu » et « chronique ». Pour établir un effet du moment d'instauration, il faudrait une comparaison conçue pour ce contraste. Le signal digestif doit rester visible à côté du résultat cardiovasculaire. La tolérance influe sur l'acceptabilité d'une stratégie et sur son application durable ; elle n'est pas un détail que l'on soustrait au commentaire d'efficacité. L'absence de bénéfice démontré sur le composite restreint la promesse de cette stratégie ; elle n'établit ni une équivalence ni l'absence de toute participation inflammatoire. Le désaccord avec d'autres essais reste à expliquer. Une comparaison précise des effets doit précéder les expériences consacrées aux différences de stratégie susceptibles de les modifier.

9.3.4.5 Lecture clinique intégrative

les raisons d'interrompre

Dans CLEAR SYNERGY, les interruptions invitent à distinguer le résultat de la stratégie proposée et les raisons de sa poursuite difficile. Ces raisons ne se déduisent pas du seul nombre d'arrêts : tolérance, contraintes pratiques et choix personnel demandent à être documentés. La lecture intégrative cherche à les entendre sans attribuer par avance chaque interruption à un défaut d'observance ou à une charge excessive. Cette enquête éclaire la possibilité de poursuivre les soins ; elle ne rétablit pas après coup un bénéfice cardiovasculaire non démontré par la comparaison principale.

9.3.5 Kleveland et le sens d'une réponse biologique après infarctus

9.3.5.1 Le résultat à situer

Kleveland, une fenêtre biologique

Dans l'essai de Kleveland et collaborateurs[5], 117 patients présentant un infarctus sans sus-décalage du segment ST sont analysés : 58 sous tocilizumab et 59 sous placebo. Une dose intraveineuse de 280 mg est administrée avant la coronarographie, à une médiane de deux jours après le début des symptômes. Le critère principal est l'aire sous la courbe de CRP ultrasensible pendant l'hospitalisation ; la troponine T constitue le principal critère secondaire. Les deux mesures sont réduites sous traitement. La question posée porte donc d'abord sur une réponse biologique dans une fenêtre précise.

9.3.5.2 Lecture critique

un effectif calculé sur la CRP

Le calcul d'effectif repose sur la CRP. Il faut lire les événements cliniques dans ce cadre : l'essai n'est pas dimensionné pour démontrer leur réduction. Une mesure répétée reste le critère biologique annoncé ; même une association pronostique établie ailleurs ne la rendrait pas interchangeable avec un événement clinique. Elle indique ici ce que la comparaison a directement observé. Le passage de 121 patients recrutés à 117 analysés laisse une question sur le parcours des participants. Le rapport principal ne suffit pas à reconstituer les exclusions, détaillées dans le supplément. Qualifier cette analyse d'intention de traiter exhaustive exige donc cette vérification complémentaire. L'écart d'effectif ne démontre pas, à lui seul, que les exclusions expliquent le résultat.

de 121 recrutés à 117 analysés

9.3.5.3 Lecture immunologique

quantité mesurée, activité de la voie

L'interleukine 6 (IL-6) circulante augmente sous blocage de son récepteur, tandis que la CRP diminue. Les auteurs proposent une réduction de la clairance de l'IL-6 liée au récepteur pour expliquer cette apparente discordance. Cette interprétation doit conserver son statut de proposition. Cet exemple invite à distinguer la quantité mesurée d'un médiateur et l'activité de sa voie. Sous intervention, leur relation peut changer. Avant de qualifier une concentration élevée d'échec pharmacologique, il faut demander ce que le médicament modifie : la production, l'élimination, la liaison ou la transmission du signal. Le sens du dosage dépend du système perturbé. Une même valeur biologique ne reçoit donc pas automatiquement la même interprétation avant et après traitement.

9.3.5.4 Lecture cardiologique

reconstruire la séquence

Le calendrier est décisif pour formuler la prochaine question. Une administration après le début de l'infarctus et avant la coronarographie n'évalue pas indistinctement tous les moments de la lésion. Il faut reconstruire la séquence avant de parler de prévention, de limitation ou de réparation du dommage. Le signal obtenu oriente ainsi vers des comparaisons portant sur le moment d'intervention et sur des résultats cardiaques directement pertinents.

9.3.5.5 Lecture clinique intégrative

baisse biologique, récupération espérée

Une baisse biologique obtenue à l'hôpital peut facilement devenir, dans la transmission au patient ou au médecin traitant, l'annonce d'une meilleure récupération. Kleveland montre pourquoi ces phrases doivent rester distinctes. Le parcours se poursuit après la mesure, avec des attentes portant sur les activités et les événements futurs. Une lecture intégrative préserve cet horizon sans le prétendre déjà documenté : elle explique ce qui a changé pendant l'étude et ce qui reste inconnu pour la suite de la vie.

9.3.6 CIRT et la différence entre une classe de traitements et une hypothèse testée

9.3.6.1 Le résultat à situer

CIRT, méthotrexate à faible dose

CIRT compare le méthotrexate à faible dose au placebo chez 4 786 patients coronariens stables ayant un diabète ou un syndrome métabolique, après une phase préalable sous traitement. L'essai est arrêté pour futilité. Après un suivi médian de 2,3 ans, le critère principal élargi (infarctus non fatal, AVC non fatal, décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour angor instable conduisant à une revascularisation urgente) survient chez 201 contre 207 participants. Le HR est de 0,96 (IC à 95 % : 0,79 à 1,16). Le critère initial donne une estimation proche de l'unité. Les concentrations d'interleukine 1β (IL-1β), d'IL-6 et de CRP ne diminuent pas davantage sous méthotrexate[6].

9.3.6.2 Lecture critique

un critère élargi en cours d'essai

Une modification du critère principal impose de reconstruire le calendrier. Selon l'article, l'élargissement a été décidé sans accès aux résultats par les personnes qui l'ont choisi ; le comité de surveillance a ensuite recommandé l'arrêt. L'article présente les deux critères. Cette transparence permet de constater que l'interprétation générale ne dépend pas ici d'un seul composite. L'historique des critères reste une pièce distincte de la lecture des résultats. L'arrêt pour futilité est une décision de surveillance fondée sur les perspectives de l'essai ; il ne démontre pas que tout effet possible est exactement nul. L'intervalle reste nécessaire pour apprécier les effets compatibles avec les données et les hypothèses de l'analyse. Une conclusion rigoureuse porte sur l'absence de bénéfice démontré pour cette stratégie, avec cette précision ; elle ne transforme pas une décision de surveillance en loi biologique. La phase préalable limite aussi la population à laquelle s'appliquent les observations de tolérance après randomisation ; les difficultés survenues avant celle-ci doivent rester visibles.

l'arrêt pour futilité

9.3.6.3 Lecture immunologique

l'identité d'une intervention

La question philosophique est celle de l'identité d'une intervention. Classer deux médicaments parmi les anti-inflammatoires ne suffit pas à soutenir qu'ils mettent à l'épreuve la même chaîne causale. Un nom de classe rassemble des propriétés ; une expérience doit préciser lesquelles elle modifie effectivement, dans quel milieu et à quel moment. On pourrait objecter que cette précision protège indéfiniment une théorie contre les résultats négatifs : chaque échec serait attribué à la « mauvaise » intervention. L'objection est sérieuse. Pour l'éviter, la réponse mécanistique doit devenir une proposition testable avant l'expérience suivante : quelle voie faut-il modifier, comment le vérifier, et quel résultat conduirait à réviser l'explication ? Une justification ajoutée après coup appelle une mise à l'épreuve indépendante. CIRT et CANTOS invitent ainsi à distinguer une hypothèse sur la voie ciblée d'une explication déjà démontrée du contraste entre essais. Leurs différences ne sont pas randomisées l'une contre l'autre. Elles suggèrent des recherches ; elles ne permettent pas d'attribuer à une seule caractéristique la divergence des résultats. Inversement, l'absence de baisse des trois marqueurs mesurés ne démontre pas une absence de toute action immunitaire.

CIRT et CANTOS, non randomisés entre eux

9.3.6.4 Lecture cardiologique

des recensements à ne pas sommer

Le bénéfice attendu doit être confronté aux dommages observés. Le tableau de sécurité décrit notamment davantage d'anomalies hépatiques, de leucopénies et de cancers cutanés non basocellulaires sous méthotrexate. Il présente plusieurs modalités de recueil des cancers, dont les effectifs diffèrent[6]. Citer un chiffre sans préciser son mode d'obtention créerait une précision trompeuse ; mieux vaut retenir le signal concordant, sans sommer ces recensements. L'essai négatif réduit ainsi l'espace des conclusions défendables. Il oblige à préciser ce qui devrait changer dans la prochaine expérience pour qu'elle mette réellement à l'épreuve une autre proposition.

9.3.6.5 Lecture clinique intégrative

L'ACCUMULATION N'EST PAS UN PROGRÈS

Le rapprochement, dans CIRT, d'une maladie coronaire et de troubles métaboliques rappelle qu'un patient ne se réduit pas à la catégorie biologique choisie pour une hypothèse. Ajouter une intervention à son parcours suppose de rechercher un bénéfice qui justifie aussi la charge supplémentaire et les dommages possibles. Ici, le résultat négatif empêche de présenter l'accumulation de traitements comme un progrès par elle-même. Il invite à distinguer une possibilité explicative séduisante d'un ajout effectivement utile pour la personne.

9.3.7 ASSAIL-MI et ce que mesure le myocarde sauvé

9.3.7.1 Le résultat à situer

ASSAIL-MI, L'INDICE DE SAUVETAGE

ASSAIL-MI est un essai en aveugle comparant une perfusion de tocilizumab au placebo autour de l'intervention coronaire. La comparaison rapportée porte sur 199 personnes prises en charge pour un infarctus avec sus-décalage du segment ST dans les six heures. Le critère principal est un indice de sauvetage myocardique mesuré par imagerie par résonance magnétique (IRM) à trois à sept jours. Les données sont disponibles pour 195 personnes. La différence ajustée est de 5,6 points (IC à 95 % : 0,2 à 11,3). Le travail évalue un effet sur cette mesure ; sa portée clinique reste à établir[7].

9.3.7.2 Lecture critique : un rapport conserve l'histoire de ses composantes

9.3.7.2.1 Un indice rapporté à un territoire estimé

UN DÉNOMINATEUR QUI CHANGE LE SENS

L'indice rapporte la différence entre une zone à risque estimée et la taille de l'infarctus à cette même zone à risque. Ce choix cherche à tenir compte du territoire initialement menacé. Il ne faut donc pas lire les points gagnés comme autant de points de fraction d'éjection, ni comme une proportion supplémentaire de tout le ventricule devenue viable. Un même nombre peut changer de sens lorsque son dénominateur change. La difficulté est plus profonde qu'une conversion d'unités. Le territoire menacé est estimé après l'intervention à partir des images ; il n'est pas une mesure anatomique prise avant toute exposition puis conservée sans transformation. Pour interpréter le rapport, il faut examiner comment chaque composante est obtenue, à quel moment et avec quelle sensibilité aux changements tissulaires. Cela ne démontre pas que le résultat serait un artefact. Cela empêche de considérer le dénominateur comme un témoin immuable par simple définition.

9.3.7.2.2 Attribution, incertitude et participants manquants

200 INCLUSIONS, 195 ANALYSÉS

La randomisation renforce l'attribution d'une différence entre stratégies sur le critère choisi. Elle ne valide pas automatiquement toutes les interprétations biologiques de ce critère. L'incertitude indiquée couvre, en outre, un éventail d'effets de tailles très différentes. Franchir un seuil statistique n'achève ni l'évaluation de leur importance ni celle de leur reproductibilité. L'article décrit 200 inclusions, puis le retrait d'une personne refusant l'utilisation de ses données. Parmi les 199 autres, quatre n'ont pas d'IRM à trois à sept jours : 195 contribuent donc au critère principal. Aucune imputation n'a été effectuée. Ces étapes ne doivent pas disparaître derrière l'étiquette « intention de

traiter ». On peut reconnaître un contraste expérimental utile tout en examinant quelles informations manquent et comment leur absence pourrait peser sur l'estimation.

9.3.7.3 Lecture immunologique : modifier la voie ne localise pas toute la lésion

ischémie, reperfusion, inflammation

Une intervention sur un récepteur rapproche l'enquête d'une voie définie. Cependant, une différence d'imagerie après son administration ne permet pas, à elle seule, de répartir le dommage entre ischémie, reperfusion et évolution inflammatoire ultérieure. Ces étapes s'enchaînent ; leurs mesures ne constituent pas nécessairement des compteurs indépendants. La concordance avec un marqueur inflammatoire peut soutenir la cohérence pharmacologique sans démontrer que ce marqueur transmet l'effet tissulaire. Inversement, un résultat moins net sur une autre mesure n'efface pas automatiquement le premier. Il oblige à demander si les mesures portent sur le même phénomène, au même moment, et avec une précision comparable. Choisir uniquement celles qui confortent le mécanisme fabriquerait une cohérence que l'expérience n'a pas fournie. Le temps d'intervention mérite la même discipline. Une possibilité biologique de réponse différente selon le délai peut justifier une nouvelle comparaison. Elle ne transforme pas une exploration de sous-groupes en règle permettant de retarder un soin. Il faudrait vérifier l'interaction proposée, sa stabilité et les conditions dans lesquelles elle a été observée.

9.3.7.4 Lecture cardiologique : un résultat intermédiaire prépare une décision

du pronostic à la stratégie

Pour devenir une stratégie clinique, l'hypothèse doit rejoindre des conséquences pertinentes pour les patients. Une mesure associée au pronostic peut aider à concevoir cette étape ; elle ne garantit pas que toute intervention qui la modifie changera ce pronostic. Les voies favorables et défavorables d'un traitement peuvent dépasser ce que l'image résume. De même, une exposition brève dans une population sélectionnée ne suffit pas à définir la sécurité d'autres doses, durées ou présentations cliniques. La question suivante n'est donc pas seulement de reproduire un indice favorable. Elle consiste à déterminer si le résultat se prolonge en bénéfice, pour quelles personnes et avec quels dommages éventuels. La correspondance ultérieure précise que l'insuffisance cardiaque clinique n'était pas un critère prédéfini et rectifie l'affirmation de son absence[8,9]. Le résultat sur l'indice de sauvetage ne démontre donc pas une prévention clinique de l'insuffisance cardiaque. L'attribution expérimentale demeure attachée à la mesure réellement obtenue.

une correspondance rectificative

9.3.7.5 Lecture clinique intégrative

le mot « sauvetage »

Le mot « sauvetage » évoque spontanément une vie ou une fonction préservée. Dans ASSAIL-MI, il désigne une mesure construite par imagerie. La conversation clinique gagne à expliciter cette différence avant de discuter le futur : quelles capacités la personne espère-t-elle retrouver, quelles contraintes accepte-t-elle, quels résultats restent à étudier ? Ce déplacement vers le vécu n'invalide pas l'IRM. Il empêche que la force évocatrice d'un nom scientifique

se transforme, lors du retour à domicile, en promesse individuelle non démontrée.

9.4 Confronter les essais sans fabriquer une hiérarchie des traitements

9.4.1 Cinq essais et trois opérations distinctes

CINQ ESSAIS D'ÉVÉNEMENTS

Les cinq essais d'événements ne distribuent pas un verdict unique sur l'inflammation. CANTOS examine une intervention ciblée chez des personnes sélectionnées notamment par une CRP élevée. COLCOT, LoDoCo2 et CLEAR SYNERGY évaluent la colchicine selon des populations et des séquences différentes. CIRT examine une autre stratégie, le méthotrexate à faible dose. Pour les comparer, il faut conserver les conditions qui rendent chaque résultat interprétable. Trois opérations doivent rester distinctes. Décrire les résultats consiste à présenter les estimations avec leurs intervalles. Rechercher une hétérogénéité consiste à examiner si les différences d'effets dépassent ce qu'explique leur incertitude, dans un cadre de comparaison approprié. Expliquer cette hétérogénéité exige encore un argument sur ses causes. Le passage de la première opération à la troisième est une source fréquente de récits trop rapides.

DÉCRIRE, RECHERCHER, EXPLIQUER

9.4.2 Le calendrier et les marqueurs n'expliquent pas encore le désaccord

LE CALENDRIER, HYPOTHÈSE À EXAMINER

Le calendrier fournit un exemple concret. Une différence entre initiation précoce et traitement d'une maladie stable est une hypothèse à examiner. Elle ne devient pas une cause démontrée du désaccord parce qu'elle paraît biologiquement cohérente. Les essais peuvent aussi différer par leur sélection, leurs soins associés, leurs critères ou la poursuite effective du traitement. Une expérience qui comparerait directement les moments d'instauration répondrait à une question différente de leur simple rapprochement. La même discipline vaut pour les marqueurs. Une baisse biologique et un bénéfice sur les événements ne constituent pas deux confirmations interchangeables. Les mesures de CRP dans des sous-ensembles n'autorisent pas davantage à classer les traitements par leur puissance anti-inflammatoire clinique. Pour établir une médiation, il faudrait préciser la temporalité et les conditions de mesure, puis examiner les hypothèses nécessaires au raisonnement causal. Les désaccords deviennent instructifs lorsque chaque conclusion conserve son objet. Un essai favorable oblige à définir les limites de l'extension ; un essai sans bénéfice démontré oblige à préciser ce qui a été mis à l'épreuve. L'un et l'autre peuvent améliorer une théorie, à condition que la théorie accepte de devenir plus précise et de laisser certaines propositions ouvertes.

UN DÉSACCORD QUI PRÉCISE LA THÉORIE

9.5 Exercices corrigés

9.5.1 Exercice sur deux critères composites

9.5.1.1 Énoncé

L'énoncé, deux recrutements

Toutes les données suivantes sont fictives. Elles ne proviennent d'aucun essai de colchicine et ne représentent pas des résultats cliniques réels. Deux essais randomisés comparent le médicament X au placebo. Le suivi est complet à deux ans, avec 1 000 personnes par groupe. L'essai A recrute après un événement coronaire récent ; B recrute des personnes cliniquement stables, après une phase préalable sélectionnant celles qui tolèrent X. Les règles de diagnostic et d'adjudication sont identiques pour les événements communs. A choisit comme critère principal décès cardiovasculaire, infarctus ou AVC. Au moins un de ces événements survient chez 80 participants sous X et 100 sous placebo. Le rapport de risques à deux ans est 0,80 (IC à 95 % approximatif : 0,60 à 1,06). B ajoute à ces trois événements la revascularisation motivée par une ischémie. Son composite concerne 120 participants sous X et 160 sous placebo : rapport de risques 0,75 (IC à 95 % approximatif : 0,60 à 0,93). Dans B, le composite restreint aux trois événements communs concerne 80 contre 100 participants. Par ailleurs, au moins une revascularisation concerne 60 contre 90 participants : certains ont aussi présenté un événement du composite restreint. Aucun test comparant directement les effets entre essais n'est fourni. 1. B montre-t-il que X est plus efficace chez les personnes stables ? 2. Pourquoi ne peut-on pas obtenir son composite élargi en additionnant les deux nombres de participants concernés ? 3. Qu'apprend la comparaison sur un critère commun ? 4. Quelle conclusion clinique resterait injustifiée, même si les calculs étaient tous exacts ?

9.5.1.2 Correction argumentée

Significativité et interaction

La première réponse est non. A et B ne donnent pas le même résultat statistique sur leurs critères principaux, mais ceux-ci ne mesurent pas exactement le même événement. La différence de significativité ne démontre pas une différence d'effets. Une interaction doit être estimée dans une comparaison appropriée ; la stabilité clinique est ici liée à d'autres différences de protocole, notamment la sélection préalable. Dans B, sous X, 80 + 60 = 140 compterait deux fois certaines personnes ; le total distinct est 120. L'intersection comprend donc 20 personnes. Sous placebo, 100 + 90 − 160 = 30 personnes appartiennent aux deux ensembles. Ce calcul est possible parce que l'énoncé décrit des participants ayant eu au moins un événement pendant une durée complète et commune. Il ne reconstitue ni la chronologie des événements ni une analyse de survie à partir de simples marges. Sur le composite commun, les deux essais ont ici les mêmes risques observés : 8 % contre 10 %, soit une différence de −2 points. Cela rapproche la description des résultats ; cela ne prouve ni une égalité biologique des effets dans les deux populations ni leur interchangeabilité. L'incertitude persiste, et aucune marge d'équivalence n'a été définie. Le contraste de B sur le composite élargi est de −4 points, mais ces deux points supplémentaires de différence ne doivent pas être racontés comme deux points de mortalité évitée. Enfin, choisir une prescription exige d'examiner séparément les composantes, les dommages et les personnes auxquelles le résultat

Compter deux fois les mêmes personnes

Conserver ce qui définit la question

s'applique. Une sélection préalable sur la tolérance ne permet pas de décrire la sécurité de l'initiation chez tous les patients susceptibles de recevoir X. La comparaison devient utile lorsqu'elle conserve les différences qui définissent chaque question.

Synthèse

Un essai répond à une comparaison de stratégies, dans une population, à un moment et selon un critère définis. Son résultat ne devient ni un verdict sur l'inflammation ni un rang dans une hiérarchie des traitements. Lire un critère composite oblige à conserver le nom de l'ensemble mesuré et à présenter les dommages à côté du bénéfice. Les essais de canakinumab, de colchicine et de méthotrexate montrent ensemble qu'une même cible ou une même molécule ne fixe pas la question posée : la sélection préalable, le calendrier et les marqueurs mesurés changent ce que le résultat permet d'apprendre. Les essais à critère biologique ou d'imagerie éclairent une étape de recherche sans établir le bénéfice clinique. Un désaccord devient instructif lorsqu'il est d'abord décrit, puis expliqué par une hypothèse qui accepte une nouvelle épreuve.

Questions ouvertes

Quelle comparaison permettrait d'éprouver directement l'effet du moment d'instauration, au lieu de le déduire du rapprochement de plusieurs essais ? À quelles conditions un marqueur inflammatoire pourrait-il désigner les personnes qui bénéficieront davantage d'un traitement, et non seulement décrire leur risque ? Comment présenter ensemble un bénéfice sur un composite et un signal infectieux pour qu'une personne puisse en juger l'équilibre ? Ces questions demandent des essais conçus pour elles, non de nouveaux rapprochements.

Références du chapitre 9

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377:1119-1131. PMID 28845751 ; DOI 10.1056/NEJMoa1707914

2. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;381:2497-2505. PMID 31733140 ; DOI 10.1056/NEJMoa1912388

3. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. N Engl J Med. 2020;383:1838-1847. PMID 32865380 ; DOI 10.1056/NEJMoa2021372

4. Jolly SS, d'Entremont MA, Lee SF, et al. Colchicine in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2025;392:633-642. PMID 39555823 ; DOI 10.1056/NEJMoa2405922

5. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. Eur Heart J. 2016;37:2406-2413. PMID 27161611 ; DOI 10.1093/eurheartj/ehw171

6. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med. 2019;380:752-762. PMID 30415610 ; DOI 10.1056/NEJMoa1809798

7. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2021;77(15):1845-1855. PMID 33858620 ; DOI 10.1016/j.jacc.2021.02.049

8. Del Buono MG, Van Tassell BW, Abbate A. Clarification Regarding the Lack of Heart Failure Events in the ASSAIL-MI Trial. J Am Coll Cardiol. 2021;78(6):637. Correspondance. PMID 34353541 ; DOI 10.1016/j.jacc.2021.04.105

9. Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Reply: Clarification Regarding the Lack of Heart Failure Events in the ASSAIL-MI Trial. J Am Coll Cardiol. 2021;78(6):637-638. Correspondance. PMID 34353542 ; DOI 10.1016/j.jacc.2021.06.005

10

Les péricardites et les myocardites comme terrains d'expérimentation clinique

Sommaire du chapitre

10.1 Une population sélectionnée pour une question précise 178
10.2 Ce qu'un examen ou un registre permet d'établir 179
10.3 Les textes à l'épreuve 179
10.4 Exercices corrigés 189
Synthèse 190
Questions ouvertes 190

Une péricardite qui récidive malgré la colchicine, une myocardite reconnue par l'imagerie, une myocardite à cellules géantes confirmée par biopsie : ces situations sont rares, et certaines sont graves. Les comparaisons randomisées y sont peu nombreuses et prennent des formes particulières. On randomise après une réponse au traitement, on décrit un registre, on suit une série dont le protocole a dû changer. Les mots de la clinique y glissent facilement. Une amélioration maintenue sous traitement devient une guérison, un faible risque observé devient une garantie, un variant qualifié dans une autre maladie devient une cause, une arythmie détectée devient une vie protégée. Chacun de ces passages demande une preuve que l'étude initiale n'apportait pas.

10.1 Une population sélectionnée pour une question précise

10.1.1 Une question commune, des maladies distinctes

UNE QUESTION, DEUX MALADIES

Comment les conditions d'entrée dans une recherche déterminent-elles ce que son résultat permet d'apprendre ? Cette question réunit les études examinées en 10.3 ; elle ne suppose pas que péricardite et myocardite constituent une seule maladie. Le rapprochement pédagogique préserve leurs objets, leurs critères et leurs décisions cliniques propres. Sélectionner des participants ne consiste pas seulement à trouver des personnes qui portent un diagnostic. Une étude peut retenir une évolution particulière, une réponse antérieure ou un résultat d'examen. Elle construit ainsi une population adaptée à sa question. Ce choix peut renforcer l'interprétation du résultat tout en limitant son extension.

UNE MALADIE DU SEUL PROTOCOLE ?

L'objection est sérieuse : à force de sélectionner, ne finit-on pas par étudier une maladie qui n'existe que dans le protocole ? Mais la sélection n'est pas une déformation par principe. Elle peut isoler une situation clinique importante. La responsabilité consiste à nommer cette situation et à montrer sa relation aux personnes que l'on souhaite ensuite soigner.

10.1.2 Le point de départ appartient à la question

COMMENCER, POURSUIVRE, RETIRER

Commencer, poursuivre et retirer un traitement sont des décisions différentes. Lorsque la randomisation intervient après une période d'exposition, la réponse antérieure appartient à l'histoire des personnes comparées. Elle ne peut être effacée de la conclusion. Un groupe recevant ensuite un placebo ne devient pas, pour autant, un groupe qui n'aurait jamais été traité. Cela ne diminue pas la valeur d'une question de maintien. Pour une personne déjà améliorée, savoir ce qui arrive à la poursuite ou à l'arrêt peut être décisif. L'erreur consiste à faire répondre ce contraste à une autre décision, celle d'initier le traitement chez toutes les personnes envisageables. Il faut alors distinguer la portée de l'attribution et le parcours qui conduit jusqu'à elle, plutôt que qualifier globalement l'étude de représentative ou de biaisée.

10.2 Ce qu'un examen ou un registre permet d'établir

10.2.1 Un examen définit une information, parfois une condition d'entrée

UN TEST NÉGATIF ET SES CONDITIONS

Un test négatif peut préciser une population sans expliquer toute sa maladie. L'absence de signal dépend du prélèvement, de la méthode et du moment. Elle ne doit pas devenir subrepticement l'absence certaine d'un processus en tout lieu et à toute époque. Il serait pourtant excessif de rendre toute non-détection inutile. Si le dispositif était censé révéler une présence pertinente, son résultat négatif apporte une information. La question est de savoir quelle absence il permet d'apprécier. Conserver la procédure dans la conclusion ne revient pas à renoncer à connaître ; c'est donner à cette connaissance ses conditions de validité. Symétriquement, détecter un signal peut justifier une enquête sans attribuer automatiquement au phénomène la responsabilité du dommage. Présence, activité, contribution à la maladie et intérêt thérapeutique restent des propositions distinctes. Un critère de recrutement ne les établit pas toutes ensemble.

10.2.2 Du pronostic à la décision

LES FONCTIONS DE LA SÉLECTION

La sélection n'a pas la même fonction dans toutes les recherches. Dans une comparaison thérapeutique, elle délimite les personnes auxquelles une attribution peut répondre. Dans un registre pronostique, elle délimite les trajectoires rendues observables. Demander au registre de prouver l'efficacité de chaque soin reçu conduirait à manquer son apport propre. Reste une difficulté : repérer un groupe à faible risque ne démontre pas encore qu'une réduction des examens préservera son devenir. Le risque observé existe dans un contexte de prise en charge. Repérer un groupe à risque élevé ne démontre pas davantage qu'une intensification thérapeutique lui sera bénéfique. La stratification fournit une raison de concevoir une comparaison ; elle n'en tient pas lieu. Cette distinction permet aussi de critiquer une conclusion sans soutenir son contraire. Si les données ne démontrent pas l'inutilité d'un examen, elles ne prouvent pas pour autant sa nécessité chez tous. Il faut préciser ce que chaque politique changerait, pour qui, et selon quel résultat. La question devient alors : quelle décision, fondée sur l'information disponible, améliore ce qui compte pour ces personnes ?

STRATIFIER N'EST PAS COMPARER

10.3 Les textes à l'épreuve

10.3.1 AIRTRIP et les deux temps de la comparaison

10.3.1.1 Le résultat à situer

AIRTRIP, RETRAIT RANDOMISÉ DE L'ANAKINRA

AIRTRIP inclut 21 patients ayant une péricardite idiopathique récidivante, une protéine C réactive (CRP) élevée, une corticodépendance et une résistance à la colchicine. Tous répondent à une première période ouverte sous anakinra. À 60 jours, ils sont randomisés entre poursuite et remplacement par placebo, pour six mois au maximum. Une récidive survient chez 2 des 11 patients poursuivant l'anakinra et 9 des 10 sous placebo. Les corticoïdes ont été retirés avant la randomisation ; la colchicine peut être poursuivie. Des réactions locales sont fréquentes pendant la phase ouverte[1].

10.3.1.2 Lecture critique

deux horloges

La première horloge commence à l'introduction du médicament. Elle décrit une évolution sous traitement, avec des soins associés et une surveillance organisée. La seconde commence lorsque le sort décide de poursuivre ou de retirer ce traitement. C'est cette seconde horloge qui porte la comparaison randomisée. Confondre les deux reviendrait à attribuer au tirage au sort des événements qui le précèdent. Le contraste répond à la décision de poursuivre chez une personne déjà améliorée ; il ne compare pas deux stratégies d'initiation. La totalité des patients inclus atteint ici la randomisation. Il ne faut donc pas raconter une sélection effectivement massive de non-répondeurs pendant la phase préparatoire. La condition de réponse reste inscrite dans le dessin expérimental ; son effet concret sur les exclusions doit être lu dans le parcours des participants. « Essai enrichi » désigne une architecture, et ne dispense jamais de compter ceux qui traversent chacune de ses étapes. Enfin, deux mesures d'une même récidive, sa survenue et son délai, ne sont pas deux confirmations indépendantes. Le petit dénominateur invite à distinguer l'existence d'un contraste marqué de la précision de sa grandeur. Il rend aussi peu défendable une conclusion rassurante sur des complications rares. L'absence d'un événement dans un petit groupe ne lui donne pas une probabilité nulle dans la population.

« essai enrichi », une architecture

10.3.1.3 Lecture immunologique

une voie utile, pas une cause première

Le contraste de maintien conduit alors à distinguer une voie utile à modifier d'une cause première. Si la récidive devient plus fréquente après le retrait de l'antagoniste, l'hypothèse d'un rôle de cette voie dans le maintien du contrôle gagne en crédibilité. Il reste à déterminer où cette dépendance se situe dans l'histoire biologique : déclenchement, amplification ou entretien. Ces positions ne sont pas interchangeables. On ne devrait pas transformer une réponse favorable en test rétrospectif établissant à elle seule une maladie auto-immune, ni une mutation, ni une production locale précise de cytokine. La catégorie diagnostique et la cible thérapeutique peuvent se recouper sans se confondre. Cette distinction préserve l'intérêt explicatif de l'intervention : elle apprend ce qui peut contrôler un processus, sans prétendre avoir reconstruit toutes ses origines.

10.3.1.4 Lecture cardiologique

maintien et rémission durable

Une amélioration maintenue pendant l'exposition et une rémission durable après l'arrêt sont deux objectifs différents. L'avantage de la poursuite rend crédible une dépendance du contrôle à l'intervention. Il ne fixe ni la durée optimale ni une guérison après arrêt ; il ne compare pas un autre traitement actif et ne permet pas une estimation précise des risques rares. Une comparaison des modalités d'arrêt prolongerait donc la question devenue expérimentale avec AIRTRIP : maintenir une amélioration, puis chercher dans quelles conditions elle pourrait persister.

10.3.1.5 Lecture clinique intégrative

la dépendance au traitement

AIRTRIP place la dépendance au traitement au centre d'une question qui déborde la récidive comptée. Comment expliquer une amélioration réelle sans faire croire qu'elle persistera nécessairement après l'arrêt ? Cette distinction importe au récit que la personne fait de sa maladie et à ses projets. La lecture intégrative examine ce que signifierait, pour elle, poursuivre ou interrompre une stratégie, tout en reconnaissant que l'essai compare des parcours précis et ne détermine ni la préférence individuelle ni une modalité universelle de sortie.

10.3.2 RHAPSODY et le parcours avant la randomisation

10.3.2.1 Le résultat à situer

RHAPSODY, 86 entrants, 61 randomisés

Dans RHAPSODY, 86 patients entrent dans une phase préparatoire sous rilonacept, piège de l'interleukine 1α (IL-1α) et de l'interleukine 1β (IL-1β). Après réponse et retrait des traitements associés, 61 sont randomisés entre poursuite en monothérapie et placebo. La première récidive survient chez 2 sur 30 et 23 sur 31 ; le hazard ratio (HR) est de 0,04, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de 0,01 à 0,18. Parmi les 25 non-randomisés, 15 étaient encore en phase préparatoire à la clôture prévue ; 3 ne satisfaisaient pas les critères de réponse, 4 avaient arrêté pour événement indésirable et 3 pour d'autres raisons. Les récidives sont adjudiquées en aveugle[2].

10.3.2.2 Lecture critique

un effectif n'est pas une explication

Soustraire les randomisés des entrants fournit un effectif, pas une explication. Une exclusion liée à la réponse, une intolérance et une interruption administrative ne signifient pas la même chose. Les regrouper sous « échec du traitement » fabriquerait un résultat qui n'a jamais été observé. À l'inverse, ne montrer que les personnes randomisées ferait disparaître l'expérience de celles qui ont commencé sans pouvoir poursuivre. La population randomisée répond à la question comparative de maintien. L'ensemble exposé renseigne aussi les difficultés de la phase préalable, qui ne disparaissent pas du bilan de tolérance. Le HR rapporte les taux instantanés de première récidive dans le modèle utilisé ; il n'est ni une proportion de personnes guéries ni une différence de risques à une date fixée.

10.3.2.3 Lecture immunologique

deux cibles, une seule comparaison

La présence de deux cibles dans le mécanisme du médicament pose une question expérimentale supplémentaire : quelle part attribuer à chacune ? Une comparaison globale ne peut distribuer le bénéfice entre les deux cytokines. Pour cela, il faudrait un dispositif permettant de distinguer les interventions, avec des conditions suffisamment comparables. La plausibilité d'une coopération biologique ne tient pas lieu de cette comparaison. Une seconde question concerne la rémission. Un processus devenu silencieux sous inhibition peut être contenu, résolu ou transformé ; ces mots engagent des prédictions différentes après l'arrêt. La récidive est informative sur le contrôle exercé, mais elle

ne cartographie pas directement les cellules responsables. L'enquête mécanistique reste ouverte même lorsque l'efficacité clinique devient convaincante.

10.3.2.4 Lecture cardiologique

ce que désigne « placebo »

Dans un retrait randomisé, « placebo » décrit ce qui est administré après une séquence commune. Il ne représente ni une personne jamais traitée, ni nécessairement un parcours de soins ordinaire. Cette précision évite de comparer naïvement son taux de récidive à celui d'un autre essai ayant une autre phase préparatoire. Pour juger la décision réelle, il faut nommer les options : poursuivre, arrêter selon le protocole, réduire progressivement, ou remplacer. Seules les options effectivement comparées bénéficient de la randomisation. L'avantage de la poursuite soutient donc le contrôle des récidives dans la population randomisée. Il ne répartit pas ce bénéfice entre les deux cytokines ciblées, ne compare pas le rilonacept à l'anakinra et ne s'étend pas aux myocardites. La question suivante porterait sur les conditions d'une rémission après arrêt : une comparaison de modalités de sortie examinerait ce que le maintien a laissé ouvert.

10.3.2.5 Lecture clinique intégrative

la rémission, une période vécue

RHAPSODY conduit à considérer la rémission comme une période vécue sous certaines conditions, plutôt que comme la clôture du parcours. Pour la personne, pouvoir prévoir ses activités et savoir comment sera discutée une éventuelle sortie du traitement peuvent constituer deux attentes différentes. L'essai renseigne la poursuite après réponse ; il ne règle pas toute cette conversation. Une lecture intégrative garde donc ensemble le contrôle obtenu, la charge du maintien et l'incertitude sur l'après, sans convertir une comparaison de retrait en durée individuelle obligatoire.

10.3.3 Ammirati et la population rendue visible par le diagnostic

10.3.3.1 Le résultat à situer

Ammirati, le registre lombard

Le registre rétrospectif de Lombardie retient 443 patients parmi 684 dossiers examinés dans 19 hôpitaux. Les symptômes devaient avoir commencé dans les trente jours précédant l'admission. L'inclusion reposait sur l'histologie ou sur des marqueurs de nécrose associés à deux critères d'imagerie par résonance magnétique (IRM). La présentation était dite compliquée en présence d'une fraction d'éjection échographique inférieure à 50 %, d'une arythmie ventriculaire soutenue ou d'un syndrome de bas débit nécessitant des inotropes ou une assistance circulatoire. Cette catégorie comptait 118 patients, contre 325 sans ces complications. À cinq ans, l'estimation de décès cardiaque ou transplantation était de 14,7 % dans le premier groupe et de 0 % dans le second[3].

10.3.3.2 Lecture critique

10.3.3.2.1 Ce que le registre rend visible

UN DÉPLACEMENT DU DÉNOMINATEUR

Le premier résultat méthodologique est un déplacement du dénominateur. Une série fondée sur la biopsie et une population reconnue aussi par l'imagerie ne rendent pas nécessairement visibles les mêmes personnes. Si l'on observe un meilleur pronostic dans la seconde, deux explications doivent rester distinctes : les trajectoires peuvent avoir changé ; le recrutement peut avoir inclus davantage de situations moins graves. Une comparaison historique brute ne départage pas ces possibilités. Inversement, cette difficulté ne rend pas le registre inutile : elle précise quelle population son estimation décrit.

10.3.3.2.2 Un zéro et un sous-ensemble à lire exactement

UN ZÉRO À CINQ ANS

Le zéro observé mérite ensuite une lecture exacte. Une estimation à cinq ans ne signifie pas que chaque personne a été suivie pendant cinq ans : sa précision dépend aussi du nombre encore observé à cet horizon et des censures. Ce résultat ne constitue ni une garantie individuelle ni une absence de toute conséquence de la maladie. L'objection selon laquelle « rien n'est donc jamais rassurant » serait excessive. Une observation favorable peut réellement modifier l'appréciation du risque. Elle devient trompeuse lorsque son vocabulaire dépasse l'événement recherché, la durée observée ou les personnes recrutées.

200 CONTRÔLES SUR 415

Il faut conserver ces trois limites ensemble. Une autre question porte sur la mesure du devenir. Le contrôle par IRM concernait 200 des 415 patients initialement explorés par cette méthode. Ce sous-ensemble ne doit pas remplacer silencieusement la cohorte entière dans une conclusion sur l'évolution ventriculaire. Le problème n'est pas seulement la taille de l'échantillon : les raisons de disposer d'un second examen peuvent être liées à l'évolution elle-même. La description reste informative ; son extension demande de caractériser les absents.

10.3.3.3 Lecture immunologique

PRONOSTIC N'EST PAS MÉCANISME

Une catégorie pronostique ne constitue pas automatiquement une catégorie mécanistique. Regrouper des patients parce qu'ils présentent une complication fournit un instrument de description du risque. Cela ne démontre ni qu'une même voie immunitaire explique toutes leurs situations, ni qu'ils répondraient au même traitement. Le passage de « groupe davantage exposé » à « groupe sensible à une intervention » exige une comparaison supplémentaire. Il faut aussi distinguer une information disponible et une information recherchée de façon comparable. Lorsque l'examen tissulaire dépend de la présentation clinique, comparer directement les fréquences des lésions entre groupes peut mêler une différence biologique et une différence d'investigation. La réponse n'est pas d'abandonner l'histologie, mais d'expliciter à qui elle a été appliquée avant d'interpréter sa distribution.

10.3.3.4 Lecture cardiologique

UNE QUESTION DE SURVEILLANCE

Le registre aide à organiser une question de surveillance ; il ne démontre pas, par lui-même, quelle politique d'examens ou de traitement améliore le devenir. Un bon pronostic chez des personnes prises en charge selon certaines pratiques ne suffit pas à prouver que chacune de ces pratiques est nécessaire,

inutile ou sans risque. Il faudrait comparer les décisions possibles chez des personnes auxquelles elles pouvaient réellement s'appliquer. La stratification décrit donc un pronostic dans la population observée ; elle ne démontre pas l'efficacité causale d'une stratégie de traitement ou de biopsie. Une validation prospective conservant les définitions éprouverait sa stabilité. Évaluer ensuite les décisions fondées sur cette stratification permettrait de savoir si la connaissance du risque améliore le parcours.

10.3.3.5 Lecture clinique intégrative

L'étiquette « bon pronostic »

L'annonce d'une catégorie de « bon pronostic » peut rassurer, mais aussi rendre les difficultés présentes moins audibles. Ammirati invite à distinguer le devenir statistique étudié de la récupération vécue par chaque personne. La classification du registre ne mesure pas toutes les dimensions du retour à la vie ordinaire. Son usage intégratif consiste à informer une conversation sur la suite du parcours, en gardant visibles les limites du recrutement, plutôt qu'à résumer d'un seul adjectif l'ensemble des besoins après une myocardite.

10.3.4 Cooper et la transformation du protocole

10.3.4.1 Le résultat à situer

Cooper, myocardite à cellules géantes

En 2008, Cooper et ses collègues rapportent une étude prospective multicentrique de myocardite à cellules géantes confirmée par biopsie. Le projet initial comportait un groupe de soins usuels ; les difficultés de recrutement ont conduit à modifier le plan. Douze personnes ont été inscrites, onze traitées et analysées, dont quatre randomisées entre deux associations immunosuppressives. Le travail décrit une diminution de lésions inflammatoires sur les biopsies de suivi, sans amélioration significative de la fraction d'éjection à court terme. Des complications surviennent ; une récidive fatale est rapportée après l'arrêt de l'immunosuppression chez une participante. Ces observations appellent une lecture du dispositif réellement réalisé, au-delà de son intention initiale[4].

10.3.4.2 Lecture critique : suivre la transformation de la question

« randomisé », pour qui ?

Le mot « randomisé » ne décrit pas toute la preuve contenue dans cet article. Il faut identifier les personnes concernées, les interventions comparées et l'analyse qui soutient chaque conclusion. Une répartition aléatoire limitée à une partie du recrutement ne transforme pas la série entière en comparaison randomisée. Une comparaison entre associations thérapeutiques ne répond pas non plus à la question initiale du traitement face aux soins usuels. L'adaptation du projet révèle une difficulté concrète de la recherche dans une maladie rare : des patients peuvent refuser une option que l'équipe souhaite comparer. Ce refus n'établit pas l'efficacité de l'option préférée. Il explique pourquoi certaines données espérées ne seront pas produites. La transparence sur ce changement devient alors une qualité documentaire essentielle, sans restituer la force du contraste perdu. On pourrait tenter de retrouver ce contraste dans une série ancienne. Mais des périodes, des lieux et des circonstances diagnostiques différents peuvent sélectionner des malades différents. Une maladie identifiée assez

La tentation de la série ancienne

tôt pour permettre l'inclusion n'a pas nécessairement la même distribution de gravité qu'une maladie découverte lors d'une transplantation ou après un décès. Un meilleur résultat observé ne permet donc pas, à lui seul, de mesurer le bénéfice attribuable au traitement. La comparaison historique conserve une fonction de mise en perspective, avec une incertitude qui ne se résume pas à sa valeur de p.

10.3.4.3 Lecture immunologique : ne pas demander la même chose à toutes les mesures

biopsie et fonction, deux observations

La biopsie rapproche l'observation du processus tissulaire visé. Elle ne fournit cependant ni une carte exhaustive du cœur ni une mesure directe de toutes ses fonctions. Si les lésions inflammatoires diminuent sans changement fonctionnel discernable, il faut maintenir les deux observations. Les déclarer incompatibles supposerait que l'activité inflammatoire détermine à elle seule, immédiatement et réversiblement, la fonction mesurée. Les anticorps circulants posent une autre question. Un faible signal dirigé contre quelques antigènes ne démontre pas l'absence de toute participation humorale ; il n'identifie pas davantage, par élimination, l'unique mécanisme cellulaire responsable. Une hypothèse portant sur les lymphocytes exige des preuves positives adaptées. La cohérence d'une histoire immunologique n'autorise pas à transformer ce qui n'a pas été trouvé en preuve de ce qui reste proposé.

10.3.4.4 Lecture cardiologique : une récidive informe sans fixer toute la conduite

une reprise après l'arrêt

Une reprise de la maladie après l'arrêt d'un traitement est une observation importante. Elle rend peu défendable l'assimilation automatique entre amélioration et disparition durable du risque. Elle ne détermine pourtant ni la fréquence des récidives, ni la durée optimale du traitement, ni le risque qu'aurait couru la même personne si celui-ci avait été poursuivi. La gravité de l'événement accroît son importance clinique, pas sa capacité à résoudre toutes ces comparaisons. La balance doit aussi garder visibles les complications possibles de l'immunosuppression. Suivre conjointement maladie, toxicité et fonction permet de formuler les prochaines questions : quel résultat cherche-t-on à maintenir, avec quelle exposition et chez quels patients ?

10.3.4.5 Lecture clinique intégrative

une famille et un résultat histologique

Dans une maladie grave et rare, la famille peut attendre d'un résultat histologique une réponse sur l'avenir entier. Cooper oblige à séparer ces plans sans retirer toute valeur à l'amélioration observée. La coordination devrait rendre compréhensibles les objectifs poursuivis, les complications rencontrées et les questions encore ouvertes sur la durée. Il s'agit ici d'une exigence de transmission, non d'un protocole de soins déduit de la série. Une trajectoire tragique après arrêt mérite attention sans devenir, à elle seule, le destin annoncé à chacun.

10.3.5 Lota et la portée d'une qualification génétique

10.3.5.1 Le résultat à situer

Lota, deux cohortes, 336 personnes

Lota et ses collègues étudient le recouvrement entre myocardite aiguë et génétique des cardiomyopathies dans deux cohortes totalisant 336 personnes. Leurs recrutements et leurs profils cliniques diffèrent. Chez 27 personnes, ils identifient des variants qui seraient qualifiés de pathogènes ou probablement pathogènes dans un contexte de cardiomyopathie. Cette qualification n'établit pas autant de causes certaines de myocardite. L'étude rapproche des catégories diagnostiques ; elle ne compare pas les conséquences cliniques de deux politiques de dépistage génétique[5].

10.3.5.2 Lecture critique : le diagnostic accompagne la qualification

rare, altérant, pathogène

Un résultat génétique ne se réduit pas à la présence d'une différence dans une séquence. Il faut encore décider de sa signification. « Rare », « altérant une protéine » et « pathogène » ne désignent pas des catégories interchangeables. Passer de l'une à l'autre exige des éléments supplémentaires, dont le cadre clinique auquel la qualification se rapporte. Une propriété reconnue dans une maladie ne devient pas, par simple déplacement du mot, une explication de toute maladie où le même variant est retrouvé. Cette distinction évite deux erreurs opposées. La première ferait de chaque résultat classé une cause suffisante de l'épisode observé. La seconde déclarerait le résultat sans intérêt parce qu'il ne résout pas cet épisode. Entre les deux, il existe un apport précis : identifier une raison de reconsidérer la relation entre catégories, puis formuler les observations susceptibles de départager les explications. La portée d'un test ne se mesure pas seulement à sa capacité de donner immédiatement une réponse définitive. Le recrutement devient alors un élément de l'interprétation biologique. Deux centres peuvent observer des proportions différentes parce qu'ils accueillent des personnes différentes, explorées à des moments différents ou par des procédures différentes. Appeler ces populations par le même diagnostic ne supprime pas ces écarts. Avant d'attribuer une différence à la géographie ou au mécanisme, il faut reconstruire les voies qui ont rendu les patients visibles. Cela ne rend pas toute comparaison impossible ; cela indique quelles comparaisons seraient les plus instructives.

le recrutement dans l'interprétation

10.3.5.3 Lecture immunologique : prédisposition et épisode demandent une articulation

prédisposition et épisode

Retrouver un variant et constater une inflammation ne précise pas automatiquement la relation entre les deux. Une prédisposition pourrait modifier la réponse à une agression ; une maladie structurelle pourrait comporter une présentation inflammatoire ; plusieurs déterminants pourraient aussi coexister sans que leur coopération soit démontrée dans l'étude. Ces propositions peuvent guider une enquête, mais elles n'ont pas les mêmes conséquences expérimentales. Pour les distinguer, un simple enrichissement en variants parmi des cas ne suffit pas. Il faudrait rapprocher la séquence des événements, les manifestations tissulaires et des comparaisons adaptées aux mécanismes proposés. Une interaction requiert davantage que la présence simultanée de

deux facteurs : il faut préciser quel effet conjoint est attendu et à quelle référence on le compare. Le vocabulaire d'une rencontre entre génétique et immunité n'est utile que s'il rend cette épreuve formulable.

10.3.5.4 Lecture cardiologique : une information supplémentaire doit trouver son usage

l'usage d'une information

Le passage à la décision comporte une étape propre. Même si une information modifie l'interprétation d'un dossier, il reste à savoir ce que son utilisation changerait pour la personne concernée. Les options peuvent porter sur une surveillance, une exploration complémentaire ou une discussion familiale. Leur intérêt ne découle pas automatiquement de la fréquence des variants observés. Une évaluation utile devrait donc nommer la décision déclenchée, les personnes auxquelles elle s'applique et les conséquences attendues, favorables comme défavorables. Elle devrait aussi distinguer le résultat non informatif d'un résultat qui exclurait effectivement une possibilité. Ne pas trouver une explication dans le périmètre d'un examen ne referme pas toutes les autres voies de connaissance. La qualification génétique ne suffit donc ni à expliquer l'épisode ni à démontrer l'utilité d'une décision. Une conclusion pronostique supplémentaire exigerait des estimations concordantes et un examen des méthodes génomiques détaillées. Qualifier une variation, expliquer un épisode et améliorer une décision constituent trois travaux liés, mais distincts.

qualifier, expliquer, décider

10.3.5.5 Lecture clinique intégrative

la personne et ses proches

Une information génétique peut concerner la personne venue pour un épisode aigu et susciter aussitôt des questions sur ses proches. Lota ne mesure pas les conséquences de toutes ces décisions. Une lecture intégrative demande donc quel usage concret est envisagé avant d'attribuer une valeur personnelle au résultat : comprendre l'épisode, organiser un suivi ou ouvrir une discussion familiale sont des projets distincts. La possibilité de ne pas obtenir d'explication doit également rester intelligible, sans transformer une incertitude de classement en faute de compréhension du patient.

10.3.6 Tscholl et la différence entre détection et protection

10.3.6.1 Le résultat à situer

Tscholl, défibrillateur portable

Tscholl et ses collègues décrivent rétrospectivement, dans un seul centre, 59 personnes atteintes de myocardite auxquelles un défibrillateur portable a été prescrit. Pendant le port du dispositif, quatre épisodes de tachycardie ventriculaire soutenue sont enregistrés chez deux personnes. Aucun choc n'est délivré. Les constatations rythmiques contribuent à modifier leur prise en charge. Ce résultat documente une surveillance chez des personnes sélectionnées ; il ne compare pas le dispositif à son absence ni à une autre stratégie de surveillance[6].

10.3.6.2 Lecture critique : identifier le bénéfice dont on parle

10.3.6.2.1 Le bénéfice et le comparateur manquant

LE MOT « BÉNÉFICE » DANS UN TITRE

Le titre utilise le mot « bénéfice ». Celui-ci peut désigner plusieurs propositions : découvrir un événement, changer une décision, interrompre une arythmie ou améliorer la survie. Ces propositions peuvent former une chaîne cohérente, mais elles ne sont pas équivalentes. Une observation à son début n'établit pas toutes les étapes suivantes. Reconnaître la valeur d'une information n'oblige donc pas à lui attribuer immédiatement un effet thérapeutique.

LE COMPARATEUR MANQUANT

Le comparateur manquant doit être nommé précisément. L'alternative n'est pas nécessairement une personne sans aucun soin ni surveillance. Elle pourrait comporter d'autres moyens de reconnaître une arythmie, d'alerter et de décider. Affirmer que l'événement serait resté inconnu sans ce dispositif exige davantage que constater qu'il a été découvert avec lui. La différence porte sur deux parcours possibles, dont un seul a été observé ici.

10.3.6.2.2 L'absence de choc et la prescription préalable

L'ABSENCE DE CHOC

L'absence de choc appelle la même discipline. Elle ne prouve ni que l'appareil est inutile ni qu'il a prévenu une issue mortelle. Une capacité technique peut ne pas avoir eu l'occasion d'être mobilisée dans la série. Pour évaluer son utilité, il faut distinguer cette possibilité de secours, les événements effectivement traités et les conséquences cliniques comparatives. Additionner ces trois registres sous le même mot rendrait l'estimation du bénéfice impossible à retrouver. Enfin, le recrutement part d'une prescription déjà décidée. Les personnes équipées ne représentent pas automatiquement toutes celles qui ont une myocardite. Les raisons de cette décision peuvent être liées à la gravité, à la possibilité de porter l'appareil et à l'appréciation du médecin. Une fréquence observée dans ce groupe ne devient donc pas le risque moyen de la maladie. Cette sélection ne supprime pas l'intérêt descriptif ; elle indique à quelle question il répond.

10.3.6.3 Lecture immunologique : relier des observations sans effacer leur calendrier

TRACÉ ÉLECTRIQUE ET ACTIVITÉ IMMUNITAIRE

Le diagnostic inflammatoire situe le problème, mais ne rend pas un enregistrement électrique interchangeable avec une mesure de l'activité immunitaire. Pour relier les deux, il faut conserver la date, le lieu et la nature de chaque observation. Une appréciation tissulaire et une arythmie ultérieure ne décrivent pas forcément le même état du cœur. La conséquence méthodologique est importante : une faible anomalie sur un prélèvement ne suffit pas à garantir un faible risque futur ; réciproquement, un événement rythmique ne démontre pas à lui seul une inflammation intense ou persistante. On ne peut convertir l'une de ces informations en étalon universel de l'autre. Il faudrait vérifier leur relation dans une population et selon un calendrier permettant de distinguer activité, séquelles et autres déterminants. Cette étude n'évalue pas l'efficacité d'une immunosuppression. L'intérêt cardioimmunologique du rapprochement tient justement à cette frontière : une maladie qualifiée par l'inflammation peut poser une décision de protection qui exige ses propres preuves. Le traitement de la cause supposée et la prévention d'une complication ne répondent pas au même contraste.

PROTÉGER N'EST PAS TRAITER LA CAUSE

10.3.6.4 Lecture cardiologique : la surveillance fait partie de la stratégie

porter l'appareil, être protégé

Le temps pendant lequel une personne porte effectivement l'appareil appartient à l'exposition observée. Une prescription et une protection continue ne sont pas synonymes. La durée totale du suivi ne doit pas non plus devenir automatiquement une durée de surveillance identique pour chacun. Pour comparer des stratégies, il faudrait décrire les périodes couvertes, les événements recherchés et les réponses déclenchées par leur détection. Changer une décision peut constituer un apport clinique réel, mais son utilité reste à apprécier par ses conséquences. Une étude comparative pourrait examiner le devenir, les complications, les contraintes et les décisions évitées ou provoquées. La série prépare ces questions ; elle n'en livre pas la balance complète. Le diagnostic commun ne doit donc pas dissimuler la différence entre les interventions, les comparateurs et les résultats que chacune permet d'étudier. Une preuve relative à la surveillance rythmique ne remplace pas une preuve relative à l'immunosuppression.

10.3.6.5 Lecture clinique intégrative

vivre avec un dispositif

Porter un dispositif de surveillance engage aussi une manière de dormir, de se déplacer et de comprendre ses sensations. Ces dimensions seraient à documenter dans une évaluation globale ; les résultats de la série n'en donnent pas un bilan. La coordination concerne également le sens donné à une alerte et la personne chargée d'y répondre. Détecter davantage n'est pleinement intelligible qu'en décrivant le parcours qui suit, avec ses décisions, ses contraintes et ses conséquences, sans confondre surveillance disponible et protection continuellement garantie.

10.4 Exercices corrigés

10.4.1 Exercice sur le retrait randomisé

10.4.1.1 Énoncé

soixante entrants fictifs

Toutes les données ci-dessous sont fictives. Elles ne reproduisent ni AIRTRIP ni RHAPSODY et ne décrivent aucun médicament réel. Un essai accueille 60 personnes présentant des épisodes inflammatoires récidivants. Toutes reçoivent le traitement X pendant huit semaines. À l'issue de cette période, 42 répondent et tolèrent le traitement ; 8 ne satisfont pas les critères de réponse, 6 arrêtent pour intolérance et 4 retirent leur consentement pour un motif personnel. Les catégories sont exclusives. Les 42 personnes éligibles sont réparties aléatoirement, en aveugle : 21 poursuivent X et 21 reçoivent un placebo. Le suivi après randomisation dure six mois pour chacune, sans donnée manquante. Une première récidive survient chez 3 personnes sous X et 12 sous placebo. Le critère et son adjudication sont identiques dans les deux groupes. Après une récidive, un traitement de secours est permis ; on compte ici seulement la première récidive. 1. Quel est le temps zéro de la comparaison randomisée et quelle population concerne-t-elle ? 2. Calculez les risques, leur différence et leur rapport. Peut-on appliquer la différence aux 60 entrants ? 3. Peut-on affirmer que X évite la

récidive chez 75 % de toutes les personnes auxquelles on le propose, ou que les 18 non-randomisés sont tous résistants à X ? 4. Quel essai faudrait-il pour comparer deux stratégies dès leur initiation ?

10.4.1.2 Correction argumentée

Le temps zéro est la randomisation après huit semaines, chez les personnes alors éligibles après réponse et tolérance. L'inclusion initiale précède une intervention commune ; elle ne commence pas une comparaison randomisée entre X et son absence. Les risques observés valent 3/21 = 14,3 % et 12/21 = 57,1 %. La différence, poursuite moins retrait, est de −42,9 points. Leur rapport, 0,25, correspond à une réduction relative observée de 75 %. Aucun intervalle n'est fourni ; l'incertitude du petit échantillon demeure. Cette réduction n'est ni une probabilité individuelle de bénéfice ni une proportion de guérisons. Multiplier 42,9 points par 42/60 n'estime pas l'effet d'une initiation. Tous ont reçu X ; le devenir comparatif des autres participants est inconnu. Les 18 non-randomisés comprennent trois situations distinctes : réponse insuffisante, intolérance et retrait du consentement. Pour comparer l'initiation, il faudrait ici randomiser avant le début des stratégies et suivre changements et traitements de secours. Chaque décision exige son contraste : initiation, maintien et modalités d'arrêt peuvent être étudiés dans des essais séparés ou dans un protocole à plusieurs randomisations.

risques, différence et rapport

une randomisation par décision

Synthèse

La population d'une étude est construite par sa question. Un retrait randomisé après réponse renseigne la poursuite d'un traitement chez des personnes déjà améliorées ; il ne compare pas deux initiations et ne décrit pas une rémission après arrêt. Un registre décrit les trajectoires rendues visibles par ses critères diagnostiques ; il ne démontre pas l'utilité des soins reçus. Une série au protocole transformé, une qualification génétique ou une surveillance par dispositif apportent chacune une information réelle, dont l'usage pour décider demande une autre comparaison. Ensemble, ces textes apprennent à compter ceux qui franchissent chaque étape, à nommer le comparateur manquant et à distinguer détecter, expliquer et protéger.

Questions ouvertes

Comment comparer des modalités d'arrêt pour savoir dans quelles conditions une amélioration obtenue sous traitement peut persister ? Quelle validation prospective montrerait qu'une stratification pronostique améliore réellement le parcours des personnes qu'elle classe ? Quelle étude comparative mesurerait ce qu'une surveillance rythmique change au devenir, au-delà des événements qu'elle détecte ? Chacune de ces questions appelle un point de départ choisi pour elle.

Références du chapitre 10

1. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316:1906-1912. PMID 27825009 ; DOI 10.1001/jama.2016.15826

2. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. N Engl J Med. 2021;384:31-41. PMID 33200890 ; DOI 10.1056/NEJMoa2027892

3. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. Circulation. 2018;138:1088-1099. PMID 29764898 ; DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319

4. Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. Am J Cardiol. 2008;102(11):1535-1539. PMID 19026310 ; DOI 10.1016/j.amjcard.2008.07.041

5. Lota AS, Hazebroek MR, Theotokis P, et al. Genetic Architecture of Acute Myocarditis and the Overlap With Inherited Cardiomyopathy. Circulation. 2022;146(15):1123-1134. PMID 36154167 ; DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058457

6. Tscholl V, Wielander D, Kelch F, et al. Benefit of a wearable cardioverter defibrillator for detection and therapy of arrhythmias in patients with myocarditis. ESC Heart Fail. 2021;8:2428-2437. PMID 33887109 ; DOI 10.1002/ehf2.13353

11

Les maladies systémiques et la question de la transposition au cœur

Sommaire du chapitre

11.1 Ce qu'un résultat obtenu ailleurs peut apprendre au cœur 194
11.2 Du critère global à une transposition contrôlable 195
11.3 Les textes à l'épreuve 196
11.4 Exercices corrigés 206
Synthèse 207
Questions ouvertes 207

Dans les vascularites, les fièvres récurrentes d'origine génétique ou la sclérodermie, les essais thérapeutiques mesurent le plus souvent la maladie dans son ensemble : une rémission, une poussée évitée, une rechute retardée, une distance de marche. L'atteinte cardiaque y est rarement le critère principal. Les formes menaçantes en sont souvent exclues, et l'atteinte cardiaque n'y concerne alors que quelques participants. Le cardiologue doit pourtant décider, souvent sans comparaison consacrée à la situation qu'il rencontre. Emprunter un résultat à une autre maladie devient alors tentant, au nom d'une cible ou d'un médicament communs. L'emprunt n'est pas illégitime ; il doit dire ce qu'il transporte. Une définition de la rémission, une règle de décroissance des corticoïdes ou un marqueur que le traitement modifie lui-même voyagent avec le résultat et en changent le sens.

11.1 Ce qu'un résultat obtenu ailleurs peut apprendre au cœur

11.1.1 Le même patient, plusieurs questions

PLUSIEURS ORGANES, UN DIAGNOSTIC

Une maladie systémique peut réunir sous un même diagnostic des atteintes de plusieurs organes. Ce regroupement donne une cohérence à l'enquête ; il ne rend pas interchangeables les résultats mesurés dans chacun d'eux. Améliorer l'activité globale d'une maladie, réduire un traitement associé et préserver une fonction cardiaque sont trois propositions. Une recherche peut éclairer la première sans avoir directement éprouvé la troisième. L'unité de la personne ne doit pas être perdue dans cette distinction. Un bénéfice général peut compter profondément pour quelqu'un dont le cœur est atteint, même si l'étude ne démontre pas un effet cardiaque propre. Il faut pouvoir dire simultanément ce que le traitement apporte à la personne et ce que l'on ignore encore de son action sur un organe. L'erreur commence lorsque l'importance du premier

LA DIFFICULTÉ SYMÉTRIQUE

bénéfice sert de preuve au second. Une difficulté symétrique consiste à déclarer inutile, pour la cardiologie, toute étude dont le cœur n'est pas le critère principal. Elle peut fournir des informations sur une intervention, ses effets indésirables ou les conditions de son emploi. La transposition exige donc un examen des propositions transportées, sans enfermer chaque spécialité dans ses seules mesures.

11.1.2 Une ressemblance doit porter sur ce qui fait varier l'effet

IDENTITÉ DE NOM, IDENTITÉ DE DÉPENDANCE

Pourquoi un résultat obtenu ailleurs pourrait-il éclairer une question cardiaque ? Une réponse fréquente invoque une cible commune. Mais reconnaître le même élément biologique ne suffit pas : son rôle dans la production du dommage, sa possibilité de modification et le moment auquel on intervient peuvent différer. Une identité de nom n'établit pas une identité de dépendance. L'objection est immédiate : si l'on exige de connaître tous ces rapports avant d'agir, aucune généralisation ne sera possible. Il ne s'agit pourtant pas de demander une identité complète entre situations. Il faut préciser quelles différences risqueraient de changer la conclusion, puis chercher les observations qui les renseignent. Le raisonnement gagne à nommer un petit nombre d'hypothèses décisives plutôt qu'à accumuler des ressemblances favorables. On peut

EMPÊCHER OU RESTAURER

notamment distinguer deux attentes : empêcher un dommage supplémentaire et restaurer une fonction déjà perdue. La seconde ne découle pas automatiquement de la première. Une intervention peut modifier un processus actif sans effacer toutes ses conséquences antérieures. Cette distinction ne prédit

le résultat d'aucun médicament ; elle précise ce qu'il faudrait mesurer pour ne pas appeler « échec » l'absence d'un effet que l'hypothèse initiale ne permettait pas d'attendre.

11.2 Du critère global à une transposition contrôlable

11.2.1 Le résultat global peut cacher la question de l'organe

COMMENT LE CŒUR ENTRE DANS LE SCORE

Un critère agrégeant plusieurs dimensions peut convenir à une question systémique. Pour savoir ce qu'il apprend sur le cœur, il faut examiner comment celui-ci y entre : contribue-t-il au score, peut-il être compensé par d'autres améliorations, ou relève-t-il d'une mesure séparée ? Le problème n'est pas seulement statistique. Un mot identique, « rémission », peut désigner des règles opératoires différentes selon le protocole. La présence de quelques participants présentant une atteinte cardiaque n'établit pas, à elle seule, une réponse pour cette atteinte. Il faut connaître leur nombre, les événements observés et la question prévue. Toutefois, leur petit effectif ne prouve pas non plus que l'effet serait différent. L'absence d'information suffisante ne doit être transformée ni en permission générale ni en interdiction absolue. La comparaison doit donc conserver son objet exact : contrôler l'activité générale, éviter une complication ou améliorer une atteinte constituée. Un traitement commun et un diagnostic commun ne rendent pas ces attentes équivalentes. Les lire séparément permet ensuite de les réunir dans une décision pour la même personne.

11.2.2 Distinguer la justification d'une décision et la preuve de son mécanisme

DÉCIDER AVANT LA COMPARAISON

Une décision clinique doit parfois être prise avant qu'existe une comparaison consacrée à chaque situation. Cela ne transforme pas l'argument de transposition en observation directe. Il faut rendre explicites le bénéfice recherché, les dommages possibles, les solutions concurrentes et l'information manquante. La solidité d'une décision dépend aussi des options disponibles ; elle ne se mesure pas au seul nombre d'études portant exactement le même diagnostic. Cette responsabilité comporte une exigence de révision. Si l'on transpose un résultat parce qu'une propriété paraît commune, il faut annoncer quelles observations conduiraient à réexaminer cette analogie : une discordance persistante entre activité générale et fonction de l'organe, ou un dommage particulier. Une réponse individuelle absente peut justifier une réévaluation clinique ; elle ne réfute pas, à elle seule, un effet moyen espéré. La transposition devient ainsi un raisonnement contrôlable. Elle conserve la connaissance disponible tout en donnant une forme précise à ce qui reste à apprendre.

11.3 Les textes à l'épreuve

11.3.1 MIRRA et la définition d'une rémission

11.3.1.1 Le résultat à situer

MIRRA, mépolizumab contre placebo

MIRRA randomise 136 adultes ayant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite récidivante ou réfractaire : mépolizumab 300 mg sous-cutané toutes les quatre semaines ou placebo, ajoutés aux soins usuels pendant 52 semaines. La rémission associe score d'activité des vascularites de Birmingham (BVAS) nul et prednisone ou prednisolone ≤ 4 mg/j. Les deux critères principaux sont la durée cumulée de rémission, analysée par catégories, et la rémission aux semaines 36 et 48. Tous deux favorisent le traitement ; pour le second, 32 % contre 3 %. Cependant, 47 % des participants traités n'atteignent jamais cette rémission. Les formes menaçant un organe ou la vie dans les trois mois précédant la sélection sont exclues ; des antécédents de cardiomyopathie sont néanmoins présents[1].

11.3.1.2 Lecture critique : le traitement entre dans la définition du succès

le corticoïde dans la rémission

Cette rémission associe un état clinique et une faible exposition aux corticoïdes. Ce choix répond à une question pertinente : peut-on contrôler la maladie en allégeant un traitement contraignant ? Il oblige aussi à préciser ce que signifie l'échec. Ne pas franchir le seuil ne prouve pas l'absence de toute amélioration ; inversement, atteindre le seuil ne signifie pas guérison ni disparition de tous les dommages antérieurs. Le calendrier mérite la même précision. Cumuler des semaines favorables, être en rémission à deux visites et rester continuellement en rémission ne sont pas trois formulations d'un même résultat. Une lecture attentive doit reconstituer la règle avant de comparer les pourcentages. Elle doit également éviter de transformer un indicateur ordinal, construit à partir de plusieurs catégories, en simple multiplication de la probabilité d'un événement binaire. La décroissance des corticoïdes fait partie de la stratégie évaluée. Son organisation et l'insu contribuent à rendre la comparaison interprétable ; ils ne permettent pas de séparer automatiquement un effet direct du médicament de toutes les conséquences des modifications du traitement associé. La bonne unité d'interprétation reste la stratégie effectivement comparée.

cumuler, répéter, durer

11.3.1.3 Lecture immunologique : une intervention ciblée n'épuise pas la maladie

l'interleukine 5, sans exclusivité

Le mépolizumab cible l'interleukine 5 (IL-5). L'amélioration sous cette intervention soutient un intérêt thérapeutique sans faire de cette voie une explication exclusive de la maladie. Surtout, MIRRA ne permet pas d'attribuer chaque absence de rémission à une cible encore active : le critère exige aussi l'allègement des corticoïdes. Une activité résiduelle, un dommage constitué et un obstacle à la réduction du traitement demanderaient des observations distinctes.

11.3.1.4 Lecture cardiologique : un antécédent inclus ne représente pas une urgence exclue

UN ANTÉCÉDENT N'EST PAS UNE URGENCE

La présence de participants ayant un antécédent cardiaque ne transforme pas cet essai en étude du traitement d'une atteinte cardiaque aiguë menaçante. L'exclusion porte sur une situation clinique et temporelle ; elle ne se résume pas au nom d'un organe. Pour transporter un résultat, il faut donc comparer la gravité, la phase évolutive, les traitements associés et le bénéfice recherché. Un critère global favorable ne fournit pas, à lui seul, une estimation fiable pour chaque organe. Il faudrait définir un résultat cardiaque, disposer d'événements et d'un effectif suffisants, puis examiner sa précision. L'absence de différence statistique sur quelques événements de sécurité ne démontrerait pas davantage une sécurité cardiaque équivalente. Établi : davantage de rémissions associant contrôle de l'activité et faible dose de corticoïdes, dans la population étudiée. Non conclu : protection cardiaque spécifique ou efficacité dans les formes récemment menaçantes. Une comparaison dédiée pourrait préciser cette portée.

11.3.1.5 Lecture clinique intégrative

CE QUE RECOUVRE « RÉMISSION »

MIRRA oblige à demander ce que recouvre le mot « rémission » pour quelqu'un dont plusieurs dimensions de la santé restent en jeu. Un critère associant activité mesurée et faible dose de corticoïdes ne constitue pas un inventaire de toutes les difficultés vécues. La lecture intégrative garde la valeur du résultat tout en laissant place aux symptômes, aux séquelles possibles et aux objectifs personnels non décrits par ce seul score. Elle ne transporte pas l'essai vers les situations récemment menaçantes qu'il avait exclues.

11.3.2 CLUSTER et les limites d'une cible commune

11.3.2.1 Le résultat à situer

CLUSTER, TROIS COHORTES

Regrouper des maladies rares peut rendre une recherche possible sans les déclarer identiques. CLUSTER pose cette question de façon particulièrement féconde : jusqu'où une réponse à la même intervention permet-elle de rapprocher des maladies dont les causes génétiques diffèrent ? Trois cohortes randomisées comparent le canakinumab au placebo : fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine, déficit en mévalonate kinase et syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TRAPS). Elles comprennent respectivement 63, 72 et 46 participants. La réponse complète associe résolution de la poussée initiale à J15 et absence de nouvelle poussée jusqu'à la semaine 16, selon une définition clinique et biologique. Elle concerne 19/31 contre 2/32 participants, 13/37 contre 2/35 et 10/22 contre 2/24. Une augmentation de dose classe le participant parmi les non-répondeurs pour l'analyse principale. Après cette phase, une nouvelle randomisation concerne certains répondeurs ; les autres parcours incluent des traitements ouverts[2].

11.3.2.2 Lecture critique : garder séparées les questions successives

11.3.2.2.1 Trois cohortes et une règle de réponse

UN PROTOCOLE, TROIS POPULATIONS

Un protocole commun facilite la comparaison des méthodes. Il ne crée pas une population homogène. Lire les trois contrastes au sein de leurs cohortes évite qu'un résultat global masque une différence de réponse ou d'incertitude. Les pourcentages observés ne suffisent pas davantage à classer les maladies par sensibilité : une comparaison entre groupes diagnostiques exige de prendre en compte leurs caractéristiques et sa propre incertitude. La règle concernant l'augmentation de dose modifie le sens précis du mot « réponse ». Elle distingue l'efficacité obtenue dans les conditions initialement assignées d'une amélioration obtenue après adaptation. Un patient classé non-répondeur peut avoir connu un bénéfice réel ; inversement, une analyse autorisant l'adaptation ne doit pas être présentée comme si elle répondait exactement à la question principale. Il faut conserver le nom du parcours thérapeutique avec son résultat.

LE SENS DU MOT « RÉPONSE »

11.3.2.2.2 La seconde randomisation et la tolérance selon les parcours

LA SECONDE RANDOMISATION

La seconde randomisation sélectionne sur une histoire déjà observée. Son intérêt est de poser une question de maintien chez ceux qui ont franchi cette étape. Elle ne réestime pas simplement l'efficacité initiale dans toute la population. Fusionner les phases ferait disparaître cette sélection et donnerait à la durée de suivi une valeur démonstrative qu'elle ne possède pas seule. La sécurité demande la même attention aux parcours. Lorsque des participants changent de traitement, le dénominateur d'exposition et l'attribution des événements deviennent essentiels. Le tableau de tolérance classe sous canakinumab les événements survenus après au moins une dose. Des nombres bruts ne suffisent donc pas à reconstituer une comparaison randomisée inchangée. Même un taux corrigé du temps d'exposition ne restaure pas automatiquement toutes les propriétés de la randomisation initiale.

11.3.2.3 Lecture immunologique : une voie accessible parmi plusieurs causes

L'INTERLEUKINE 1 BÊTA, VOIE COMMUNE

L'interleukine 1β (IL-1β) peut occuper une position utile dans plusieurs chaînes causales. Son inhibition n'oblige pas à supposer que tout se passe de manière identique en amont. Le raisonnement gagne ainsi une organisation : distinguer la cause du dérèglement, les voies qui entretiennent les manifestations et les points où une intervention peut les modifier. Ce rapprochement reste révisable. Une non-réponse n'exclut pas toute participation de la voie ; une réponse ne prouve pas son exclusivité. Pour progresser, il faudrait expliquer les contrastes de réponse avec des mesures permettant de distinguer exposition insuffisante, diversité biologique et limites du critère choisi.

11.3.2.4 Lecture cardiologique : transporter une question avant de transporter une conclusion

DES POUSSÉES AU CŒUR

Un essai consacré aux poussées systémiques ne devient pas un essai de prévention des lésions cardiaques. Pour étendre une conclusion au cœur, il faut définir l'atteinte visée, son mécanisme supposé, son calendrier et un résultat car-

diaque mesurable. Une logique thérapeutique partagée ouvre une recherche ; elle ne dispense pas de la conduire. Le résultat favorable dans chacune des trois cohortes rend crédible l'intérêt thérapeutique d'une voie commune, sans établir l'identité des maladies ni corriger leur cause génétique. Une protection cardiaque spécifique reste une autre proposition, qui demanderait des comparaisons adaptées aux atteintes et aux trajectoires visées.

11.3.2.5 Lecture clinique intégrative

UNE CIBLE, PLUSIEURS DIAGNOSTICS

CLUSTER rassemble des maladies rares sans effacer leurs différences. Pour une personne dont le parcours traverse plusieurs spécialistes, partager une cible thérapeutique peut faciliter un langage commun, mais ne rend pas interchangeables les diagnostics ni les attentes. La lecture intégrative demande ce que « ne plus avoir de poussée » change concrètement et ce que le critère laisse hors champ. Elle conserve une place à l'histoire singulière et à la charge du suivi, sans tirer des cohortes un bénéfice identique pour chaque organe.

11.3.3 TAKT et la définition de la rechute

11.3.3.1 Le résultat à situer

TAKT, ARTÉRITE DE TAKAYASU

Dans TAKT, 36 patients japonais ayant une artérite de Takayasu récemment rechutée, puis remise en rémission par corticoïdes, reçoivent aléatoirement du tocilizumab ou un placebo, en double aveugle. La diminution des corticoïdes est imposée. Pour le délai de rechute, le critère principal en intention de traiter n'établit pas la supériorité : hazard ratio (HR) 0,41, intervalle de confiance à 95,41 % de 0,15 à 1,10, p = 0,0596. L'analyse per protocole est plus favorable. La protéine C réactive (CRP) est masquée ; l'évaluation limitée aux signes cliniques donne un HR 0,70, avec une large incertitude. Ce sont plusieurs lectures des mêmes participants, non des réplications indépendantes[3].

11.3.3.2 Lecture critique

MAINTENIR, PROVOQUER, AJUSTER

Le premier enseignement consiste à respecter la question réellement posée. Maintenir une rémission pendant une diminution programmée du traitement de fond diffère de provoquer cette rémission chez un malade en poussée. Il diffère aussi de comparer deux stratégies dont le médecin adapterait librement les doses. Dans le premier cas, la réduction imposée crée une épreuve commune ; dans le second, les ajustements font partie de la stratégie étudiée. Un résultat ne voyage de l'une à l'autre qu'à condition de discuter ce changement. Le deuxième enseignement concerne le seuil statistique. Le niveau inhabituel de l'intervalle provient de la gestion prévue de l'analyse intermédiaire. On ne doit pas remplacer ce cadre par une frontière choisie après avoir vu le résultat. L'absence de supériorité démontrée laisse cependant ouverte une gamme d'effets : elle n'établit ni l'équivalence ni l'inutilité du traitement. La bonne phrase conserve ensemble l'estimation favorable et son imprécision ; retirer l'une des deux déformerait la conclusion. L'analyse per protocole ne répare pas automatiquement le résultat principal. Dès que l'on sélectionne les participants selon ce qui s'est passé après leur allocation, les groupes peuvent perdre une partie de leur comparabilité initiale. Cette analyse renseigne sur la sensibilité du constat ; elle ne fournit pas une seconde randomisation. Pour lui donner davan-

L'ANALYSE PER PROTOCOLE

tage de poids, il faudrait expliciter les motifs d'exclusion, leur rapport possible au pronostic et les résultats d'analyses adaptées, plutôt que retenir uniquement la valeur de p la plus favorable.

11.3.3.3 Lecture immunologique

le traitement agit sur l'instrument

Un traitement peut agir sur la maladie et sur l'instrument qui sert à la reconnaître. Cette possibilité devient particulièrement importante lorsque le signal biologique du critère dépend de la voie ciblée. Faire disparaître un marqueur et faire disparaître le processus qui le produit ne sont pas deux propositions interchangeables. Inversement, demander une mesure indépendante ne signifie pas que toute baisse du marqueur soit artificielle : une même intervention peut modifier simultanément plusieurs niveaux du phénomène. Masquer la CRP protège contre certaines interprétations influencées par sa connaissance ; cela n'annule pas sa dépendance biologique au traitement. Il faut donc distinguer l'aveugle de l'observateur de l'indépendance du critère. La comparaison avec une définition clinique de la rechute est éclairante, mais elle change aussi la règle de classement des événements. Une divergence entre définitions ne suffit pas à mesurer la part exacte d'un effet biologique, d'une différence de sensibilité ou du hasard. Elle indique surtout où la démonstration doit devenir plus précise.

11.3.3.4 Lecture cardiologique

activité, lésion, séquelle

L'enjeu ultime est la conservation d'un réseau artériel capable d'irriguer les organes. Or activité inflammatoire, lésion pariétale, séquelle anatomique et retentissement circulatoire n'évoluent pas nécessairement au même rythme. Une amélioration symptomatique peut précéder une stabilisation anatomique ; une sténose peut persister après extinction de l'activité. Lire l'essai en cardiologue exige de conserver ces temporalités au lieu de convertir immédiatement une rechute évitée en infarctus ou insuffisance cardiaque évités. Pour renforcer cette traduction, un futur dispositif pourrait associer une définition clinique fixée à l'avance, une imagerie répétée évaluée indépendamment et un suivi des complications suffisamment long. Ce serait une extension de la question, non une simple augmentation du nombre de participants. TAKT enseigne ainsi comment garder une hypothèse thérapeutique ouverte sans annoncer que toutes ses conséquences vasculaires sont déjà établies.

11.3.3.5 Lecture clinique intégrative

le calendrier imposé

Le calendrier imposé de diminution des corticoïdes appartient à TAKT autant que le médicament comparé. Une personne peut pourtant recevoir le résultat comme une réponse portant uniquement sur ce dernier. L'enjeu intégratif est de restituer la stratégie entière, avec son rythme et ses critères de rechute, avant de la rapprocher d'un parcours individuel. Le suivi de plusieurs organes ne se résume pas à un signal unique ; cette remarque ouvre une question de coordination sans transformer l'essai en démonstration de chaque bénéfice attendu.

11.3.4 GiACTA et la mesure d'une rémission sous traitement

11.3.4.1 Le résultat à situer

GiACTA, quatre stratégies

GiACTA randomise 251 patients atteints d'artérite à cellules géantes entre quatre stratégies : deux rythmes de tocilizumab associés à une décroissance de prednisone sur 26 semaines, ou placebo avec décroissance sur 26 ou 52 semaines. La population appelée « intention de traiter » en compte 250. À 52 semaines, la rémission soutenue sans prednisone selon le protocole atteint 56 % et 53 % sous tocilizumab, contre 14 % et 18 % sous placebo. La CRP entre dans sa définition, bien que le médicament la réduise directement ; elle est masquée aux évaluateurs. L'analyse sans cette exigence biologique reste favorable, mais n'établit plus la supériorité du rythme toutes les deux semaines face au sevrage long au seuil prévu[4].

11.3.4.2 Lecture critique

11.3.4.2.1 Séparer les exigences de la rémission

séparer les exigences du succès

Une définition de succès associe souvent plusieurs exigences. Il faut les séparer avant d'interpréter leur réunion : état clinique, indicateur biologique, respect du calendrier thérapeutique. Une stratégie peut agir sur ces trois dimensions de façons différentes. Il faut alors demander quelle composante porte le résultat et quelle expérience permettrait d'en éprouver la solidité. L'analyse de sensibilité répond ici à une objection précise : une partie de l'avantage vient-elle du changement du marqueur utilisé pour déclarer la rémission ? Retirer ce marqueur permet une comparaison instructive ; cela ne construit pas un nouvel essai indépendant. Il faut conserver le même souci des seuils et des comparaisons multiples après ce retrait. Une non-infériorité établie à partir d'une marge prévue et une supériorité démontrée répondent à deux questions différentes. Le simple échec d'un test de supériorité ne suffit pas à conclure à la première.

non-infériorité et supériorité

11.3.4.2.2 Calendriers comparés et effectifs analysés

la décroissance dans l'objet évalué

La comparaison des calendriers pose une seconde question. À décroissance identique, on étudie l'ajout du médicament dans une stratégie définie. Face à une décroissance plus longue, on compare deux façons d'organiser le traitement. Les différences d'exposition aux corticoïdes ne sont alors pas simplement un défaut à corriger : elles appartiennent à l'objet évalué. Pour interpréter un événement indésirable, il faut considérer cette stratégie entière, sans en attribuer automatiquement la cause à une seule molécule. Enfin, le nom de la population d'analyse ne dispense pas de vérifier les effectifs. L'écart entre randomisés et analysés doit être explicité, même lorsqu'il paraît petit. Une lecture exigeante examine sa raison et ses conséquences possibles ; elle ne transforme pas mécaniquement toute exclusion en invalidation de l'essai.

11.3.4.3 Lecture immunologique

une mesure transformée par l'intervention

La difficulté est féconde : intervenir sur un mécanisme peut transformer simultanément la maladie et la manière dont on l'observe. Un marqueur pertinent avant intervention pourrait ainsi perdre une partie de son pouvoir informatif pendant celle-ci. La stabilité d'un instrument de mesure doit être discutée dans le contexte où l'on veut l'utiliser. Il serait cependant excessif d'en conclure que

toute baisse biologique est dépourvue de signification. Elle renseigne sur une réponse au traitement. La question suivante est de savoir ce qu'elle permet de déduire de l'état du tissu. Pour tester ce passage, on chercherait des observations complémentaires dont la relation à l'atteinte vasculaire ne dépende pas uniquement du mécanisme visé. Cette proposition de recherche ne décrit pas un résultat déjà acquis dans GiACTA.

11.3.4.4 Lecture cardiologique

contrôle, paroi, événements

Le cardiologue distingue contrôle inflammatoire, intégrité de la paroi et prévention des événements. Une rémission définie pendant un essai ne donne pas, à elle seule, la probabilité d'une complication structurelle tardive. Répondre à cette autre question exigerait un suivi adapté, des événements définis et assez d'information pour en estimer les différences. GiACTA et TAKT peuvent donc dialoguer sans être confondus. On peut comparer leurs façons de définir une rechute, de réduire les corticoïdes et de préserver l'aveugle. On ne peut importer automatiquement la taille de l'effet d'une maladie dans l'autre. La leçon commune est une discipline de formulation : indiquer la population, la stratégie comparée, l'issue mesurée et la durée avant de qualifier le traitement d'efficace.

11.3.4.5 Lecture clinique intégrative

« sans prednisone selon le protocole »

Dans GiACTA, la rémission est liée à une stratégie de réduction des corticoïdes ; le parcours ne se résume donc pas à l'ajout d'une molécule. Pour la personne, contrôler les manifestations et diminuer la charge thérapeutique peuvent représenter des objectifs associés, mais non identiques. La lecture intégrative explicite cette double attente et les limites de ce qui a été mesuré. Elle évite de traduire « sans prednisone selon le protocole » en absence générale de traitement, de contrainte ou de besoin de suivi.

11.3.5 Zamanian et le résultat que l'analyse principale ne confirme pas

11.3.5.1 Le résultat à situer

Zamanian, rituximab et marche

Cet essai randomise 57 personnes atteintes d'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie, entre rituximab et placebo. À 24 semaines, l'analyse principale estime une différence de progression de la distance de marche de 23,1 mètres, avec une erreur standard de 14,7 mètres et p = 0,12. Une analyse secondaire intégrant les mesures jusqu'à 48 semaines estime, toujours pour le changement à 24 semaines, une différence de 25,1 mètres, avec p = 0,03. Le tableau de sécurité compte des infections graves chez 7 des 29 participants du groupe rituximab et 2 des 28 du groupe placebo[5].

11.3.5.2 Lecture critique

11.3.5.2.1 Deux analyses des mêmes données

DEUX VALEURS DE P, UN SEUL ESSAI

Les deux valeurs de p ne décrivent pas deux essais indépendants. Les analyses secondaires ne bénéficient pas d'une correction pour les comparaisons multiples. Les données plus tardives modifient l'estimation d'un contraste à une date antérieure dans le modèle longitudinal. Présenter le second résultat comme la confirmation du premier effacerait leur dépendance et leur statut différent. Le bon objet de lecture est le lien entre la question, la règle d'analyse et les observations qu'elle utilise. Le modèle suppose les données manquantes aléatoires conditionnellement aux informations qu'il prend en compte. Le déséquilibre des sorties précoces appelle donc une analyse de sensibilité ; il ne démontre pas, à lui seul, un biais. Un résultat non significatif ne démontre pas une absence d'effet. Il n'autorise pas davantage à retenir comme établi le bénéfice suggéré par l'estimation ponctuelle. L'incertitude doit rester attachée à cette estimation. Ajouter des analyses peut préciser les hypothèses à éprouver ; cela ne crée pas rétrospectivement une démonstration confirmatoire.

11.3.5.2.2 Un critère modifié, deux conclusions de force inégale

UN CRITÈRE CHANGÉ EN COURS D'ÉTUDE

L'article principal rapporte un changement du critère primaire en cours d'étude, puis une actualisation tardive du registre. Les auteurs déclarent ne pas avoir utilisé les données de marche de l'essai pour ce changement. Cela appelle un examen chronologique, sans suffire à établir une sélection opportuniste. Il faut distinguer la date à laquelle une décision est prise, les données alors accessibles et la date à laquelle elle devient publiquement vérifiable. La confrontation du protocole à ses versions successives permettrait de contrôler cette chronologie indépendamment du récit des auteurs. On peut ainsi conserver deux conclusions de force différente : l'analyse principale ne confirme pas le bénéfice annoncé ; certaines observations justifient encore une question de recherche. Les confondre oblige artificiellement à choisir entre une promesse thérapeutique et l'abandon de toute investigation.

11.3.5.3 Lecture immunologique

QUELLE PROPOSITION EST EN DIFFICULTÉ

Le résultat fonctionnel incertain pose la question du désaccord entre les niveaux de preuve. Si une intervention atteint son objectif biologique mais que le résultat fonctionnel reste incertain, quelle proposition est réellement mise en difficulté ? L'efficacité de l'intervention dans les conditions étudiées est directement interrogée. La participation générale de l'immunité à la maladie n'est pas, à elle seule, tranchée par ce résultat. Inversement, invoquer cette participation ne permet pas de déclarer l'intervention efficace. Il faut appliquer la même discipline à la recherche de profils de réponse. Une règle construite pour reconnaître les personnes qui se sont améliorées doit être éprouvée dans d'autres données, avec une comparaison permettant d'attribuer cette amélioration au traitement. Reconnaître une trajectoire favorable ne suffit pas à reconnaître un bénéfice individuel causé par celui-ci. Aucun outil de sélection ne peut être tenu pour validé par cette seule exploration.

11.3.5.4 Lecture cardiologique

la marche n'est pas la circulation

Une performance de marche mérite attention pour ce qu'elle représente dans la vie d'une personne. Elle ne doit pourtant pas être transformée sans argument en mesure exclusive de la circulation pulmonaire, de la fonction ventriculaire droite ou de la survie. Le nom de la maladie ne rend pas spécifique chacun des critères employés pour l'étudier. La sécurité exige une lecture tout aussi précise. Il faut distinguer les personnes touchées, le nombre d'événements, leur gravité et leur attribution. Un petit essai peut documenter des problèmes sans estimer avec précision tous les risques ; qualifier certains événements de non imputables ne démontre pas une innocuité générale. Les observations de sécurité doivent participer au jugement sans être converties, dans l'autre sens, en certitude sur un dommage causal que l'étude ne démontre pas. L'hypertension artérielle pulmonaire associée à la sclérodermie constitue ici la situation étudiée. La seule parenté entre connectivites ne permet pas d'étendre l'estimation au lupus ou à la connectivite mixte. L'analyse principale et le bilan de sécurité laissent ouverte la valeur thérapeutique de l'intervention dans son propre contexte.

11.3.5.5 Lecture clinique intégrative

marcher davantage

Dans une maladie systémique, marcher davantage constitue un objectif compréhensible au-delà du cabinet de cardiologie. Mais la distance mesurée ne raconte pas, à elle seule, pourquoi une activité devient possible ou difficile. Zamanian incite à écouter ce décalage entre performance standardisée et vie quotidienne, sans le mobiliser pour contourner le résultat principal incertain. Une lecture intégrative met en regard l'attente fonctionnelle, les contraintes du traitement et les observations de sécurité ; elle ne transforme ni un espoir individuel ni une analyse secondaire en preuve suffisante.

11.3.6 Broderick et la certitude propre à chaque résultat

11.3.6.1 Le résultat à situer

Broderick, une revue Cochrane

La revue Cochrane de Broderick et ses collègues permet d'examiner la construction d'une preuve coronarienne dans la maladie de Kawasaki. Pour le traitement initial, la comparaison des immunoglobulines intraveineuses, généralement associées à l'aspirine, avec l'aspirine seule rapporte moins d'anomalies coronaires jusqu'à trente jours. Le rapport de cotes (OR) est de 0,60, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de 0,41 à 0,87 et une certitude modérée. La certitude concernant les effets indésirables est très faible. Une analyse excluant les études à haut risque de biais de détection des anomalies coronaires produit un intervalle incluant l'absence d'effet. Ces constats concernent cette comparaison initiale ; ils ne tranchent pas la stratégie de recours après résistance aux immunoglobulines[6].

11.3.6.2 Lecture critique : donner une adresse précise à la confiance

où se trouve la preuve

La force de ce texte tient à la possibilité de demander où se trouve exactement la preuve. Dire qu'une revue est « positive » écrase plusieurs questions : quel contraste a été étudié, à quelle échéance, pour quelle manifestation et avec quelle capacité de détection ? Une conclusion sur l'atteinte artérielle ne transmet pas automatiquement sa certitude à une conclusion sur les complications du traitement. Il faut pouvoir conserver simultanément un jugement favorable sur un résultat et une forte réserve sur un autre. Le déplacement de l'intervalle dans l'analyse de sensibilité appelle également une lecture graduée. Il serait abusif de faire de cette analyse la démonstration que le bénéfice disparaît ; elle modifie l'ensemble des études disponibles et sa précision. Il serait tout aussi abusif de la négliger parce que l'analyse principale franchit le seuil conventionnel. La question utile devient : quelle part de la confiance dépend de la manière dont la lésion a été recherchée et reconnue ? La sensibilité rend

une formule rassurante

cette dépendance visible sans en mesurer parfaitement la cause. La formule rassurante employée par les auteurs au sujet de la sécurité mérite, dans ce cadre, une retenue supplémentaire. L'absence de différence détectée n'a pas la même valeur lorsque la recherche d'effets indésirables est précise et homogène ou lorsque son incertitude reste importante. Le raisonnement ne consiste pas à supposer un danger caché : il consiste à laisser ouverte une question que les données ne ferment pas. La certitude doit accompagner chaque conclusion, plutôt que devenir une appréciation globale accolée au titre de l'article.

11.3.6.3 Lecture immunologique : un effet thérapeutique ne donne pas à lui seul le nom de la cause

réponse et étiologie

Répondre à une intervention immunologique ne constitue pas, en soi, un test définissant une maladie auto-immune. L'effet clinique concerne une modification obtenue dans un contexte donné ; une qualification étiologique ou l'attribution à un médiateur particulier exige des arguments supplémentaires. La revue peut donc étayer le contraste thérapeutique étudié sans sélectionner une cause unique parmi les explications possibles.

11.3.6.4 Lecture cardiologique : préserver l'objet observé

anomalie coronaire et devenir

Une anomalie coronaire est un objet cardiaque pertinent, mais elle ne résume pas tous les devenirs cardiovasculaires. Un raisonnement supplémentaire est nécessaire pour passer de sa fréquence à la persistance des lésions, puis aux événements vécus à distance. Ce passage ne devient pas automatique parce que l'organe concerné reste le même. Il faut conserver l'échéance et la définition attachées à la mesure, puis demander quelles observations documentent les étapes suivantes. La prévention d'une lésion nouvelle et l'évolution d'une lésion déjà présente posent notamment des questions différentes. Un résultat agrégé ne doit pas permettre à qui le lit de choisir librement celle qui correspond à son attente. La précision du langage a ici une fonction clinique : elle empêche de promettre, au nom d'une preuve réelle, un résultat qui n'était pas celui de la comparaison. La comparaison initiale ne tranche donc pas le choix d'un traitement de recours après résistance aux immunoglobulines. Cette nouvelle décision exige une comparaison dédiée. La confiance attachée

à la prévention initiale d'une anomalie coronaire ne doit pas se transmettre silencieusement à une autre phase de la maladie.

11.3.6.5 Lecture clinique intégrative

LES PROCHES D'UN ENFANT

Pour les proches d'un enfant, une anomalie coronaire, un effet indésirable et une hospitalisation peuvent occuper des places différentes dans l'inquiétude. La revue de Broderick permet de donner à chaque résultat son degré de certitude, sans exiger des familles qu'elles les considèrent comme équivalents. La lecture intégrative porte ici sur la qualité de l'explication : distinguer traitement initial et recours ultérieur, préciser l'horizon étudié et reconnaître ce que la synthèse ne mesure pas de l'expérience familiale. Elle n'en déduit aucune conduite individuelle.

11.4 Exercices corrigés

11.4.1 Exercice sur un bénéfice global et un résultat cardiaque

11.4.1.1 Énoncé

DEUX CENTS ADULTES FICTIFS

Toutes les données sont fictives. Elles ne reproduisent ni MIRRA ni un autre essai réel. Un essai randomise 200 adultes ayant une maladie inflammatoire systémique entre X ajouté aux soins usuels et placebo ajouté aux mêmes soins. Chaque groupe comprend 100 personnes. Les atteintes menaçant un organe ou la vie au cours des trois derniers mois sont exclues. Quelques participants ont néanmoins un antécédent d'atteinte cardiaque stabilisée. Le critère principal exige simultanément un score d'activité nul et une dose quotidienne de corticoïde inférieure à un seuil défini, lors de deux visites espacées. Il est atteint chez 40 personnes sous X et 20 sous placebo. L'IC à 95 % de la différence absolue est, par hypothèse, de +8 à +32 points. Entre ces deux visites, aucune donnée de rémission continue n'est fournie. Les nouvelles complications cardiaques touchent deux personnes sous X et trois sous placebo. Cette analyse exploratoire n'a pas été dimensionnée pour ce critère et aucun intervalle de confiance n'est fourni. Parmi les personnes n'atteignant pas le critère principal, certaines ont un score nul mais restent au-dessus du seuil de corticoïde ; leur nombre n'est pas précisé. Un lecteur conclut : « X double la guérison, divise presque par deux les complications cardiaques et doit fonctionner dans les formes cardiaques menaçantes. » Quelles propositions corriger ? Que demander pour prolonger l'interprétation ?

11.4.1.2 Correction argumentée

RÉUSSITE N'EST PAS GUÉRISON

Le succès défini par le protocole concerne 40 % contre 20 % des personnes : différence de 20 points, risque relatif (RR) de 2. L'intervalle fourni pour la différence absolue va de +8 à +32 points. Le mot « guérison » ajoute une durabilité et une disparition de la maladie qui n'ont pas été mesurées. Deux visites favorables ne démontrent pas non plus une continuité entre elles. Le critère associe activité clinique et exposition au traitement. On ne peut donc classer tous les échecs comme persistance d'une activité inflammatoire. Il faudrait connaître

« presque par deux », inexact

les composantes et leur évolution, sans remplacer après coup le critère principal par celui qui paraît le plus favorable. Pour les complications cardiaques, les risques observés sont 2 % et 3 % : différence de −1 point et RR descriptif de 2/3, soit environ 0,67. « Presque par deux » est déjà numériquement inexact. Surtout, cinq événements ne permettent pas, sans estimation de l'incertitude, de déclarer un bénéfice cardiaque établi. La significativité du critère global ne se transmet pas à cette comparaison. Enfin, un antécédent stabilisé ne représente pas une atteinte actuellement menaçante. L'exclusion laisse précisément cette dernière situation hors du contraste randomisé. Elle ne démontre ni efficacité ni inefficacité de X dans cette population. Pour avancer, il faudrait une comparaison adaptée, un critère cardiaque défini, une surveillance appropriée et une précision suffisante. La conclusion défendable reste un bénéfice sur le succès clinique et thérapeutique défini, dans la population effectivement étudiée.

l'antécédent et l'exclusion

Synthèse

Transposer au cœur un résultat obtenu dans une maladie systémique demande de nommer ce qui est transporté. Un critère global favorable justifie une conclusion sur la maladie ; il ne fournit pas, à lui seul, une estimation pour l'organe. Les essais de vascularite et d'artérite montrent que la rémission dépend d'une règle : seuil de corticoïdes, calendrier de décroissance, marqueur parfois modifié directement par le traitement. CLUSTER montre qu'une cible commune peut rapprocher des maladies sans les rendre identiques. Zamanian et Broderick apprennent à attacher la certitude à chaque résultat, au lieu d'en faire une qualité globale de l'étude. Une transposition devient contrôlable lorsqu'elle annonce les observations qui la feraient réviser.

Questions ouvertes

Quel résultat cardiaque, défini à l'avance et mesuré avec une précision suffisante, permettrait d'éprouver une transposition au lieu de la supposer ? Comment juger l'activité d'une maladie lorsque le traitement modifie directement le marqueur qui sert à la reconnaître ? Quelle observation obligerait à réviser une analogie fondée sur une cible commune entre deux maladies ? Ces questions accompagnent toute décision qui précède sa propre comparaison.

Références du chapitre 11

1. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. N Engl J Med. 2017;376:1921-1932. PMID 28514601 ; DOI 10.1056/NEJMoa1702079

2. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. N Engl J Med. 2018;378:1908-1919. PMID 29768139 ; DOI 10.1056/NEJMoa1706314

3. Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). Ann Rheum Dis. 2018;77(3):348-354. PMID 29191819 ; DOI 10.1136/annrheumdis-2017-211878

4. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med. 2017;377(4):317-328. PMID 28745999 ; DOI 10.1056/NEJMoa1613849

5. Zamanian RT, Badesch D, Chung L, et al. Safety and Efficacy of B-Cell Depletion with Rituximab for the Treatment of Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(2):209-221. PMID 33651671 ; DOI 10.1164/rccm.202009-3481OC

6. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, Ito S, Kobayashi T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. Cochrane Database Syst Rev. 2023;1(1):CD014884. PMID 36695415 ; DOI 10.1002/14651858.CD014884.pub2

12

L'insuffisance cardiaque et les enseignements des essais négatifs

Sommaire du chapitre

12.1 Ce qu'un résultat négatif affaiblit réellement 210
12.2 Du dommage observé à la prochaine décision de recherche 211
12.3 Les textes à l'épreuve 212
12.4 Exercices corrigés 223
Synthèse 224
Questions ouvertes 225

Chez certaines personnes atteintes d'insuffisance cardiaque, une protéine C réactive (CRP) élevée signale une inflammation mesurable, et l'idée de la réduire pour améliorer la capacité d'effort paraît raisonnable. Les essais qui l'ont éprouvée sont souvent petits, brefs et conçus pour préparer une étape suivante. Ils rapportent volontiers une baisse de la CRP, plus rarement une amélioration fonctionnelle démontrée par la comparaison entre groupes. Ces résultats sont faciles à mal nommer. Une absence de différence devient un échec de l'immunologie, ou au contraire un bénéfice caché par un manque de puissance. Une amélioration interne à un groupe devient un effet du traitement ; une fonction revenue à la normale devient une guérison. Chacune de ces formules dit plus que l'essai, ou moins.

12.1 Ce qu'un résultat négatif affaiblit réellement

12.1.1 Quel énoncé vient d'être mis à l'épreuve ?

TROIS CONCLUSIONS SOUS LE MOT « ÉCHEC »

Un résultat négatif appelle une phrase précise avant d'appeler une explication. L'essai n'a-t-il pas établi une supériorité, a-t-il rendu peu plausible un bénéfice jugé important, ou a-t-il mis en évidence un dommage ? Ces conclusions ne sont pas équivalentes. Les réunir sous le mot « échec » masque leur portée. L'insuffisance cardiaque donne à cette distinction une portée particulière pour l'enquête cardioimmunologique : la proposition selon laquelle un processus immunitaire participe à une maladie n'est pas identique à celle selon laquelle sa modification, par une intervention déterminée, améliore un résultat clinique. Entre les deux figurent une direction d'action, une intensité, un calendrier et un état de la maladie. Une explication biologique ne contient pas à elle seule la prescription qui réussirait. Cette distinction n'autorise cependant pas à soustraire l'explication aux résultats thérapeutiques. Si une hypothèse a servi à prévoir un bénéfice, l'absence de ce bénéfice doit modifier quelque chose dans la confiance qu'on lui accorde. Il faut identifier la proposition affaiblie au lieu de déclarer alternativement que toute la théorie est morte ou qu'elle n'a jamais été concernée.

IDENTIFIER LA PROPOSITION AFFAIBLIE

12.1.2 Quand une explication de l'échec devient-elle instructive ?

UN INDICATEUR SANS GAIN FONCTIONNEL

Supposons, dans un exemple entièrement fictif, qu'un médicament réduise un indicateur inflammatoire sans améliorer la capacité fonctionnelle. On peut envisager que l'indicateur accompagne le dommage sans le commander, que le processus modifié joue plusieurs rôles, ou qu'une lésion constituée ne soit plus réversible par cette voie. Les observations initiales ne choisissent pas automatiquement entre ces possibilités. L'objection est sérieuse : avec assez de possibilités, ne peut-on pas toujours protéger l'hypothèse ? Oui, si aucune explication ne s'expose à une autre observation. Affirmer après chaque résultat que le traitement aurait réussi « plus tôt » conserve toutes les issues possibles. Définir le stade pertinent par un critère mesurable, indépendant du résultat que l'on veut sauver, permet au contraire une nouvelle comparaison. La différence tient au risque de démenti que l'explication accepte. La révision peut aussi diminuer l'ambition de la proposition : passer d'un mécanisme supposé dominant à une contribution limitée. Cette correction est légitime si elle reconnaît la perte de portée. Elle devient trompeuse lorsqu'un discours conserve la promesse initiale tout en réduisant silencieusement ce qui devait la vérifier.

LE RISQUE DE DÉMENTI

12.2 Du dommage observé à la prochaine décision de recherche

12.2.1 Un dommage peut être plus instructif qu'une absence de gain

AGGRAVATION ET ABSENCE DE GAIN

Ne pas démontrer un bénéfice et observer une aggravation ne présentent pas la même difficulté. Dans le second cas, la question porte aussi sur ce que l'intervention perturbe au-delà de l'effet recherché. Un dommage clinique peut coexister avec la modification attendue d'un marqueur. Le succès d'une mesure intermédiaire ne neutralise alors pas le résultat défavorable pour les personnes.

LA MOLÉCULE OU LA CLASSE

On pourrait objecter qu'un tel dommage concerne seulement la molécule. C'est possible, mais cela demeure une proposition à examiner. À l'inverse, l'attribuer immédiatement à toute une classe ou à toute intervention immunitaire dépasserait aussi le résultat. Pour choisir la portée de la révision, il faut distinguer ce que partagent réellement les traitements : cible, modalités de modification, exposition et effets associés. L'enseignement pratique peut être ferme alors que l'explication reste ouverte. Renoncer à une stratégie dans la situation étudiée n'exige pas d'avoir résolu toutes les raisons de son résultat. Le doute mécanistique ne suffit ni à établir un bénéfice non démontré ni à effacer un dommage observé.

12.2.2 Mettre aussi les mots à l'épreuve

Un essai de retrait pose une question complémentaire : une amélioration maintenue sous traitement signifie-t-elle que celui-ci est devenu inutile ? Une différence observée après retrait peut démentir cette attente sans constituer

ESTIMATION ET INCERTITUDE

un « essai négatif ». La lecture d'un essai sans bénéfice démontré commence, elle, par maintenir ensemble estimation et incertitude. Un résultat très imprécis peut laisser subsister des effets importants ; un résultat précis peut écarter la promesse qui justifiait l'essai, sans établir une absence absolue d'effet. Cette appréciation demande de définir l'importance clinique avant de regarder seulement le seuil statistique. Elle se poursuit par une décision de recherche. Répéter, changer de population, modifier l'intervention ou abandonner une piste ont des coûts différents. Une nouvelle étude se justifie mieux par une incertitude identifiée que par le seul désir d'obtenir enfin un résultat favorable. À chaque modification, la question devient : quelle observation nouvelle permettrait de départager les explications encore plausibles ? Les essais négatifs contribuent ainsi à la connaissance lorsqu'ils restreignent les promesses, corrigent les conditions d'application et empêchent de confondre une biologie intéressante avec une thérapeutique utile. Leur valeur ne suppose aucun succès caché.

DU PILOTE À L'ÉTUDE SUIVANTE

La taille et l'objectif d'une étude modifient ce qu'on attend de son résultat. Une exploration peut justifier une comparaison plus exigeante sans fournir déjà sa conclusion. En passant d'un pilote à une étude ultérieure, il faut conserver la question exacte : population, durée et critère ont-ils changé ? La succession des publications ne constitue pas une réplication lorsque ces éléments diffèrent.

12.3 Les textes à l'épreuve

12.3.1 D-HART pilote et les conditions d'une comparaison croisée

12.3.1.1 Le résultat à situer

D-HART pilote, quatorze jours

D-HART pilote étudie une insuffisance cardiaque stable à fraction d'éjection préservée, avec CRP supérieure à 2 mg/L. Quatorze personnes sont incluses ; douze reçoivent un traitement et terminent les deux périodes. Chaque personne reçoit successivement anakinra et placebo pendant quatorze jours chacun, dans un ordre randomisé, sans intervalle sans traitement. Le contraste rapporté sur le pic de consommation d'oxygène favorise l'anakinra de 1,2 mL/kg/min (p = 0,009). La CRP diminue également. Les douze participants traités sont tous obèses et hypertendus ; onze sont des femmes[1].

12.3.1.2 Lecture critique : le sujet reste le même, son histoire change

12.3.1.2.1 L'économie du plan croisé et le report d'effet

l'économie du plan croisé

Le plan croisé est séduisant lorsque les personnes diffèrent beaucoup les unes des autres : chaque participant fournit une observation sous chaque traitement. Il réduit ainsi certaines différences entre individus. Mais cette économie repose sur une difficulté propre : le second traitement arrive chez quelqu'un qui a déjà vécu la première période. Le corps ne revient pas nécessairement à son état initial à la date où change la seringue. L'absence de période d'élimination oblige donc à examiner un éventuel report d'effet. Un bénéfice persistant pendant le placebo pourrait modifier le contraste ; une évolution spontanée ou une familiarisation à l'épreuve pourrait également intervenir. Randomiser l'ordre contribue à répartir les effets du calendrier, sans démontrer leur absence dans un petit échantillon. Le modèle de mesures répétées décrit par les auteurs prend en compte le temps et l'allocation. L'article principal ne rapporte cependant pas d'évaluation spécifique permettant d'écarter un effet résiduel. Cette incertitude doit accompagner le résultat, sans devenir une affirmation selon laquelle celui-ci serait forcément biaisé.

sans période d'élimination

12.3.1.2.2 Les périodes ne sont pas des patients supplémentaires

des périodes, pas des patients

Un second piège serait de prendre les périodes pour des patients supplémentaires. Deux mesures chez la même personne n'apportent pas deux histoires indépendantes. La comparaison doit préserver leur appariement. De même, les douze personnes analysées ne doivent pas faire oublier les quatorze initialement incluses : les exclusions avant traitement et le suivi après traitement répondent à des questions différentes. Dire que tous les participants traités ont terminé ne décrit pas l'ensemble du recrutement. Enfin, un résultat sur le critère principal n'autorise pas à transformer chaque analyse secondaire ou de sous-groupe en confirmation. Multiplier les regards sur les mêmes observations peut faire naître des hypothèses ; cela ne multiplie pas les expériences indépendantes.

12.3.1.3 Lecture immunologique : une réponse biologique ne localise pas son effet

cohérence n'est pas trajet causal

Une intervention immunitaire, une diminution d'un marqueur inflammatoire et une amélioration fonctionnelle constituent des observations cohérentes. Leur cohérence ne suffit pourtant pas à reconstruire tout le trajet causal. La CRP ne révèle ni la cellule responsable ni le compartiment où se joue l'éventuel bénéfice. Sa variation ne mesure pas directement une réparation du myocarde. Même si deux changements sont corrélés, on ne sait pas, par ce seul constat, si l'un transmet l'effet de l'intervention à l'autre. Ils peuvent partager une cause, refléter des réponses parallèles ou dépendre d'autres caractéristiques du participant. Une démonstration de médiation demande davantage qu'une association entre variations. La question féconde devient alors : quelles mesures sépareraient une action cardiaque d'une contribution vasculaire ou musculaire à la capacité d'effort ? Le choix d'une CRP élevée pour l'inclusion délimite aussi l'expérience. Il ne prouve pas que les personnes sous ce seuil ne pourraient pas répondre. Un critère d'entrée n'est pas automatiquement un test prédictif : pour soutenir cette seconde fonction, il faudrait comparer des effets selon le marqueur dans un dispositif approprié.

un critère d'entrée, pas un test

12.3.1.4 Lecture cardiologique : mesurer une capacité sans promettre un destin

une capacité intégrée à l'effort

Le pic de consommation d'oxygène décrit une capacité intégrée à l'effort. Son intérêt fonctionnel mérite d'être conservé, sans le renommer amélioration anatomique du cœur. Il ne renseigne pas, à lui seul, sur une baisse des hospitalisations ou de la mortalité. La valeur pronostique d'une mesure et la valeur clinique de sa modification provoquée sont deux propositions distinctes. Le profil des participants et la brièveté des périodes limitent également le transport du résultat. Une observation chez des personnes stables, sélectionnées et capables d'effectuer les tests ne répond pas directement à la situation d'une décompensation aiguë. Elle ne fournit pas davantage une appréciation précise des effets indésirables rares ou tardifs. Ce petit essai croisé fournit donc un signal fonctionnel compatible avec une contribution inflammatoire modifiable à certaines limitations d'effort. Il ne démontre ni réparation myocardique, ni bénéfice durable, ni capacité de la CRP à sélectionner les répondeurs. Une confirmation devrait mieux maîtriser les effets de période et prolonger l'observation vers des conséquences cliniques : elle éprouverait la portée du signal, au lieu de présumer qu'elle le reproduira.

12.3.1.5 Lecture clinique intégrative

son propre témoin

Être son propre témoin ne signifie pas vivre deux périodes interchangeables. Dans D-HART pilote, la lecture intégrative attire l'attention sur ce que l'épreuve d'effort représente pour la personne, au-delà du chiffre : capacité ressentie, activité souhaitée, contraintes du passage répété au centre. Ces dimensions ne sont pas toutes évaluées par l'essai. Les reconnaître sert à formuler la prochaine question clinique, sans convertir une variation de courte durée en récupération générale ni oublier le profil très sélectionné des participants étudiés.

12.3.2 D-HART2 et la distance entre réponse biologique et bénéfice fonctionnel

12.3.2.1 Le résultat à situer

12.3.2.1.1 La question et les participants analysés

D-HART2, 31 randomisés, 28 analysés

La question de cette étude est précise : l'inhibition de l'interleukine 1 (IL-1) par l'anakinra améliore-t-elle la capacité cardiorespiratoire de personnes atteintes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée et présentant une CRP supérieure à 2 mg/L ? La publication rapporte 31 participants randomisés, dont 21 sous anakinra et 10 sous placebo, pour douze semaines. L'analyse d'efficacité repose sur 28 participants disposant d'au moins une visite de suivi, soit 20 sous anakinra et 8 sous placebo. Les auteurs la qualifient d'intention de traiter, mais elle n'inclut pas les 31 personnes randomisées[2].

12.3.2.1.2 Des changements biologiques sans bénéfice fonctionnel démontré

une baisse biologique sans gain d'effort

À douze semaines, la publication rapporte, pour la comparaison des variations du pic de consommation d'oxygène sous anakinra et sous placebo, une différence de −0,4 mL/kg/min. L'intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) va de −2,2 à +1,4, avec p = 0,64. Le signe de cette différence doit se lire avec la convention du contraste et son intervalle. La publication ne montre pas non plus de différence significative sur la pente de la relation entre ventilation minute et production de dioxyde de carbone (VE/VCO_2). Elle rapporte en revanche des diminutions de CRP et du fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B (NT-proBNP) à quatre semaines par rapport au placebo. L'essai rapporte ainsi des changements biologiques sans démontrer le bénéfice fonctionnel recherché. La différence de significativité, à des temps de mesure qu'il faut conserver, ne démontre pas à elle seule une différence entre les effets biologiques et fonctionnels[2]. Pour le NT-proBNP, le signal comparatif concerne quatre semaines ; à douze semaines, la baisse dans le groupe anakinra ne s'accompagne pas d'une différence significative des évolutions entre groupes[2]. Une amélioration interne à un groupe et une différence entre stratégies répondent à deux questions distinctes.

12.3.2.2 Lecture critique

12.3.2.2.1 La comparaison prévue, son intervalle et ses données imputées

la comparaison prévue d'abord

La comparaison entre groupes répond à la question de l'effet du traitement. Une évolution observée dans un seul groupe ne permet pas de séparer l'effet de l'intervention de celui du temps, des soins concomitants ou d'autres changements. L'interprétation doit donc commencer par la comparaison prévue,

les limites d'une valeur de p

même lorsque certains résultats secondaires paraissent plus encourageants. La valeur de p ne donne ni la probabilité que le traitement soit inefficace ni la taille de son effet. La déclaration de l'American Statistical Association rappelle que les conclusions scientifiques ne doivent pas dépendre du seul franchissement d'un seuil. La question est ici de comprendre ensemble l'estimation, sa précision, le dispositif de l'étude et la pertinence clinique des effets encore compatibles avec les résultats[3]. L'intervalle rapporté pour le pic de consommation d'oxygène traverse zéro et couvre des effets de tailles différentes. Pour conclure à une absence de bénéfice cliniquement important, il faudrait avoir défini ce bénéfice et montrer que les données permettent de l'écarter. L'essai ne peut

pas être transformé rétrospectivement en essai d'équivalence par le seul fait que son résultat n'est pas significatif. Les auteurs reportent la dernière observation disponible pour imputer les données manquantes à douze et vingt-quatre semaines. Cette méthode suppose une stabilité entre la dernière observation et le temps manquant ; elle ne rétablit pas, à elle seule, l'information perdue. Des analyses de sensibilité sont annoncées dans le supplément. Le seuil des deux critères coprimaires est fixé à $p < 0{,}025$; les signaux secondaires conservent leur statut exploratoire[2]. Il faut donc distinguer les personnes randomisées, celles qui contribuent à l'analyse et les valeurs effectivement observées ou imputées. Un effectif global ne résume pas ces choix.

LA DERNIÈRE OBSERVATION REPORTÉE

12.3.2.2.2 Le protocole et la question de l'effectif

Le protocole déposé sur ClinicalTrials.gov, dans sa version d'avril 2016, prévoit 60 participants et une allocation de deux patients sous anakinra pour un sous placebo. Ce document confirme le projet d'étudier la capacité d'effort et l'efficacité ventilatoire[4]. La publication de conception et les méthodes du rapport final décrivent une révision de l'effectif, en octobre 2016, de soixante à trente participants, motivée par la lenteur du recrutement et une nouvelle hypothèse de variabilité. Pourtant, la discussion du même rapport final parle d'un recrutement interrompu après trente et un participants sur les soixante initialement prévus[2,5]. La tension appartient donc aussi au rapport final lui-même. La lecture ne doit ni ignorer l'objectif révisé ni prendre cette révision pour une garantie de précision. Il reste à reconstituer la chronologie complète des amendements et les informations accessibles au moment de décider. La précision finalement obtenue reste à apprécier au regard de l'effet recherché, de la variabilité retenue, de la méthode d'analyse et des données disponibles. Atteindre une cible de recrutement ne valide pas automatiquement les hypothèses qui ont servi à la fixer. La portée méthodologique dépasse ce cas. Un calcul prospectif aide à concevoir une étude ; après les résultats, l'estimation et son intervalle de confiance renseignent directement sur ce que les données permettent de distinguer. L'expression « manque de puissance » ne doit ni transformer une absence de démonstration en bénéfice caché, ni faire disparaître les hypothèses du calcul initial. Il faut pouvoir retrouver la décision de modifier l'étude et juger l'information finalement produite.

SOIXANTE, PUIS TRENTE

« MANQUE DE PUISSANCE »

12.3.2.3 Lecture immunologique

La baisse d'un marqueur inflammatoire constitue une observation biologique. Elle ne démontre pas à elle seule une occupation de la cible dans le tissu cardiaque, l'interruption complète de la voie pathologique ni la responsabilité exclusive de cette voie dans les symptômes. Il faut conserver ces distinctions lorsque l'on emploie l'expression « cible atteinte ». La coexistence des résultats rapportés invite à formuler plusieurs questions. Le marqueur renseigne-t-il sur le mécanisme déterminant dans cette population ? La durée d'intervention permet-elle au résultat fonctionnel de changer ? D'autres limitations peuvent-elles persister lorsque le signal inflammatoire diminue ? Ces questions organisent une recherche future ; elles ne constituent pas des explications démontrées de l'issue de l'essai. Cette distinction protège aussi contre une interprétation favorable par défaut. Il serait trop facile de soutenir que toute absence de bénéfice prouve seulement que l'on a choisi le mauvais patient, la mauvaise durée ou le mauvais critère. Une hypothèse conserve sa valeur scien-

« CIBLE ATTEINTE »

tifique lorsque ces conditions peuvent être précisées et mises à l'épreuve, avec une possibilité réelle de produire un résultat qui la fragilise.

12.3.2.4 Lecture cardiologique

LA FONCTION AU CENTRE

La lecture clinique doit conserver le résultat fonctionnel au centre de la question initiale. Si l'objectif est d'améliorer la capacité d'effort, un changement biologique ne répond pas entièrement à cette attente. Il peut justifier une investigation supplémentaire sans devenir une démonstration du bénéfice recherché. Le pic de consommation d'oxygène interroge une performance intégrée. Le fait qu'il ne mesure pas exclusivement un mécanisme cardiaque est une propriété à considérer dans la conception et l'interprétation de l'essai. Cette propriété ne suffit pas à disqualifier le critère après coup. Le critère avait précisément l'intérêt de porter sur une fonction, au-delà d'une mesure biologique isolée. On peut distinguer deux projets légitimes : montrer qu'un mécanisme biologique est modifiable et montrer qu'une intervention améliore une fonction importante. Les instruments et les effectifs nécessaires ne seront pas nécessairement identiques. Il faut repérer lequel de ces projets soutient chaque conclusion, sans autoriser le passage silencieux de l'un à l'autre. L'essai historique ne suffit pas à définir la place actuelle du traitement. Cette appréciation demanderait une synthèse des données et recommandations ultérieures.

12.3.2.5 Lecture clinique intégrative

UNE CONVERSATION DIFFICILE

D-HART2 rend possible une conversation difficile : un résultat biologique peut s'améliorer sans que la fonction attendue s'améliore de façon démontrée. Pour le patient, cette divergence ne devrait être ni dissimulée ni présentée comme un échec personnel. La lecture intégrative revient à l'objectif initial de vie et aux autres dimensions que le critère ne résume pas. Elle peut aider à nommer les questions restantes, mais ne fournit pas, à partir de cet essai historique, une décision de poursuivre ou d'arrêter un traitement actuel.

12.3.3 REDHART et la comparaison des durées de traitement

12.3.3.1 Le résultat à situer

REDHART, TROIS STRATÉGIES

REDHART randomise 60 personnes récemment hospitalisées pour insuffisance cardiaque, cliniquement stabilisées, avec fraction d'éjection < 50 % et CRP > 2 mg/L. Trois stratégies sont comparées : anakinra pendant deux semaines puis placebo, anakinra pendant douze semaines, ou placebo. Les deux critères principaux comparent à deux semaines les groupes anakinra regroupés au placebo : pic de consommation d'oxygène et efficacité ventilatoire. Aucun avantage significatif n'est démontré. À douze semaines, le pic de consommation d'oxygène s'améliore dans le groupe traité longtemps, mais le contraste entre groupes n'est pas significatif. La CRP diminue ; les résultats cliniques restent exploratoires. Huit personnes n'ont pas de visite de suivi initiale[6].

12.3.3.2 Lecture critique : le groupe ne peut pas être son propre témoin randomisé

12.3.3.2.1 Le critère principal face aux tests intragroupes

TESTS INTRAGROUPES

La formule « amélioration dans le groupe prolongé, absence d'amélioration dans les autres » attire l'attention sur la durée. Elle ne démontre pourtant pas que prolonger produit une amélioration supérieure. Chaque test intragroupe confronte une évolution à zéro ; la question thérapeutique confronte des évolutions entre elles. Une différence de significativité peut dépendre de la dispersion, des données disponibles ou de la taille des groupes, même lorsque leurs effets estimés sont proches. Le résultat principal à deux semaines conserve donc sa place. Les observations ultérieures peuvent faire naître une hypothèse sur le délai d'action ; elles ne déplacent pas rétrospectivement le rendez-vous principal. Une étude suivante pourrait choisir une comparaison plus tardive, annoncer son critère et prévoir l'effectif correspondant. Ce serait une nouvelle épreuve de l'hypothèse, pas la simple répétition d'un succès déjà acquis.

12.3.3.2.2 Comparer des durées malgré les données manquantes

Le plan apporte néanmoins une question intéressante : que change le maintien d'une intervention après une période initiale commune ? Pour y répondre, il faut conserver la comparaison assignée entre stratégies courtes et longues, plutôt que sélectionner après coup les trajectoires les plus encourageantes. Une durée se compare avec son calendrier, ses traitements successifs et ses conditions de suivi. Les données manquantes font partie de cette lecture. L'analyse principale omet les observations absentes ; pour certaines analyses ultérieures, la dernière valeur connue est reportée, avec une autre méthode d'imputation examinée par les auteurs. Ni le mot « intention de traiter » ni la sophistication d'une imputation ne recréent les mesures manquantes. Il faut demander combien de personnes contribuent, pourquoi les valeurs manquent et comment une évolution différente chez ces personnes changerait le jugement. Une analyse de sensibilité éprouve une dépendance aux hypothèses ; elle n'efface pas cette dépendance.

LES MESURES MANQUANTES

12.3.3.3 Lecture immunologique : modifier un marqueur et restaurer une capacité sont deux épreuves

UNE DISSOCIATION TEMPORELLE

La dissociation temporelle entre réponse biologique et mesure d'effort empêche de considérer leur lien comme automatique. Une baisse de CRP renseigne sur une conséquence inflammatoire mesurée ; elle ne localise pas à elle seule l'action dans le myocarde et n'identifie pas le mécanisme limitant l'exercice. Une corrélation entre changements biologiques et fonctionnels peut guider l'enquête. Elle ne montre pas que modifier le premier produit le second : récupération générale, traitements concomitants ou autres changements peuvent contribuer aux deux. L'intérêt de la dissociation est de rendre ces explications concurrentes visibles, sans déclarer le marqueur inutile lorsqu'il ne prédit pas immédiatement tout le bénéfice espéré.

12.3.3.4 Lecture cardiologique : préparer un essai sans annoncer son résultat

attribuer une amélioration

Après une décompensation, la trajectoire clinique peut évoluer sous l'ensemble des soins. L'amélioration fonctionnelle doit être attribuée par la comparaison appropriée. Elle ne se convertit pas automatiquement en diminution des hospitalisations ou en prolongation de la vie. De même, quelques événements cliniques favorables à une stratégie peuvent aider à concevoir une recherche sans constituer une estimation suffisamment stable de son bénéfice. La modification inflammatoire observée ne s'accompagne donc pas d'un succès démontré sur les critères principaux précoces. L'hypothèse d'une réponse fonctionnelle plus tardive reste à éprouver ; elle ne suffit à établir ni la supériorité de douze semaines sur deux, ni une réduction des événements graves, ni une sécurité générale. Une comparaison confirmatoire des durées, avec suivi plus complet et critères annoncés, permettrait de distinguer cette hypothèse d'une évolution favorable sous l'ensemble des soins.

12.3.3.5 Lecture clinique intégrative

le changement le plus récent

Après une hospitalisation, une amélioration peut être attribuée spontanément au changement le plus récent. REDHART montre pourquoi le récit du rétablissement doit aussi conserver l'ensemble du parcours et la comparaison entre groupes. La lecture intégrative n'oppose pas ce récit à la mesure : elle les fait dialoguer. Retrouver une activité, supporter une durée supplémentaire de traitement et éviter une nouvelle hospitalisation sont des attentes différentes. Le signal fonctionnel tardif ne permet pas de les annoncer toutes comme les conséquences démontrées d'une exposition prolongée.

12.3.4 TRED-HF et la différence entre récupération et guérison

12.3.4.1 Le résultat à situer

TRED-HF, retrait progressif

TRED-HF pose une question que l'amélioration ne résout pas : le bon fonctionnement observé persisterait-il sans les traitements ? Cet essai pilote ouvert répartit 51 personnes ayant une cardiomyopathie dilatée récupérée entre retrait progressif et poursuite thérapeutique. Dans les six premiers mois, le critère de rechute est atteint chez 11 des 25 participants assignés au retrait, contre aucun des 26 témoins. La rechute exige le franchissement de seuils prédéfinis de fraction d'éjection, de volume ventriculaire ou de NT-proBNP, ou des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Ces composantes ne sont pas équivalentes à un décès ou à une hospitalisation[7].

12.3.4.2 Lecture critique

après la comparaison randomisée

La comparaison randomisée doit être séparée de la phase suivante, où les témoins se voient proposer le retrait. Réunir toutes les personnes ayant interrompu leur traitement permet de décrire leur devenir ; cela ne crée pas une seconde comparaison randomisée contre une poursuite concomitante.

ouvert, mais mesuré en aveugle

Le calendrier change la force de l'inférence, même lorsque les observations semblent converger. L'essai est ouvert, mais l'analyse des volumes cardiaques

est réalisée en aveugle. Ces deux propriétés peuvent coexister. L'aveugle de la mesure protège une étape ; il n'efface pas les effets possibles de la connaissance du groupe sur les symptômes rapportés ou les décisions. La surveillance est aussi plus fréquente pendant le retrait. Une lecture précise doit demander quels événements pourraient être détectés différemment, sans assimiler toutes les mesures à des appréciations subjectives. Le retrait concerne une stratégie comprenant plusieurs médicaments, selon un ordre défini. Le résultat ne permet donc pas d'attribuer toute la protection à une classe ni de déterminer laquelle pourrait être supprimée isolément. Une variation de fréquence cardiaque peut suggérer une piste ; elle n'équivaut pas à une randomisation séparée du retrait de chaque médicament. Enfin, la petite taille n'interdit pas un contraste net sur le critère principal. Elle limite surtout ici la précision, l'étude des situations rares et la recherche de prédicteurs individuels. Le calcul de puissance rétrospectif présenté par les auteurs ne remplace pas une justification prospective de l'effectif. La question utile reste ce que l'estimation permet de distinguer, pour la population et la durée étudiées.

UNE PUISSANCE CALCULÉE APRÈS COUP

12.3.4.3 Lecture immunologique

L'étude ne teste pas une intervention immunitaire et ne démontre pas la persistance d'une inflammation. Une rechute après retrait peut révéler une dépendance au traitement sans identifier le processus qui la produit. Traduire « maladie encore susceptible de se manifester » par « mécanisme immunitaire toujours actif » ajouterait une conclusion absente de l'expérience. Cette restriction est féconde pour la cardioimmunologie. Une mesure fonctionnelle revenue dans une plage de référence ne décrit pas nécessairement tous les états biologiques du tissu. Mais leur persistance éventuelle doit être recherchée par des mesures et des comparaisons adaptées. Le résultat ouvre cette enquête ; il n'en choisit pas d'avance la réponse.

UNE DÉPENDANCE SANS MÉCANISME DÉSIGNÉ

12.3.4.4 Lecture cardiologique

La surveillance et la reprise des traitements dès la détérioration appartiennent au dispositif. L'absence de décès ou d'hospitalisation non programmée pour insuffisance cardiaque ne démontre donc pas qu'un arrêt sans surveillance aurait été sûr. Inversement, atteindre un seuil biologique ou d'imagerie ne signifie pas avoir subi une décompensation clinique grave. Il faut conserver la gravité propre de chaque événement. La notion de guérison devient ainsi une proposition sur la stabilité d'un état lorsque ses conditions changent. On pourrait objecter qu'aucune santé n'est indépendante de toute condition extérieure. L'objection est juste : l'étude ne cherche pas une autonomie absolue, mais la persistance du résultat après une modification précisément définie. Cette épreuve limitée suffit à corriger une assimilation trop rapide entre mesure normalisée et indépendance thérapeutique. Ce qui est établi est le risque accru de rechute défini par le protocole après cette stratégie de retrait. Ce qui reste ouvert concerne les mécanismes, les composantes indispensables du traitement et l'identification fiable de personnes pouvant conserver la récupération. Cette étude historique ne constitue pas, à elle seule, un guide d'arrêt des traitements contemporains.

SURVEILLANCE ET REPRISE

GUÉRIR, UNE STABILITÉ ÉPROUVÉE

12.3.4.5 Lecture clinique intégrative

le retour à une vie normale

TRED-HF concerne aussi la signification que chacun donne au retour à une vie jugée normale. Continuer des traitements lorsque les mesures se sont améliorées peut sembler contradictoire si leur rôle possible dans cette amélioration n'a pas été expliqué. La lecture intégrative prend cette attente d'allègement au sérieux, sans la confondre avec une démonstration d'indépendance thérapeutique. Elle distingue les raisons de vouloir réduire la charge, la comparaison réellement étudiée et les conditions de surveillance du protocole ; elle ne livre pas une règle personnelle de retrait.

12.3.5 Wohlford et la première exposition chez des patients

12.3.5.1 Le résultat à situer

Wohlford, dapansutrile en phase 1B

Wohlford et ses collègues étudient le dapansutrile, inhibiteur de NLRP3, dans une phase 1B monocentrique chez 30 patients présentant une insuffisance cardiaque systolique stable. Trois cohortes successives reçoivent des doses croissantes pendant au plus quatorze jours : chacune comprend huit participants sous traitement et deux sous placebo. Les analyses fonctionnelles portent sur les variations intragroupes, sans comparaison statistique au placebo ni correction des comparaisons multiples. Aucun événement indésirable grave n'est rapporté ; des événements non graves surviennent. Certains paramètres fonctionnels s'améliorent dans la cohorte recevant la dose maximale. La CRP ne diminue pas significativement. Ces observations constituent une exploration précoce de tolérance et de pharmacodynamie, non une démonstration d'efficacité clinique[8].

12.3.5.2 Lecture critique : une randomisation dont il faut regarder l'usage

un témoin que l'analyse n'utilise pas

On pourrait classer ce travail parmi les essais contrôlés et lui attribuer immédiatement la force d'une comparaison thérapeutique. Il faut pourtant poser une question supplémentaire : quelle différence l'analyse estime-t-elle ? La présence d'un groupe témoin dans le protocole et son utilisation pour soutenir une conclusion sont deux propriétés distinctes. Le dispositif peut contribuer à maintenir l'insu sans fournir, dans l'analyse publiée, l'estimation comparative attendue pour l'efficacité. Une amélioration entre deux visites laisse ouvertes plusieurs explications : effet du médicament, évolution spontanée, variation des conditions de mesure ou familiarisation avec une épreuve. Ce sont des possibilités à départager, non des biais dont la présence serait ici démontrée. La randomisation ne les élimine pas d'une comparaison limitée aux participants traités. De même, une variation significative dans une cohorte et non significative dans une autre ne constitue pas un test de différence entre doses. Pour parler de relation dose-effet clinique, il faudrait une analyse conçue pour cette question et une estimation de son incertitude. La tolérance appelle un raisonnement différent. L'absence d'un événement grave observé peut rendre envisageable une étape de recherche supplémentaire ; elle ne renseigne pas suffisamment sur les complications rares, tardives ou propres à des patients plus fragiles. L'horizon et le nombre de personnes exposées font partie de la conclusion. Les retirer transforme une observation limitée en assurance générale.

l'absence d'événement grave

12.3.5.3 Lecture immunologique : distinguer exposition, cible et réponse

exposition, cible, réponse

Trois propositions doivent rester séparées : le médicament atteint l'organisme, il modifie la voie biologique visée, cette modification bénéficie au patient. Leur enchaînement est une hypothèse expérimentale à documenter. Une concentration circulante ne suffit pas à établir l'inhibition pertinente dans tous les compartiments ; un marqueur inflammatoire ne résume pas à lui seul toute l'activité d'une cible. Inversement, l'absence de variation statistiquement discernable d'un marqueur ne réfute pas automatiquement le mécanisme. Elle impose de préciser ce que mesurait le marqueur, à quel moment et avec quelle sensibilité. Il serait cependant tout aussi incorrect de résoudre systématiquement un résultat décevant en invoquant une dose insuffisante ou une voie parallèle : ces explications possibles demandent leurs propres tests. L'argument mécanistique conserve sa valeur lorsqu'il accepte les conditions de sa mise à l'épreuve.

12.3.5.4 Lecture cardiologique : définir la prochaine décision de recherche

un essai précoce, une étape

Le rôle d'un essai précoce est de réduire certaines inconnues avant d'exposer davantage de personnes. Il ne devrait donc être jugé ni comme un grand essai de morbi-mortalité manqué, ni comme son équivalent miniature. La question utile est celle du passage à l'étape suivante : quelle population, quelle durée, quel comparateur et quel critère permettraient de transformer le signal en estimation interprétable ? Pour une fonction cardiaque, une capacité d'effort ou un symptôme, l'amélioration doit également être appréciée selon sa pertinence pour le patient. Une observation courte ne tranche pas la durabilité, l'hospitalisation ou la survie.

12.3.5.5 Lecture clinique intégrative

participer sans bénéfice établi

Participer à une première étude chez des patients ne signifie pas recevoir un bénéfice déjà établi. Wohlford invite à clarifier cette différence sans réduire la participation à une prise de risque abstraite. Temps consacré, contraintes d'évaluation et attentes de soulagement appartiennent à l'expérience qui serait à décrire. La lecture intégrative distingue ce que la recherche apprend sur une exposition et ce qu'une personne peut raisonnablement en espérer ; elle conserve la possibilité d'une contribution au savoir sans promesse thérapeutique individuelle.

12.3.6 Kim et le passage du métabolisme à la réponse immunitaire

12.3.6.1 Le résultat à situer

Kim, empagliflozine et glimépiride

Kim et ses collègues randomisent 71 personnes diabétiques à haut risque cardiovasculaire entre empagliflozine et glimépiride pendant trente jours ; 61 terminent l'étude. L'essai est ouvert, mais l'examinateur réalisant les expériences cellulaires ignore l'affectation. Le critère principal concerne la sécrétion d'interleukine 1β (IL-1β) par des macrophages dérivés du sang, après

stimulation expérimentale. Sa diminution est plus importante sous empagliflozine. Des manipulations ex vivo du β-hydroxybutyrate, du glucose et de l'insuline explorent les mécanismes possibles. Le travail ne mesure pas si cette modification immunitaire explique une réduction des événements cardiovasculaires[9].

12.3.6.2 Lecture critique : un comparateur actif ne neutralise pas toutes les différences

12.3.6.2.1 Ce qu'un comparateur actif laisse varier

UN COMPARATEUR ACTIF

Choisir un autre traitement du diabète permet de poser une question plus précise que la seule comparaison à l'absence de traitement : les deux stratégies ont-elles les mêmes conséquences inflammatoires ? Mais un comparateur actif n'est pas un témoin biologiquement neutre. Une différence observée exprime le contraste entre deux interventions, chacune susceptible de modifier plusieurs voies. Elle ne livre pas directement la part attribuable à un mécanisme isolé. De même, une évolution glycémique sans différence statistiquement établie ne démontre pas une équivalence glycémique complète. Pour soutenir cette dernière proposition, il faudrait définir une marge acceptable, choisir les mesures pertinentes et obtenir une précision suffisante. On peut considérer le contraste comme informatif sans le transformer en expérience où tous les déterminants métaboliques autres que celui d'intérêt auraient été maintenus constants.

12.3.6.2.2 Les participants retenus et les mesures répétées

TERMINER L'ÉTUDE, UN FAIT POSTÉRIEUR

La lecture doit ensuite suivre les personnes jusqu'aux résultats. Terminer l'étude n'est pas une caractéristique fixée avant la randomisation. L'examen des sorties et des informations disponibles permettrait de juger si leur exclusion peut modifier la comparaison. Le nombre initial de participants ne doit donc pas être employé comme dénominateur automatique de chaque expérience biologique. Une autre vigilance concerne les répétitions. Les légendes distinguent échantillons biologiques et expériences répétées. Le fichier de données retrouve cette structure, avec plusieurs mesures par prélèvement, mais ne donne pas le modèle statistique utilisé. Répéter une mesure améliore sa caractérisation ; cela ne crée pas autant de personnes indépendantes. Pour apprécier la précision annoncée, il reste à vérifier comment l'analyse tient compte de ces dépendances. Une comparaison fondée sur les personnes peut exploiter leurs mesures répétées, à condition de respecter cette organisation. Sans connaître ce traitement statistique des dépendances, ni l'invalidation de tous les tests ni la validation de leur précision ne sont justifiées.

12.3.6.3 Lecture immunologique : une réponse provoquée n'est pas une sécrétion spontanée

UNE RÉPONSE PROVOQUÉE

Un test cellulaire peut révéler une différence que le dosage sanguin ne résume pas. Encore faut-il conserver le nom de ce qu'il observe : une capacité de réponse dans des conditions préparées au laboratoire. La culture, l'amorçage et le stimulus définissent l'expérience. Son résultat n'est pas interchangeable avec la concentration circulante d'une cytokine, ni avec l'activité permanente des cellules dans le myocarde. Les manipulations ex vivo renforcent l'interprétation lorsqu'elles mettent séparément à l'épreuve des éléments de la chaîne proposée. Elles n'abolissent toutefois pas la question des concentrations et du milieu. Une réponse obtenue à une exposition expérimentale doit être rap-

prochée des expositions réellement atteintes, avant d'en faire une explication physiologique suffisante. Une voie peut être capable de produire un effet sans porter l'essentiel de cet effet chez les patients.

12.3.6.4 Lecture cardiologique : ce que la comparaison clinique doit ajouter

LA FRACTION TRANSMISE PAR LA VOIE

Même si d'autres recherches établissent un bénéfice clinique, juxtaposer ce bénéfice à une modification immunitaire ne mesure pas la fraction de l'effet transmise par cette voie. Cette question demanderait des données reliant intervention, médiateur et issue clinique, avec une temporalité adéquate et des hypothèses explicites sur leurs autres déterminants. La portée de ce texte est donc de rendre une explication testable. Il aide à concevoir des comparaisons qui pourraient départager plusieurs mécanismes, sans fournir une nouvelle indication thérapeutique.

12.3.6.5 Lecture clinique intégrative

LA SOPHISTICATION ET LA CERTITUDE

Chez une personne diabétique déjà exposée à plusieurs décisions thérapeutiques, expliquer un résultat immunologique exige de préciser ce qu'il ajoute réellement à la discussion. Kim apporte une question sur des mécanismes possibles, pas une mesure nouvelle du bénéfice vécu. La lecture intégrative empêche que la sophistication biologique augmente artificiellement la certitude d'un choix. Elle distingue l'explication proposée, les résultats cliniques établis par d'autres travaux et les priorités personnelles ; réunir ces niveaux demande une argumentation, non leur simple présence dans le même dossier.

12.4 Exercices corrigés

12.4.1 Exercice sur la réécriture d'un résultat dissocié

12.4.1.1 Énoncé

Réécrivez la phrase « Le traitement fait baisser la CRP, mais les patients ne vont pas mieux » pour qu'elle distingue le résultat observé, le résultat non démontré et le périmètre de l'étude.

12.4.1.2 Correction argumentée

UNE PHRASE DÉFENDABLE

Une formulation défendable serait : « L'essai rapporte une réponse biologique, mais ne démontre pas d'amélioration des critères fonctionnels étudiés par rapport au placebo. » Cette phrase évite d'assimiler l'absence de différence significative à la preuve que chaque patient est resté inchangé, et elle n'étend pas le résultat à toutes les dimensions possibles de l'état clinique.

12.4.2 Exercice sur la comparaison des durées

12.4.2.1 Énoncé

QUATRE-VINGT-DIX PERSONNES FICTIVES

Données entièrement fictives, sans reproduction de REDHART. Un essai répartit aléatoirement 90 personnes après stabilisation d'un épisode cardiaque entre trois stratégies : X pendant deux semaines puis placebo, X pendant douze semaines, ou placebo pendant douze semaines. Chaque groupe compte trente personnes ; toutes les mesures finales sont disponibles. Le critère principal prévu à deux semaines ne montre pas d'avantage démontré de X par rapport au placebo. À douze semaines, la variation moyenne d'une capacité d'effort vaut +1,2 unité dans le groupe court, +2,0 dans le groupe prolongé et +1,4 sous placebo. Les tests intragroupes contre une variation nulle donnent respectivement p = 0,08, p = 0,01 et p = 0,06. La comparaison exploratoire prolongé moins court donne +0,8 unité (IC à 95 % : −0,9 à +2,5). Aucun seuil minimal de pertinence clinique n'a été fixé. Un investigateur affirme : « Douze semaines fonctionnent ; deux semaines et placebo ne fonctionnent pas. » Corrigez cette phrase. Quel serait le contraste pertinent pour étudier la prolongation ? Que faudrait-il prévoir ensuite ?

12.4.2.2 Correction argumentée

Les trois moyennes évoluent favorablement. Seul le groupe prolongé franchit le seuil choisi pour son test intragroupe ; cette différence de significativité ne démontre pas une différence d'efficacité. Le groupe placebo progresse lui aussi de +1,4 unité : l'évolution spontanée et les autres soins doivent rester dans le raisonnement. Pour la prolongation, le contraste pertinent compare les stratégies prolongée et courte : +2,0 − 1,2 = +0,8 unité. Son intervalle inclut zéro et des valeurs dans les deux directions. La supériorité n'est pas démontrée ; l'équivalence ne l'est pas davantage. Prolongé moins placebo vaut descriptivement +0,6 unité, mais aucun intervalle n'est fourni pour ce contraste. Le résultat tardif ne remplace pas le critère principal initial. Il motive éventuellement une étude dont la comparaison entre durées et le calendrier seraient annoncés à l'avance. Il faudrait préciser une différence cliniquement importante, dimensionner l'étude pour l'estimer et organiser les analyses multiples. Enfin, une meilleure capacité d'effort ne répondrait pas, à elle seule, à la question des événements graves ou des effets indésirables supplémentaires d'une exposition prolongée.

PROLONGÉ MOINS COURT

UNE ÉTUDE ANNONCÉE À L'AVANCE

Synthèse

Un essai sans bénéfice démontré affaiblit une proposition précise : celle qui reliait une intervention déterminée, chez des personnes et pendant une durée définies, à un résultat attendu. Il ne réfute pas toute participation immunitaire, et il ne cache pas un succès. Les essais d'anakinra montrent qu'une réponse biologique et un bénéfice fonctionnel demandent deux épreuves, et qu'un test intragroupe ne remplace pas la comparaison entre stratégies. Le plan croisé, les données imputées, l'effectif révisé ou le comparateur actif modifient ce que l'estimation permet de distinguer. TRED-HF montre qu'une fonction récupérée peut encore dépendre du traitement. Une explication de l'échec devient

instructive lorsqu'elle accepte un risque de démenti et prépare une comparaison nouvelle.

Questions ouvertes

Quel critère mesurable, défini indépendamment du résultat, permettrait de désigner le stade où une intervention inflammatoire pourrait encore améliorer la fonction ? Quelles mesures sépareraient une action cardiaque d'une contribution vasculaire ou musculaire à la capacité d'effort ? Comment reconnaître, avant un retrait, les personnes capables de conserver une récupération sans traitement ? Ces questions donnent aux essais négatifs leur suite la plus utile.

Références du chapitre 12

1. Van Tassell BW, Arena R, Biondi-Zoccai G, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on aerobic exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction (from the D-HART pilot study). Am J Cardiol. 2014;113(2):321-327. PMID 24262762 ; DOI 10.1016/j.amjcard.2013.08.047

2. Van Tassell BW, Trankle CR, Canada JM, et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2018;11(8):e005036. PMID 30354558 ; DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036

3. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. Am Stat. 2016;70:129-133. DOI 10.1080/00031305.2016.1154108

4. Abbate A, Van Tassell BW. D-HART2 Study Protocol. Version 04052016, document approuvé le 20 avril 2016. NCT02173548.

5. Van Tassell BW, Buckley LF, Carbone S, et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2). Clin Cardiol. 2017;40:626-632. Sections 2.11.1 et 3. PMID 28475816 ; DOI 10.1002/clc.22719

6. Van Tassell BW, Canada J, Carbone S, et al. Interleukin-1 Blockade in Recently Decompensated Systolic Heart Failure: Results From REDHART. Circ Heart Fail. 2017;10(11):e004373. PMID 29141858 ; DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004373

7. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. Lancet. 2019;393(10166):61-73. PMID 30429050 ; DOI 10.1016/S0140-6736(18)32484-X

8. Wohlford GF, Van Tassell BW, Billingsley HE, et al. Phase 1B, Randomized, Double-Blinded, Dose Escalation, Single-Center, Repeat Dose Safety and Pharmacodynamics Study of the Oral NLRP3 Inhibitor Dapansutrile in Subjects With NYHA II-III Systolic Heart Failure. J Cardiovasc Pharmacol. 2021;77(1):49-60. Publication électronique 2020. PMID 33235030 ; DOI 10.1097/FJC.0000000000000931

9. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. Nat Commun. 2020;11:2127. PMID 32358544 ; DOI 10.1038/s41467-020-15983-6

13

Les cardiopathies infiltratives et la spécificité des traitements

Sommaire du chapitre

13.1 Ce qui valide une distinction diagnostique 228
13.2 Spécificité thérapeutique et épreuve du classement 229
13.3 Les textes à l'épreuve 230
13.4 Exercices corrigés 239
Synthèse 239
Questions ouvertes 240

Une amylose à transthyrétine, une sarcoïdose cardiaque et une myocardite à cellules géantes peuvent produire des images et des présentations voisines. Leurs traitements ne se ressemblent pas. Un stabilisateur de la transthyrétine n'est pas une immunothérapie ; une immunosuppression vise un tout autre processus. Le diagnostic prend ainsi une charge particulière : il ouvre ou ferme l'accès à une intervention. La scintigraphie, la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettent de reconnaître certaines de ces maladies sans biopsie, de classer un risque ou de suivre une réponse. Chacun de ces usages demande sa propre validation. Reconnaître une substance, mesurer une activité, prédire un événement et guider un traitement sont des tâches distinctes, même lorsqu'une seule image semble les accomplir toutes.

13.1 Ce qui valide une distinction diagnostique

13.1.1 Une ressemblance organise la recherche sans fixer sa conclusion

RASSEMBLER POUR ENQUÊTER

Rassembler des maladies selon une présentation tissulaire ou cardiaque commune permet de commencer une enquête. Ce rassemblement ne garantit pas qu'elles relèvent d'une même intervention. La lecture de la revue de Ruberg (voir 2.4.2) distinguait déjà la reconnaissance d'une forme et l'identification de ce qui la produit. La question devient ici plus exigeante : comment établir qu'une distinction diagnostique mérite de guider un choix thérapeutique ? Un diagnostic morphologique décrit une organisation observable. Un diagnostic étiologique cherche à identifier le processus responsable. Ces deux descriptions ne se remplacent pas simplement. Connaître une cause peut laisser ouverte la gravité actuelle ; décrire précisément une lésion peut laisser plusieurs causes possibles. L'information gagne à conserver ces dimensions plutôt qu'à faire du nom le plus spécialisé un résumé de tout ce qui importe pour la personne. On pourrait objecter que cette prudence retire au diagnostic sa fonction pratique. C'est l'inverse : préciser ce qu'un diagnostic établit permet de savoir quelle décision il peut soutenir. Un classement suffisamment solide pour organiser un suivi ne l'est pas nécessairement pour justifier une intervention irréversible. La certitude requise dépend aussi des conséquences de l'erreur, sans que ces conséquences puissent rendre vrai un diagnostic insuffisamment étayé.

LA FONCTION PRATIQUE DU DIAGNOSTIC

13.1.2 Une classification ne se valide pas en répétant sa définition

UN SIGNAL QUI CLASSE ET CONFIRME

Imaginons un exemple entièrement fictif. Deux catégories, A et B, sont séparées par un signal d'imagerie. On observe ensuite que A présente plus souvent ce même signal. L'observation est exacte mais ne valide pas la distinction : elle reproduit la règle de classement. Si le diagnostic de référence incorpore le résultat du test évalué, leur accord risque de surestimer ce que le test apporte indépendamment. Il faut donc demander quelles observations pourraient contredire la classification. Une identification tissulaire indépendante, une trajectoire différente ou une réponse thérapeutique distincte peuvent fournir des épreuves complémentaires. Elles ne sont pas interchangeables. Un classement peut décrire correctement une substance sans prévoir tout le devenir ; il peut prévoir un risque sans identifier le mécanisme responsable de ce risque. L'objection est qu'il n'existe pas toujours de référence parfaite et indépendante. Cela ne condamne pas le diagnostic au cercle. Il faut rendre visibles

LA RÉFÉRENCE IMPARFAITE

les dépendances entre observations, préciser les désaccords et éprouver les cas que la première règle classe mal. Une référence imparfaite ne devient pas infaillible parce qu'elle porte le nom de référence. Connaître ses conditions et ses limites permet de l'évaluer ; cela ne prouve pas encore sa supériorité. La préférence qu'on lui accorde doit reposer sur des avantages documentés pour la tâche considérée, par exemple une comparaison plus reproductible ou une meilleure distinction des situations pertinentes.

13.2 Spécificité thérapeutique et épreuve du classement

13.2.1 Identifier une maladie et reconnaître une activité

reconnaître, suivre, estimer

Un marqueur peut servir à reconnaître une affection, à suivre une activité ou à estimer un risque. Le même instrument peut contribuer à plusieurs tâches, mais la validation de l'une ne vaut pas automatiquement pour les autres. Une catégorie peut demeurer pertinente alors qu'un signal varie avec le temps. Inversement, un signal persistant n'impose pas que la totalité du dommage soit encore modifiable. Cette distinction éclaire la spécificité thérapeutique. Une intervention peut viser un élément constitutif d'un processus ; une autre, ses conséquences ; une troisième, la tolérance de l'organisme à ces conséquences. Le traitement le plus proche de la définition biologique n'est pas, par cette seule proximité, celui dont le bénéfice clinique sera le plus grand. La comparaison des résultats reste nécessaire. Qualifier un traitement de « spécifique » doit donc préciser la relation visée : spécificité pour une cible, pour une maladie ou pour un bénéfice dans une population donnée. Ces propriétés peuvent se soutenir sans se confondre. La précision moléculaire d'une action ne contient ni la mesure de son bénéfice ni celle de ses dommages.

« spécifique », de quoi ?

13.2.2 Quand le traitement éprouve le classement

comparer les effets entre catégories

Une différence de réponse entre catégories peut renforcer l'intérêt d'une classification. Encore faut-il comparer les effets, pas seulement constater un résultat statistiquement significatif dans un groupe et non significatif dans l'autre. Les modalités du traitement, le recrutement et la précision doivent permettre cette comparaison. Sinon, on risque de transformer des différences d'information en différences de maladie. La réponse thérapeutique ne saurait non plus définir seule et rétrospectivement le « vrai » diagnostic. Si tout répondeur est déclaré bien classé et tout non-répondeur reclassé, le traitement valide nécessairement la catégorie qui a été reconstruite autour de son résultat. Un groupe défini avant l'intervention, puis examiné dans une autre population, expose davantage la proposition à une épreuve réelle. Enfin, le bénéfice d'une stratégie ne démontre pas à lui seul l'utilité de toute procédure qui pourrait sélectionner ses destinataires. Une nouvelle voie diagnostique doit être appréciée aussi pour les erreurs et les délais qu'elle introduit ou évite. La chaîne reste ouverte à chaque étape : reconnaître, distinguer, choisir et vérifier. Le progrès consiste à rendre ces opérations mieux accordées, tout en permettant de localiser le désaccord lorsqu'une d'elles échoue.

reconnaître, distinguer, choisir

13.3 Les textes à l'épreuve

13.3.1 Gillmore et les conditions d'un diagnostic sans biopsie

13.3.1.1 Le résultat à situer

Gillmore, un diagnostic sans biopsie

Gillmore et ses collaborateurs étudient une règle associant scintigraphie osseuse et recherche de protéine monoclonale. Parmi 1 498 patients adressés à des centres spécialisés, 1 217 sont analysés ; 281 cas sans confirmation histologique et dont l'imagerie suggère une amylose sont exclus pour incertitude diagnostique. Seuls 374 participants ont une biopsie endomyocardique. Dans ce sous-groupe, une fixation cardiaque de grade 2 ou 3 associée à l'absence de protéine monoclonale présente une spécificité observée de 100 % et une sensibilité de 70 % pour les dépôts amyloïdes à transthyrétine (ATTR). La valeur prédictive positive est de 100 %, avec un intervalle de confiance de 98 à 100 %. Les auteurs proposent cette règle dans un contexte d'insuffisance cardiaque avec échographie ou IRM compatible avec l'amylose ou évocatrice de celle-ci[1].

13.3.1.2 Lecture critique

une règle à plusieurs conditions

La proposition évaluée n'est pas « une image positive suffit ». Elle réunit plusieurs observations, dont certaines contribuent à écarter une autre explication. Omettre une condition revient à changer le test. Il faut conserver ensemble le seuil de fixation, les examens biologiques et le contexte dans lequel la règle a été construite. Le standard de référence mérite autant d'attention que le test nouveau. Une biopsie du cœur et une biopsie extracardiaque associée à l'imagerie ne fournissent pas exactement la même observation. Leur réunion augmente l'effectif, mais ne transforme pas tous les diagnostics en vérifications histologiques cardiaques. Il faut donc commencer par le sous-groupe directement vérifié, puis examiner ce que l'ensemble apporte, sans traiter ces deux analyses emboîtées comme deux réplications indépendantes. L'exclusion des cas incertains pose une question particulière : la performance dans les situations classables décrit-elle bien celle des situations difficiles où le test sera utilisé ? Elle ne rend pas l'étude inutile. Elle limite la population effectivement évaluée et invite à une validation qui conserve les ambiguïtés rencontrées dans la pratique. Le pourcentage de réussite doit rester attaché au parcours qui l'a produit. Enfin, 100 % observés ne signifient pas impossibilité d'une erreur future. L'intervalle de confiance rappelle une incertitude d'échantillonnage ; il ne résout pas les différences entre centres experts et population générale. La valeur prédictive positive dépend aussi de la population examinée. Une série orientée vers une maladie ne peut donc fournir, à elle seule, une garantie valable pour tout dépistage.

les cas incertains exclus

100 % observés

13.3.1.3 Lecture immunologique

immunoglobulines sans auto-immunité

La recherche monoclonale mobilise l'immunofixation du sérum et des urines ainsi que le dosage des chaînes légères libres sériques. Son rôle est ici de distinguer des processus susceptibles de produire une présentation cardiaque ressemblante. Un signal lié aux immunoglobulines ne doit pas devenir, par glissement de vocabulaire, la preuve d'une auto-immunité. La nature de la pro-

téine recherchée, son origine et son rôle dans le dommage restent des questions distinctes. Le raisonnement permet aussi de comprendre pourquoi une anomalie associée ne doit pas être automatiquement désignée comme cause. Une protéine monoclonale peut coexister avec des dépôts d'une autre nature. Sa détection modifie le chemin de preuve ; elle ne dispense pas d'identifier ce qui compose les dépôts. À l'inverse, son absence ne suffit pas, isolément, à nommer toute cardiopathie. La force du diagnostic réside dans la combinaison définie des indices.

13.3.1.4 Lecture cardiologique

maladie exclue ou voie inapplicable

Une règle construite pour affirmer certains diagnostics peut manquer une partie des malades. Ici, ne pas satisfaire les conditions du diagnostic sans biopsie ne signifie donc pas absence d'amylose à transthyrétine. Cela signifie que ce raccourci précis n'est pas établi. La distinction entre « maladie exclue » et « voie diagnostique non applicable » est essentielle pour ne pas interrompre prématurément l'enquête. On pourrait objecter que toute restriction réduit l'intérêt d'un diagnostic non invasif. Mais éviter une biopsie chez un groupe défini constitue déjà un progrès possible. Il n'est pas nécessaire de promettre sa disparition pour tous les patients. La bonne question est de savoir quelles personnes peuvent bénéficier de cette simplification et quelles situations demandent une autre preuve. Cette étude examine une performance diagnostique ; elle ne randomise pas une stratégie de diagnostic ni ne démontre son effet sur la survie. Mieux identifier une catégorie peut rendre un traitement pertinent sans prouver encore que chaque usage du test améliore le devenir. L'enseignement est une exigence de précision : une règle utile reste attachée à ses conditions, à son standard de référence et à la décision qu'elle permet réellement. La règle de 2016 doit être replacée dans l'évolution des preuves avant de guider une décision actuelle.

la règle de 2016

13.3.1.5 Lecture clinique intégrative

un nom et son établissement

Éviter une biopsie peut simplifier un parcours, mais seulement si les conditions de la règle diagnostique sont conservées. Gillmore rappelle ainsi une exigence de coordination : une image, un bilan biologique et un contexte clinique doivent être interprétés ensemble. Pour la personne, recevoir un nom de maladie et comprendre comment il a été établi sont deux besoins liés. Une lecture intégrative explique aussi pourquoi un résultat ne satisfaisant pas la règle ne clôt pas nécessairement l'enquête, sans multiplier par principe les examens.

13.3.2 ATTR-ACT et la définition du bénéfice thérapeutique

13.3.2.1 Le résultat à situer

ATTR-ACT, tafamidis contre placebo

ATTR-ACT randomise 441 personnes ayant une cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine entre tafamidis 80 mg, 20 mg et placebo, durant trente mois. L'analyse principale regroupe les deux doses : 264 participants contre 177. Elle compare d'abord la mortalité, puis la fréquence des hospitalisations cardiovasculaires lorsque la première comparaison ne départage pas les personnes. Ce classement hiérarchique favorise le tafamidis ; le rapport des comparaisons

gagnées aux comparaisons perdues, ou win ratio, vaut 1,70, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de 1,26 à 2,29[2].

13.3.2.2 Lecture critique : une hiérarchie clinique dans le calcul

13.3.2.2.1 Une priorité clinique et ses conventions de comptage

UNE HIÉRARCHIE CLINIQUE

La méthode ne donne pas le même poids à tous les événements. Elle exprime une priorité : la survie précède l'hospitalisation dans la comparaison. Ce choix rend explicite un jugement clinique, au lieu de le faire disparaître derrière le mot « composite ». Il ne fournit pas une probabilité individuelle d'être guéri ni une multiplication de l'espérance de vie. Deux résultats favorables calculés différemment peuvent répondre à deux questions différentes. Une précision décisive concerne les événements assimilés à des décès : transplantation cardiaque, transplantation cœur-foie et assistance cardiaque mécanique. Le hazard ratio (HR) de 0,70 publié doit être lu avec cette convention. Une analyse de sensibilité ne comptant pas ces interventions comme décès donne 0,67, avec un intervalle de 0,49 à 0,94[2]. La conclusion ne dépend donc pas simplement d'un changement de vocabulaire ; l'examen de sensibilité soutient sa stabilité sous cette autre définition. Mais les nombres doivent conserver leur sens propre : un événement assimilé pour l'analyse ne devient pas un décès effectivement observé.

ÉVÉNEMENTS ASSIMILÉS À DES DÉCÈS

13.3.2.2.2 Doses regroupées et données manquantes

DOSES REGROUPÉES

Le regroupement des doses exige une autre discipline. Démontrer l'efficacité d'une stratégie regroupée ne démontre pas l'équivalence des doses. Pour répondre à cette seconde question, il faudrait examiner une comparaison conçue et suffisamment précise à cette fin. De même, l'appellation « intention de traiter modifiée » ne suffit pas à juger l'analyse : ici, tous les participants randomisés remplissent ses conditions et sont inclus[2]. C'est le trajet des personnes qui importe, pas l'étiquette isolée. Inclure tous les randomisés dans une analyse ne signifie cependant pas que toutes leurs mesures de marche ou de qualité de vie sont disponibles. Les décès et les sorties modifient les personnes encore mesurables ; les estimations longitudinales doivent être lues avec leurs hypothèses sur les données manquantes.

13.3.2.3 Lecture immunologique : une frontière utile au domaine

UNE FRONTIÈRE DE LA CARDIOIMMUNOLOGIE

Le tafamidis est présenté comme un stabilisateur de la transthyrétine, et non comme une immunothérapie[2]. Cette action précise une frontière de la cardioimmunologie : expliquer une cardiopathie par un processus protéique et modifier ce processus n'équivaut pas à traiter toute réaction cellulaire qui pourrait l'accompagner. L'essai soutient une proposition clinique portant sur une intervention et une maladie sélectionnée. Il ne mesure pas chaque étape entre stabilisation moléculaire et événement évité. Le bénéfice ne prouve donc ni que toute conséquence tissulaire a disparu ni que chaque patient répond par une chaîne biologique identique.

13.3.2.4 Lecture cardiologique : ralentir une trajectoire n'est pas revenir au point de départ

RALENTIR, PAS RESTAURER

La capacité de marche et le score de qualité de vie déclinent moins sous tafamidis que sous placebo[2]. Un écart favorable entre groupes ne signifie pas que le groupe traité retrouve son état antérieur. Dire « ralentissement » conserve un bénéfice réel tout en évitant la promesse d'une restauration que le résultat ne contient pas. Les hospitalisations posent une difficulté supplémentaire. En

NYHA III, PLUS D'HOSPITALISATIONS

classe III de la New York Heart Association (NYHA), leur fréquence est plus élevée sous traitement ; les auteurs proposent comme explication une survie prolongée pendant une phase sévère. Ils la présentent comme une conjecture[2]. Mourir et être hospitalisé ne sont effectivement pas deux possibilités indépendantes : rester vivant laisse du temps pour connaître une hospitalisation. Mais ce raisonnement général ne démontre pas que ce mécanisme explique entièrement le contraste observé. Il faut maintenir séparés le résultat du sous-groupe et son interprétation. L'absence de classe NYHA IV et l'exclusion de l'amylose à chaînes légères délimitent aussi la portée directe de l'essai[2]. Identifier une autre maladie par une ressemblance morphologique ne suffit pas à lui transmettre le bénéfice. Inversement, cette limite ne signifie pas que chaque situation exclue répondrait défavorablement : elle indique où manque la comparaison.

13.3.2.5 Lecture clinique intégrative

13.3.2.5.1 Du diagnostic établi au bénéfice attendu

DU DIAGNOSTIC AU DEVENIR

Rapprocher Gillmore et ATTR-ACT permet de suivre deux questions successives sans les confondre. Gillmore examine dans quelles conditions une combinaison d'indices peut soutenir un diagnostic ; ATTR-ACT compare des devenirs sous des stratégies thérapeutiques dans une population sélectionnée. Une catégorie diagnostique mieux établie rend la seconde question pertinente. Elle ne décide pas, par elle-même, du choix d'une personne[1,2]. Le passage au jugement commence par préciser quelle proposition chaque texte apporte au dossier : justification du diagnostic, puis bénéfice attendu dans les conditions étudiées. Il reste à examiner si ces conditions éclairent suffisamment la situation présente. Cette étape ne doit pas être remplacée par l'enthousiasme de disposer enfin d'un nom de maladie. La certitude gagnée sur l'identification d'une affection ne se transfère pas intégralement à la prévision du bénéfice individuel.

13.3.2.5.2 Les priorités de la personne dans la décision

CE QUI COMPTE POUR LA PERSONNE

Vient ensuite une question différente : quelles conséquences comptent le plus pour la personne ? ATTR-ACT ordonne la mortalité et les hospitalisations dans son analyse. Cette hiérarchie rend le calcul interprétable ; elle ne recueille pas à elle seule une préférence individuelle. Pour discuter le résultat, on peut demander ce que signifie, pour la personne, préserver une activité, limiter les séjours hospitaliers ou accepter une charge de soins. Ces dimensions doivent être présentées avec ce que l'étude renseigne réellement et ce qui reste inconnu, sans fabriquer une estimation personnelle absente des données. On objectera qu'introduire des priorités risque de relativiser une preuve d'efficacité. Ce serait le cas si une préférence modifiait rétrospectivement le résultat de l'essai. Ici, elle intervient ailleurs : dans l'appréciation des conséquences attendues et des options réellement disponibles. Une décision justifiée doit donc pouvoir dire

quelle preuve la soutient, quelle transposition elle suppose et quelle priorité elle respecte. Ce rapprochement enseigne une continuité du raisonnement, sans transformer deux publications historiques en conduite clinique actuelle.

13.3.3 Blankstein et la distinction entre pronostic et utilité

13.3.3.1 Le résultat à situer

Blankstein, TEP et pronostic

Cette cohorte monocentrique[3] analyse 118 patients adressés pour sarcoïdose cardiaque connue ou suspectée, sans coronaropathie connue. La TEP associe perfusion au rubidium et métabolisme au fluorodésoxyglucose (FDG). Trente et un patients présentent un décès ou une tachycardie ventriculaire soutenue pendant un suivi médian de 1,5 an. L'association d'anomalies de perfusion et de métabolisme conserve une relation pronostique après ajustement : HR de 2,87 (IC à 95 % : 1,05 à 7,85). Les résultats d'imagerie étaient disponibles pour les soins ; les événements rythmiques étaient largement repérés par les dispositifs implantés. Les détails techniques et statistiques renvoyés au supplément restent nécessaires pour apprécier la totalité des méthodes.

13.3.3.2 Lecture critique : préciser ce qu'ajoute un test

ajustement et calibration

La relation pronostique ne valide ni la spécificité diagnostique de l'examen ni le bénéfice d'une stratégie de soins guidée par lui. L'ajustement demande une interprétation aussi précise. Une association qui persiste dans un modèle n'est pas une mesure complète de l'amélioration prédictive. Pour construire un outil individuel, il faudrait notamment vérifier la calibration : les risques annoncés correspondent-ils aux fréquences observées ? Une séparation entre groupes peut être nette alors que les probabilités attribuées à chaque personne restent mal estimées. Il faudrait aussi éprouver l'outil dans une autre population, avec une procédure de lecture suffisamment reproductible. La connaissance du résultat transforme en outre la question. Lorsque l'examen intervient dans les décisions, le devenir observé est celui de patients effectivement pris en charge. Il ne représente pas automatiquement l'histoire naturelle associée à chaque image. Une intensification thérapeutique pourrait atténuer un contraste ; une surveillance plus étroite pourrait augmenter la détection. Sans comparaison appropriée, choisir l'une de ces explications comme certaine serait remplacer une inconnue par un récit.

13.3.3.3 Lecture immunologique : conserver la distance entre signal et mécanisme

un signal localisé

L'image incite à penser en termes d'activité inflammatoire ; la lecture méthodologique doit demander quelle proposition cette expression autorise. Un signal spatialement localisé ne nomme pas, à lui seul, la population cellulaire responsable, la voie moléculaire dominante ou la cause initiale. Passer directement d'un territoire visible à une immunothérapie particulière ajouterait plusieurs inférences non éprouvées.

13.3.3.4 Lecture cardiologique : du classement au choix

comparer des actions

Le cardiologue ne choisit pas seulement un degré d'inquiétude. Il compare des actions, leurs bénéfices espérés, leurs complications et les conséquences d'une abstention. Un risque plus élevé ne garantit pas un bénéfice thérapeutique plus grand : celui-ci dépend également de la part du risque que l'intervention peut modifier. L'étude d'une stratégie guidée par l'imagerie devrait donc annoncer une règle de décision, un comparateur, des événements pertinents et les dommages du parcours diagnostique ou thérapeutique. Il faut enfin éviter une équivalence implicite entre événement rythmique détecté, intervention d'un dispositif et mort évitée. La pertinence clinique de chaque événement doit être conservée sans lui attribuer un contrefactuel individuel inaccessible. L'association pronostique justifie donc l'examen d'une règle intégrant l'imagerie, sans démontrer le bénéfice d'un traitement choisi sur ce seul résultat. La validation doit porter sur les conséquences de cette règle dans son contexte d'emploi. C'est à cette condition que le classement du risque peut contribuer à un parcours utile.

13.3.3.5 Lecture clinique intégrative

une inquiétude supplémentaire

Une image associée à un risque plus élevé peut modifier durablement la manière dont une personne envisage son avenir. Blankstein invite à ne pas laisser ce classement agir seul : quelle décision supplémentaire serait envisagée, avec quelles conséquences et quelle incertitude ? La lecture intégrative considère aussi les examens, les explications et les interventions suscités par l'information. Elle ne conteste pas l'intérêt pronostique du signal ; elle demande de vérifier que le parcours ouvert par ce signal apporte autre chose qu'un degré d'inquiétude supplémentaire.

13.3.4 Nordenswan et la comparaison des diagnostics

13.3.4.1 Le résultat à situer

Nordenswan, deux diagnostics comparés

Les cohortes finlandaises comparées par Nordenswan comprennent 351 sarcoïdoses cardiaques et 28 myocardites à cellules géantes, après réexamen diagnostique. L'analyse de survie exclut les morts subites constituant l'unique manifestation. À cinq ans, la survie sans décès cardiaque, mort subite récupérée ni transplantation est estimée à 77 % pour la sarcoïdose et 27 % pour la myocardite à cellules géantes. L'association entre diagnostic et événements s'atténue après ajustement sur des marqueurs de lésion et de dysfonction myocardiques. Mais les modèles successifs n'incluent pas les mêmes effectifs : le dernier repose sur 190 personnes, contre 324 pour le premier modèle multivarié[4].

13.3.4.2 Lecture critique : le registre conserve aussi l'histoire du classement

13.3.4.2.1 Un classement révisé change les groupes comparés

UNE RÉVISION HISTOLOGIQUE

Une cohorte nationale élargit le regard sur une maladie rare. Elle ne transforme pas le diagnostic en donnée immuable. Ici, la révision histologique a déplacé de nombreux cas initialement classés comme myocardites à cellules géantes vers la sarcoïdose. Cette opération n'est pas une simple correction de vocabulaire : elle modifie la composition des groupes dont on comparera ensuite les trajectoires. Il faut donc distinguer deux objets. Le premier est le devenir de personnes classées selon les critères retenus après révision. Le second serait le devenir attaché aux étiquettes telles qu'elles avaient été utilisées au moment des soins. Les deux questions sont légitimes ; leurs réponses ne sont pas interchangeables. La comparaison avec une série ancienne demande de vérifier sa règle histologique, avant d'attribuer toute différence de pronostic à un progrès thérapeutique.

13.3.4.2.2 Ce que l'ajustement isole et ce qu'il n'isole pas

AJUSTER SUR LA LÉSION

L'ajustement soulève une difficulté supplémentaire. Si le diagnostic caractérise un processus qui produit la lésion, tenir constante cette lésion ne répond plus à la même question que comparer les groupes tels qu'ils se présentent. On examine alors ce que l'étiquette ajoute, conditionnellement aux mesures introduites. Cela ne décompose pas, à soi seul, la contribution causale du processus biologique. Un modèle pronostique peut ainsi montrer une contribution additionnelle limitée sans rendre la classification inutile pour comprendre ou traiter. À cela s'ajoute le changement de population entre modèles. Lorsque des examens manquent, ajouter une variable peut aussi retirer des personnes de l'analyse. L'atténuation d'un coefficient peut dès lors refléter à la fois les informations nouvelles et les observations conservées. Pour départager ces contributions, une comparaison des modèles sur un ensemble commun, puis des analyses de sensibilité adaptées, serait informative. L'étude ne permet pas de lire la diminution du coefficient comme une expérience isolant une cause.

13.3.4.3 Lecture immunologique : des voies communes ne démontrent pas une maladie unique

CE QUE MESURE LA COHORTE

Une parenté inflammatoire est compatible avec plusieurs classifications : elle ne tranche pas, à elle seule, entre deux maladies et deux variantes d'une même affection. Le raisonnement doit aussi respecter ce que mesure cette étude : des présentations, des diagnostics révisés et des devenirs. Elle ne suit pas expérimentalement la transformation d'une maladie en l'autre et n'identifie pas un mécanisme unique par intervention. Pour soutenir une continuité biologique, il faudrait des éléments indépendants du rapprochement clinique : mécanismes, temporalité ou trajectoires tissulaires capables de départager les explications concurrentes.

13.3.4.4 Lecture cardiologique : le départ de la courbe fait partie du résultat

LES MORTS SUBITES INAUGURALES

Une survie calculée chez ceux qui ont eu une présentation clinique suivie ne décrit pas toutes les personnes atteintes, notamment celles dont la première

manifestation a été fatale. Cette exclusion doit rester visible lorsqu'on explique à quelle population appartient l'estimation. Le critère composite réunit également des issues de sens différent. Une transplantation exprime une gravité mais aussi l'accès à une intervention ; une mort subite récupérée demeure distincte d'un décès. La comparaison décrit le devenir sous les soins effectivement reçus. Elle ne mesure pas, par randomisation, l'efficacité relative des immunosuppressions ou des dispositifs. Les groupes reconstruits présentent ainsi des profils et des devenirs différents. Les marqueurs de lésion peuvent apporter une information pronostique au-delà du nom, sans rendre l'histologie inutile ni établir l'identité des maladies. Des classifications reproduites indépendamment et des comparaisons conservant les mêmes patients préciseraient la part du classement et de la gravité ; une attribution causale aux traitements demanderait encore une autre comparaison.

13.3.4.5 Lecture clinique intégrative

deux diagnostics, pas deux destins

Comparer deux diagnostics ne revient pas à annoncer deux destins individuels. Nordenswan montre combien le nom retenu, la gravité initiale et le parcours de soins participent à la population décrite. La lecture intégrative demande de transmettre les raisons d'une éventuelle révision diagnostique sans faire croire que tout ce qui précède devient inutile. Elle conserve une continuité pour la personne : quels éléments demeurent observés, quelles interprétations changent et quelles questions doivent désormais être discutées ? La courbe collective n'abolit pas cette explication située.

13.3.5 Coulden et le suivi des images

13.3.5.1 Le résultat à situer

Coulden, deux examens par patient

En 2020, Coulden et ses collègues rapportent une étude rétrospective monocentrique de 31 patients ayant une sarcoïdose extracardiaque et une atteinte cardiaque suspectée. Tous ont deux évaluations associant TEP au FDG et IRM ; 22 reçoivent une immunosuppression décidée individuellement, neuf n'en reçoivent pas. Chez les patients traités, le volume myocardique captant anormalement le FDG diminue et la fraction d'éjection moyenne augmente, sans changement statistiquement significatif du volume de rehaussement tardif. Dans cette série, la diminution du volume métabolique ne prédit cependant pas l'amélioration individuelle de la fraction d'éjection. L'étude observe donc plusieurs trajectoires de mesure ; elle ne compare pas aléatoirement deux stratégies thérapeutiques ou deux façons de guider le traitement par l'image[5].

13.3.5.2 Lecture critique : les mêmes personnes, mais pas tous les patients

les patients réexaminés

L'exigence de deux évaluations rend possible une comparaison longitudinale. Elle sélectionne aussi les patients capables d'accomplir ce parcours. Pour interpréter le résultat, il faut distinguer une évolution parmi les participants réexaminés et une évolution de tous les patients auxquels on aurait initialement proposé l'examen. Ce n'est pas une accusation de biais démontré : c'est une restriction de la population à laquelle la conclusion peut directement s'appliquer. La présence d'un groupe non traité ne résout pas automatiquement

le problème causal. Les raisons de traiter contribuent à former les groupes ; elles peuvent aussi être liées à l'évolution attendue. Les auteurs ne connaissent pas les raisons de l'abstention chez plusieurs patients répondant pourtant aux critères diagnostiques. Un ajustement ne pourrait alors utiliser ces raisons manquantes. Comparer les changements observés reste instructif, mais ne recrée pas l'assignation aléatoire d'une intervention commune.

13.3.5.3 Lecture immunologique : une discordance ne raconte pas encore une histoire

ACTIVITÉ ET TRACE TISSULAIRE

L'écart entre un signal métabolique qui diminue et une anomalie persistante à l'IRM invite à distinguer activité et trace tissulaire. Il ne suffit pourtant pas à attribuer à chaque patient une succession obligatoire d'étapes immunitaires. Une telle reconstruction demanderait de vérifier ce que chaque signal représente, puis d'établir la relation temporelle entre ces propriétés. Des observations concordantes avec un modèle n'en démontrent pas toutes les transitions. Aucun patient de cette série n'a de confirmation cardiaque par biopsie. On ne peut donc pas présenter les catégories d'imagerie comme une validation histologique effectuée dans cette cohorte. Cela n'invalide pas leurs usages possibles : cela empêche de confondre le mécanisme plausible du signal avec une

CLASSER, MESURER, ÉPROUVER

identification directe des cellules présentes. Une réponse sous immunosuppression ne possède pas non plus, à elle seule, la spécificité d'un test étiologique. Si l'on reconnaît la maladie parce qu'un signal répond au traitement, puis que l'on invoque cette réponse pour démontrer simultanément le diagnostic et l'efficacité, les mêmes observations portent deux conclusions insuffisamment indépendantes. La solution est de préciser ce qui sert à classer, ce qui sert à mesurer et ce qui servira à éprouver l'hypothèse.

13.3.5.4 Lecture cardiologique : de la moyenne au bénéfice individuel

MOYENNES ET PERSONNES

Le résultat le plus formateur est la distance entre deux améliorations moyennes et leur relation chez les personnes. Les patients qui contribuent le plus à la baisse d'un marqueur ne sont pas nécessairement ceux qui contribuent le plus au gain fonctionnel. La coexistence des deux mouvements au niveau du groupe ne valide donc pas une règle individuelle : « si cette image s'améliore, cette personne bénéficiera davantage du traitement ». Pour utiliser le signal comme guide, il faudrait annoncer les décisions qu'une valeur ou son changement déclencherait, puis comparer les conséquences de cette stratégie à celles d'une autre conduite. Cette épreuve devrait considérer les dommages liés aux décisions autant que les mesures favorables. Une image qui répond au traitement constitue une observation précieuse ; sa capacité à guider sûrement le soin reste une proposition distincte.

13.3.5.5 Lecture clinique intégrative

UNE IMAGE QUI S'AMÉLIORE

Lorsqu'une image s'améliore, la personne peut légitimement demander si elle va mieux dans un sens plus large. Coulden aide à conserver cette question ouverte : les variations moyennes d'imagerie et de fonction ne décrivent pas nécessairement une même amélioration chez chacun. La lecture intégrative rapproche les mesures du vécu sans les fusionner. Elle demande quelle décision

le contrôle d'imagerie devait éclairer et ce que les examens répétés apportent au parcours, plutôt que de considérer toute variation favorable comme une raison suffisante de poursuivre identiquement.

13.4 Exercices corrigés

13.4.1 Exercice sur le risque et la stratégie de test

13.4.1.1 Énoncé

Toutes les données ci-dessous sont fictives. Elles illustrent un raisonnement et ne reproduisent ni l'étude de Blankstein ni une recommandation de soins.

DEUX CENTS PERSONNES FICTIVES

Une cohorte de 200 personnes adressées à un centre spécialisé reçoit un examen d'imagerie. Le compte rendu classe 50 personnes dans le groupe A et 150 dans le groupe B. À deux ans, le même événement clinique prédéfini touche 15 personnes du groupe A et 15 du groupe B. Le suivi est complet. Les médecins connaissent les résultats ; 35 personnes du groupe A et 15 du groupe B reçoivent ensuite le traitement X. Aucun tirage au sort n'a lieu et les risques initiaux détaillés ne sont pas fournis. Le responsable conclut : « L'examen identifie ceux qui doivent recevoir X. Le risque est trois fois plus grand : traiter tous les sujets A réduira donc ce risque des deux tiers. » Questions. Calculez les risques observés. Quelle partie de cette conclusion est étayée ? Quelle étude permettrait d'examiner la règle proposée ?

13.4.1.2 Correction argumentée

30 % CONTRE 10 %

Le risque observé est de 30 % dans A et de 10 % dans B : différence de 20 points, rapport de 3. Ces estimations décrivent une séparation pronostique dans cette cohorte ; aucun intervalle de confiance n'est présenté dans cet exercice. Elles ne mesurent pas l'effet du traitement X, et le rapport de 3 ne permet aucune conversion en réduction thérapeutique de deux tiers. Le traitement a été donné à 70 % des sujets A contre 10 % des sujets B. On ignore ce qui aurait été observé avec une autre politique de soins. Les sujets traités peuvent aussi différer des autres par la gravité ou par des contre-indications. Une comparaison brute entre traités et non-traités ne résoudrait donc pas la question. Pour éprouver la règle, on pourrait comparer par randomisation une stratégie explicitement guidée par l'examen à une stratégie de référence définie, avec le même suivi des événements et des complications. Il faudrait préciser ce que chaque résultat déclenche. Randomiser X contre son comparateur uniquement parmi les sujets A répondrait plutôt à son efficacité dans ce groupe ; cela ne démontrerait pas à soi seul l'utilité de faire passer l'examen à tous. La réponse attendue distingue ainsi trois objets : le risque observé, l'effet du traitement et le bénéfice de la stratégie de test.

RANDOMISER LA STRATÉGIE DE TEST

Synthèse

Une distinction diagnostique se valide par des observations qui pourraient la contredire, non par la répétition de sa règle de classement. Gillmore montre qu'un diagnostic sans biopsie reste attaché à une combinaison d'indices, à un standard de référence et à une population. ATTR-ACT montre qu'un bénéfice

se définit par une hiérarchie d'événements et qu'un ralentissement n'est pas une restauration. Blankstein, Nordenswan et Coulden séparent pronostic, classement et réponse au traitement : une image associée au risque ne démontre pas l'utilité d'une stratégie guidée par elle, et une révision diagnostique modifie les groupes comparés. La spécificité d'un traitement doit préciser sa relation : à une cible, à une maladie ou à un bénéfice dans une population.

Questions ouvertes

Comment valider une règle diagnostique dans les situations ambiguës qu'une étude a dû exclure ? Quelle comparaison randomisée montrerait qu'une stratégie guidée par l'imagerie améliore le devenir, et pas seulement la séparation des risques ? Quelles observations, indépendantes du rapprochement clinique, permettraient de trancher entre deux maladies et deux variantes d'une même affection ? Le classement des cardiopathies infiltratives reste une hypothèse que le traitement contribue à éprouver, sans pouvoir la définir seul.

Références du chapitre 13

1. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404-2412. PMID 27143678 ; DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612

2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007-1016. PMID 30145929 ; DOI 10.1056/NEJMoa1805689

3. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. J Am Coll Cardiol. 2014;63(4):329-336. PMID 24140661 ; DOI 10.1016/j.jacc.2013.09.022

4. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, et al. Manifestations and Outcome of Cardiac Sarcoidosis and Idiopathic Giant Cell Myocarditis by 25-Year Nationwide Cohorts. J Am Heart Assoc. 2021;10(6):e019415. PMID 33660520 ; DOI 10.1161/JAHA.120.019415

5. Coulden RA, Sonnex EP, Abele JT, Crean AM. Utility of FDG PET and Cardiac MRI in Diagnosis and Monitoring of Immunosuppressive Treatment in Cardiac Sarcoidosis. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(4):e190140. PMID 33778595 ; DOI 10.1148/ryct.2020190140

PARTIE IV

Relier les systèmes et interpréter les mesures

Un signal mesuré dans le sang, une complication survenue sous traitement, une image anormale ou un grade histologique ont un point commun : ils relient le cœur à autre chose que lui-même. Une communauté microbienne, une infection passée, une intervention immunitaire, un instrument ou un organe venu d'un autre organisme entrent alors dans l'explication. Cette ouverture enrichit la connaissance, à condition de ne pas relier tout à tout. Chaque passage demande sa propre justification. Une origine identifiée ne désigne pas encore une cause ; une association ne dit pas où intervenir ; une mesure précise ne dit pas de quelle propriété elle est la mesure. Une référence, enfin, peut être justifiée sans être infaillible. La même exigence revient sous des formes différentes : nommer ce que chaque observation relie, dans quelles conditions et à quel moment. Une classe, un seuil ou une règle de surveillance gagnent leur valeur par les épreuves qu'ils acceptent, puis par les décisions qu'ils améliorent effectivement pour les personnes soignées.

IV Relier les systèmes et interpréter les mesures

14 Le cœur dans ses relations avec le microbiote et l'infection 247

14.1 Suivre ce qui se transforme entre les lieux 248
14.1.1 Déplacer la frontière de l'explication 248
14.1.2 Une communauté n'est pas une collection de coupables 248
14.2 Déterminer ce qui change entre les périodes 249
14.2.1 Ce qu'une infection passée peut expliquer 249
14.2.2 Construire une comparaison dans le temps 249
14.3 Les textes à l'épreuve 250
14.3.1 Wang et la construction d'une explication entre plusieurs échelles 250
14.3.2 Tang et le raccord entre métabolisme et pronostic 252
14.3.3 Koeth et la capacité de transformation d'un nutriment 253
14.3.4 Zhu et les conditions d'une réponse plaquettaire 255
14.3.5 Patone et les conditions d'une comparaison dans le temps 257
14.3.6 Xie et le devenir après l'infection 259
14.4 Exercices corrigés 260
14.4.1 Exercice sur la restauration d'une réponse expérimentale 260
Synthèse 261
Questions ouvertes 261

15 Les traitements immunitaires comme révélateurs de la maladie 263

15.1 Ce qu'une perturbation thérapeutique donne à voir 264
15.1.1 Révéler n'est pas seulement rendre visible 264
15.1.2 Une perturbation thérapeutique n'est pas un miroir du fonctionnement ordinaire 264
15.2 Juger ensemble le bénéfice et le dommage 265
15.2.1 Un bénéfice et un dommage ne prouvent pas un mécanisme indivisible 265
15.2.2 Connaître sans transformer la personne en expérience 265
15.3 Les textes à l'épreuve 265
15.3.1 Johnson et la valeur d'une alerte clinique 265
15.3.2 Mahmood et le passage du registre au pronostic 267
15.3.3 Axelrod et la reconnaissance d'un antigène cardiaque 269
15.3.4 Giavridis et la dissociation expérimentale des effets 271
15.3.5 Wadden et les limites d'une observation de sauvetage 273
15.4 Exercices corrigés 274
15.4.1 Exercice sur les dénominateurs d'une alerte 274
Synthèse 275

Questions ouvertes 275

16 La médecine de précision entre mesure et interprétation 277

16.1 Construire des mesures et des classes éprouvables 278

16.1.1 La mesure construit une comparaison 278

16.1.2 Une classe doit pouvoir rencontrer ce qui lui résiste 278

16.2 Chaque instrument doit conserver une question identifiable 279

16.2.1 Un désaccord peut contenir une information 279

16.2.2 Une catégorie peut être valide sans tout expliquer 279

16.3 Les textes à l'épreuve 280

16.3.1 Ferreira et les conditions d'une preuve par l'image 280

16.3.2 Tarkin et la comparaison des traceurs 282

16.3.3 Grayson et le désaccord entre image et clinique 284

16.3.4 Sweatt et la construction des groupes immunitaires 285

16.3.5 Beck et la réorganisation des maladies par le génotype 287

16.3.6 Dou et les conditions d'une différence immunitaire 289

16.4 Exercices corrigés 291

16.4.1 Exercice sur la reproductibilité et l'utilité d'une classification 291

Synthèse 291

Questions ouvertes 292

17 La transplantation et la connaissance du rejet 295

17.1 Ce qui autorise à parler de rejet 296

17.1.1 Un organe donné, une histoire devenue commune 296

17.1.2 La référence histologique : un accord soumis au tissu 296

17.2 Surveiller, décider et réviser après la greffe 297

17.2.1 Le suivi change la question posée à chaque résultat 297

17.2.2 Protéger le greffon sans perdre la personne de vue 297

17.3 Les textes à l'épreuve 297

17.3.1 Stewart et la construction d'une référence histologique 297

17.3.2 Agbor-Enoh et la mise à l'épreuve de la référence 299

17.3.3 Khush et la portée des valeurs prédictives 301

17.3.4 Griffith et la connaissance d'un cas inaugural 302

17.3.5 SCHEDULE et les effets différents d'une stratégie 305

17.4 Exercices corrigés 307

17.4.1 Exercice sur les visites et les patients 307

Synthèse 307

Questions ouvertes 308

14

Le cœur dans ses relations avec le microbiote et l'infection

Sommaire du chapitre

14.1 Suivre ce qui se transforme entre les lieux 248
14.2 Déterminer ce qui change entre les périodes 249
14.3 Les textes à l'épreuve 250
14.4 Exercices corrigés 260
Synthèse 261
Questions ouvertes 261

Le cœur ne fabrique pas seul toutes les conditions de ses maladies. Ce que mange une personne, ce que transforme une communauté microbienne, ce qu'une infection a laissé derrière elle peuvent peser sur un événement cardiaque survenu plus tard. La difficulté tient à la distance : entre l'aliment et la lésion, entre l'infection et le diagnostic, plusieurs lieux et plusieurs périodes s'interposent. Une molécule mesurable dans le sang, une espèce plus abondante ou une date d'exposition offrent des points d'entrée. Aucun ne désigne à lui seul le centre du système. Chaque passage, d'un organe à l'autre comme d'un moment à l'autre, doit rester discutable : il demande sa comparaison, ses contrôles et sa propre épreuve avant de devenir une explication.

14.1 Suivre ce qui se transforme entre les lieux

14.1.1 Déplacer la frontière de l'explication

14.1.1.1 Chercher la relation décisive au-delà de l'organe

L'EXPLICATION AU-DELÀ DE L'ORGANE

Une maladie peut être définie par l'organe qu'elle atteint sans que son explication s'arrête aux limites de cet organe. Étudier une relation entre le microbiote et le cœur oblige donc à distinguer le lieu du dommage et les lieux où se construisent ses conditions. Mais étendre l'enquête à l'organisme entier ne suffit pas à mieux expliquer : une explication qui relie tout à tout ne permet plus de reconnaître la relation décisive. La difficulté devient concrète dans cet exemple entièrement fictif. Un aliment contient un précurseur P ; une communauté microbienne peut le transformer ; l'organisme produit ensuite une molécule M, mesurable dans le sang. Une équipe observe une association entre M et un événement cardiaque. Elle dispose d'un point d'entrée dans un système, mais ce point n'en désigne pas encore le centre. La concentration pourrait varier parce que l'apport change, parce que la transformation s'accélère ou parce que l'élimination ralentit. Une même valeur peut ainsi correspondre à plusieurs histoires.

UNE MÊME VALEUR, PLUSIEURS HISTOIRES

14.1.1.2 Un signal prédictif ne désigne pas où intervenir

PRÉDIRE N'EST PAS DÉSIGNER OÙ AGIR

On objectera que l'essentiel est de reconnaître un signal utile, quelle que soit son origine. Cela peut suffire à une fonction prédictive correctement validée. En revanche, l'association observée ne désigne pas, à elle seule, où intervenir : réduire l'apport, modifier une transformation ou agir sur l'élimination ne constitue pas la même opération. Départager ces histoires peut justifier le choix d'une piste. L'effet d'une intervention peut aussi être établi par une comparaison appropriée avant que son mécanisme soit entièrement expliqué ; ce résultat ne validerait pas automatiquement les autres moyens de modifier le même signal.

14.1.2 Une communauté n'est pas une collection de coupables

COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT

Dans l'exemple fictif, supposons qu'une espèce microbienne soit plus abondante chez les sujets dont M est élevé. La nommer ne résout pas la question de son rôle. Est-elle responsable de la transformation, bénéficiaire du même environnement ou associée à une autre population qui la réalise ? Une description de composition et une description de fonctionnement répondent à des questions différentes. L'objection paraît immédiate : supprimer cette espèce et observer la suite devrait trancher. L'expérience serait instructive, mais son interprétation dépendrait de ce que la suppression modifie effectivement. Si

L'ÉPREUVE DE LA SUPPRESSION

elle transforme aussi les ressources accessibles aux autres organismes, le résultat concerne une communauté réorganisée. Attribuer tout l'effet à une activité propre de l'espèce supprimée demanderait une comparaison supplémentaire capable d'isoler cette activité. Inversement, réintroduire l'espèce ne garantirait pas le rétablissement de la situation antérieure. Dans le scénario fictif, d'autres populations pourraient avoir occupé sa place ; la ressource nécessaire pourrait manquer. Un échec de restauration n'annulerait donc pas automatiquement l'observation initiale. Cette possibilité ne doit toutefois pas devenir une excuse indéfinie : les changements invoqués doivent pouvoir être mesurés et soumis à une nouvelle épreuve. Penser en termes d'écologie ajoute des relations à vérifier, non des raisons de soustraire l'hypothèse à la contradiction.

14.2 Déterminer ce qui change entre les périodes

14.2.1 Ce qu'une infection passée peut expliquer

une cause absente, des effets durables

L'infection introduit une autre question : faut-il que la cause demeure présente pour que ses effets persistent ? Logiquement, non. Dans un scénario hypothétique, un agent pourrait déclencher une altération ensuite entretenue par d'autres processus. Son absence au moment du bilan serait compatible avec ce rôle initial. Mais cette compatibilité ne démontrerait ni le déclenchement, ni le processus d'entretien proposé. Il faudrait distinguer une histoire possible d'une histoire étayée. L'objection inverse mérite la même attention : identifier l'agent aujourd'hui n'établirait pas, à soi seul, qu'il entretient l'atteinte cardiaque observée. La question porte sur une activité et sur ses conséquences, pas seulement sur une présence. Une enquête cohérente précise ainsi si elle recherche un déclencheur ancien, une activité actuelle ou une séquelle. Ces objets peuvent conduire à des mesures et à des comparaisons différentes. Cette distinction a une conséquence thérapeutique importante au niveau du raisonnement : une intervention dirigée contre un déclencheur ne teste pas nécessairement l'ensemble de l'explication lorsque ce déclencheur a déjà disparu. Il faut annoncer quelle étape demeure supposée modifiable au moment où l'on intervient.

présence n'est pas activité

14.2.2 Construire une comparaison dans le temps

ce que signifie « après »

Étudier un événement survenant après une infection demande enfin de définir ce que signifie « après ». Le début des symptômes, le test positif et l'entrée dans un dossier médical sont des repères différents. Les confondre peut déplacer la fenêtre pendant laquelle on attribue un événement à l'exposition. Supposons, toujours fictivement, qu'un groupe infecté bénéficie ensuite d'examens plus fréquents. Une hausse des diagnostics pourrait réunir deux phénomènes : davantage de maladies et davantage d'occasions de les détecter. Mentionner cette difficulté ne réfute pas l'association ; cela indique la comparaison supplémentaire dont son interprétation a besoin. On pourrait préférer comparer chaque personne à elle-même. Cette approche écarte certaines différences stables entre individus, mais les périodes comparées peuvent différer par les soins reçus, la circulation de l'agent ou les possibilités de diagnostic. L'unité de la personne n'assure pas l'équivalence des moments. Relier le cœur à son environnement biologique exige donc deux précisions complémentaires : suivre ce qui se transforme entre les lieux et déterminer ce qui change entre les périodes. Une bonne explication rend ces passages discutables, au lieu de les dissimuler derrière un nom de microbe ou une simple succession de dates.

plus de maladies ou plus d'examens

14.3 Les textes à l'épreuve

14.3.1 Wang et la construction d'une explication entre plusieurs échelles

14.3.1.1 Le résultat à situer

Wang, la choline et le TMAO

Après une recherche de molécules plasmatiques dans deux ensembles indépendants de cas et de témoins définis par des événements à trois ans, Wang et ses collègues identifient la choline, la bétaïne et l'oxyde de triméthylamine (TMAO). Une troisième analyse, chez 1 876 sujets évalués en cardiologie, associe leurs concentrations à la maladie cardiovasculaire présente : elle ne constitue pas une validation prospective chez 1 876 personnes. Chez la souris, le marquage isotopique suit la transformation de phosphatidylcholine orale en TMAO ; la production disparaît après antibiotiques et revient après recolonisation. Des expériences axéniques renforcent le rôle de la flore. Chez des souris déficientes en apolipoprotéine E, la supplémentation en choline ou TMAO augmente les lésions aortiques ; les antibiotiques empêchent l'augmentation liée à la choline. L'étude examine aussi le cholestérol des macrophages et leurs récepteurs CD36 et SR-A1. Ces résultats expérimentaux ne portent pas sur des événements cliniques humains[1].

14.3.1.2 Lecture critique : des comparaisons aux portées différentes

découverte, validation, recrutement

La séparation entre découverte et validation réduit le risque de retenir seulement des particularités du premier échantillon. Elle ne dispense pas d'examiner la population : les sujets sont recrutés dans un centre de recours, à l'occasion d'évaluations cardiaques. Une validation dans un ensemble distinct peut donc conserver des limites de recrutement communes. Elle ne vaut pas automatiquement généralisation à la population entière. Le marquage apporte un argument particulièrement instructif : retrouver un produit marqué relie celui-ci au substrat administré. Le même raisonnement ne suffit pas à établir la part exacte de ce produit dans une lésion. Une transformation chimique et une contribution pathologique constituent deux propositions, même lorsqu'elles s'inscrivent dans la même explication. Les antibiotiques, les souris axéniques et la recolonisation soutiennent la dépendance microbienne de la production étudiée. Pour l'athérosclérose, l'intervention est moins sélective : une antibiothérapie modifie bien davantage qu'une seule réaction. La protection observée n'établit donc pas que chaque effet passe exclusivement par le TMAO. L'administration directe de TMAO ajoute une pièce expérimentale ; elle ne transforme pas rétrospectivement l'antibiothérapie en inhibition spécifique. Les méthodes principales détaillent les mesures, sans préciser une randomisation des animaux ni un aveugle de la quantification des lésions. Ce constat porte sur le texte principal : l'absence de description n'établit pas l'absence de ces précautions, que les pièces complémentaires peuvent préciser.

ce que prouve un marquage isotopique

des précautions non décrites

14.3.1.3 Lecture immunologique : une activité plutôt qu'un coupable unique

une activité, non un pathogène

La démarche suit une transformation microbienne à travers ses produits et la rapproche d'un phénotype macrophagique. Elle n'exige pas de retrouver un agent infectieux dans la lésion. Participer à un dommage possible ne confère toutefois pas à toute une communauté l'identité de pathogène : la proposition concerne une activité dans des conditions alimentaires et expérimentales déterminées. Une objection demeure : sans organisme responsable identifié, l'explication est-elle complète ? Elle est partielle, mais informative. La dépendance démontrée permet de rechercher quelles activités sont nécessaires ; elle ne désigne pas encore l'espèce à éliminer. De même, l'augmentation de récepteurs et de cholestérol macrophagiques ne prouve pas que cette étape explique à elle seule toute l'augmentation des lésions. Isoler cette contribution demanderait de la perturber en conservant les autres étapes pertinentes. Cette distinction évite deux excès : rejeter l'expérience parce qu'elle n'explique pas tout, ou présenter un ensemble cohérent comme un mécanisme intégralement fermé. L'intérêt de la chaîne proposée est de rendre chaque passage accessible à des tests distincts.

14.3.1.4 Lecture cardiologique : définir l'intervention avant d'en promettre le bénéfice

trois façons de baisser un métabolite

Le choix clinique ne peut se déduire de la seule baisse d'un métabolite. Modifier son apport, sa production ou son élimination correspondrait à des interventions différentes, avec des effets propres. Les résultats ne donnent pas une équivalence thérapeutique entre ces possibilités. Ils ne démontrent pas davantage qu'une suppression générale de la flore serait une stratégie acceptable. Il faudrait également préciser le moment où intervenir : prévenir une augmentation expérimentale des lésions n'équivaut pas à faire régresser une maladie constituée. Cette différence porte sur l'objet du traitement, pas seulement sur son intensité. L'article ouvre des hypothèses d'intervention ; il n'établit ni le bénéfice cardiovasculaire d'antibiotiques chez l'humain, ni celui d'un probiotique, ni une prescription alimentaire.

prévenir n'est pas faire régresser

14.3.1.5 Lecture clinique intégrative

un précurseur dans une alimentation

L'alimentation d'une personne ne se réduit pas à l'apport d'un précurseur isolé. Une éventuelle intervention devrait être examinée avec ses conséquences nutritionnelles, sa faisabilité quotidienne et les autres objectifs de prévention. L'article ne compare pas ces parcours. Pour la médecine générale, sa fécondité consiste à ouvrir une question sur les relations entre habitudes, transformations biologiques et santé, sans faire d'un métabolite une explication totale du mode de vie ni un motif suffisant de restriction.

14.3.2 Tang et le raccord entre métabolisme et pronostic

14.3.2.1 Le résultat à situer

Tang, un traceur et une cohorte

Tang et ses collaborateurs associent deux protocoles. Après ingestion de phosphatidylcholine marquée, une séquence avec antibiotiques chez six volontaires montre une quasi-suppression puis une réapparition du TMAO après la charge. Séparément, 4 007 personnes adressées pour coronarographie élective sont suivies pendant trois ans ; 513 présentent un décès, un infarctus ou un accident vasculaire cérébral. Le hazard ratio (HR) entre quartiles extrêmes de TMAO passe de 2,54 sans ajustement à 1,43, intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de 1,05 à 1,94, dans le modèle le plus ajusté[2].

14.3.2.2 Lecture critique : deux expériences ne ferment pas toute la chaîne

14.3.2.2.1 Une expérience d'origine n'est pas un essai clinique

d'où vient la molécule, que prédit-elle

six volontaires ne font pas un essai

La force pédagogique de ce travail tient à la rencontre de deux questions. D'où vient une molécule mesurée dans le sang ? Que prédit sa concentration ? L'une appelle une perturbation du système ; l'autre, une observation prospective. Les réunir rend l'hypothèse plus cohérente, sans transformer les deux réponses en preuve de toutes les étapes intermédiaires. Le traceur aide à relier un précurseur ingéré à un produit retrouvé. La perturbation par antibiotiques examine la dépendance de cette transformation envers les microorganismes. Le retour après arrêt renforce cette interprétation. Mais une séquence chez six personnes ne constitue pas un essai de prévention cardiovasculaire. Ni sa durée, ni sa population, ni son critère ne répondent à cette question. La précision biochimique d'une expérience ne compense pas l'absence du résultat clinique recherché.

14.3.2.2.2 Ce qu'une concentration ajustée permet de dire

du coefficient brut à l'ajusté

Dans la cohorte, le passage du coefficient brut au coefficient ajusté rappelle que le nombre présenté dépend du modèle. Lire seulement le premier pourrait amplifier l'impression d'un effet autonome. Lire seulement le dernier ferait disparaître le rôle des choix d'ajustement. La persistance d'une association indique une information conditionnelle aux variables retenues ; elle ne garantit ni l'absence de confusion résiduelle ni l'identification de l'effet qu'aurait une baisse provoquée du TMAO. La concentration circulante appelle d'ailleurs une question de bilan : elle peut varier avec l'apport, la production et l'élimination. Même lorsqu'une voie de production est démontrée, chaque différence entre personnes ne lui est pas automatiquement attribuable. Une mesure de fonction rénale introduite dans un modèle ne rend pas parfaites toutes les mesures biologiques et ne tranche pas, à elle seule, la place causale de chaque variable.

14.3.2.3 Lecture immunologique : situer le mécanisme que l'on n'a pas encore mesuré

le mécanisme immunitaire non mesuré

Le vocabulaire du microbiote pourrait donner l'impression que le mécanisme immunitaire est déjà établi. Il faut résister à cette facilité. Une transformation microbienne et une association vasculaire laissent ouvertes les étapes cellulaires qui les relieraient chez l'être humain. Les mécanismes proposés à partir

d'autres travaux doivent garder leur provenance propre : ils ne deviennent pas des observations de cette cohorte parce qu'ils rendent sa lecture séduisante. La philosophie de la connaissance intervient ici comme discipline du raccord. Une explication peut emprunter plusieurs échelles ; chacun de ses passages réclame une justification. La question n'est pas de disqualifier une construction encore incomplète, mais d'identifier l'expérience qui la rendrait plus contraignante. Si deux explications prédisent la même association, quelle intervention ou quelle mesure permettrait de les départager ?

14.3.2.4 Lecture cardiologique : une cible prometteuse reste une question thérapeutique

trois propositions à garder distinctes

Pour le clinicien, trois propositions doivent rester distinctes : le dosage informe sur le devenir, une intervention modifie le dosage, cette intervention améliore le devenir. Même si les deux premières sont étayées, la troisième demande sa propre épreuve. Un marqueur peut accompagner plusieurs processus, et l'action choisie peut produire d'autres effets, favorables ou indésirables. La population adressée pour un examen invasif compte également. Une association dans cette situation ne fournit pas immédiatement les probabilités utiles au dépistage d'une population générale. La valeur du dosage dépendrait des décisions qu'il change et de leurs conséquences. L'expérience métabolique ne fonde donc ni prescription d'antibiotiques ni consigne alimentaire. Le travail relie ainsi une transformation dépendante du microbiote à une association pronostique, sans fermer l'intervalle causal entre les deux. Une contribution à la maladie vasculaire demeure plausible ; le bénéfice clinique d'une réduction du marqueur exige une intervention définie et évaluée sur des événements pertinents.

patients adressés et dépistage général

14.3.2.5 Lecture clinique intégrative

un dosage de plus en consultation

Un dosage supplémentaire peut produire de l'information sans résoudre le problème présenté en consultation. Avant de l'inscrire dans un bilan global, il faudrait préciser la décision qu'il permettrait de prendre autrement, puis comparer les conséquences de cette décision aux soins déjà proposés. Le contexte rénal, alimentaire et thérapeutique appartient à l'interprétation de la personne ; il ne constitue pas une explication automatiquement démontrée de sa valeur mesurée. L'enjeu intégratif est de situer le résultat dans une histoire, sans transformer cette histoire en causalité certaine.

14.3.3 Koeth et la capacité de transformation d'un nutriment

14.3.3.1 Le résultat à situer

Koeth, la carnitine et le TMAO

Après ingestion de carnitine marquée, des volontaires produisent du TMAO marqué ; cette production devient presque indétectable sous antibiotiques et réapparaît après leur arrêt. Une comparaison de cinq végétariens ou végétaliens et cinq omnivores montre des réponses différentes à la même épreuve. Chez la souris, l'exposition prolongée à la carnitine augmente la capacité de transformation et l'athérosclérose ; les antibiotiques empêchent ce supplément de lésions. Le travail explore aussi le transport inverse du cholestérol. Enfin, une cohorte de 2 595 sujets évalués en cardiologie relie les concentrations à

la maladie présente et aux événements ultérieurs. Ces protocoles posent des questions complémentaires ; leurs participants et leurs critères ne doivent pas être fondus en une expérience unique[3].

14.3.3.2 Lecture critique : distinguer l'exposition de la capacité à la transformer

Par rapport à Wang, la carnitine apporte un autre substrat, mais l'enjeu dépasse l'allongement d'une liste alimentaire. Une dose ingérée ne définit pas entièrement l'exposition biologique : sa transformation dépend d'un milieu dont l'histoire peut modifier le fonctionnement. Une comparaison de doses sans mesure des produits risque donc de traiter comme équivalentes des expositions qui ne le sont pas. La comparaison humaine selon les habitudes alimentaires ne randomise cependant aucune alimentation. Elle ne permet pas d'attribuer toute différence au seul retrait de la viande : comportements associés, durée des habitudes et caractéristiques individuelles restent mêlés. Les mesures répétées après ingestion décrivent une réponse, mais ne multiplient pas le nombre de personnes indépendantes. Une courbe chez un volontaire ne devient pas une loi générale par l'abondance de ses points. L'expérimentation murine renforce l'idée d'une capacité transformable. Elle ne fournit pas pour autant le délai ni l'ampleur d'une adaptation chez l'être humain. Il faudrait suivre les mêmes personnes avant et après une modification alimentaire contrôlée, en mesurant effectivement la transformation, pour séparer l'histoire supposée de l'histoire observée.

habitudes alimentaires non randomisées

14.3.3.3 Lecture immunologique : une fonction écologique n'est pas une identité bactérienne

Associer un groupe microbien à un métabolite ne suffit pas à identifier les organismes qui le produisent. Un groupe peut accompagner une fonction, faciliter ses conditions ou profiter du même substrat. Il peut aussi contenir des organismes aux activités différentes. Le passage de la composition à la fonction exige donc une expérience supplémentaire ; nommer une communauté ne remplace pas cette démonstration. La question immunologique concerne ici les conditions métaboliques dans lesquelles travaillent les cellules. Une modification de l'élimination du cholestérol peut contribuer à un environnement lésionnel sans démontrer une activation inflammatoire universelle des macrophages. Transporter une molécule, accumuler des lipides et déclencher une réponse immunitaire sont des opérations liées, mais distinctes. Leur réunion sous le mot « inflammation » ferait perdre ce que l'étude permet précisément de différencier. Il faut également distinguer un flux dans l'organisme d'une propriété cellulaire isolée. Une mesure globale intègre plusieurs passages et plusieurs organes. Son changement ne localise pas automatiquement le défaut dans le macrophage. Une explication convaincante devra relier la modification locale au flux total, puis montrer ce qui change lorsque cette étape est perturbée spécifiquement.

nommer un groupe n'est pas identifier

un flux global, une cellule isolée

14.3.3.4 Lecture cardiologique : une voie plausible ne prescrit pas un régime

une supplémentation n'est pas un repas

La chaîne proposée ouvre une question cardiovasculaire ; elle ne mesure pas directement le bénéfice d'un choix alimentaire. Une supplémentation animale n'équivaut ni à un repas humain ni à une stratégie durable de prévention. Quant à la cohorte clinique, elle confronte des concentrations et un devenir, pas deux prescriptions assignées au hasard. L'atténuation d'une association après ajustement ne résout pas la médiation : ajouter simultanément plusieurs variables ne permet pas d'attribuer tout le changement à l'une d'elles. De même, une association présente dans un sous-groupe ne suffit pas à établir une différence statistique entre sous-groupes. Le jugement serait renforcé par une intervention humaine contrôlée reliant modification alimentaire, activité microbienne, exposition métabolique et résultat cardiovasculaire. En attendant, cette étude donne une raison de mesurer la transformation plutôt que de déduire le risque du seul nom du nutriment. Elle ne fonde ici aucune recommandation d'antibiotiques, de supplémentation ou d'exclusion alimentaire. Les discordances d'effectifs et de définition du critère clinique limitent l'interprétation quantitative de la cohorte. Elles empêchent d'en déduire ici un effet clinique chiffré.

l'intervention humaine qui manque

14.3.3.5 Lecture clinique intégrative

deux étiquettes alimentaires imparfaites

Les catégories « végétarien » et « omnivore » décrivent imparfaitement ce qu'une personne mange, pourquoi elle le mange et ce qu'elle pourrait modifier durablement. Leur comparaison ne livre pas un classement global des manières de vivre. Une lecture de médecine générale demanderait quel changement concret est envisagé, s'il respecte les besoins de la personne et quels résultats permettraient d'en apprécier l'intérêt. La différence biologique observée invite ainsi à affiner l'enquête alimentaire ; elle ne suffit pas à remplacer cette enquête par une étiquette.

14.3.4 Zhu et les conditions d'une réponse plaquettaire

14.3.4.1 Le résultat à situer

Zhu, plaquettes et thrombose

Zhu étudie le TMAO à plusieurs échelles. La partie clinique réanalyse les 4 007 personnes de la cohorte de Tang pour les infarctus et accidents vasculaires cérébraux : elle ne constitue pas une réplication indépendante. Sur des plaquettes humaines, le TMAO amplifie la réponse à des agonistes sous-maximaux, notamment la mobilisation du calcium intracellulaire. Chez la souris, les manipulations alimentaires et microbiennes modifient la thrombose provoquée par une lésion vasculaire. L'absence de microbiote bloque l'effet de la choline ; l'apport direct de TMAO contourne cette étape[4].

14.3.4.2 Lecture critique : le contrôle décisif dépend de la question

trois expériences, trois domaines

L'intérêt du montage est de ne pas demander à une seule expérience de porter toute l'explication. Ajouter une substance à une préparation cellulaire teste

une capacité d'action dans ce milieu. Retirer une communauté microbienne interroge une dépendance en amont. Fournir directement le produit attendu examine si l'on peut contourner cette dépendance. Les réponses se complètent, mais chacune conserve son domaine de validité. Le raisonnement de contournement mérite une lecture précise. Si un précurseur perd son effet après une perturbation et que son produit reste actif, l'hypothèse d'une transformation intermédiaire devient plus contraignante. Cela ne prouve pas que la perturbation n'a aucun autre effet. Cela ne mesure pas davantage la proportion du phénomène clinique qui emprunterait cette voie. Une démonstration locale peut être solide sans devenir une explication exhaustive. Il faut enfin distinguer nouveauté analytique et indépendance empirique. Réinterroger une cohorte avec une question plus ciblée peut produire une information utile. Compter cette analyse comme une seconde population donnerait cependant une impression trompeuse de réplication. Dans une synthèse de la littérature, l'unité à compter n'est pas toujours l'article : les données peuvent circuler entre plusieurs publications.

le raisonnement de contournement

une cohorte réanalysée, pas répliquée

14.3.4.3 Lecture immunologique : ne pas forcer une étape manquante

Une explication reliant microbiote et thrombose peut intéresser la cardioimmunologie sans démontrer que chaque transition est immunitaire. Les mots « microbien », « inflammatoire » et « plaquettaire » ne sont pas synonymes. Si l'on propose un relais leucocytaire ou une cytokine précise, cette proposition demande sa preuve propre. La proximité thématique ne suffit pas à l'insérer dans le mécanisme observé. La notion de sensibilité à un stimulus offre ici un enseignement général. Amplifier une réponse ne signifie pas déclencher spontanément le phénomène. Le contexte d'activation fait partie de la proposition expérimentale : intensité du stimulus, durée d'exposition, concentration et milieu doivent accompagner l'interprétation. Une seule valeur située dans l'étendue observée chez l'humain ne représente pas nécessairement l'exposition habituelle de tous les patients.

microbien, inflammatoire, plaquettaire

amplifier n'est pas déclencher

14.3.4.4 Lecture cardiologique : l'occlusion provoquée et l'événement vécu

Un modèle de lésion teste la réponse à une agression définie. Il n'embrasse pas toute l'histoire qui conduit une personne à l'infarctus : apparition du terrain, déclenchement, traitements concurrents et conséquences après l'événement. Il faut donc préciser ce que le modèle rend comparable avant de transporter son résultat. La perspective thérapeutique exige également deux évaluations distinctes : diminuer les événements indésirables et préserver les fonctions nécessaires. L'absence d'un effet nuisible dans une expérience ne démontre pas la sécurité clinique. En particulier, promettre une prévention sans coût hémorragique réclamerait une comparaison qui mesure les deux issues, avec une durée et un effectif adaptés. La modification expérimentale de la réactivité plaquettaire soutient donc une capacité d'action dans les conditions étudiées. Sa contribution au risque vasculaire humain demeure une hypothèse ; elle ne mesure pas le bénéfice net d'une intervention visant le TMAO. Des données indépendantes et une comparaison portant sur des événements cliniques permettraient de relier cette possibilité biologique à une question thérapeutique.

efficacité et coût hémorragique

14.3.4.5 Lecture clinique intégrative

un objectif parmi d'autres en prévention

Réduire un mécanisme susceptible de participer à la thrombose ne constitue qu'un objectif parmi ceux d'un parcours de prévention. La personne peut déjà recevoir plusieurs interventions dont il faudrait apprécier les effets conjoints, les contraintes et les conséquences indésirables. Cet article ne fournit pas cette comparaison. Son apport intégratif est de rendre visible une nouvelle hypothèse tout en conservant la question du bénéfice supplémentaire : que gagnerait-on réellement à agir sur cette voie, pour qui, et au prix de quelles autres conséquences ?

14.3.5 Patone et les conditions d'une comparaison dans le temps

14.3.5.1 Le résultat à situer

Patone, une série autocontrôlée

Cette étude anglaise utilise une série de cas autocontrôlée (SCCS) dans une population source de 38,6 millions de personnes vaccinées, âgées d'au moins seize ans, entre décembre 2020 et août 2021. Elle examine des hospitalisations ou décès codés pour myocardite, péricardite ou arythmie après vaccination ou test positif au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Pour la myocardite, l'excès estimé sur vingt-huit jours est de 10 événements par million après la deuxième dose de mRNA-1273, contre 40 après un test positif. Chez les moins de quarante ans, les estimations correspondantes sont 15 et 10 (IC à 95 % : 12 à 16 et 7 à 11). Ces nombres concernent cette population et cette période ; ils ne constituent pas une comparaison randomisée de deux stratégies[5].

14.3.5.2 Lecture critique : ce que l'autocontrôle laisse varier

quand l'événement date l'exposition

La SCCS compare, chez les personnes ayant présenté l'événement, son incidence pendant des fenêtres d'exposition à celle des périodes de référence. Elle neutralise ainsi les différences individuelles constantes. Mais une hospitalisation peut retarder une vaccination ou provoquer un test infectieux : l'événement contribue alors à déterminer la date de l'exposition enregistrée. L'ordre des inscriptions dans le dossier ne reproduit pas nécessairement l'ordre biologique. Les auteurs isolent une période avant exposition et le jour zéro, ajustent sur la semaine calendaire et examinent plusieurs analyses de sensibilité. Ces dispositions traitent des problèmes identifiés ; elles ne confèrent pas au calendrier une indépendance qu'il n'aurait pas. Changer la période de référence change la comparaison elle-même. Une stabilité des résultats à plusieurs découpages serait rassurante ; une variation invite à comprendre quel processus produit cette dépendance, plutôt qu'à retenir le découpage le plus convaincant. L'objection « chaque personne est son propre témoin, donc tout biais de sélection disparaît » échoue aussi. La population source est vaccinée : elle ne représente pas automatiquement toutes les personnes infectées. L'autocontrôle organise une comparaison à l'intérieur d'un ensemble sélectionné ; il n'annule pas les conditions d'entrée dans cet ensemble. Les excès absolus demandent une lecture distincte : ils résultent d'un calcul complémentaire aux rapports d'incidence, et non d'une différence brute fournie par la SCCS. Leur intervalle décrit l'incertitude attachée à cette estimation, pas toutes

son propre témoin, mais sélectionné

les erreurs possibles de diagnostic ou de datation. Un nombre très précis peut donc rester dépendant d'hypothèses discutables.

14.3.5.3 Lecture immunologique : le calendrier ne choisit pas le mécanisme

Une concentration d'événements après exposition peut guider une enquête biologique ; elle ne nomme pas le processus qui les produit. Deux expositions suivies du même diagnostic peuvent agir par des voies différentes. Inversement, des calendriers distincts ne suffisent pas à prouver des mécanismes entièrement distincts. La temporalité contraint l'explication sans la compléter. L'étude utilise des codes de soins et de décès, sans établir pour chaque cas une confirmation par imagerie ou biopsie. Il serait donc excessif de convertir chaque événement codé en démonstration d'une lésion immunitaire précisément caractérisée. Reconnaître cette limite ne rend pas les données administratives inutiles : elles permettent de rechercher des signaux rares à une échelle difficilement accessible à une série clinique. Mais les deux sources ont des fonctions différentes. Une validation clinique détaillée pourrait préciser la nature du signal ; elle ne remplacerait pas, à elle seule, les dénominateurs nécessaires à son estimation.

codes administratifs et confirmation

14.3.5.4 Lecture cardiologique : comparer des risques sans fabriquer une décision

La différence entre les estimations globales et celles des moins de quarante ans empêche de transformer une moyenne en proposition valable pour chacun. Le résultat doit conserver son âge, son produit, son rang de dose, sa fenêtre temporelle et son critère. Ces précisions sont les conditions de son sens, non des détails secondaires. On pourrait objecter qu'il suffit alors de choisir, dans chaque sous-groupe, le plus petit nombre. Mais le risque après une infection documentée n'est pas le risque d'une stratégie consistant à ne pas se vacciner : cette dernière dépend notamment de la probabilité d'infection et des conséquences que l'on veut prévenir. Symétriquement, compter les myocardites après vaccination ne résume pas tous les bénéfices et dommages d'une stratégie vaccinale. Enfin, une myocardite, une arythmie et un décès ne deviennent pas équivalents parce qu'on sait les compter. La gravité, la durée et les suites cliniques restent nécessaires à la décision. L'étude fournit une estimation historique avec ses conditions ; aucune conduite vaccinale actuelle ne se déduit de ces seules données.

âge, produit, dose, fenêtre, critère

risque d'infection, risque d'une stratégie

14.3.5.5 Lecture clinique intégrative

Dans une discussion de prévention, un chiffre de myocardite répond à une question plus étroite que « quelle stratégie protège le mieux cette personne ? ». Il faudrait également préciser les issues qu'elle souhaite éviter, son contexte d'exposition et l'horizon considéré. Ces dimensions ne doivent pas être remplies par des estimations inventées à partir de l'article. Le rôle du généraliste serait ici de présenter loyalement la question mesurée et les informations complémentaires nécessaires à une décision actuelle, en laissant une place aux préoccupations exprimées.

un chiffre face à une décision actuelle

14.3.6 Xie et le devenir après l'infection

14.3.6.1 Le résultat à situer

Xie, le devenir post-aigu

Xie et ses collaborateurs étudient 153 760 usagers du système de soins des anciens combattants américains, vivants trente jours après un test positif au SARS-CoV-2. Ils les comparent à des témoins contemporains et historiques. Les analyses pondérées trouvent davantage d'événements cardiovasculaires au cours du suivi post-aigu. Pour le composite décès toutes causes, infarctus ou accident vasculaire cérébral, le HR est de 1,55 (IC à 95 % : 1,50 à 1,60), face aux témoins contemporains ; l'excès estimé à douze mois est de 23,48 pour mille[6].

14.3.6.2 Lecture critique : définir les personnes et les périodes comparées

14.3.6.2.1 Des survivants comparés à deux témoins

commencer parmi les survivants

Le premier choix décisif précède tout calcul : commencer l'analyse parmi les survivants du premier mois. Cette définition répond à une question sur le devenir post-aigu. Elle ne décrit pas la totalité des conséquences depuis l'infection, puisqu'elle laisse hors de son champ les décès précoces. Chaque reformulation du résultat doit conserver cette population. Le grand effectif ne permet pas de changer silencieusement la question. Le deuxième choix concerne le témoin. Une comparaison contemporaine partage le contexte de la pandémie, mais peut inclure des infections non identifiées. Une comparaison historique fournit une référence antérieure à la pandémie, tout en introduisant des différences d'époque : circulation dans le système de soins, possibilités de diagnostic ou pratiques médicales. Leur concordance renforce l'intérêt du signal ; elle ne garantit pas que toute source de biais soit différente entre les deux comparaisons. Utiliser deux témoins ne revient donc pas à disposer de deux expériences indépendantes.

témoins contemporains et historiques

14.3.6.2.2 Ce que pondération et contrôles mettent à l'épreuve

pondérer n'est pas tirer au sort

La pondération cherche à rendre les groupes comparables sur des caractéristiques mesurées. Son intérêt dépend de la qualité des mesures, du recouvrement des populations et des variables retenues. Ajouter de nombreuses covariables ne transforme pas les dossiers en tirage au sort. L'équilibre des caractéristiques mesurées après pondération ne porte que sur ce qui a effectivement été comparé ; il ne certifie pas l'équivalence de toutes les histoires cliniques. Les analyses avant et après ajoutent une épreuve utile : le contraste existait-il déjà avant l'exposition ? Leur interprétation causale suppose toutefois que, sans celle-ci, les évolutions comparées auraient été suffisamment comparables. Une transformation différente du recours aux soins pourrait mettre cette hypothèse en difficulté. Les analyses de sensibilité et les contrôles négatifs éprouvent certaines fragilités ; aucun test isolé ne supprime toutes les explications concurrentes. La bonne question est de préciser quelle fragilité chacun met effectivement à l'épreuve.

14.3.6.3 Lecture immunologique : un spectre de diagnostics ne désigne pas une voie unique

UN SIGNAL À EXPLIQUER, PAS UNE VOIE

L'étendue des atteintes observées peut suggérer un processus commun. Elle peut aussi réunir plusieurs chemins vers la maladie. Cette étude de dossiers ne prélève pas les tissus et ne manipule pas un médiateur immunitaire pour départager ces possibilités. Il faut donc maintenir la différence entre un signal épidémiologique à expliquer et l'explication qui lui sera proposée.

14.3.6.4 Lecture cardiologique : conserver ensemble l'échelle absolue et le contexte

RAPPORT DE RISQUES ET EXCÈS ABSOLU

Le rapport des risques renseigne sur un contraste ; l'excès absolu aide à en apprécier la portée dans cette population. Ils ne sont pas deux présentations interchangeables d'une probabilité personnelle. En particulier, un HR ne se lit pas directement comme une proportion de personnes qui présenteront l'événement. Le composite conserve également des composantes différentes : tous

VERS QUI, VERS QUAND

les décès ne sont pas attribués à une cause cardiovasculaire. Enfin, transporter ces estimations exige de préciser vers qui et vers quand. La composition d'une population, l'histoire des infections, les soins et l'immunité peuvent changer. Une estimation historique reste instructive sans devenir un coefficient intemporel applicable à toute personne. Ce texte invite à définir les questions d'une surveillance et de ses bénéfices ; il ne démontre pas l'efficacité d'un programme de dépistage ni celle d'un traitement préventif particulier.

14.3.6.5 Lecture clinique intégrative

UNE HAUSSE MOYENNE, DES PARCOURS SINGULIERS

Une hausse moyenne d'événements après une infection n'indique pas, à elle seule, quels examens proposer à chaque personne. La consultation doit pouvoir accueillir les symptômes et leurs conséquences quotidiennes sans imposer d'emblée une explication unique à toutes les difficultés. Pour évaluer un parcours de suivi, il faudrait connaître ce qu'il améliore effectivement : fonctionnement, accès à une aide pertinente, devenir et charge des investigations. La cohorte alerte sur une question collective ; elle ne décrit pas encore le parcours individuel qui y répondrait le mieux.

14.4 Exercices corrigés

14.4.1 Exercice sur la restauration d'une réponse expérimentale

14.4.1.1 Énoncé

DOUZE DONNEURS, QUATRE CONDITIONS

Données entièrement fictives. Une expérience utilise des échantillons sanguins appariés de douze donneurs. Chaque prélèvement est réparti entre quatre conditions testées dans un ordre aléatoire, avec lecture masquée : véhicule, composé X, composé X avec ajout du métabolite M, métabolite M seul. X est supposé réduire M. La réponse plaquettaire à un même agoniste sous-maximal est mesurée en unités arbitraires. Les moyennes sont respectivement de 40, 25, 39 et 54 unités. Sous X, la concentration de M diminue de 60 %. Après ajout,

elle retrouve sa valeur témoin. Les préparations sont viables. Aucun événement clinique n'est mesuré ; les dispersions ne sont pas fournies. Question. Peut-on annoncer que X préviendra les infarctus en réduisant M ? Que démontre le troisième groupe, et quelle vérification manque ?

14.4.1.2 Correction argumentée

des contrastes sans dispersion

Le contraste descriptif X contre véhicule est de −15 unités. L'ajout de M en présence de X s'accompagne d'une hausse de 14 unités par rapport à X seul ; la réponse se rapproche donc du témoin. Sans dispersion ni analyse des différences appariées, on ne conclut ni à une différence statistiquement établie ni à une équivalence entre 39 et 40. Cette restauration est compatible avec un rôle de M dans la baisse de réponse observée. Elle n'exclut pas toutes les autres explications : M pourrait compenser une action de X par une autre voie. Le groupe M seul, à 54 unités, rend visible sa capacité à augmenter la réponse. Il faut vérifier les concentrations réellement comparables, l'absence d'interférence avec la mesure et, si possible, modifier M par une seconde méthode indépendante de X. Une baisse de concentration et une variation de réactivité sont deux résultats différents. Même un mécanisme bien contrôlé dans cette préparation ne démontre ni prévention de l'infarctus ni absence d'hémorragie. Le résultat soutient une hypothèse expérimentale ; une affirmation clinique demanderait ses propres événements et sa propre comparaison.

Synthèse

Relier le cœur au microbiote ou à une infection oblige à suivre deux types de passages : entre les lieux où une molécule se transforme et entre les périodes que l'on compare. Les travaux sur le TMAO montrent comment une explication se construit entre plusieurs échelles, du marquage isotopique à la cohorte. Chaque pièce y garde son domaine : une transformation démontrée n'est pas une contribution pathologique mesurée, et une association pronostique ne désigne pas l'intervention utile. Les études menées après l'infection rappellent qu'un calendrier contraint l'explication sans la compléter. Le choix des témoins, des fenêtres et des populations définit la question à laquelle chaque nombre répond.

Questions ouvertes

Quelle mesure permettrait de distinguer, chez une personne, l'apport, la production et l'élimination d'une même molécule ? Quel contrôle montrerait qu'un effet attribué à une espèce microbienne ne tient pas à une communauté réorganisée ? Comment séparer, après une infection, une maladie plus fréquente d'une maladie plus souvent recherchée ? Chacune de ces questions appelle une comparaison qui reste à construire.

Références du chapitre 14

1. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011;472(7341):57-63. PMID 21475195 ; DOI 10.1038/nature09922

2. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2013;368(17):1575-1584. PMID 23614584 ; DOI 10.1056/NEJMoa1109400

3. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nat Med. 2013;19(5):576-585. PMID 23563705 ; DOI 10.1038/nm.3145

4. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. Cell. 2016;165(1):111-124. PMID 26972052 ; DOI 10.1016/j.cell.2016.02.011

5. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2022;28:410-422. PMID 34907393 ; DOI 10.1038/s41591-021-01630-0

6. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022;28(3):583-590. PMID 35132265 ; DOI 10.1038/s41591-022-01689-3

15

Les traitements immunitaires comme révélateurs de la maladie

Sommaire du chapitre

15.1 Ce qu'une perturbation thérapeutique donne à voir 264
15.2 Juger ensemble le bénéfice et le dommage 265
15.3 Les textes à l'épreuve 265
15.4 Exercices corrigés 274
Synthèse 275
Questions ouvertes 275

Un traitement immunitaire agit sur une maladie visée, mais il modifie aussi un équilibre que l'organisme entretenait sans bruit. Lorsque le cœur en subit les conséquences, la complication devient à la fois un dommage à soigner et une source de connaissance. Elle peut éclairer une protection jusque-là peu visible, ou une reconnaissance que rien n'annonçait. Cette double nature appelle de la retenue. Une alerte rare n'est pas une fréquence, un registre n'est pas une population exposée, un modèle animal n'est pas un patient. Une récupération après plusieurs traitements ne prouve pas l'effet du dernier. Et le savoir obtenu auprès d'une personne gravement atteinte ne justifie jamais de la traiter comme une expérience.

15.1 Ce qu'une perturbation thérapeutique donne à voir

15.1.1 Révéler n'est pas seulement rendre visible

RÉVÉLER OU CRÉER UNE CONFIGURATION

Un traitement peut faire apparaître une atteinte jusque-là inconnue. Le mot « révélateur » semble alors s'imposer : l'intervention aurait rendu visible ce que l'organisme contenait déjà. Pourtant, cette interprétation réunit deux possibilités différentes. Le traitement peut démasquer une fragilité préexistante ; il peut aussi créer une configuration nouvelle, qui ne se serait pas constituée sans lui. Une complication ne prouve pas rétrospectivement qu'une maladie silencieuse attendait son occasion. Une caractéristique présente avant le traitement peut être une condition de susceptibilité sans constituer déjà une maladie. Pour soutenir l'existence d'une atteinte préalable, il faudrait des signes indépendants de cette atteinte, plutôt que redéfinir toute susceptibilité à partir de ce qui est survenu. L'objection est pratique : cette distinction change-t-elle quelque chose ? Oui, car chercher une maladie déjà constituée et chercher une interaction dangereuse avec une intervention conduisent à des programmes de dépistage différents. Ce qui doit être détecté dépend de l'histoire que l'on suppose pouvoir prévenir.

SUSCEPTIBILITÉ N'EST PAS MALADIE

15.1.2 Une perturbation thérapeutique n'est pas un miroir du fonctionnement ordinaire

UNE PERTURBATION N'EST PAS UN MIROIR

Une complication peut éclairer un rôle protecteur jusque-là peu visible. Mais conclure qu'un dommage consécutif à une intervention décrit exactement le fonctionnement normal serait aller trop vite. Une perturbation peut franchir un seuil ou rendre possibles des relations habituellement absentes. Le phénomène observé renseigne d'abord sur ce qui devient possible dans cette situation transformée. On objectera qu'il faut bien perturber pour comprendre. L'objection est juste ; elle ne justifie pas de confondre les questions. Une expérience peut établir qu'une modification déclenche un dommage dans un contexte défini. Déterminer si le même processus entretient une maladie spontanée demande une autre comparaison. La toxicité ouvre donc une enquête sur les conditions de protection et de dommage ; elle ne fournit pas une photographie transparente de l'état habituel.

15.2 Juger ensemble le bénéfice et le dommage

15.2.1 Un bénéfice et un dommage ne prouvent pas un mécanisme indivisible

COMPLICATION ET RÉPONSE AU TRAITEMENT

Considérons maintenant un scénario fictif : les personnes ayant une complication semblent aussi mieux répondre au traitement. La tentation serait d'y voir le prix biologique nécessaire de son efficacité. Mais les deux événements pourraient partager une condition d'apparition sans être indissociables. Une exposition plus longue, par exemple, pourrait offrir davantage de temps pour constater l'un et l'autre. L'enjeu n'est pas seulement statistique. Qualifier le dommage de nécessaire fermerait trop tôt la recherche d'une intervention qui conserve le bénéfice tout en réduisant la complication. Inversement, supposer leur séparation possible ne la démontre pas. Il faut rechercher quel élément commun est indispensable à chaque effet et quelles différences permettent éventuellement d'agir sur l'un sans abolir l'autre. Une ressemblance temporelle ne doit pas fixer les limites du traitement futur.

15.2.2 Connaître sans transformer la personne en expérience

Une complication grave peut imposer d'agir avant que son explication soit complète. L'incertitude restante ne disparaît pas après la décision : elle détermine ce qu'il faut encore observer et quelles raisons justifieraient une révision.

LA PERSONNE N'EST PAS UN INSTRUMENT

La réadministration d'un traitement pourrait parfois renforcer une attribution causale. Sa valeur informative ne la rend pas, par elle-même, justifiable : la personne ne devient pas un instrument destiné à satisfaire une démonstration. Il faut pouvoir construire une connaissance collective avec d'autres comparaisons, tout en reconnaissant ce qu'elles laissent incertain.

MALADIE VISÉE ET DOMMAGE POSSIBLE

Le jugement porte ainsi simultanément sur la maladie visée et sur le dommage possible. Les ordonner exige de considérer leur gravité, leur durée et les alternatives disponibles, avec la personne concernée. Une toxicité peut enrichir le savoir ; sa fécondité scientifique ne constitue jamais sa justification clinique.

15.3 Les textes à l'épreuve

15.3.1 Johnson et la valeur d'une alerte clinique

15.3.1.1 Le résultat à situer

JOHNSON, DEUX MYOCARDITES FATALES

Deux personnes traitées pour un mélanome par ipilimumab et nivolumab présentent une myocardite fatale associée à une myosite. Des troubles électriques graves apparaissent malgré une fonction systolique conservée ou peu altérée. L'examen des tissus et le séquençage des récepteurs lymphocytaires rapprochent les infiltrats cardiaques, musculaires et tumoraux. Une base de sécurité du fabricant fournit un autre niveau d'observation : huit myocardites déclarées parmi 2 974 personnes sous association, contre dix parmi 17 620 sous nivolumab seul. Les événements dépendent des déclarations ; aucun dépistage cardiaque systématique n'était pratiqué. Le rapport réunit donc des observations approfondies et un signal de pharmacovigilance, sans les transformer en essai comparatif[1].

15.3.1.2 Lecture critique : la force d'une alerte ne dépend pas de sa représentativité

une alerte n'est pas une fréquence

Un événement rare peut révéler une possibilité biologique avant que sa fréquence soit connue. Il serait erroné d'exiger d'une observation inaugurale la précision d'une cohorte pour reconnaître sa valeur d'alerte. L'erreur inverse consisterait à prendre les formes les plus spectaculaires pour l'ensemble de la maladie. Les deux décès expliquent pourquoi le phénomène attire l'attention ; ils ne permettent pas de calculer sa létalité générale. La temporalité, les lésions et la plausibilité pharmacologique apportent des arguments différents. Leur convergence compte davantage que la simple succession « traitement puis symptôme ». Elle ne fait pourtant pas disparaître toutes les autres explications. La sélection des tissus disponibles après un décès donne accès à une anatomie remarquable, tout en privilégiant un stade terminal. L'ordre des phénomènes ne se lit pas directement dans leur coexistence au dernier prélèvement. La base de sécurité élargit le regard, mais une proportion déclarée dépend aussi de la reconnaissance des cas et de leur signalement. Comparer deux dénominateurs ne garantit ni une recherche identique des événements ni des populations interchangeables. Une différence statistique ne corrige pas, par elle-même, ces différences de construction. Le signal justifie une enquête organisée ; il ne mesure pas encore avec précision le supplément causal de risque de l'association.

une base de sécurité et ses déclarations

15.3.1.3 Lecture immunologique : un récepteur partagé ne nomme pas l'antigène

récepteur, cible, lésion

La présence de séquences apparentées dans plusieurs tissus rend une hypothèse de reconnaissance commune intéressante. Mais identifier une séquence de récepteur, identifier ce qu'il reconnaît et démontrer qu'il produit la lésion sont trois tâches distinctes. Le séquençage de la chaîne bêta ne reconstitue pas à lui seul toute la spécificité fonctionnelle d'un lymphocyte. Plusieurs scénarios restent donc ouverts : reconnaissance d'une cible commune, réaction croisée entre cibles différentes, ou coexistence de cellules dont les rôles effecteurs diffèrent. Pour départager ces scénarios, il faudrait confronter les récepteurs à des cibles définies, puis mesurer une réponse fonctionnelle pertinente. Le rapprochement anatomique oriente cette expérience ; il ne l'a pas déjà accomplie. La virologie fournit une autre leçon. Le texte principal rapporte des recherches initiales négatives, puis la détection de séquences virales par une approche plus large. On ne peut donc écrire que toute participation virale est exclue. Inversement, détecter une séquence n'établit ni une infection active ni son rôle causal. Une enquête mécanistique gagne à conserver cette indétermination précise plutôt qu'à choisir trop tôt une étiquette exclusive.

séquences virales et étiquette exclusive

15.3.1.4 Lecture cardiologique : la gravité ne se réduit pas à la pompe

au-delà de la fonction systolique

La discordance entre atteinte électrique et fonction systolique oblige à préciser ce qu'une mesure rassurante permet réellement d'écarter. Un indicateur global de contraction ne résume pas toutes les fonctions vitales du cœur. Ce constat ne rend pas la mesure inutile : il empêche de lui confier une question qu'elle ne peut résoudre seule. L'enjeu thérapeutique comporte ensuite deux objec-

propositions de 2016, historiques

tifs, contrôler la toxicité et préserver le bénéfice oncologique. Deux trajectoires fatales sous plusieurs traitements ne permettent pas de comparer les stratégies de sauvetage ni d'identifier celle qui aurait changé le pronostic. Les propositions discutées en 2016 doivent rester des propositions historiques, sans devenir automatiquement des prescriptions actuelles. L'alerte est établie ; une atteinte immunitaire liée au traitement est fortement étayée. L'antigène responsable, la fréquence réelle et la meilleure intervention restent des questions distinctes. Des observations prospectives standardisées et des expériences de reconnaissance fonctionnelle pourraient modifier ces différents jugements, chacune sur son propre terrain.

15.3.1.5 Lecture clinique intégrative

une transmission entre spécialités

L'association d'atteintes cardiaque et musculaire rappelle l'intérêt d'une transmission qui ne découpe pas d'emblée les manifestations entre spécialités. Dans un parcours oncologique, relier un symptôme nouveau au calendrier des traitements peut orienter la discussion ; cela ne dispense pas d'examiner d'autres explications. Ce rapport rend cette coordination intelligible, sans en avoir évalué l'efficacité. Le message utile à transmettre associerait l'alerte, son degré de certitude et la personne chargée de poursuivre l'évaluation, plutôt qu'un diagnostic présenté comme définitivement acquis.

15.3.2 Mahmood et le passage du registre au pronostic

15.3.2.1 Le résultat à situer

Mahmood, un registre de myocardites

Le registre rassemble 35 myocardites associées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire dans huit centres, avec 105 témoins traités sans myocardite clinique provenant d'un seul centre. La fréquence de 1,14 % correspond à 11 cas parmi 964 personnes traitées dans ce centre, non à l'ensemble du registre. Seize des 35 cas présentent le composite cardiovasculaire grave étudié ; six de ces événements surviennent avec une fraction d'éjection normale. La troponine dite finale est celle de sortie ou celle précédant un événement pendant l'hospitalisation ; son seuil pronostique est choisi dans ces mêmes données[2].

15.3.2.2 Lecture critique : trois populations dans un même article

15.3.2.2.1 Des cas, des exposés et des témoins

un dénominateur emprunté

Un registre de cas peut décrire ce qui arrive aux personnes repérées. Il ne fournit une fréquence parmi les personnes exposées que si celles-ci sont identifiées dans le même espace et la même période. Une collection multicentrique n'autorise donc pas à emprunter le dénominateur disponible dans un seul établissement. Le nombre le plus large n'est pas toujours celui qui répond à la question. La comparaison avec des témoins introduit un autre objet : quelles caractéristiques distinguent les groupes constitués ? Tirer les témoins au hasard dans un fichier n'équivaut pas à randomiser les traitements. Si les voies d'identification diffèrent entre centres, leurs différences peuvent participer à celles que l'on attribuerait spontanément aux patients. Une comparaison utile conserve ainsi sa condition de recrutement ; elle ne devient pas immédiatement un calcul individuel du risque.

témoins tirés au hasard, non randomisés

15.3.2.2.2 L'horloge et le seuil d'une prédiction

L'HORLOGE D'UNE PRÉDICTION

La question pronostique exige ensuite une horloge. Pour prévoir à l'admission, seules les informations disponibles à l'admission peuvent entrer dans la règle. Une mesure ultérieure répond à une autre question. Lorsque sa date dépend du parcours, il faut préciser le moment où commence la prédiction et les personnes encore susceptibles de présenter l'événement. Une performance calculée sans cette clarification risque d'être comprise comme une capacité d'anticipation plus précoce qu'elle ne l'est. Enfin, choisir un seuil qui sépare bien les événements observés, puis annoncer sa performance sur les mêmes observations, favorise une estimation optimiste. Il faudrait fixer la règle avant sa mise à l'épreuve dans d'autres données. La validation doit porter aussi sur la méthode de dosage, les unités, le calendrier et la conduite suivie après le résultat. Un seuil numérique isolé ne transporte pas toutes ces conditions avec lui.

UN SEUIL CHOISI DANS LES MÊMES DONNÉES

15.3.2.3 Lecture immunologique : une complication ne révèle pas tout son mécanisme

DEUX EFFETS D'UNE INTERVENTION IMMUNITAIRE

La situation impose de penser ensemble deux effets possibles d'une intervention immunitaire : le résultat recherché contre le cancer et une atteinte d'organe. Leur coexistence invite à étudier la régulation de la réponse ; elle ne démontre pas que les mêmes cellules reconnaissent les mêmes cibles dans chaque tissu. Une série clinique documente des manifestations et leur contexte thérapeutique, sans identifier automatiquement une spécificité antigénique. Cette prudence vaut aussi pour la réponse au traitement de la complication. Une amélioration sous immunosuppression peut être informative, mais son interprétation dépend du cours spontané, du moment de l'intervention et des autres soins. Comparer rétrospectivement des intensités thérapeutiques demande de comprendre pourquoi elles ont été choisies. L'urgence clinique peut justifier une décision avec des connaissances incomplètes ; elle ne transforme pas cette décision en démonstration expérimentale de son efficacité.

15.3.2.4 Lecture cardiologique : une fonction conservée n'est pas une garantie globale

LA FRACTION D'ÉJECTION, UNE DIMENSION

La fraction d'éjection décrit une dimension du fonctionnement cardiaque. Lui demander d'exclure toute atteinte dangereuse reviendrait à confondre une mesure avec l'ensemble de l'organe. L'enseignement n'est pas de remplacer un chiffre souverain par un autre, mais de préciser ce que chaque observation permet d'écarter, de suspecter ou de suivre. De même, prédire un événement parmi des myocardites reconnues ne valide pas un dépistage chez toutes les personnes traitées. Le dépistage devrait également mesurer les faux signaux, les examens supplémentaires et les conséquences oncologiques de décisions déclenchées à tort. Le registre documente une toxicité potentiellement grave et permet d'étudier la contribution des biomarqueurs à son évaluation évolutive. Il ne valide ni un seuil universel de surveillance ni l'efficacité comparative d'une dose d'immunosuppression. Une collecte prospective et une validation indépendante pourraient préciser ces propositions.

15.3.2.5 Lecture clinique intégrative

ce que le registre laisse dans l'ombre

Un registre de cas graves donne une visibilité particulière aux complications reconnues. Il renseigne moins directement le vécu de toutes les personnes exposées : inquiétude suscitée par une alerte, examens répétés ou interruption d'un projet thérapeutique. Ces conséquences devraient appartenir à l'évaluation d'un dépistage, avec les événements qu'il chercherait à prévenir. Il ne s'agit pas de les supposer fréquentes ou négligeables, mais de les nommer comme informations manquantes pour juger un parcours complet, au-delà de la performance d'un seuil.

15.3.3 Axelrod et la reconnaissance d'un antigène cardiaque

15.3.3.1 Le résultat à situer

Axelrod, les CD8 et l'α-myosine

Axelrod et ses collègues étudient une myocardite spontanée chez des souris dépourvues de PD-1 et partiellement déficientes en CTLA-4. La déplétion des CD8 améliore leur survie. Le transfert de cellules spléniques transmet une myocardite à des receveuses immunodéficientes ; retirer les CD8 du mélange empêche cette transmission. Des récepteurs lymphocytaires reconstruits reconnaissent des peptides d'α-myosine. Chez trois patients atteints de myocardite sous immunothérapie, certains clonotypes amplifiés par ces peptides sont également retrouvés dans les tissus lésés. Une reconnaissance précise est caractérisée pour un récepteur humain. Cependant, des cellules réactives peuvent aussi être amplifiées chez des donneurs sains. Le travail associe ainsi perturbation animale, identification moléculaire et rapprochement humain ; il ne constitue ni un essai thérapeutique ni une validation du dépistage[3].

15.3.3.2 Lecture critique : ne pas additionner des expériences qui répondent à des questions différentes

déplétion et reconstruction d'un récepteur

La déplétion demande si une population cellulaire contribue au processus ; la reconstruction d'un récepteur demande ce qu'il reconnaît. La concordance est précieuse, mais elle ne transforme pas automatiquement le second résultat en explication complète du premier. Retirer tous les CD8 retire beaucoup plus que les seuls lymphocytes dirigés contre l'antigène identifié. Il faudrait une perturbation plus sélective pour attribuer à cette spécificité particulière toute la protection observée. L'expérience de transfert contient une distinction tout aussi importante : c'est le mélange cellulaire qui transmet la maladie. Que la transmission exige les CD8 ne prouve pas que des CD8 purifiés, et moins encore un clonotype isolé, suffiraient dans n'importe quel organisme. Le milieu receveur fait partie des conditions de l'expérience. Cette précision n'affaiblit pas la découverte ; elle empêche de substituer une cause solitaire à un système expérimental défini. Le rapport méthodologique déclare une répartition aléatoire des souris traitées, mais aucun aveugle des expérimentateurs. L'impossibilité alléguée de masquer certaines manipulations ne supprime pas l'intérêt d'une lecture histologique codée ou de critères d'euthanasie évalués indépendamment. Le calendrier mérite également attention : les injections de déplétion commencent à vingt et un jours de vie. Une intervention à un âge fixé ne répond pas directement à la question du sauvetage après diagnostic clinique

un âge fixé, pas un sauvetage

d'une myocardite constituée. Pour passer de l'une à l'autre, il faut réexaminer le moment d'action et l'état des tissus, plutôt que transporter seulement le nom de la cible.

15.3.3.3 Lecture immunologique : une reconnaissance est une relation, pas une condamnation

un récepteur ne reconnaît pas une maladie

Un récepteur ne reconnaît pas une maladie : il interagit avec un peptide présenté dans un contexte moléculaire. L'identification de cette relation donne une prise expérimentale remarquable. Elle permet de formuler des comparaisons précises, au lieu d'invoquer indistinctement une immunité « dérégulée ». Mais elle ne dit pas encore pourquoi une capacité de reconnaissance devient lésionnelle ici et demeure contenue ailleurs. L'objection est immédiate : si la même réactivité existe sans maladie, l'antigène identifié perd-il sa pertinence ? Non. Une condition peut participer au dommage sans suffire à le produire. Ce résultat invite à rechercher les conditions de passage à l'attaque plutôt qu'à rejeter la spécificité antigénique. Inversement, invoquer après coup une condition supplémentaire pour chaque exception ne ferait pas progresser l'explication : ces conditions doivent devenir observables ou manipulables indépendamment du diagnostic final. L'expansion en culture appelle une autre distinction. Elle révèle une capacité dans un milieu construit pour favoriser certaines cellules ; elle ne reproduit pas directement leur fréquence ni leur activité avant manipulation. Un test de présence, un test de potentiel et un test de danger clinique demandent donc trois validations différentes. Les confondre ferait passer une découverte mécanistique pour une prédiction individuelle déjà disponible.

présence, potentiel, danger clinique

15.3.3.4 Lecture cardiologique : construire la sélectivité thérapeutique comme une question expérimentale

deux propriétés pour une sélectivité

L'identification d'un antigène ouvre une ambition : réduire une atteinte cardiaque sans abolir le bénéfice antitumoral. Cette ambition exige cependant de vérifier deux propositions distinctes. L'intervention envisagée doit effectivement interrompre le mécanisme lésionnel ; elle doit aussi préserver la réponse que le traitement oncologique cherchait à obtenir. La précision moléculaire de la cible ne garantit, à elle seule, aucune de ces deux propriétés. Le modèle génétique impose enfin de préciser ce que l'on transpose. Une déficience présente au cours du développement et un blocage pharmacologique introduit chez un adulte ne possèdent pas la même histoire. Leur rapprochement devient convaincant lorsque des observations humaines soutiennent les maillons pertinents ; il ne repose pas sur une identité supposée des situations. La question utile devient alors : quelle intervention permettrait de séparer reconnaissance, activation et destruction tissulaire, et par quel résultat constaterait-on cette séparation ? C'est à cette condition qu'un antigène candidat peut devenir autre chose qu'un nom ajouté à la maladie.

15.3.3.5 Lecture clinique intégrative

une découverte à traduire pour la personne

Une découverte antigénique peut aider à comprendre une complication sans fournir immédiatement une information utilisable pour la personne malade. Lui annoncer une prédisposition ou un danger individuel demanderait une

validation qui ne découle pas de cette étude. Le regard intégratif porte ici sur la traduction du savoir : expliquer ce que la recherche rend plus intelligible, ce qui reste inconnu et ce qui changerait effectivement les soins. Préserver cette distinction permet de partager une avancée sans fabriquer une certitude personnelle ou une promesse de traitement sélectif.

15.3.4 Giavridis et la dissociation expérimentale des effets

15.3.4.1 Le résultat à situer

Giavridis et les cellules CAR-T

Giavridis et ses collègues construisent un modèle murin de syndrome de relargage cytokinique après administration de lymphocytes humains porteurs d'un récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T). Dans ce système, des macrophages de l'hôte participent à la toxicité. Des interventions sur l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) ou une voie de production du monoxyde d'azote atténuent certaines manifestations. L'étude propose ainsi une cible différente de la cellule antitumorale elle-même. Elle ouvre une possibilité expérimentale de dissociation entre efficacité et toxicité ; elle ne démontre pas encore cette dissociation chez le patient[4].

15.3.4.2 Lecture critique

15.3.4.2.1 Ce que le modèle rend observable

un dispositif qui rend visible

Le premier choix décisif précède la mesure. Un modèle à localisation médullaire ne reproduisait pas le syndrome recherché. Les auteurs utilisent alors des souris immunodéficientes porteuses d'une forte charge tumorale péritonéale, puis administrent les CAR-T dans ce même compartiment. Le dispositif rend le phénomène observable. Il détermine aussi les interactions que l'on pourra expliquer : une rencontre très concentrée entre tumeur, cellules transférées et cellules de l'hôte ne résume pas toutes les situations cliniques. La coexistence de cellules humaines et murines devient un outil d'attribution. Distinguer les cytokines selon leur espèce aide à identifier leur origine. Cette élégance a une contrepartie : certaines cytokines humaines n'agissent pas sur les récepteurs murins correspondants. L'absence d'un effet dans ce montage ne permet donc pas d'écarter cet effet chez l'être humain. Le modèle éclaire les circuits qu'il rend fonctionnels ; il peut rester silencieux sur ceux qu'il interrompt.

15.3.4.2.2 Le moment de l'intervention et l'unité comptée

prévenir n'est pas traiter

La temporalité change également la portée thérapeutique. L'anakinra est commencé cinq heures avant l'administration des CAR-T. Une diminution de la mortalité dans ce protocole soutient une stratégie préventive expérimentale. Elle ne constitue pas la preuve d'un sauvetage après installation d'un choc. Une lecture qui remplacerait discrètement « prévenir » par « traiter » ferait franchir à l'article une étape qu'il n'a pas testée. Enfin, les unités doivent rester visibles. Pour certaines analyses d'expression, des cellules provenant de trois souris sont regroupées en un échantillon biologique. Neuf souris donnent alors trois échantillons, et non neuf mesures indépendantes. La puissance apparente d'une analyse dépend de ce que l'on compte comme répétition.

neuf souris, trois échantillons

15.3.4.3 Lecture immunologique

l'amplification par l'hôte

Le travail déplace l'attention vers l'amplification par l'hôte. La cellule CAR-T reconnaît la tumeur, mais la gravité du syndrome dépend aussi de cellules qui ne portent pas le récepteur artificiel. Cette médiation rend concevable une intervention située en aval de la reconnaissance tumorale. Elle invite à demander quelle étape produit le dommage sans assimiler tous les médiateurs à une même « inflammation ». Les auteurs renforcent expérimentalement une interaction avec les cellules murines en faisant exprimer un ligand adapté par les CAR-T. L'aggravation obtenue montre qu'une telle interaction peut amplifier la toxicité. Elle ne prouve pas que cette voie soit nécessaire à tout syndrome : le modèle développe déjà une toxicité sans ce renforcement. Une capacité d'aggravation n'est pas une condition universelle de survenue.

15.3.4.4 Lecture cardiologique

hypotension n'est pas myocardite

La portée cardiovasculaire concerne ici les mécanismes possibles d'une toxicité systémique et circulatoire. Une hypotension au cours d'un syndrome inflammatoire n'identifie pas, à elle seule, une myocardite. Ce texte n'apporte pas une démonstration directe de lésion myocardique ou de restauration d'une fonction ventriculaire. Le cardiologue doit conserver cette différence entre une voie susceptible d'affecter la circulation et une maladie cardiaque effectivement mesurée. La préservation de l'activité antitumorale exige la même précision. Elle est examinée avec des CAR-T modifiées pour produire un antagoniste du récepteur de l'IL-1, dans un autre modèle de souris, avec une autre implantation tumorale et d'autres conditions d'administration. Il ne s'agit donc pas directement d'une évaluation de l'anakinra administré séparément. Ces expériences soutiennent une hypothèse de séparation fonctionnelle. Elles n'établissent pas un bénéfice clinique global, et une absence de différence statistique ne vaut pas démonstration d'équivalence. L'étape suivante devra réunir efficacité et toxicité dans une comparaison capable d'évaluer leur compromis.

un autre modèle pour l'effet antitumoral

15.3.4.5 Lecture clinique intégrative

un compromis dans une même trajectoire

Le compromis recherché entre contrôle du cancer et limitation de la toxicité doit finalement être apprécié dans la trajectoire d'une même personne. Des résultats obtenus dans des dispositifs distincts ne renseignent pas directement cette expérience commune. Une évaluation clinique devrait notamment préciser la récupération, les limitations persistantes et les contraintes du traitement, avec les résultats tumoraux. L'ambition de dissocier les effets trouve ainsi un destinataire concret, sans que le modèle se voie attribuer les bénéfices humains qu'il reste à établir.

15.3.5 Wadden et les limites d'une observation de sauvetage

15.3.5.1 Le résultat à situer

Wadden, un cas de sauvetage

Un homme traité par pembrolizumab pour un cancer urothélial métastatique développe un choc cardiogénique attribué cliniquement à une myocardite liée à l'immunothérapie. Sans biopsie endomyocardique, il reçoit une assistance circulatoire et des corticoïdes, puis abatacept et ruxolitinib. Une récupération fonctionnelle est rapportée, suivie d'un nouvel épisode cardiopéricardique et thromboembolique nécessitant une réévaluation. À dix-huit mois, les auteurs décrivent une stabilité cardiaque et oncologique. Ce cas publié en 2025 documente une trajectoire complexe ; il ne compare pas des stratégies de traitement[5].

15.3.5.2 Lecture critique : donner une chronologie à l'incertitude

après n'est pas grâce à

Le récit d'un sauvetage attire naturellement l'attention vers le dernier traitement ajouté avant l'amélioration. Or « après » ne suffit pas à identifier « grâce à ». Pour attribuer une part propre à chaque intervention, il faudrait connaître l'évolution qui aurait eu lieu sans elle. Une observation unique ne fournit pas cette trajectoire alternative. Le délai d'action des traitements précédents, l'assistance circulatoire et les autres soins empêchent de transformer la succession narrative en estimation d'efficacité. Cette limite ne rend pas l'observation inutile. Elle déplace la question : peut-on décrire assez précisément ce qui a été tenté pour construire une comparaison future ? Il faut alors conserver plusieurs horloges : celle de l'exposition anticancéreuse, celle des premiers symptômes, celle de l'assistance et celle de chaque immunomodulateur. Une comparaison future devrait aligner le début du suivi, l'éligibilité et la définition des stratégies. Les patients classés comme traités au moment d'un recours ont nécessairement survécu jusque-là ; les comparer sans précaution à des témoins suivis dès l'admission pourrait introduire un biais de sélection et de temps immortel.

plusieurs horloges, temps immortel

un diagnostic resté présumé

Il faut également maintenir ouverte la qualification diagnostique. L'urgence peut justifier une décision avant l'obtention de toutes les confirmations ; elle ne transforme pas rétrospectivement le diagnostic présumé en certitude histologique. L'amélioration sous immunosuppression ne résout pas ce problème : plusieurs affections pourraient partager une réponse apparente. Le raisonnement doit donc conserver ensemble la plausibilité clinique et l'incomplétude de sa vérification.

15.3.5.3 Lecture immunologique : une combinaison ne démontre pas une synergie

L'association de deux agents agissant sur des voies différentes peut être rationnelle sans que sa supériorité soit établie. La complémentarité recherchée appartient à l'hypothèse ; l'interaction thérapeutique appartient à une comparaison. Pour parler de synergie, il faudrait préciser l'effet attendu de chaque intervention séparément, l'échelle sur laquelle les effets seraient combinés et le résultat observé sous leur association. Aucun adjectif mécanistique ne remplace ces comparateurs. L'expression « inverser l'immunothérapie » mérite aussi d'être interrogée. Le système immunitaire n'est pas un interrup-

inverser l'immunothérapie ?

teur unique dont une seconde molécule annulerait exactement la première. Freiner une voie d'activation peut modifier plusieurs fonctions simultanément. Il faudrait distinguer l'engagement de la cible, la modification du processus pathologique et le bénéfice pour la personne. Ces trois propositions exigent des observations différentes ; la récupération cardiaque ne les démontre pas toutes.

15.3.5.4 Lecture cardiologique : suivre la personne au-delà du premier redressement

Le succès ne peut être enfermé dans une seule mesure de fonction ventriculaire. Circulation efficace, rythme, péricarde, symptômes et évolution du cancer définissent des dimensions distinctes. Une amélioration de l'une ne dispense pas d'examiner les autres. De même, une anomalie d'imagerie tardive demande une interprétation temporelle : persistance d'une lésion, activité inflammatoire et récidive clinique ne sont pas des synonymes. Le choix de publier toute la trajectoire, y compris ses complications, protège contre une histoire trop lisse de guérison. Pour autant, attribuer chaque événement ultérieur au traitement serait une erreur symétrique. Une observation permet d'identifier ce qui doit être surveillé ; elle n'estime ni la fréquence d'un bénéfice ni celle d'un effet indésirable. L'observation enseigne ainsi une chose précise : comment transmettre un espoir thérapeutique avec ses conditions de vérification. Une comparaison prospective devra définir le diagnostic, le moment d'inclusion, les soins associés et des résultats cardiaques comme oncologiques. Le cas aide à poser ces questions ; il ne fournit pas à lui seul un protocole de prescription.

TRANSMETTRE UN ESPOIR ET SES CONDITIONS

15.3.5.5 Lecture clinique intégrative

LA VIE APRÈS LE SAUVETAGE

Le mot « sauvetage » décrit un moment décisif, mais ne suffit pas à raconter la vie qui suit. Ce cas invite à demander comment se construisent le retour aux activités, la continuité des soins et la discussion des objectifs oncologiques après une complication majeure. Ces résultats ne peuvent être déduits de la seule stabilité cardiaque rapportée. Dans une transmission entre hôpital et médecine générale, il faudrait distinguer les faits observés, les hypothèses encore ouvertes et les responsabilités de suivi, sans transformer une trajectoire singulière en règle générale.

15.4 Exercices corrigés

15.4.1 Exercice sur les dénominateurs d'une alerte

15.4.1.1 Énoncé

SIX HÔPITAUX, TRENTE CAS

Toutes les données sont fictives. Six hôpitaux transmettent 30 cas de myocardite après un traitement anticancéreux. Douze présentent une complication grave. Seul l'hôpital A connaît tous ses patients exposés pendant la période : 500 personnes, dont cinq cas inclus dans les trente. Les autres établissements ne fournissent pas leur nombre de personnes traitées. Quatre-vingt-dix témoins sans myocardite clinique sont tirés au hasard dans les dossiers de A. Un analyste annonce : « La myocardite touche 30/500, soit 6 % des patients. Parmi

DEUX FRÉQUENCES ANNONCÉES

les 120 personnes comparées, sa fréquence est de 25 %. Les deux estimations prouvent une grande variation du risque. » Il propose aussi un seuil de troponine choisi pour séparer au mieux les douze cas graves dans les trente dossiers. Questions. Corrigez les deux fréquences. Ce seuil peut-il immédiatement servir au dépistage de tous les patients traités ?

15.4.1.2 Correction argumentée

LE SEUL DÉNOMINATEUR CORRESPONDANT

La seule proportion de cas parmi des exposés calculable avec un dénominateur correspondant est celle de A : 5/500, soit 1 %. Elle décrit les cas identifiés dans cet établissement et cette période, sans garantir que toutes les formes aient été détectées. Les trente cas des six centres ne doivent pas être divisés par les seuls exposés de A. La proportion 30/120 = 25 % est imposée par la sélection de trois témoins par cas. Elle ne mesure pas la fréquence dans la population traitée. En revanche, 12/30 = 40 % décrit la proportion de complications parmi les cas réunis ; ce n'est ni le risque de myocardite ni le risque de complication chez tous les exposés. Le seuil a été choisi et évalué dans les mêmes trente dossiers : sa performance demande une validation indépendante. Il faut également fixer la date du dosage. Une valeur obtenue après aggravation ne constitue pas un prédicteur disponible au début des soins. Enfin, distinguer les formes graves parmi des cas reconnus ne valide pas un test de dépistage chez les personnes sans diagnostic.

UN SEUIL SANS VALIDATION INDÉPENDANTE

Synthèse

Une perturbation thérapeutique donne à voir ce qui devient possible dans une situation transformée ; elle ne décrit pas directement le fonctionnement ordinaire. Les textes commentés le montrent à des niveaux différents. L'observation inaugurale vaut par son alerte, le registre par sa description des cas reconnus. Le modèle animal rend testable une reconnaissance antigénique ou une médiation, et le cas de sauvetage documente une trajectoire. Aucun ne mesure seul la fréquence, le mécanisme et l'efficacité d'une conduite. Le jugement doit enfin porter ensemble sur la maladie visée et sur le dommage possible, avec la personne concernée.

Questions ouvertes

Quels signes indépendants permettraient d'établir qu'une atteinte précédait le traitement, plutôt que d'avoir été créée par lui ? À quelle étape, entre reconnaissance, activation et destruction tissulaire, une intervention pourrait-elle limiter le dommage sans abolir le bénéfice antitumoral ? Quelle comparaison prospective donnerait une chronologie à l'incertitude des traitements de sauvetage ? Chacune appelle sa propre comparaison.

Références du chapitre 15

1. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2016;375(18):1749-1755. PMID 27806233 ; DOI 10.1056/NEJMoa1609214

2. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018;71(16):1755-1764. PMID 29567210 ; DOI 10.1016/j.jacc.2018.02.037

3. Axelrod ML, Meijers WC, Screever EM, et al. T cells specific for α-myosin drive immunotherapy-related myocarditis. Nature. 2022;611(7937):818-826. PMID 36385524 ; DOI 10.1038/s41586-022-05432-3

4. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. Nat Med. 2018;24(6):731-738. PMID 29808005 ; DOI 10.1038/s41591-018-0041-7

5. Wadden E, Lai C, Grivas P, et al. Successful treatment of immune checkpoint inhibitor-associated fulminant myocarditis with abatacept and ruxolitinib: a case report. Eur Heart J Case Rep. 2025;9(2):ytaf019. PMID 39963309 ; DOI 10.1093/ehjcr/ytaf019

16

La médecine de précision entre mesure et interprétation

Sommaire du chapitre

16.1 Construire des mesures et des classes éprouvables 278
16.2 Chaque instrument doit conserver une question identifiable 279
16.3 Les textes à l'épreuve 280
16.4 Exercices corrigés 291
Synthèse 291
Questions ouvertes 292

La médecine de précision promet de mieux distinguer les personnes, par une image, un traceur, un profil de protéines circulantes ou un génotype. Chacun de ces instruments construit une comparaison et découpe des classes. Leur finesse technique peut donner l'impression que la maladie se laisse enfin lire directement. Entre la mesure et son interprétation demeure pourtant un travail. Une convention diagnostique doit rester examinable, une classe doit pouvoir rencontrer ce qui lui résiste, un désaccord entre deux instruments peut contenir une information. Reconnaître une différence ne suffit pas à expliquer sa production, et une catégorie valide ne prouve pas encore son utilité dans un parcours de soins.

16.1 Construire des mesures et des classes éprouvables

16.1.1 La mesure construit une comparaison

ce que mesure un nombre

Une mesure précise ne rapproche pas nécessairement de la bonne réponse. Elle peut reproduire avec une grande fidélité un signal qui dépend du prélèvement, du moment choisi ou du procédé de traitement. La question n'est donc pas seulement « combien ? », mais « de quelle propriété ce nombre est-il une mesure, dans quelles conditions ? ». Imaginons deux laboratoires fictifs. Ils mesurent le même échantillon avec une excellente répétabilité, mais obtiennent des valeurs systématiquement différentes. Multiplier les répétitions dans chaque laboratoire précisera leurs moyennes sans supprimer leur désaccord. Il faut examiner l'étalonnage, la préparation et la définition de la grandeur, puis établir une correspondance si elle est possible. La répétition contrôle une incertitude ; elle ne contrôle pas toutes les erreurs. On objectera qu'exiger cette reconstruction de chaque mesure rendrait la médecine impraticable. L'exigence ne porte pas sur chaque consultation : elle porte sur la procédure qui autorise à comparer et sur les informations transmises avec le résultat. Une standardisation suffisamment documentée dispense de recommencer toute l'enquête ; elle ne dispense pas de reconnaître quand on sort de son domaine.

deux laboratoires en désaccord

16.1.2 Une classe doit pouvoir rencontrer ce qui lui résiste

une classe liée à ses variables

Assembler de nombreuses mesures permet de faire apparaître des groupes invisibles à une observation isolée. Mais une classe construite par un algorithme reste liée aux variables retenues et à la manière de définir la ressemblance. Changer ces choix peut modifier ses frontières. Cela ne la rend pas arbitraire : cela indique ce qu'il faut éprouver. Un test exigeant ne consiste pas seulement à retrouver des groupes dans les données qui les ont fait naître. Il demande de fixer une règle d'affectation, puis d'examiner, chez de nouveaux individus, sa reproductibilité dans des conditions comparables, les cas laissés en dehors et les échecs au regard de l'usage annoncé. Cette reproductibilité ne signifie pas qu'une personne doive conserver la même classe si son état change : une classification d'états peut justement servir à reconnaître une transition. Si toute exception reçoit immédiatement une nouvelle sous-classe, le classement peut devenir infaillible par construction et perdre sa capacité de rencontrer une difficulté réelle. L'objection inverse mérite attention : une classification stable pourrait être trop grossière pour découvrir une maladie rare. La stabilité n'est donc pas une fin absolue. Une révision devient féconde lorsqu'elle apporte des conséquences vérifiables que l'ancienne règle ne permettait pas de prévoir. Il faut expliquer ce que la nouvelle catégorie gagne, ce qu'elle perd

une règle fixée, de nouveaux individus

et quelles observations départageraient les deux propositions. Mieux nommer ne consiste pas seulement à multiplier les noms.

16.2 Chaque instrument doit conserver une question identifiable

16.2.1 Un désaccord peut contenir une information

deux instruments discordants

Deux instruments peuvent produire des résultats discordants sans que l'un soit simplement faux. Ils peuvent observer des propriétés différentes, dans des compartiments distincts ou à des moments qui ne sont pas interchangeables. Avant de chercher lequel doit l'emporter, il faut préciser ce qu'ils étaient supposés montrer ensemble. Dans un exemple fictif, un instrument A décrit une modification structurelle et un instrument B une activité momentanée. Un résultat positif de A et négatif de B ne forme une contradiction que si la théorie exige que la modification et l'activité soient présentes simultanément. Sinon, leur discordance peut renseigner sur une histoire, une temporalité ou une limite d'observation. Ces possibilités sont des hypothèses à départager, pas des explications acquises. Il serait pourtant trop commode de sauver chaque résultat en invoquant des objets différents. Il faut annoncer les concordances attendues et les conditions dans lesquelles leur absence mettrait le modèle en difficulté. La pluralité des instruments n'autorise pas à tout concilier. Elle permet une confrontation plus instructive, à condition que chaque instrument conserve une question identifiable.

une question par instrument

16.2.2 Une catégorie peut être valide sans tout expliquer

16.2.2.1 Reconnaître une différence sans expliquer sa production

Sweatt et Khera, deux objets classés

Les profils de Sweatt et les scores de Khera ne classent pas le même objet. Les premiers rapprochent des patients selon des mesures de protéines circulantes ; les seconds agrègent des associations génétiques. L'un retrouve une organisation des profils dans une autre cohorte, l'autre évalue le score chez des participants distincts de ceux servant à son choix (voir 16.3.4 et 19.3.3)[1,2]. Ces démarches produisent des comparaisons. Elles ne promettent pas, par leur seule précision, la même explication de la maladie. Faut-il alors attendre une étiologie complète avant de prendre une catégorie au sérieux ? Cette exigence confondrait deux réussites : reconnaître régulièrement une différence pertinente et expliquer intégralement sa production. Une catégorie peut déjà servir à constituer des groupes définis selon des critères partagés, à organiser une recherche ou à éprouver une prévision. Pour lui reconnaître cette valeur, il faut exiger que sa règle soit explicite, que les mesures conviennent à son objet et qu'une évaluation adaptée à son usage dépasse les seules données qui l'ont fait naître. Sa justification porte sur une tâche définie, pas sur une identité cachée qu'elle aurait enfin révélée.

reconnaître sans tout expliquer

16.2.2.2 Savoir quelle opération chaque classement accomplit

deux opacités

L'objection inverse est forte : accepter une classification sans mécanisme complet, n'est-ce pas légitimer une boîte noire ? Il faut distinguer deux opacités. On peut ignorer une partie de la biologie tout en connaissant la règle de classement, ses entrées et ses erreurs observées. Si ces dernières informations manquent aussi, la difficulté n'est plus seulement une explication biologique inachevée. L'utilisateur ne sait plus quelle opération il confie à l'instrument. Exiger une procédure contrôlable ne revient donc pas à exiger une science

achevée. Cette distinction éclaire la confrontation entre les deux travaux. Un même rang dans un score ne commande pas une ressemblance complète entre les personnes. Un profil moléculaire proche ne garantit pas une histoire commune. Leur rapprochement devient fécond si l'on demande ce que chaque classement permet de comparer que l'autre laisse de côté. Il peut préparer une enquête sur les liens entre susceptibilité et état mesuré ; il ne suppose pas que l'un soit la traduction de l'autre.

16.2.2.3 La validité du classement et l'utilité du parcours

deux services, une même catégorie

Reste la décision clinique. Imaginons une catégorie fictive dont l'affectation est reproductible et qui distingue correctement deux trajectoires. Dans un premier service, son résultat ne change aucun soin ; dans un second, il déclenche un examen supplémentaire. La catégorie ne devient pas scientifiquement fausse dans le premier service. Sa contribution pratique diffère parce que son usage diffère. Dans le second, il faut apprécier ce que l'examen apporte et ce qu'il coûte : information, délai, contrainte, dommage possible. La validité du classement et l'utilité du parcours ne sont donc ni identiques ni indépendantes. On objectera qu'une telle évaluation retarde l'emploi d'un outil prometteur. Mais avancer ne signifie pas lui attribuer d'emblée tous les usages. Une catégorie peut être retenue dès maintenant pour une comparaison de recherche qu'elle rend plus rigoureuse, tandis que son emploi pour déclencher une intervention reste à éprouver. Le progrès consiste à autoriser l'usage justifié, à préciser l'usage encore hypothétique et à organiser l'épreuve qui pourrait les rapprocher. Une étiologie incomplète ne condamne pas la connaissance ; elle oblige à choisir exactement ce que l'on veut en faire.

16.3 Les textes à l'épreuve

16.3.1 Ferreira et les conditions d'une preuve par l'image

16.3.1.1 Le résultat à situer

les critères de Lake Louise révisés

Le groupe d'experts propose en 2018 une révision des critères de Lake Louise. Dans un contexte clinique évocateur, l'association d'un marqueur fondé sur T2 et d'un marqueur fondé sur T1 soutient l'existence d'une inflammation myocardique aiguë ou active. Le texte étudie les techniques, leur combinaison et leurs limites. Il rassemble des travaux antérieurs ; il ne rapporte pas un essai où la nouvelle règle aurait été comparée à l'ancienne sur le devenir des patients[3].

16.3.1.2 Lecture critique : la convention diagnostique doit rester examinable

16.3.1.2.1 Examiner le passage des études à la règle

une littérature devenue règle

Une recommandation transforme une littérature hétérogène en règle utilisable. Cette opération est nécessaire à la pratique collective : sans critères explicites, deux lecteurs peuvent employer le même nom pour des observations différentes. Mais le statut de consensus ne remplace pas l'examen du passage entre les études retenues et la règle proposée. Il faut connaître les populations comparées, les références diagnostiques et la manière dont les performances ont été résumées. L'annexe apporte ici un détail instructif. Pour comparer certaines

AUC*, un indicateur à lire

combinaisons, les auteurs utilisent un indicateur nommé AUC*, calculé comme la moyenne de la sensibilité et de la spécificité. Ce résumé ne décrit pas toute la courbe obtenue en faisant varier un seuil continu. Sa proximité de nom avec l'aire sous cette courbe peut faire oublier ce changement d'objet. Avant de commenter la hauteur d'un résultat, il faut donc lire sa définition opérationnelle.

16.3.1.2.2 Des populations et une référence à interroger

Réunir plusieurs performances ne rend pas leurs populations interchangeables. Une technique évaluée surtout dans des formes aiguës typiques et une autre dans des présentations moins nettes ne participent pas nécessairement à une compétition équitable. Une comparaison directe, dans les mêmes patients et avec des lectures organisées indépendamment, répondrait mieux à la question de leur apport respectif. La synthèse fait apparaître ce besoin ; elle ne l'a pas déjà satisfait. La référence diagnostique est elle-même une opération de connaissance. Une biopsie examine un prélèvement, tandis que l'imagerie explore une distribution tissulaire plus large. Un désaccord ne désigne donc pas automatiquement le test fautif. Il peut venir du territoire étudié, du moment de l'examen ou de la définition retenue pour la maladie. Dire qu'une méthode est comparée à une référence oblige à décrire ce que cette référence peut manquer.

la référence et ce qu'elle manque

16.3.1.3 Lecture immunologique : voir une conséquence ne suffit pas à identifier son moteur

Les paramètres d'imagerie renseignent sur des propriétés du tissu et leurs transformations. Ils ne donnent pas directement le nom de la cellule effectrice, de l'antigène ou de la voie responsable. Plusieurs mécanismes peuvent produire des conséquences proches ; inversement, un même mécanisme peut laisser des images différentes selon son intensité et son ancienneté. Le rehaussement tardif illustre cette difficulté : il peut persister après la phase active. Une trace durable n'atteste pas, à elle seule, que l'agression se poursuit. Déduire d'une image anormale l'existence d'une cible immunitaire actuellement accessible ajouterait donc deux inférences : de la trace à l'activité, puis de l'activité au mécanisme. Chacune demande son propre appui. Une combinaison de marqueurs peut rendre une interprétation plus solide sans abolir cette distance. L'intérêt immunologique de l'image tient alors aussi à sa capacité d'orienter les prélèvements et les comparaisons : où chercher, quand observer, quelles hypothèses mettre à l'épreuve ?

le tissu, pas la cellule effectrice

16.3.1.4 Lecture cardiologique : une mesure transportable doit conserver ses conditions

Le texte souligne la dépendance des mesures aux techniques et la nécessité de références adaptées. Cette exigence évite de traiter un nombre comme s'il portait sa norme en lui. Pour interpréter une évolution, il faut aussi savoir si l'acquisition et l'analyse sont comparables. Un changement du dispositif peut imiter une modification du patient ; une stabilité technique contribue à rendre l'évolution clinique interprétable. Enfin, mieux reconnaître une anomalie et mieux soigner ne sont pas des résultats équivalents. Une stratégie diagnostique doit être évaluée dans les décisions qu'elle entraîne, avec leurs bénéfices et leurs dommages. Le consensus montre comment une règle a été construite à un moment donné. Il ne dispense ni d'étudier ses validations ultérieures ni de vérifier les recommandations actuelles avant une utilisation clinique.

une mesure et ses conditions techniques

reconnaître n'est pas soigner

16.3.1.5 Lecture clinique intégrative

du compte rendu à la consultation

Recevoir un compte rendu d'imagerie ne signifie pas que la personne dispose déjà d'une explication de ses symptômes ou d'un projet de soins compris. Le passage du résultat technique à la consultation exige de préciser sa portée, les incertitudes restantes et la raison d'une éventuelle étape supplémentaire. Le consensus ne mesure pas la qualité de cette transmission. Reste donc à savoir comment un langage d'experts peut devenir une information utilisable par la personne et par les soignants qui assurent la continuité de son parcours.

16.3.2 Tarkin et la comparaison des traceurs

16.3.2.1 Le résultat à situer

Tarkin, DOTATATE et FDG

Tarkin et ses collègues évaluent en 2017 la tomographie par émission de positons utilisant le gallium 68-DOTATATE, dirigé vers le récepteur de la somatostatine de type 2 (SST2), chez 42 personnes atteintes d'athérosclérose. Ils rapprochent imagerie, données cellulaires et prélèvements carotidiens. Le signal distingue des artères considérées responsables d'un événement récent et des artères non responsables. Les images coronaires sont interprétables avec ce traceur, tandis que 27 examens au fluorodésoxyglucose (FDG) sont gênés par le signal myocardique. Toutefois, aucune préparation prolongée de suppression myocardique n'est utilisée pour ce comparateur. L'étude ne démontre pas une amélioration de la prédiction des événements futurs ni du résultat des soins[4].

16.3.2.2 Lecture critique : la comparaison dépend de ce que l'on cherche

16.3.2.2.1 Une image prise après l'événement

trois questions proches

Trois questions se trouvent proches dans cette étude, mais ne sont pas équivalentes : distinguer une artère liée à un événement déjà survenu, reconnaître une morphologie jugée préoccupante et prédire un événement à venir. Réussir la première tâche n'établit pas la troisième. Après l'accident, le processus observé peut comprendre ses conséquences et celles des interventions réalisées. Une image obtenue à ce moment ne raconte pas automatiquement l'état qui le précédait. La comparaison entre artères d'une même personne possède un intérêt : elle réduit certaines différences générales entre individus. Elle laisse néanmoins subsister les différences locales que l'on souhaite interpréter. Ici, plusieurs lésions coronaires ont déjà reçu un stent avant l'examen[4]. L'alternative critique est donc précise : quelle part du signal reflète la lésion initiale, et quelle part peut être liée à son histoire récente ? Une comparaison interne ne supprime pas cette question chronologique.

16.3.2.2.2 Préparer le comparateur, compter les bonnes unités

l'interprétabilité comme résultat

L'interprétabilité mérite également d'être considérée comme un résultat, et non comme une gêne à oublier. Comparer uniquement les mesures techniquement disponibles peut sélectionner les situations dans lesquelles un traceur fonctionne déjà. Mais annoncer une supériorité sans rappeler la préparation du comparateur risquerait l'erreur inverse : attribuer entièrement à la molécule une différence qui dépend aussi du protocole. Il faut donc distinguer l'avantage observé dans ces conditions de sa généralisation à toutes les procédures

PATIENT, ARTÈRE, SEGMENT

concurrentes. Enfin, compter des segments n'équivaut pas à compter des personnes indépendantes. Il faut demander, pour chaque analyse, si l'unité est le patient, l'artère, le segment ou la région d'intérêt. La précision apparente devient difficile à juger lorsque ces unités passent silencieusement de l'une à l'autre.

16.3.2.3 Lecture immunologique : une cible moléculaire ne constitue pas un inventaire complet

UN SIGNAL, PAS UN INVENTAIRE

Le rapprochement de l'expression d'un récepteur, de la fixation du traceur et de la présence de cellules dans un tissu rend l'interprétation biologique plus argumentée qu'une simple ressemblance d'images. Il faut cependant conserver la question exacte à laquelle chaque observation répond. Un signal compatible avec certaines cellules n'est pas une mesure exhaustive de toutes les fonctions immunitaires présentes dans la lésion. Considérons une situation hypothétique : une population devient moins abondante, mais chaque cellule exprime davantage la cible reconnue. Le signal global pourrait peu changer. À l'inverse, une diminution du signal pourrait résulter d'une modification d'expression sans disparition équivalente des cellules. Ces possibilités montrent pourquoi une cible et une quantité de cellules ne sont pas des synonymes.

16.3.2.4 Lecture cardiologique : un résultat local reste à relier à une décision

DES CAROTIDES OPÉRÉES

La validation tissulaire concerne ici des carotides opérées[4]. Elle constitue un appui réel, mais le passage à la coronaire doit conserver cette différence de territoire et de prélèvement. Une technologie peut être biologiquement convaincante sans que chaque application anatomique soit validée de manière identique. Pour transformer cette information en décision, il faudrait ensuite définir ce qui change lorsque le résultat est connu : une surveillance, une intervention, une exposition supplémentaire à ses risques. La question utile devient comparative : une stratégie utilisant l'image améliore-t-elle un résultat important par rapport à une stratégie qui ne l'utilise pas ? Reconnaître une lésion fournit une information ; démontrer la valeur de l'action entreprise à partir de cette information constitue une étape distincte.

16.3.2.5 Lecture clinique intégrative

UN PARCOURS RÉALISABLE

La visibilité supérieure d'une lésion dans un contexte spécialisé ne suffit pas à établir la place d'un examen dans un système de soins. Il faudrait préciser qui y accède, ce qu'il remplace, quels déplacements ou délais il impose et quelles décisions il modifie. Ces dimensions ne constituent pas des arguments pour ou contre le traceur avant leur étude. Elles définissent le problème d'une utilisation pertinente : une innovation doit être comparée à un parcours réalisable, pas seulement à une autre image.

16.3.3 Grayson et le désaccord entre image et clinique

16.3.3.1 Le résultat à situer

Grayson, l'image et la rémission

La cohorte prospective de Grayson et ses collègues, publiée en 2018, comprend 115 personnes, dont 56 atteintes d'une vascularite des gros vaisseaux, et 170 examens au fluorodésoxyglucose. Le groupe comparateur réunit notamment des maladies pouvant ressembler à une vascularite. Parmi 71 examens réalisés en rémission clinique, 41 sont interprétés comme compatibles avec une vascularite active. Les cliniciens et les lecteurs d'images effectuent des évaluations séparées. Un score global de fixation artérielle (PETVAS) est construit et exploré pour le risque de rechute. Ces observations révèlent une discordance à expliquer ; elles ne suffisent pas à recommander une intensification thérapeutique guidée par le score[5].

16.3.3.2 Lecture critique : la référence transforme le sens d'une erreur

16.3.3.2.1 La référence et les comparateurs choisis

faux positif selon quelle référence

Un examen considéré positif chez une personne en rémission peut être qualifié de faux positif si l'on prend la clinique pour référence. Mais cette désignation décrit un désaccord avec la référence ; elle ne prouve pas que tout le signal est biologiquement faux. L'hypothèse opposée, selon laquelle l'image révélerait nécessairement une maladie cachée, serait tout aussi prématurée. Pour départager les interprétations, il faut une information qui ne soit pas seulement la répétition du désaccord initial. Le choix des comparateurs rend cette difficulté concrète. Distinguer des patients atteints d'une maladie de volontaires en bonne santé ne représente pas exactement la situation où plusieurs diagnostics sont plausibles. Inclure des affections ressemblantes rend l'épreuve plus proche d'une question clinique réelle. Cela peut modifier les performances observées sans que l'appareil ait changé : ce qui change est la difficulté de la distinction demandée.

des comparateurs qui ressemblent

16.3.3.2.2 Un score à valider, des examens à dénombrer

PETVAS, un score à valider

L'étude construit un score à partir de territoires artériels sélectionnés sur les données. Un seuil séparant activité clinique et rémission est ensuite exploré pour les rechutes futures[5]. Cette construction mérite une validation indépendante. Sans elle, une bonne séparation dans les observations qui ont contribué à définir l'outil peut être trop favorable. Il ne suffit pas de donner un nom et un seuil à un ensemble de mesures pour transformer cet ensemble en règle stabilisée. La répétition des examens impose enfin de garder visibles les dénominateurs. Le nombre d'images ne constitue pas le nombre de trajectoires individuelles. Une succession de mesures chez une même personne peut aider à comprendre une évolution, mais elle ne crée pas autant de confirmations indépendantes. La méthode statistique doit répondre à cette organisation des observations, et la rédaction doit permettre de la reconnaître.

16.3.3.3 Lecture immunologique : une activité métabolique appelle plusieurs explications

UN SIGNAL PERSISTANT, PLUSIEURS CAUSES

Imaginons un signal persistant alors que les symptômes ont disparu. On pourrait envisager une activité pathologique résiduelle, une modification du tissu après l'épisode initial ou plusieurs phénomènes simultanés. Ces possibilités ne sont pas équivalentes pour le traitement. Les nommer ne démontre aucune d'elles ; cela empêche toutefois de transformer trop vite une anomalie en indication. Le calendrier du prélèvement d'information devient essentiel. Le sens d'une image dépend de ce qui s'est passé avant elle, notamment des traitements reçus. Une association entre une dose et une fixation ne constitue pas, à elle seule, une expérience comparant cette dose à une autre. L'histoire de la prescription appartient encore à l'interprétation.

16.3.3.4 Lecture cardiologique : anticiper ne signifie pas encore savoir intervenir

SURVEILLER OU TRAITER

Une association avec une rechute future pourrait rendre un signal utile pour organiser une enquête clinique. Elle ne détermine pas automatiquement la réponse à adopter. Il faudrait distinguer une stratégie de surveillance d'une stratégie de traitement, définir leurs conséquences attendues et mesurer aussi les dommages possibles d'une intervention supplémentaire. La portée cardiovasculaire concerne ici les gros vaisseaux ; elle ne doit pas être étendue tacitement au myocarde ou à toute inflammation coronaire. Le mécanisme, le territoire et la décision envisagée restent liés. Ce texte montre qu'une discordance peut être scientifiquement productive : elle révèle les limites des catégories cliniques de rémission et d'activité, sans autoriser à remplacer immédiatement l'une par l'autre.

UNE DISCORDANCE PRODUCTIVE

16.3.3.5 Lecture clinique intégrative

LA PERSONNE ET L'IMAGE

Une discordance entre une personne se disant mieux et une image restant anormale ne doit pas effacer l'une de ces informations. La première concerne notamment l'expérience vécue ; la seconde une mesure particulière dont la signification reste à examiner. Une décision globale aurait à préciser ce que l'on veut améliorer et quelles conséquences entraînerait une intensification des soins. L'article ne tranche pas ce compromis. Il aide à comprendre pourquoi écouter la personne et interpréter l'image sont deux exigences complémentaires, sans hiérarchie automatique entre elles.

16.3.4 Sweatt et la construction des groupes immunitaires

16.3.4.1 Le résultat à situer

SWEATT, QUATRE GROUPES IMMUNITAIRES

Sweatt et ses collègues étudient 48 protéines circulantes chez 281 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, puis chez 104 patients d'un autre centre. Une classification non supervisée, réappliquée séparément dans chaque cohorte, retrouve quatre groupes aux profils comparables et aux pronostics différents. Le critère est le décès ou la transplantation dans la découverte, le décès dans la validation. Les mesures reposent sur des intensités de fluorescence,

non sur des concentrations absolues. Les réseaux décrivent des corrélations partielles. Ce travail observationnel ne compare pas des traitements assignés selon les groupes[1].

16.3.4.2 Lecture critique : trois significations différentes du mot « validation »

stabilité interne et espèces naturelles

La question n'est pas seulement de savoir si quatre groupes apparaissent. Il faut demander ce qui demeure stable lorsque l'on change les personnes, le laboratoire ou la procédure. Une classification peut être robuste aux rééchantillonnages d'un même fichier tout en dépendant fortement du choix des protéines. La stabilité interne renseigne sur une propriété du calcul dans un cadre donné ; elle ne démontre pas que la maladie comporte exactement quatre espèces naturelles. L'expression « non supervisée » signifie ici que les caractéristiques cliniques ne servent pas à attribuer les groupes. Elle ne rend pas l'analyse dépourvue de choix. Le panel, la normalisation, la distance entre profils et l'algorithme définissent ce qui pourra être reconnu comme une ressemblance. Ces décisions ne sont pas des défauts à abolir : ce sont les conditions à exposer pour comprendre le résultat et permettre sa mise à l'épreuve.

réplication et affectation individuelle

Retrouver une organisation analogue ailleurs constitue une épreuve plus exigeante que redessiner la même carte. Mais cette réplication ne répond pas encore à la question pratique : où classer demain une personne isolée ? Refaire les groupes dans une nouvelle population autorise leurs frontières à se déplacer. Appliquer une règle fixée à l'avance oblige au contraire à conserver les frontières initiales. Les deux exercices sont utiles ; ils évaluent des objets différents.

16.3.4.3 Lecture immunologique : la centralité n'est pas une commande biologique

centralité statistique, cible biologique

Dans un réseau statistique, une protéine peut occuper une position centrale parce qu'elle varie avec de nombreuses autres. La désigner comme cible demande une autre épreuve : modifier son activité et observer une conséquence pertinente. Un carrefour sur la carte des associations n'est pas nécessairement le point par lequel passe le processus pathologique.

le nom d'un groupe

La même prudence vaut pour le nom que l'on donne au groupe dont les cytokines restent basses, proches de celles des témoins. Un nom comme « profil peu inflammatoire » doit rester attaché au compartiment, au panel et au moment étudiés. L'absence d'un signal mesuré ne localise pas tous les phénomènes immunitaires et ne retrace pas leur histoire. Réciproquement, une combinaison de signaux élevés ne tranche pas entre dommage, réparation et réponse compensatrice. Le langage doit garder ouverte cette pluralité sans vider l'observation de sa valeur. Pour approfondir un groupe, on pourrait confronter des prélèvements successifs à des observations tissulaires et à des perturbations expérimentales. Il faudrait alors distinguer une identité persistante d'un état transitoire. Un changement de classe pourrait traduire une modification biologique, mais aussi une variabilité de mesure ; l'interprétation suppose de pouvoir départager ces possibilités.

16.3.4.4 Lecture cardiologique : une catégorie utile à la recherche doit encore prouver son usage

pronostic et bénéfice attendu

En clinique cardiovasculaire, une information supplémentaire doit être évaluée par rapport à ce que l'on sait déjà et à la décision qu'elle pourrait changer. Une association avec le pronostic ne précise pas automatiquement qui bénéficiera davantage d'une intervention. Un groupe à risque élevé peut offrir davantage de marge de bénéfice, mais aussi davantage de risques concurrents ou de toxicité. L'étape suivante pourrait comparer des stratégies explicites : conduite habituelle ou conduite guidée par une règle préalablement fixée. Les conséquences pertinentes incluraient les événements, la qualité de vie et les dommages liés aux décisions supplémentaires. Une meilleure description des patients justifie cette recherche ; elle ne préjuge pas de son résultat.

16.3.4.5 Lecture clinique intégrative

une catégorie, pas un destin

Une catégorie immunitaire peut organiser la recherche sans devenir l'identité médicale entière d'une personne. Deux membres du même groupe peuvent avoir des priorités, des capacités fonctionnelles et des contraintes de soins différentes. Pour utiliser cette classification en consultation, il faudrait montrer ce qu'elle apporte au jugement déjà construit avec ces informations. Reste aussi à savoir comment présenter ce classement sans donner l'impression d'un destin fixé : une différence de pronostic entre groupes n'annonce pas avec certitude l'avenir de chacun.

16.3.5 Beck et la réorganisation des maladies par le génotype

16.3.5.1 Le résultat à situer

Beck, UBA1 et VEXAS

En 2020, Beck et ses collègues décrivent vingt-cinq hommes présentant des variants somatiques de UBA1 et un syndrome inflammatoire tardif, nommé VEXAS (vacuoles, enzyme E1, lié à l'X, auto-inflammatoire, somatique). Une découverte initiale guidée par le génotype est prolongée par un recrutement orienté par la ressemblance clinique. L'étude combine distribution des variants entre populations cellulaires, analyses biochimiques et modèle de poisson-zèbre. Elle relie l'altération de l'isoforme cytoplasmique de l'enzyme à un dérèglement inflammatoire. Le tableau clinique inclut des événements thromboemboliques veineux, mais ne constitue pas une étude consacrée aux mécanismes cardiaques. Ce travail de découverte ne compare pas des traitements randomisés[6].

16.3.5.2 Lecture critique : découvrir une entité sans effacer le recrutement

une découverte qui change sa méthode

Une découverte peut modifier sa propre méthode de recherche. Une fois un premier rapprochement établi entre anomalie moléculaire et tableau clinique, les chercheurs savent mieux qui examiner. Cette adaptation est féconde ; elle rend toutefois incorrecte la présentation de l'ensemble comme un dépistage indifférent au phénotype. La série finale résulte de plusieurs portes d'entrée. Son homogénéité ne peut donc pas être attribuée entièrement au pouvoir uni-

décrire n'est pas mesurer une fréquence

ficateur du génotype : la sélection clinique contribue aussi à la produire. Cela n'annule pas la découverte. Cela change les questions auxquelles ses nombres peuvent répondre. Décrire les patients identifiés n'est pas mesurer la fréquence de la maladie dans une population générale ; constater une manifestation fréquente parmi eux ne fournit pas sa valeur prédictive dans une consultation ordinaire. Il faudrait connaître les personnes non retenues, la sensibilité de la procédure de détection et les formes moins typiques pour transformer une découverte en règle de repérage. L'absence de femmes dans une série inaugurale appelle la même discipline. Elle décrit le recrutement observé ; elle ne suffit pas à définir une impossibilité biologique universelle. Une classification fondatrice doit conserver la capacité d'accueillir les observations qui élargiront ses frontières. Sa force tient à ce qu'elle explique, sans exiger que les premiers cas épuisent toutes les formes possibles.

une série inaugurale sans femmes

16.3.5.3 Lecture immunologique : localiser la mutation ne suffit pas à localiser tous ses effets

où, quand, quelle fonction

Le mot « génétique » peut faire oublier trois questions : dans quelles cellules l'anomalie se trouve-t-elle, à quel moment apparaît-elle et quelle fonction modifie-t-elle ? Une variation acquise dans une fraction des cellules oblige à préciser le tissu étudié et la proportion de cellules concernées. Il faut penser ensemble la coexistence des populations, leur sélection et leurs interactions. La maladie appartient à la personne ; sa cause moléculaire peut être distribuée de manière inégale entre ses tissus. La convergence de plusieurs approches devient alors décisive. Une association entre un variant et un syndrome gagne en portée lorsque des expériences relient ce variant à une perturbation fonctionnelle. Toutefois, chaque expérience demeure une traduction de la question. Ici, l'inactivation chez le poisson en développement ne reproduit pas à l'identique une mosaïque somatique humaine tardive. Elle éprouve une relation biologique ; elle ne reconstitue pas toute l'histoire naturelle du patient.

16.3.5.4 Lecture cardiologique : relier les organes sans attribuer trop vite

une maladie qui traverse les spécialités

Pour le cardiologue, l'intérêt méthodologique est de reconnaître qu'une maladie systémique peut traverser plusieurs catégories de spécialités. L'anomalie hématopoïétique fournit une raison de rechercher des relations entre manifestations ; elle ne dispense pas de démontrer ces relations. Devant une atteinte cardiaque associée, plusieurs niveaux resteraient à distinguer : coexistence, conséquence indirecte de la maladie générale, effet des traitements ou lésion relevant d'un mécanisme propre. Un événement veineux ne démontre pas une myocardite, une coronaropathie inflammatoire ou une atteinte directe du cardiomyocyte. Passer de l'un à l'autre demanderait une caractérisation spécifique des événements, une temporalité et des comparaisons adaptées. Cet article offre donc au cardiologue une école de raisonnement, non un protocole de prise en charge.

un événement veineux, pas une myocardite

16.3.5.5 Lecture clinique intégrative

Le rapprochement de manifestations jusque-là séparées peut rendre un parcours médical plus intelligible. Mais reconnaître une maladie systémique ne

signifie pas que tout symptôme ultérieur relève de la même cause. Le suivi doit conserver la possibilité d'une autre affection ou d'une conséquence des soins. L'intérêt intégratif de cette découverte tient donc à un double mouvement : réunir ce qui mérite de l'être et maintenir l'enquête ouverte là où le lien reste incertain. Une explication unificatrice gagne sa valeur par sa précision, non par sa capacité à tout absorber.

16.3.6 Dou et les conditions d'une différence immunitaire

16.3.6.1 Le résultat à situer

Dou, Xist et le fond génétique

Dou et ses collègues étudient des souris mâles exprimant une version tronquée de Xist, conçue pour former des complexes ribonucléoprotéiques sans exercer son activité habituelle d'inactivation chromosomique. Après induction par le pristane, l'aggravation pathologique dépend du fond génétique : elle apparaît dans la souche susceptible SJL/J, tandis que la souche résistante C57BL/6J ne développe pas de lésions comparables. Des analyses cellulaires et sérologiques complètent l'expérience ; des sérums humains reconnaissent aussi des protéines associées à XIST. L'histologie est évaluée en aveugle. Le seuil séparant atteinte faible et élevée est toutefois construit à partir des femelles témoins traitées au pristane, et certains organes manquants entraînent des exclusions. L'étude porte sur une contribution conditionnelle à l'auto-immunité, sans démonstration d'une atteinte cardiaque spécifique[7].

16.3.6.2 Lecture critique

isoler un facteur chez le mâle

Le choix expérimental évite de demander à une comparaison globale entre mâles et femelles ce qu'elle ne pourrait départager seule. Ajouter une composante moléculaire à des animaux mâles permet de poser une question plus précise : cette composante peut-elle modifier la maladie dans les conditions étudiées ? L'intervention ne transforme pas pour autant l'animal en représentant expérimental de toutes les caractéristiques d'une femelle. Ce serait convertir un contraste construit pour isoler un facteur en équivalence biologique générale. Une objection demeure : une construction artificielle pourrait produire un effet qui n'existe pas avec la molécule naturelle. Cette objection ne détruit pas l'expérience ; elle définit son contrôle suivant. Il faudrait retrouver les conséquences pertinentes avec d'autres manipulations, puis distinguer celles qui dépendent de la fonction recherchée de celles propres à la construction. La modification rend l'expérience informative précisément parce qu'elle sépare des fonctions ; cette séparation impose aussi de vérifier ce qu'elle altère involontairement. La frontière entre maladie faible et élevée appelle une autre vigilance. Un seuil choisi dans les résultats peut rendre une comparaison lisible, mais il ne reçoit pas de ce seul fait une signification biologique universelle. Il faut examiner la distribution des scores et la robustesse du contraste à d'autres découpages. L'évaluation en aveugle limite l'influence des attentes sur la lecture des tissus ; elle ne rend pas indépendant un seuil défini ensuite. Ces deux qualités méthodologiques répondent à des problèmes différents.

un seuil choisi dans les résultats

16.3.6.3 Lecture immunologique

une cause qui n'est pas autosuffisante

La résistance d'un contexte génétique apporte une information positive : elle empêche de traiter Xist comme une cause autosuffisante. On pourrait objecter qu'un facteur dépendant d'autres facteurs n'explique finalement rien. Ce serait exiger de la biologie une cause capable de produire partout le même effet. Une explication devient au contraire plus précise lorsqu'elle indique les conditions où une contribution se manifeste et celles où elle échoue. Il reste alors à déterminer ce qui, dans ces conditions, permet ou empêche la progression. Le gain de fonction ne démontre cependant pas que retirer la composante abolirait toute maladie spontanée. Cette nouvelle question exige une autre intervention, avec ses propres difficultés : supprimer un élément doté de plusieurs fonctions pourrait rendre l'animal non comparable pour des raisons étrangères au mécanisme étudié. La nécessité d'un facteur ne peut être affirmée en inversant verbalement le résultat de son ajout. La reconnaissance sérologique doit également conserver son statut. Un antigène reconnu peut participer à la réponse, devenir visible après une lésion, ou accompagner son extension. Pour distinguer ces possibilités, il faudrait des observations temporelles et des perturbations discriminantes. Une association humaine donne un point d'ancrage à l'hypothèse expérimentale ; elle ne remplace pas l'épreuve des étapes qui relieraient exposition, réponse et dommage.

un antigène reconnu, trois statuts

16.3.6.4 Lecture cardiologique

une question de susceptibilité

L'intérêt pour la cardioimmunologie est ici de mieux formuler une question de susceptibilité. Il serait insuffisant d'importer une signature auto-immune dans une population cardiaque et de considérer sa détection comme une explication des lésions. Il faudrait préciser l'atteinte visée, comparer des patients pertinents et déterminer si l'information apporte quelque chose au-delà des manifestations systémiques déjà connues. La transposition vers le cœur demeure une question distincte. Comprendre une susceptibilité auto-immune ne démontre ni sa contribution à une maladie cardiaque ni l'utilité d'une intervention chez les personnes concernées. Ce travail prépare une interrogation sur le risque ; il ne fournit ni test de dépistage cardiaque validé, ni justification d'un traitement dirigé contre XIST. La médecine de précision commence ici par une précision de la question.

16.3.6.5 Lecture clinique intégrative

susceptibilité et sexe d'une personne

Un résultat sur une susceptibilité biologique ne doit pas devenir une prédiction globale fondée sur le sexe d'une personne. L'étude ne mesure ni toutes les différences individuelles ni les conditions sociales du recours aux soins. Dans une perspective de médecine générale, son intérêt est d'affiner les questions que l'on pose, sans décider à l'avance qui est malade ou qui doit être rassuré. L'explication d'une différence expérimentale et l'équité d'une écoute clinique appartiennent à des registres distincts, qu'il faut articuler plutôt que substituer l'un à l'autre.

16.4 Exercices corrigés

16.4.1 Exercice sur la reproductibilité et l'utilité d'une classification

16.4.1.1 Énoncé

deux laboratoires, 200 personnes

Données entièrement fictives, sans relation avec les effectifs ou les résultats de Sweatt. Une équipe fixe une règle qui attribue deux classes immunitaires, A et B. Deux laboratoires analysent des aliquotes du même prélèvement chez 200 personnes. Ils attribuent la même classe dans 180 cas. Une troisième équipe recrée ensuite deux groupes sur ses propres données, sans appliquer la règle initiale ; leurs profils moyens ressemblent à A et B. Dans un essai distinct, 400 personnes sont réparties aléatoirement entre conduite habituelle et conduite guidée par la classification, 200 par groupe. Avec un suivi complet à un an, un événement clinique survient chez 24 personnes sous conduite habituelle et 22 sous conduite guidée. Cette dernière conduit à 60 traitements supplémentaires. Les données ne précisent ni les effets indésirables ni l'incertitude autour de la différence d'événements. Questions. Que mesure l'accord entre laboratoires ? La troisième équipe valide-t-elle l'affectation individuelle ? Le résultat de l'essai permet-il de déclarer la classification cliniquement utile ou inutile ?

16.4.1.2 Correction argumentée

un accord de 90 %

L'accord brut vaut 180/200, soit 90 %. Il renseigne sur la reproductibilité de l'attribution avec deux laboratoires et un même prélèvement. Il ne démontre ni la stabilité biologique dans le temps ni l'existence de deux maladies distinctes. Sans tableau des attributions croisées et proportions des classes, on ne peut pas apprécier la structure du désaccord ou sa correction pour l'accord attendu par hasard. La troisième équipe retrouve une organisation ressemblante ; elle ne teste pas directement la règle initiale. Pour cela, il faudrait appliquer cette règle sans la réapprendre, puis examiner les affectations et leur pertinence. Les risques observés sont 12 % et 11 %, soit une différence de −1 point de pourcentage en faveur de la conduite guidée. À partir de ces effectifs, une approximation normale pour deux proportions indépendantes donne un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) d'environ −7,3 à +5,3 points. Ce calcul pédagogique suppose que chaque personne contribue une seule fois et que les groupes sont indépendants ; il ne corrige aucun biais de l'essai. L'intervalle reste compatible avec un bénéfice ou un dommage d'une ampleur non négligeable. Cette estimation seule ne démontre donc ni un bénéfice ni une équivalence. Les 60 traitements supplémentaires ne sont pas, par eux-mêmes, une amélioration du soin. L'utilité dépend de l'incertitude, des bénéfices jugés pertinents et des dommages. La classification peut être reproductible sans que son usage ait encore montré un avantage clinique.

un intervalle qui ne tranche pas

Synthèse

Une mesure ne vaut que par la propriété qu'elle désigne et par les conditions qui la rendent comparable. Les textes commentés déclinent cette exigence. Un consensus d'imagerie transforme une littérature hétérogène en règle, sans

dispenser d'examiner ce passage. Un traceur, un score de fixation ou une classification non supervisée doivent préciser leurs unités, leur référence et le sens donné au mot « validation ». Une découverte guidée par le génotype conserve la trace de son recrutement ; une expérience sur une différence immunitaire en délimite les conditions. Validité d'une catégorie, explication de la maladie et utilité d'une décision restent trois réussites distinctes.

Questions ouvertes

Quelle épreuve indépendante faudrait-il exiger d'une règle diagnostique avant qu'elle serve de référence à d'autres instruments ? Lorsqu'une image reste anormale chez une personne qui se dit mieux, quelle information permettrait de départager activité résiduelle et trace durable ? À quel moment une classification utile à la recherche peut-elle être éprouvée comme guide de décision ? Chacune de ces questions engage à la fois la mesure et son usage.

Références du chapitre 16

1. Sweatt AJ, Hedlin HK, Balasubramanian V, et al. Discovery of Distinct Immune Phenotypes Using Machine Learning in Pulmonary Arterial Hypertension. Circ Res. 2019;124(6):904-919. PMID 30661465 ; DOI 10.1161/CIRCRESAHA.118.313911

2. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018;50(9):1219-1224. PMID 30104762 ; DOI 10.1038/s41588-018-0183-z

3. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol. 2018;72(24):3158-3176. PMID 30545455 ; DOI 10.1016/j.jacc.2018.09.072

4. Tarkin JM, Joshi FR, Evans NR, et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by ^{68}Ga-DOTATATE PET Compared to [^{18}F]FDG PET Imaging. J Am Coll Cardiol. 2017;69(14):1774-1791. PMID 28385306 ; DOI 10.1016/j.jacc.2017.01.060

5. Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, et al. ^{18}F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography As an Imaging Biomarker in a Prospective, Longitudinal Cohort of Patients With Large Vessel Vasculitis. Arthritis Rheumatol. 2018;70(3):439-449. PMID 29145713 ; DOI 10.1002/art.40379

6. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. N Engl J Med. 2020;383(27):2628-2638. PMID 33108101 ; DOI 10.1056/NEJMoa2026834

7. Dou DR, Zhao Y, Belk JA, et al. Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity. Cell. 2024;187(3):733-749.e16. PMID 38306984 ; DOI 10.1016/j.cell.2023.12.037

17

La transplantation et la connaissance du rejet

Sommaire du chapitre

17.1 Ce qui autorise à parler de rejet 296
17.2 Surveiller, décider et réviser après la greffe 297
17.3 Les textes à l'épreuve 297
17.4 Exercices corrigés 307
Synthèse 307
Questions ouvertes 308

Après une greffe, chaque résultat est lu à la lumière d'une crainte précise : le rejet. Le mot semble désigner un événement simple, que la biopsie confirmerait et qu'un marqueur sanguin pourrait annoncer plus tôt. Il porte pourtant une hypothèse sur une relation pathologique entre l'organe et l'organisme qui le reçoit. Savoir ce qui autorise à parler de rejet engage plusieurs opérations. Il faut une référence commune, consciente de ses conventions, et des instruments nouveaux confrontés à cette référence sans la remplacer par déclaration. Il faut un suivi qui donne à chaque valeur sa place dans une trajectoire, et des décisions qui protègent le greffon sans perdre de vue la personne.

17.1 Ce qui autorise à parler de rejet

17.1.1 Un organe donné, une histoire devenue commune

DONNEUR, RECEVEUR, GREFFON

Le vocabulaire de la transplantation maintient deux provenances : donneur et receveur. Cette distinction est indispensable pour suivre ce qui vient de chacun. Elle ne suffit pourtant pas à décrire ce que devient le greffon. Une fois transplanté, celui-ci doit être compris dans ses relations avec l'organisme qui le reçoit et avec les soins qui rendent cette relation possible. Son origine demeure ; ses conditions d'existence changent. Il faut donc distinguer trois questions : d'où vient cet élément, dans quel ensemble fonctionne-t-il maintenant, et quel processus l'altère ? Une réponse exacte à la première ne résout pas les deux autres. Reconnaître l'origine d'un signal ne désigne pas encore la cause du dommage qu'il pourrait indiquer. On objectera que cette distinction éloigne de l'urgence du diagnostic. Elle évite surtout une conclusion prématurée : attribuer toute atteinte du greffon à sa différence d'origine. Le mot « rejet » porte une hypothèse sur une relation pathologique ; il ne doit pas devenir le nom automatique de tout ce qui va mal dans l'organe transplanté. L'identité d'un organe n'est pas un diagnostic.

L'IDENTITÉ N'EST PAS UN DIAGNOSTIC

17.1.2 La référence histologique : un accord soumis au tissu

CONVENTION, PAS FICTION

Définir un grade histologique exige de décider quelles caractéristiques retenir, comment les combiner et où placer des limites. En ce sens, une classification comporte une convention. Mais convention ne signifie pas fiction : les lecteurs ne peuvent choisir librement les structures présentes dans une lame ni les conséquences que leurs catégories auront dans le suivi des patients. L'objection est forte : si la référence résulte d'un accord humain, comment peut-elle départager les nouveaux instruments ? Parce qu'une référence peut être justifiée sans être infaillible. Sa valeur tient à la publicité de ses règles, à la possibilité d'examiner les désaccords et à ses relations vérifiables avec d'autres observations. Elle organise la comparaison ; elle n'interdit pas sa propre révision. Il reste essentiel de distinguer le tissu observé de l'organe entier. La question « que voit-on dans ce prélèvement ? » n'est pas identique à « que se passe-t-il partout dans le greffon ? ». Un désaccord entre un signal circulant et une biopsie oblige donc à examiner plusieurs explications. Déclarer d'emblée le premier faux parce qu'il contredit la seconde transformerait l'outil de référence en autorité soustraite à l'enquête. Le déclarer supérieur sans autre contrôle commettrait l'erreur symétrique.

UNE RÉFÉRENCE JUSTIFIÉE, NON INFAILLIBLE

17.2 Surveiller, décider et réviser après la greffe

17.2.1 Le suivi change la question posée à chaque résultat

LE TEMPS DEPUIS LA GREFFE

Le temps écoulé depuis la greffe n'est pas seulement une variable supplémentaire dans un tableau. Il situe une observation dans une histoire d'interventions, d'événements et de résultats antérieurs. Une valeur peut être interprétée comme un niveau durable, une transition ou une rupture selon cette histoire. Aucune de ces interprétations ne doit être choisie après coup uniquement parce qu'elle paraît rassurante. Dans un exemple entièrement fictif, deux personnes présentent le même résultat de laboratoire. Chez la première, il diminue régulièrement depuis une intervention ; chez la seconde, il augmente après plusieurs résultats bas. L'égalité des valeurs ne rend pas les trajectoires équivalentes. Elle ne prouve pas non plus que la seconde personne présente un rejet : il faut éprouver les autres explications possibles de cette évolution. On pourrait croire qu'un suivi plus fréquent résout tout. Il produit aussi davantage d'occasions de fluctuations et de décisions. Une surveillance doit préciser ce qui constitue un changement pertinent et ce qui déclenche une confirmation. Sans règle prospective, la multiplication des observations peut augmenter la certitude ressentie plus vite que la connaissance.

MÊME VALEUR, TRAJECTOIRES DIFFÉRENTES

17.2.2 Protéger le greffon sans perdre la personne de vue

DEUX ERREURS POSSIBLES

Une décision postgreffe engage plusieurs futurs possibles. L'erreur ne consiste pas seulement à manquer un rejet ; elle peut aussi consister à intervenir sur une alerte mal attribuée. Les conséquences de ces erreurs ne sont ni identiques ni fixes. Leur poids dépend de la situation, des possibilités de confirmation et du risque attaché au délai. Cette asymétrie explique pourquoi le seuil d'action ne se confond pas nécessairement avec la frontière d'une catégorie diagnostique. Elle ne permet pas de baptiser « certain » ce que l'on décide seulement de traiter par précaution. Nommer séparément le degré de connaissance et la raison d'agir rend la décision discutable, transmissible et révisable. L'objection serait qu'une telle prudence paralyse. Il faut répondre par des engagements concrets : préciser ce qui justifie l'action immédiate, ce que l'on cherche encore et quelle observation conduirait à modifier la conduite. Protéger le greffon ne constitue pas une fin détachée de la vie de la personne. C'est dans cette vie que les avantages, les contraintes et les dommages des stratégies doivent finalement être appréciés.

SEUIL D'ACTION, FRONTIÈRE DIAGNOSTIQUE

LA VIE DE LA PERSONNE GREFFÉE

17.3 Les textes à l'épreuve

17.3.1 Stewart et la construction d'une référence histologique

17.3.1.1 Le résultat à situer

STEWART ET L'ISHLT, 2005

Le consensus de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) publié en 2005 révise une nomenclature de 1990. Il regroupe plusieurs anciennes catégories de rejet cellulaire, conserve quatre grades révisés de 0 R à 3 R et précise l'examen du rejet médié par les anticorps. La révision résulte de travaux multidisciplinaires conduits en 2004. Elle répond aux difficultés d'interprétation entre lecteurs et aux connaissances accumulées. Elle traite aussi

des lésions pouvant imiter un rejet et des conditions techniques de prélèvement. Ce document organise un langage commun ; il ne rapporte pas un essai démontrant que l'emploi de la nouvelle nomenclature améliore la survie[1].

17.3.1.2 Lecture critique : une définition commune produit une possibilité de comparaison

17.3.1.2.1 Convenir d'un vocabulaire, éprouver son application

convenir puis éprouver

Pour comparer des traitements entre centres, il faut savoir si leurs résultats portent sur les mêmes objets. Deux équipes peuvent annoncer un nombre identique de rejets tout en classant différemment des biopsies semblables. L'écart de résultat peut alors provenir du traitement, des patients ou de la règle de lecture. La standardisation est donc une condition de l'enquête, et pas seulement une commodité administrative. Mais convenir d'un vocabulaire ne garantit pas qu'il sera appliqué de manière reproductible. Le consensus formule ce que les lecteurs devraient reconnaître ; une étude de reproductibilité examine ce qu'ils reconnaissent effectivement. Confondre ces étapes ferait disparaître la question précisément à l'origine de la révision. Il faudrait éprouver la règle avec des lecteurs différents, des tissus de qualité variable et des cas proches des frontières, puis expliquer les désaccords persistants.

17.3.1.2.2 Regrouper des grades, changer de version

regrouper des grades

Regrouper des catégories peut accroître l'accord en supprimant certaines distinctions fragiles. Ce gain a un prix possible : une différence biologiquement ou cliniquement informative peut devenir moins visible. Il faut donc demander si les distinctions supprimées changeaient suffisamment le pronostic ou la conduite pour mériter d'être conservées. Une nomenclature utile ne maximise pas nécessairement le nombre de classes ; elle organise les différences que l'on peut reconnaître et dont on peut défendre la portée. Le changement de version pose enfin un problème historique. Comparer des séries anciennes et nouvelles impose de reconstruire leur correspondance. Un même chiffre de grade ne désigne pas nécessairement la même lésion. Une baisse apparente de la fréquence des formes graves peut résulter en partie d'un changement de classement. La date et la version de la définition appartiennent ainsi aux données indispensables d'une étude.

17.3.1.3 Lecture immunologique : l'infiltrat n'est pas son explication complète

nommer une lésion rejet

La lecture du tissu pose une question d'attribution : quelles observations justifient que la lésion soit appelée rejet ? La présence de cellules inflammatoires ne répond pas seule. Il faut examiner leur distribution, leurs rapports avec les structures lésées et les autres causes compatibles avec ce qui est vu. L'article distingue notamment les lésions ischémiques, l'infection et l'effet Quilty ; il reconnaît aussi que rejet cellulaire et rejet médié par les anticorps peuvent coexister. La technique conditionne cette attribution. Observer davantage de coupes d'un même fragment peut éclaircir une architecture ; cela ne remplace pas l'échantillonnage d'un autre territoire. Augmenter le nombre d'observations ne signifie donc pas toujours augmenter la représentativité. Cette distinction matérielle devient essentielle lorsqu'une biopsie sert de référence pour évaluer un biomarqueur sanguin.

17.3.1.4 Lecture cardiologique : un grade informe une décision qui le dépasse

des erreurs aux conséquences réelles

Le patient greffé présente simultanément plusieurs vulnérabilités. Une interprétation erronée peut conduire à majorer l'immunosuppression pour une lésion qui ne relève pas du mécanisme supposé ; une interprétation insuffisante peut retarder une intervention utile. La qualité de la classification compte parce que ses erreurs n'ont pas des conséquences abstraites.

un grade n'est pas une ordonnance

La décision exige néanmoins davantage qu'un classement : contexte temporel, fonction du greffon, autres résultats et risques du traitement doivent rester discutables. Une règle commune permet de transmettre l'observation ; elle ne transforme pas chaque grade en ordonnance intemporelle. Les propositions de 2005 sur le rejet médié par les anticorps doivent particulièrement être replacées dans leur histoire, sans être utilisées comme recommandations actuelles.

17.3.1.5 Lecture clinique intégrative

Cette décision contextualisée doit ensuite pouvoir circuler entre le centre de transplantation, les autres soignants et la personne greffée. Un grade isolé peut sembler plus décisif qu'il ne l'est. Son nom et sa version doivent accompagner une explication de ce qui a été observé, de ce que l'équipe en conclut et de ce qui reste à suivre. La transmission rend ainsi l'usage collectif de l'histologie intelligible, sans transformer le classement en consigne autonome.

17.3.2 Agbor-Enoh et la mise à l'épreuve de la référence

17.3.2.1 Le résultat à situer

Agbor-Enoh, l'ADN libre du donneur

Dans cette étude prospective multicentrique, des prélèvements plasmatiques répétés sont confrontés à la surveillance du greffon cardiaque. La fraction d'ADN libre attribuée au donneur est associée au rejet défini par la biopsie. Après le vingt-huitième jour, l'aire sous la courbe rapportée pour le rejet aigu atteint 0,92 ; au seuil de 0,25 %, la valeur prédictive négative approche 99 % dans les observations analysées. Les auteurs envisagent une réduction du recours aux biopsies. Cette stratégie clinique n'a cependant pas été comparée par randomisation à la surveillance habituelle. Plusieurs discordances d'effectifs internes à l'article imposent de ne pas reprendre ses totaux comme s'ils étaient univoques[2].

17.3.2.2 Lecture critique : la référence ne se remplace pas par déclaration

la référence renversée

L'enjeu le plus fécond dépasse la performance d'un test. Au début du raisonnement, la biopsie sert à définir les événements que le marqueur doit reconnaître. Plus loin, une fraction élevée du marqueur devient elle-même la définition d'une lésion du greffon, à laquelle la biopsie est comparée. Ce renversement peut ouvrir une hypothèse utile : la référence histologique manquerait certains phénomènes. Il ne constitue pas une démonstration indépendante que tout désaccord donne raison au prélèvement sanguin. Imaginons deux instruments explorant un même objet à des échelles différentes. Leur discordance

peut traduire la défaillance du premier, celle du second, ou une différence entre les phénomènes captés. Déclarer l'un exact par construction fait disparaître cette question au moment où elle devient intéressante. Il faut donc rechercher des éléments qui ne soient pas simplement une nouvelle formulation du test étudié : trajectoire fonctionnelle, évolution tissulaire, événement clinique, ou adjudication indépendante explicite. Le temps participe aussi à la construction de la performance. Plusieurs repères postopératoires sont prévus ; le vingt-huitième jour est retenu pour les analyses suivantes parce qu'il fournit la meilleure discrimination dans ces données. Prévoir les options ne rend pas leur sélection indépendante des résultats. La validation ultérieure devrait fixer cette règle avant de connaître les observations auxquelles elle sera appliquée.

le jour retenu après coup

17.3.2.3 Lecture immunologique : une origine identifiée, une cause encore ouverte

Attribuer l'ADN au donneur est une information forte sur sa provenance. Ce n'est pas encore attribuer sa libération à une attaque allo-immune particulière. Entre origine et mécanisme se trouvent plusieurs étapes : type de cellule touchée, temporalité de la lésion, modalités de libération et élimination. Une mesure sanguine condense ces étapes sans les distinguer toutes. Un signal précédant une biopsie positive rend plausible une détection plus précoce. Toutefois, « plus tôt » exige une définition : plus tôt que l'échantillonnage, que la lésion accessible à cet échantillonnage, ou que ses conséquences ? Ces propositions ne sont pas équivalentes. De même, une élévation devant une biopsie négative demeure une discordance à expliquer ; elle ne devient pas automatiquement un rejet humoral infraclinique.

provenance n'est pas mécanisme

17.3.2.4 Lecture cardiologique : épargner un geste sans perdre une occasion utile

Une forte valeur prédictive négative intéresse naturellement la surveillance. Sa signification dépend pourtant de la fréquence des rejets, du moment après transplantation, des patients inclus et du seuil retenu. La transporter dans une autre organisation des soins suppose de réexaminer ces conditions, pas seulement de conserver le même nombre imprimé sur le compte rendu. Le calcul des biopsies potentiellement évitables répond à une question intermédiaire. La question clinique est plus exigeante : les gestes effectivement évités compensent-ils les lésions retardées, les examens déclenchés par de fausses alertes et les conséquences des décisions thérapeutiques ? Il faudrait comparer des stratégies complètes, avec des règles de rattrapage et des résultats importants pour les patients. L'étude établit une association discriminante dans le cadre étudié. Elle rend plausible l'apport du marqueur à une surveillance combinée, sans démontrer la sécurité d'un abandon généralisé des biopsies ni identifier avec certitude le mécanisme de chaque lésion. Pour franchir cette étape, il faudrait valider les règles dans une population indépendante, puis comparer prospectivement les stratégies qu'elles orientent.

une valeur prédictive transportée

biopsies évitables, stratégies complètes

17.3.2.5 Lecture clinique intégrative

Éviter un geste peut représenter un bénéfice important pour une personne, mais un prélèvement plus simple ne garantit pas un parcours plus simple. Il

faut compter les contrôles ajoutés, les alertes et les décisions qu'ils déclenchent. La valeur d'une stratégie dépendrait aussi de la possibilité de reprendre contact lorsqu'un résultat est incertain. L'étude n'évalue pas toutes ces conditions. Elle permet de poser une question intégrative précise : la surveillance proposée réduit-elle la charge vécue des soins tout en préservant leurs objectifs cliniques ?

17.3.3 Khush et la portée des valeurs prédictives

17.3.3.1 Le résultat à situer

Khush et le registre D-OAR

D-OAR suit 740 transplantés cardiaques dans 26 centres. Sur 2 447 prélèvements, 841 sont appariés à une biopsie ; 35 correspondent à un rejet selon la définition retenue. Au seuil de 0,2 % d'ADN libre circulant provenant du donneur, l'étude rapporte une sensibilité de 44 %, une spécificité de 80 %, une valeur prédictive positive de 8,9 % et négative de 97,1 %. Les biopsies sont interprétées localement. Le registre associe surveillance et examens motivés par une suspicion clinique. Une cohorte distincte, sélectionnée pour son risque de rejet humoral, complète l'étude[3].

17.3.3.2 Lecture critique : le bon dénominateur change la conclusion

valeur prédictive et sensibilité

La valeur prédictive négative répond à une question conditionnelle : parmi les résultats négatifs, quelle proportion ne correspond pas au rejet défini par la référence ? La sensibilité en pose une autre : parmi les rejets, quelle proportion le test repère-t-il ? Leur coexistence oblige à lire les deux. Quand le rejet est rare, un grand nombre de résultats négatifs peut être correctement rassurant, alors qu'une part importante des rejets échappe au seuil. Un pourcentage élevé ne suffit donc pas à qualifier le test de sûr pour toute décision. Il faut ensuite distinguer trois objets : le patient, la visite et l'échantillon. Reprélever une personne apporte une observation nouvelle, mais pas une nouvelle personne indépendante. Des prélèvements rapprochés peuvent partager le même état du greffon, le même traitement et le même épisode de rejet. Pour apprécier la précision des performances, il faut demander comment cette dépendance a été prise en compte. La multiplication des tubes ne remplace pas mécaniquement la diversité des trajectoires. Le protocole modifie en cours d'étude les circonstances du prélèvement pour privilégier la suspicion clinique. Séparer les analyses de surveillance et de suspicion est donc essentiel. Une performance obtenue dans un parcours ne se transporte pas en changeant simplement l'adresse du laboratoire : la probabilité préalable, les raisons de tester et les manifestations recherchées doivent aussi être comparables. Enfin, toutes les observations ne disposent pas de la même vérification. Une série décrivant les niveaux chez des personnes stables n'est pas identique à la série confrontant chaque dosage à une biopsie. Présenter leurs dénominateurs séparément évite de donner à l'ensemble la force diagnostique du sous-ensemble vérifié. Cela conduit aussi à examiner les raisons pour lesquelles certains examens sont appariés et d'autres non.

patient, visite, échantillon

surveillance et suspicion

17.3.3.3 Lecture immunologique : identifier une origine ne désigne pas une cause

une origine, pas une cause

L'origine du fragment d'ADN est une information remarquable : elle relie le signal à des cellules du donneur. Mais cette attribution ne nomme pas, à elle seule, le mécanisme de leur lésion. Entre « provenant du greffon » et « produit par un rejet immunitaire », une étape explicative demeure. Une hausse ne permet pas de choisir automatiquement la voie immunitaire à inhiber. Le résultat est en outre une fraction. Son interprétation doit tenir compte du numérateur et du dénominateur : une proportion peut diminuer lorsque la quantité totale augmente, sans que la quantité provenant du donneur baisse. Le raisonnement doit donc porter sur la grandeur effectivement mesurée et sur les conditions qui peuvent la déplacer.

17.3.3.4 Lecture cardiologique : surveiller est une stratégie, pas une succession de résultats isolés

le prix d'une erreur

Le prix d'une erreur dépend de la décision qui suit. Renoncer à une biopsie, avancer un contrôle ou augmenter l'immunosuppression ne comportent pas les mêmes bénéfices attendus ni les mêmes dommages. Une étude de concordance ne démontre pas que l'une de ces conduites améliore le devenir du greffon ou de la personne. Une stratégie serait réellement mise à l'épreuve en fixant le calendrier, la réponse à une hausse, la conduite devant une discordance et les conditions d'un examen tissulaire. Son évaluation devrait compter les rejets retardés autant que les gestes évités, avec les complications liées aux interventions supplémentaires. L'économie d'un prélèvement invasif ne vaut que si le parcours demeure suffisamment sûr.

une stratégie de surveillance éprouvée

17.3.3.5 Lecture clinique intégrative

un résultat négatif transmis

Le sens d'un résultat négatif doit pouvoir être transmis au-delà du laboratoire. Dire que le rejet est moins probable dans un cadre défini n'équivaut pas à déclarer que tout problème nouveau est exclu. Dans un parcours partagé, il faudrait clarifier ce que le résultat autorise à différer et quelles observations justifient une réévaluation. Le registre ne valide pas à lui seul cette organisation. L'enjeu porte ainsi sur la continuité du raisonnement entre deux consultations, et pas seulement sur la qualité d'un test lors d'une visite.

17.3.4 Griffith et la connaissance d'un cas inaugural

17.3.4.1 Le résultat à situer

Griffith, un cœur porcin

Le rapport de 2022 décrit la transplantation d'un cœur porcin portant dix modifications génétiques chez un homme sans option conventionnelle retenue. Le dispositif associe notamment immunosuppression fondée sur le blocage de CD40 et surveillance intensive. Après une période de fonctionnement permettant le retrait de l'oxygénation extracorporelle (ECMO), une défaillance survient au jour 49, avec épaississement des parois malgré une fraction d'éjection conservée. L'assistance est finalement arrêtée au jour 60. L'imputation reste ouverte dans ce rapport : la biopsie du jour 50 n'est pas classée comme

rejet ; celle du jour 56 reçoit un classement en rejet pathologique médié par les anticorps de grade 1 (pAMR1), avec une réserve sur la spécificité de certains marquages. Des signaux viraux et des variations d'anticorps compliquent aussi l'analyse. Ce cas documente une possibilité physiologique limitée dans le temps, sans comparaison contrôlée de traitements[4].

17.3.4.2 Lecture critique

UN CAS APPREND UNE POSSIBILITÉ

Un cas peut apprendre beaucoup sans estimer l'efficacité d'une stratégie. Ici, constater qu'un greffon soutient effectivement la circulation répond à une question de possibilité concrète. Cela ne fournit ni la fréquence attendue de cette réussite, ni le gain de survie par rapport à une autre conduite. Une impossibilité absolue peut être mise en difficulté par une seule observation ; une promesse générale de bénéfice demande bien davantage. L'objection classique est que tout serait confondu : modifications du donneur, traitements, conservation et soins. C'est exact pour attribuer l'effet à une composante isolée. Cela ne rend pas le parcours inobservable. Il faut alors choisir la bonne unité de conclusion : un ensemble de moyens a rendu possible une séquence clinique, dont certains mécanismes demeurent indéterminés. Le dispositif ne constitue pas une expérience séparant l'effet de chacun de ses éléments. La richesse de la chronologie ne remplace pas cette séparation. Quand un traitement change parce que l'état se dégrade, comparer simplement l'avant et l'après mêle l'effet du traitement à celui de la situation qui a motivé sa prescription. La documentation détaillée permet de reconstruire les hypothèses et de repérer les informations manquantes ; elle ne transforme pas spontanément les décisions successives en essais comparatifs.

LA BONNE UNITÉ DE CONCLUSION

17.3.4.3 Lecture immunologique

UNE DÉFINITION HORS DE SON TERRAIN

Le point le plus instructif est la difficulté de transporter une définition du rejet vers une situation biologique inhabituelle. Ne pas retrouver toutes les caractéristiques attendues n'équivaut pas à démontrer qu'aucun mécanisme immunitaire ne participe à la lésion. Inversement, une anomalie qui paraît compatible avec ce mécanisme ne suffit pas à lui attribuer tout le dommage. La classification et l'enquête causale se rencontrent sans se confondre. On pourrait réclamer une réponse binaire pour rendre le cas intelligible : rejet ou absence de rejet. Mais cette simplification effacerait justement ce que l'observation met à l'épreuve. Le classement pAMR1 rapporté tardivement interdit de résumer toute l'évolution par « aucun rejet ». La réserve sur la spécificité du marquage interdit de convertir ce classement en mécanisme définitivement établi. Il faut conserver ensemble le résultat, le moment du prélèvement et son interprétation discutée. La même exigence s'applique aux signaux viraux. Détecter un matériel génétique, localiser sa réplication et établir sa contribution à une lésion sont des questions distinctes. Leur enchaînement doit être démontré. Un résultat négatif antérieur ne certifie pas davantage qu'un agent était partout absent : sa portée dépend du prélèvement et de la méthode. Cette discipline permet de chercher une cause infectieuse sans la proclamer sur la seule présence d'un signal.

NI REJET NI ABSENCE DE REJET

17.3.4.4 Lecture cardiologique

ce que l'on appelle fonction

Ce cas oblige à préciser ce que l'on appelle « fonction ». La fraction d'éjection renseigne sur une proportion ; elle ne résume pas toutes les conditions dans lesquelles le cœur assure la circulation. La discordance avec la défaillance doit donc être étudiée comme une question physiologique, et non résolue en choisissant le chiffre le plus rassurant. La clinique donne ici sa portée à l'interprétation des mesures. L'arrêt de l'assistance ne doit pas non plus devenir un simple chronomètre de durabilité du greffon. Il appartient à une décision située dans l'histoire entière du patient. Distinguer fonctionnement de l'organe, possibilité de récupération et choix de poursuivre l'assistance respecte à la fois la

une trajectoire réexaminable

précision scientifique et la personne concernée. Enfin, la valeur de ce rapport repose sur ce qu'il rend réexaminable. Une publication ultérieure sur la même trajectoire peut enrichir l'imputation ; elle ne fournit pas un second patient indépendant. Lire le texte de 2022 consiste à comprendre une étape de cette enquête, sans immobiliser ses incertitudes ni lui prêter rétrospectivement des réponses qu'il ne contenait pas.

17.3.4.5 Relire le même cas à la lumière des investigations ultérieures

Mohiuddin, trois contributions possibles

L'analyse publiée par Mohiuddin et ses collègues en 2023 reprend cette même transplantation. Elle examine trois contributions possibles, non exclusives, à la lésion endothéliale : un rejet médié par les anticorps, des effets d'immunoglobulines administrées et la réactivation d'un virus porcin dans le greffon. Des immunoglobulines se lient aux cellules du donneur dans les expériences rapportées, sans cytotoxicité dépendante du complément démontrée dans cette expérience in vitro. La liaison ne suffit donc pas à reconstituer le dommage clinique. De même, la détection d'ADN viral dans des prélèvements du receveur ne démontre pas une infection productive de ses cellules : la transcription virale est retrouvée dans le greffon, sans être détectée dans les tissus humains examinés[5]. Cette enquête enrichit l'explication sans identifier une cause unique. Les profils transcriptomiques apportent des indices ; des milliers de cellules analysées chez une personne ne deviennent pas des milliers de patients confirmant le mécanisme. La révision du jugement repose ici sur de nouvelles observations de la même trajectoire. Elle ne constitue ni une réplication indépendante ni une comparaison démontrant l'efficacité d'une conduite thérapeutique.

17.3.4.6 Lecture clinique intégrative

une intervention inaugurale

Une intervention inaugurale met en jeu des objectifs qui ne se résument pas à la durée de fonctionnement d'un organe. La compréhension de l'incertitude, les attentes de la personne et la possibilité de réviser les objectifs des soins appartiennent à l'évaluation de cette trajectoire. Ce rapport n'autorise pas à reconstituer ses préférences intimes ni à leur substituer l'enthousiasme scientifique. Il faut maintenir ensemble la valeur de connaissance du cas et la singularité de son destinataire, sans faire de celui-ci le simple support d'une preuve de faisabilité.

17.3.5 SCHEDULE et les effets différents d'une stratégie

17.3.5.1 Le résultat à situer

SCHEDULE, le rein et les rejets

Dans SCHEDULE, 115 adultes nouvellement transplantés du cœur sont randomisés entre une stratégie comportant l'évérolimus avec retrait différé de la ciclosporine et une stratégie maintenant cette dernière. À douze mois, le débit de filtration glomérulaire mesuré, critère principal, atteint en moyenne 79,8 contre 61,5 mL/min/1,73 m². Entre les semaines 7 à 11 et le douzième mois, les rejets confirmés par biopsie sont plus fréquents dans le groupe avec retrait de la ciclosporine que dans celui qui la maintient. L'essai compare donc des compromis thérapeutiques dont les conséquences ne se résument pas à une amélioration rénale[6].

17.3.5.2 Lecture critique : quel effet la randomisation permet-elle d'attribuer ?

17.3.5.2.1 Une stratégie assignée avec ses adaptations

L'objet randomisé est une stratégie : plusieurs composantes du traitement et leurs adaptations diffèrent. Le retrait est différé et conditionnel ; des reprises de ciclosporine surviennent. Ces événements ne sont pas seulement des imperfections autour d'une intervention idéale. Ils appartiennent à la manière dont cette intervention peut être appliquée. Une analyse limitée aux patients restés sans ciclosporine sélectionnerait des trajectoires survenues après l'affectation et risquerait de perdre la comparabilité initiale. Pour juger une politique de soins, sa capacité à organiser un recours compte autant que son schéma annoncé.

17.3.5.2.2 Une variable postérieure, un aveugle partiel

ajuster sur une variable postérieure

Une particularité analytique mérite toutefois attention : l'ajustement du critère rénal utilise une mesure effectuée sept à onze semaines après la transplantation, donc après la randomisation. Cette mesure est déjà susceptible d'être influencée par le traitement. Elle ne joue donc pas le même rôle qu'une caractéristique recueillie avant toute intervention. Ajuster sur une variable postérieure peut modifier la question estimée et, selon les relations causales, introduire un biais. Ce constat ne suffit pas à annuler le résultat ; il invite à distinguer le contraste observé à douze mois de l'effet ajusté et à demander ce que chaque analyse estime précisément. L'essai est ouvert, tandis que la lecture centrale de l'imagerie intravasculaire est réalisée en aveugle. L'étiquette « ouvert » ne dispense donc pas d'examiner séparément chaque mesure. Il faut demander qui connaît l'affectation, quelle décision cette connaissance peut modifier et si cette décision affecte le critère étudié. La protection méthodologique est une propriété des opérations concrètes, pas un adjectif unique attaché à l'article.

ouvert, mais lecture en aveugle

17.3.5.3 Lecture immunologique : une épargne pharmacologique n'est pas une tolérance

épargne n'est pas tolérance

Une même intervention peut déplacer plusieurs équilibres sans produire un état immunitaire uniformément meilleur. Diminuer une exposition pharmacologique ne signifie ni diminuer toutes les défenses, ni restaurer une reconnaissance sélective du greffon. La tolérance constituerait une proposition beaucoup plus exigeante : elle concerne la relation durable entre le

système immunitaire et l'organe transplanté, pas seulement la possibilité de retirer une composante d'un traitement combiné. De même, un gain fonctionnel rénal ne démontre pas, à lui seul, une action réparatrice intrinsèque de l'autre médicament. Plusieurs explications peuvent rester compatibles avec ce gain : réduction d'une exposition délétère, différence entre associations ou adaptations rendues nécessaires par le suivi. Attribuer tout le bénéfice à une seule voie moléculaire demanderait une comparaison capable de départager ces mécanismes. La randomisation renforce ici l'inférence sur la stratégie assignée ; elle n'isole pas automatiquement chacun de ses médiateurs.

17.3.5.4 Lecture cardiologique : plusieurs organes, plusieurs horizons

une personne, pas un rein

Le destinataire du traitement est une personne porteuse d'un greffon, pas un rein séparé d'un cœur. Une amélioration rénale et une augmentation des rejets histologiques doivent donc rester visibles simultanément. Ni leur fusion dans un jugement global de succès, ni l'assimilation de toute anomalie histologique à une défaillance clinique immédiate ne rendraient justice à la question. Il faut examiner la gravité des événements, leur répétition, leurs traitements et leurs conséquences ultérieures. L'imagerie de la paroi coronaire apporte une autre information, mais une variation morphologique ne devient pas, par sa seule association au pronostic, un substitut démontré de survie. Une stratégie pourrait améliorer cette mesure tout en modifiant défavorablement une autre voie de risque. Inversement, l'absence de différence clinique détectable sur une durée limitée ne prouverait pas l'équivalence des trajectoires à long terme. SCHEDULE permet d'interroger une épargne de traitement ; il ne fournit pas un verdict universel sur le régime immunosuppresseur à préférer.

17.3.5.5 Lecture clinique intégrative

quels compromis pour qui

La comparaison entre conséquences rénales et rejets conduit à une question que les moyennes ne résolvent pas seules : quels compromis sont acceptables pour une personne donnée ? Cette appréciation exige de connaître la gravité, la réversibilité et le retentissement des événements, mais aussi les contraintes du suivi et les priorités exprimées. L'essai éclaire certaines composantes de cette discussion. Il n'attribue pas à chaque personne une pondération universelle des bénéfices et des dommages. Intégrer les organes implique aussi d'expliciter le jugement qui relie leurs résultats.

17.4 Exercices corrigés

17.4.1 Exercice sur les visites et les patients

17.4.1.1 Énoncé

mille visites, quatre cents patients

Données entièrement fictives, sans correspondance avec D-OAR. Un registre comprend 1 000 visites de 400 transplantés, avec dosage et biopsie appariés à chaque visite. Cinquante visites répondent au critère histologique de rejet. Le test est positif pour 20 de ces visites et pour 190 visites sans rejet. Il est négatif aux 790 autres visites. Toutes les biopsies ont été réalisées, indépendamment du test. Les résultats individuels par patient ne sont pas fournis. Un investigateur affirme : « La valeur prédictive négative dépasse 96 %, nous pouvons donc supprimer les biopsies après un résultat négatif ; 790 patients seraient épargnés. » Vérifiez les nombres et discutez cette conclusion.

17.4.1.2 Correction argumentée

les quatre cases du tableau

Le tableau comporte 20 vrais positifs, 30 faux négatifs, 190 faux positifs et 760 vrais négatifs. La sensibilité vaut 20/50, soit 40 %, et la spécificité 760/950, soit 80 %. La valeur prédictive positive est 20/210, soit environ 9,5 % ; la valeur prédictive négative, 760/790, atteint environ 96,2 %. Le résultat annoncé est donc arithmétiquement exact, mais sa lecture est incomplète. Trente des cinquante visites avec rejet ont un test négatif : une valeur prédictive négative élevée coexiste avec 60 % de rejets non repérés par ce seuil. Cette coexistence tient notamment à la faible proportion de visites avec rejet dans l'ensemble étudié.

visites et personnes

Les 790 résultats négatifs correspondent à des visites, non à 790 personnes : le registre n'en comporte que 400. Sans répartition individuelle, on ignore combien de patients ont au moins un résultat négatif, combien concentrent les discordances et combien d'épisodes distincts elles représentent. On ne peut pas non plus calculer correctement une incertitude tenant compte des répétitions à partir de ces seuls totaux.

aucune biopsie évitée

Enfin, aucune biopsie n'a été effectivement évitée. Supprimer les gestes après test négatif aurait laissé trente visites avec rejet sans cette vérification immédiate. Cela ne permet pas de prédire combien de complications cliniques seraient survenues, mais interdit de proclamer la stratégie sûre sur la seule valeur prédictive. Il faut comparer des parcours définis et leurs conséquences.

Synthèse

Connaître le rejet suppose de distinguer l'origine d'un signal, l'ensemble dans lequel fonctionne le greffon et le processus qui l'altère. La nomenclature histologique fournit un langage commun ; sa reproductibilité, ses versions et ses regroupements restent à éprouver. L'ADN libre provenant du donneur identifie une provenance, non une cause, et ses valeurs prédictives dépendent du dénominateur, du moment et du parcours. Le cas inaugural apprend une possibilité sans estimer une efficacité ; l'essai randomisé attribue un effet à une stratégie, non à chacun de ses médiateurs. Nommer séparément le degré de connaissance et la raison d'agir rend la décision révisable.

Questions ouvertes

Quelle observation indépendante permettrait de départager une biopsie négative et un marqueur sanguin élevé ? Comment évaluer une stratégie de surveillance qui épargne des gestes sans retarder des rejets cliniquement importants ? Quels critères permettraient de reconnaître un rejet dans une situation biologique inhabituelle, sans forcer la définition ni l'abandonner ? Ces questions engagent autant l'organisation des soins que la biologie du greffon.

Références du chapitre 17

1. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1710-1720. PMID 16297770 ; DOI 10.1016/j.healun.2005.03.019

2. Agbor-Enoh S, Shah P, Tunc I, et al. Cell-Free DNA to Detect Heart Allograft Acute Rejection. Circulation. 2021;143(12):1184-1197. PMID 33435695 ; DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049098

3. Khush KK, Patel J, Pinney S, et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: A prospective multicenter study. Am J Transplant. 2019;19(10):2889-2899. PMID 30835940 ; DOI 10.1111/ajt.15339

4. Griffith BP, Goerlich CE, Singh AK, et al. Genetically Modified Porcine-to-Human Cardiac Xenotransplantation. N Engl J Med. 2022;387(1):35-44. PMID 35731912 ; DOI 10.1056/NEJMoa2201422

5. Mohiuddin MM, Singh AK, Scobie L, et al. Graft dysfunction in compassionate use of genetically engineered pig-to-human cardiac xenotransplantation: a case report. Lancet. 2023;402(10399):397-410. PMID 37393920 ; DOI 10.1016/S0140-6736(23)00775-4

6. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, et al. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. Am J Transplant. 2014;14(8):1828-1838. PMID 25041227 ; DOI 10.1111/ajt.12809

PARTIE V

Former et transmettre le jugement médical

Un résultat ne reste jamais dans l'étude qui l'a produit. Il devient un nombre que l'on cite, une raison d'agir auprès d'une personne, un accord entre experts, une phrase enseignée. À chaque passage, la question change sans que les données changent : que permet-il d'affirmer, pour qui et sous quelles conditions ? Un intervalle de confiance ne fixe pas l'importance d'une différence. Une moyenne de groupe ne désigne pas les personnes qui éviteront un événement. Un vote ne mesure pas la vérité, et une simplification peut retirer à son destinataire les moyens de juger. Ces écarts ne condamnent ni le calcul, ni la transposition, ni le consensus, ni l'enseignement. Ils obligent à rendre visibles les raisons de chaque passage, à les exposer à l'objection d'autrui et à dire ce qui les ferait réviser. Connaître engage alors une responsabilité : pouvoir répondre de ce que l'on fait dire aux données.

V Former et transmettre le jugement médical

18 Ce que les nombres autorisent à conclure 315

18.1 La question précède le calcul 316

18.1.1 Le nombre dépend de ce que l'on a décidé de compter 316

18.1.2 Choisir avant de voir ne dispense pas de découvrir après 316

18.2 Ce que l'incertitude chiffrée laisse au jugement 317

18.2.1 L'intervalle précise une incertitude, pas toutes les incertitudes 317

18.2.2 Une erreur statistique n'a pas encore un prix clinique 317

18.3 Les textes à l'épreuve 318

18.3.1 Everett et la portée d'une tendance entre doses 318

18.3.2 Rothman et les contraintes du résultat négatif 320

18.3.3 Yoshikawa et les comparaisons derrière la randomisation 322

18.4 Exercices corrigés 324

18.4.1 Exercice sur la hiérarchie des critères 324

Synthèse 324

Questions ouvertes 325

19 De la population étudiée à la personne soignée 327

19.1 Du groupe observé à la personne présente 328

19.1.1 La ressemblance pertinente reste à justifier 328

19.1.2 Appartenir à un groupe ne dicte pas une trajectoire 328

19.2 Ce que la personne apporte à la décision 329

19.2.1 Une préférence change le choix, pas rétroactivement le résultat 329

19.2.2 Suivre une personne ne transforme pas chaque évolution en preuve 329

19.3 Les textes à l'épreuve 330

19.3.1 Pujades-Rodriguez et l'histoire des expositions 330

19.3.2 Loiseau et la population de référence 332

19.3.3 Khera et la portée du classement génétique 334

19.3.4 Fairweather et les différences entre groupes 335

19.4 Exercices corrigés 337

19.4.1 Exercice sur la transposition du bénéfice absolu 337

Synthèse 338

Questions ouvertes 338

20 L'objectivité comme travail collectif 341

20.1 Objecter et vérifier à plusieurs 342

20.1.1 Une objection doit pouvoir modifier le travail 342

20.1.2 La confiance justifiée distribue les vérifications 342

20.2 S'accorder pour agir, réviser pour rester fiable 343

20.2.1 L'accord permet d'agir sans devenir une preuve supplémentaire 343
20.2.2 La révision doit avoir des conséquences visibles 344
20.2.3 Mill : discuter sans égaliser les preuves 344
20.3 Les textes à l'épreuve 345
20.3.1 Nielsen et les conditions d'une synthèse 345
20.3.2 Birnie et la construction d'un consensus 347
20.3.3 ADVOCATE : relire un essai après sa rétractation 349
20.4 Exercices corrigés 351
20.4.1 Exercice : corriger une synthèse sans effacer son histoire 351
Synthèse 352
Questions ouvertes 352
21 La responsabilité de connaître et de transmettre 355
21.1 Dire ce que l'on sait et ce que l'on ignore 356
21.1.1 Répondre du passage que l'on fait franchir à qui apprend 356
21.1.2 Une ignorance qualifiée oriente le travail 356
21.2 Simplifier, répartir, réviser sans perdre les raisons 357
21.2.1 Simplifier sans retirer les moyens de juger 357
21.2.2 Répartir les responsabilités sans les dissoudre 358
21.3 Les textes à l'épreuve 359
21.3.1 Mann et la révision d'une hypothèse 359
21.3.2 Frangogiannis et les conditions d'une transposition 360
21.4 Exercices corrigés 362
21.4.1 Exercice : transmettre une hypothèse sans promettre un traitement 362
Synthèse 364
Questions ouvertes 364

18

Ce que les nombres autorisent à conclure

Sommaire du chapitre

18.1 La question précède le calcul 316
18.2 Ce que l'incertitude chiffrée laisse au jugement 317
18.3 Les textes à l'épreuve 318
18.4 Exercices corrigés 324
Synthèse 324
Questions ouvertes 325

Un nombre publié porte la trace de décisions prises avant lui : ce que l'on a choisi de compter, la comparaison retenue, le moment où l'analyse a été fixée. Il porte aussi les hypothèses sous lesquelles son incertitude a été calculée. Lu sans ces décisions, il paraît plus ferme qu'il ne l'est ; lu avec elles, il garde sa force et trouve sa place. Une valeur de p, un intervalle de confiance ou une tendance entre doses répondent chacun à une question précise. Aucun ne dit à lui seul l'importance d'un effet pour les patients, ni ce qu'il faut décider. Le jugement commence là où le calcul cesse de répondre, sans pouvoir se passer de lui.

18.1 La question précède le calcul

18.1.1 Le nombre dépend de ce que l'on a décidé de compter

réduire les hospitalisations, trois objets

Un résultat numérique semble parfois plus déterminé que la question qui l'a produit. Dire qu'un traitement réduit les hospitalisations peut pourtant désigner plusieurs effets : moins de personnes hospitalisées au moins une fois, moins de séjours au total ou davantage de temps passé vivant hors de l'hôpital. Ces objets ne sont pas interchangeables. Avant de comparer les nombres, il faut déterminer lesquels répondent à la préoccupation clinique annoncée. Dans un exemple entièrement fictif, deux groupes de cent personnes, toutes suivies pendant la même période, comptent chacun dix personnes hospitalisées. Le premier cumule douze séjours, le second trente. La proportion des personnes hospitalisées est identique, à 10 % ; le nombre de séjours diffère. Aucun calcul ne doit effacer cette différence de question. Si les durées d'observation ou les décès diffèrent, de nouvelles précisions deviennent nécessaires. L'objection est que toute définition laisse de côté une partie de l'expérience vécue. C'est vrai ; la réponse n'est pas de construire un nombre qui prétendrait tout contenir. Il faut choisir un objet principal défendable et conserver les résultats complémentaires qui rendent ses limites visibles. Un critère composite mérite ainsi d'être décomposé : son mouvement peut être dominé par un événement fréquent dont l'importance n'égale pas celle des autres composantes.

décomposer un critère composite

18.1.2 Choisir avant de voir ne dispense pas de découvrir après

analyse annoncée, analyse choisie

Une analyse annoncée avant l'accès aux résultats s'expose à une réponse décevante. Une analyse choisie après leur examen peut au contraire retenir la question à laquelle les données répondent le plus favorablement. Même correctement effectué, le calcul ne reçoit pas la même portée dans ces deux situations. Le problème est la sélection de la conclusion parmi plusieurs conclusions possibles. On objectera que l'exploration a produit de grandes découvertes. Elle reste indispensable. L'exigence consiste à ne pas lui emprunter rétrospectivement les garanties d'une épreuve prévue. Une observation inattendue peut justifier une nouvelle hypothèse, une réanalyse transparente ou une étude conçue pour la départager. Elle ne devient pas plus convaincante parce que son caractère inattendu est dissimulé. Dans une étude comportant plusieurs doses et plusieurs critères, il faut donc lire le dispositif des comparaisons. Un test de tendance ne répond pas exactement à la question de l'effet de chaque dose contre le comparateur. Retenir seulement la comparaison la plus favorable change encore la question. L'analyse doit rendre visible ce parcours de choix, y compris lorsque tous les calculs ont été réalisés sans erreur.

tendance et comparaison dose par dose

18.2 Ce que l'incertitude chiffrée laisse au jugement

18.2.1 L'intervalle précise une incertitude, pas toutes les incertitudes

CE QUE MESURE UN INTERVALLE

Une estimation ponctuelle propose une valeur ; son intervalle indique la précision que permet la procédure employée, sous ses hypothèses. L'intervalle ne constitue ni une clôture de toutes les possibilités biologiques, ni un inventaire des biais. Un grand nombre de mesures peut resserrer l'incertitude d'échantillonnage sans corriger une sélection systématique ou une mauvaise définition du résultat. La fréquence de 95 % décrit la couverture à long terme de la procédure, sous les hypothèses retenues ; elle ne donne pas directement une probabilité de 95 % à l'énoncé que le paramètre appartient à cet intervalle réalisé. Cette distinction n'est pas un raffinement gratuit : elle évite de convertir une garantie conditionnelle de méthode en certitude attachée au résultat particulier.

18.2.2 Une erreur statistique n'a pas encore un prix clinique

18.2.2.1 Ampleur, précision et importance clinique

SEUIL STATISTIQUE, IMPORTANCE CLINIQUE

Le franchissement d'un seuil statistique peut organiser une règle de conclusion. Il ne fixe pas l'importance d'une différence pour les patients. Un effet minime peut être estimé précisément ; un effet potentiellement important peut demeurer mal estimé. L'ampleur, l'incertitude et la pertinence doivent donc rester lisibles ensemble. Trois résultats entièrement fictifs rendent cette distinction visible. Ils portent sur la différence de risque d'un même événement indésirable à un an, calculée comme stratégie étudiée moins comparateur. Pour cet exercice seulement, une diminution d'au moins deux points de pourcentage est fixée avant lecture comme bénéfice jugé important. Ce seuil est une convention pédagogique, pas une recommandation clinique.

TROIS RÉSULTATS FICTIFS, UN SEUIL FIXÉ

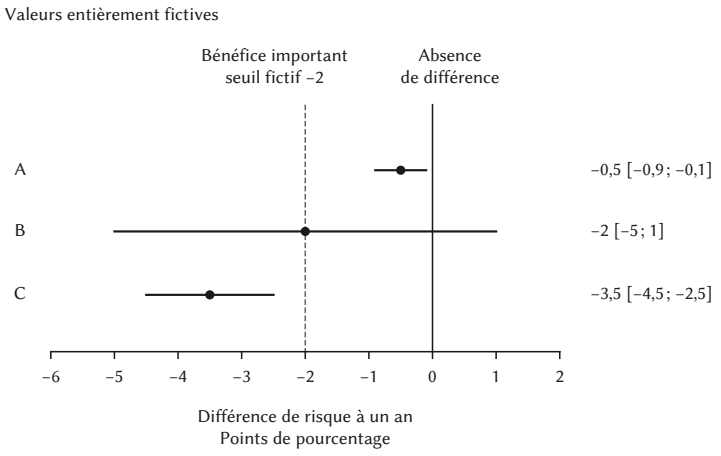


Figure 18.1. Estimation et importance clinique Les points représentent les estimations et les segments leurs intervalles de confiance à 95 %. Le trait plein marque l'absence de différence ; les tirets marquent le seuil fictif de bénéfice important. Construction originale à partir de valeurs inventées, sans données de patients.

Dans A, l'intervalle exclut zéro mais reste loin du bénéfice jugé important. Dans B, il comprend un bénéfice important, zéro et un dommage : le résultat demeure peu précis. Dans C, tout l'intervalle se situe du côté du bénéfice important selon le seuil choisi. Cette lecture de l'amplitude et de la précision ne juge ni les biais ni les autres conséquences de l'intervention. Elle éclaire un critère ; elle ne suffit pas à décider[1].

18.2.2.2 Décider avant une estimation précise

AGIR AVANT LA PRÉCISION

Une objection pratique demeure : il faut parfois agir avant de disposer d'une estimation précise. L'urgence n'abolit pas l'incertitude ; elle modifie le coût du délai. Pour justifier une décision, il faut considérer les conséquences d'intervenir à tort et celles de ne pas intervenir à temps, ainsi que les autres options disponibles. Ces conséquences ne sont pas contenues dans une valeur de p. La conclusion scientifique et la décision peuvent alors différer sans se contredire. Une équipe peut reconnaître qu'un bénéfice reste incertain tout en jugeant une action proportionnée à une situation donnée. Elle doit expliquer ce passage et prévoir sa révision. Les nombres disciplinent le jugement lorsqu'ils en rendent les raisons plus précises ; ils ne le remplacent pas en attribuant seuls un poids à ce qui compte.

18.3 Les textes à l'épreuve

18.3.1 Everett et la portée d'une tendance entre doses

18.3.1.1 Le résultat à situer

EVERETT, UNE ANALYSE EXPLORATOIRE DE CANTOS

Cette analyse exploratoire préspécifiée de CANTOS étudie l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les 10 061 participants déjà randomisés. Après validation centrale, 592 événements sont retenus chez 385 personnes ; l'analyse principale porte sur le délai jusqu'au premier. Pour 300 mg de canakinumab contre placebo, le hazard ratio (HR) est de 0,76, intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) de 0,57 à 1,01, tandis que le test de tendance entre doses donne p = 0,025. Aucune dose, considérée séparément, ne réduit significativement ce critère. Les auteurs signalent une violation de l'hypothèse des risques proportionnels et qualifient leurs conclusions de génératrices d'hypothèses. Les analyses selon la protéine C réactive (CRP) obtenue sous traitement ne conservent pas la seule comparaison randomisée. Il s'agit d'un nouvel éclairage sur un même essai, et non d'une réplication indépendante de CANTOS[2].

18.3.1.2 Lecture critique

18.3.1.2.1 Une tendance préspécifiée n'est pas une confirmation

DEUX QUESTIONS STATISTIQUES

Le résultat met en présence deux questions statistiques. La comparaison d'une dose au placebo évalue un contraste particulier. Le test de tendance examine une organisation des résultats entre niveaux de traitement. Leurs conclusions peuvent différer sans incohérence arithmétique. Mais la seconde ne peut pas être reformulée comme si la première avait établi l'efficacité de chaque dose. Une tendance justifie une interrogation ; elle ne choisit pas automatiquement le schéma à prescrire. Le statut préspécifié mérite également d'être conservé dans les deux sens. Il serait injuste de présenter cette analyse comme une recherche entièrement improvisée après les résultats. Il serait tout aussi excessif de convertir son anticipation en démonstration confirmatoire. L'intention de poser une question ne garantit ni une précision suffisante ni un dispositif de contrôle des comparaisons équivalent à celui du critère principal de l'essai. Il faut lire ce qui avait été prévu, puis ce que les événements observés permettent effectivement d'estimer.

18.3.1.2.2 Ce que résume le délai jusqu'au premier événement

UN HAZARD RATIO MIS EN DIFFICULTÉ

Le HR demande ici une attention supplémentaire : il résume une comparaison dont la constance au cours du temps est mise en difficulté. Chercher une différence entre phases peut être informatif, mais choisir leur séparation à partir des événements observés n'équivaut pas à tester une fenêtre d'efficacité annoncée indépendamment. Une explication temporelle devient convaincante lorsqu'elle peut rencontrer de nouvelles données, pas seulement lorsqu'elle découpe élégamment les anciennes. Enfin, 592 événements ne représentent pas 592 personnes hospitalisées. Analyser le premier événement répond à une question identifiable ; cela ne mesure pas toute la charge des récidives. Le choix ne constitue pas une erreur. L'erreur serait d'utiliser sa conclusion comme si chaque hospitalisation ultérieure avait contribué de la même façon au résultat principal.

18.3.1.3 Lecture immunologique

DES RÉPONDEURS NON TIRÉS AU SORT

Une comparaison thérapeutique et une comparaison des réponses biologiques ne bénéficient pas des mêmes garanties. Après traitement, les personnes dont la CRP a beaucoup diminué peuvent différer des autres pour plusieurs raisons. Leur appartenance au groupe des répondeurs n'a pas été tirée au sort. Même lorsque l'analyse ajuste des caractéristiques connues, elle ne démontre pas que faire franchir le seuil biologique suffirait à produire l'amélioration clinique attendue. L'objection est que refuser cette interprétation ferait perdre une information mécanistique précieuse. Il faut conserver l'information en changeant la force de l'énoncé. La réponse biologique peut aider à construire une hypothèse sur la variabilité du bénéfice ; elle ne valide pas encore une règle consistant à poursuivre ou interrompre le médicament selon ce seul résultat. Cette règle constituerait une stratégie nouvelle à éprouver. La distinction importe aussi pour la cible. Un signal compatible avec une contribution d'interleukine 1β (IL-1β) ne précise pas à lui seul quelle part de l'évolution passe par le myocarde, les événements ischémiques ou d'autres processus. Le résultat clinique conserve sa valeur sans devenir la démonstration complète d'un mécanisme intracardiaque.

IL-1β ET LA PART DU MYOCARDE

18.3.1.4 Lecture cardiologique

L'HOSPITALISATION, DÉCISION DE SOIN

L'hospitalisation associe une évolution biologique et une décision de soin. Sa définition et sa validation permettent de comparer des événements suffisamment semblables ; elles ne décrivent pas toutes les formes d'insuffisance cardiaque. L'absence de données permettant de distinguer les fractions d'éjection limite ici la précision de la population à laquelle rattacher le signal. Pour progresser, il faudrait une étude dont la population, le critère et la stratégie soient construits autour de cette question cardiaque. La grande taille de l'essai d'origine n'abolit pas cette exigence. Elle offre un terrain fécond pour découvrir une piste, sans transformer chaque piste en indication. Ce texte apprend ainsi à conserver un résultat prometteur sans le durcir. L'intervalle, la tendance et les analyses biologiques ne sont pas trois votes indépendants en faveur du traitement : ce sont trois lectures, partiellement liées, des mêmes observations.

18.3.1.5 Lecture clinique intégrative

la vie entre les épisodes

Le choix du premier séjour comme critère laisse enfin ouverte une question pour la personne : que devient sa vie entre les épisodes ? Les récidives, la récupération et la charge pour les proches pourraient modifier l'importance du bénéfice attendu. Ces dimensions seraient à documenter, sans les supposer améliorées par le canakinumab. Elles précisent ce qu'une future comparaison consacrée à l'insuffisance cardiaque devrait apprendre, au-delà d'une tendance statistique entre doses.

18.3.2 Rothman et les contraintes du résultat négatif

18.3.2.1 Le résultat à situer

Rothman, la pression sous canakinumab

Cette analyse secondaire, post hoc, de CANTOS examine la pression artérielle et l'apparition d'une hypertension. Parmi les 10 061 participants randomisés, 9 549 disposent des mesures initiales et à trois mois. Aucune diminution significative de la pression n'est observée sous canakinumab aux visites étudiées. Le HR d'hypertension incidente est de 0,96 (IC à 95 % : 0,85 à 1,08). Ces données concernent une population ayant déjà eu un infarctus et présentant une inflammation résiduelle ; la majorité avait une hypertension connue. Elles proviennent du même essai que l'analyse d'Everett : elles apportent une question différente, sans constituer une confirmation indépendante[3].

18.3.2.2 Lecture critique

18.3.2.2.1 Ce qu'un résultat négatif autorise, objet par objet

ce qu'un résultat négatif contraint

Un résultat négatif peut contraindre une explication sans abolir toute possibilité. L'intervalle concernant l'hypertension incidente reste compatible avec une diminution de 15 % à une augmentation de 8 % du taux instantané de survenue. L'importance clinique de ces amplitudes doit être discutée ; elle n'est pas définie par le seul franchissement du seuil statistique. Affirmer une équivalence demanderait une marge pertinente définie et un dispositif adapté. L'absence de franchissement d'un seuil ne fournit pas cette démonstration. Il faut également distinguer plusieurs objets : le niveau de pression mesuré, sa variation et la survenue d'un diagnostic chez les personnes qui ne le présentaient pas initialement. Leurs dénominateurs et leurs incertitudes diffèrent. Une grande cohorte ne garantit pas une grande précision pour chaque sous-groupe, chaque événement ou chaque contraste. Les mesures répétées lors de visites offrent une observation standardisée ; elles ne constituent pas un enregistrement continu de toute l'exposition tensionnelle.

18.3.2.2.2 Les sous-groupes et leurs garanties limitées

une interaction non établie

Le caractère post hoc n'annule pas les observations. Il limite la force confirmatoire attachée à une sélection de questions après l'essai. De même, l'absence d'interaction statistiquement significative entre catégories de pression initiale et effet thérapeutique ne démontre pas que les effets sont exactement identiques. Elle indique que cette analyse n'a pas établi leur différence. La comparaison directe des effets importe davantage que l'alternance de résultats significatifs et non significatifs dans des sous-groupes. Enfin, l'allocation du

des catégories non randomisées

médicament ne randomise pas toutes les catégories utilisées ensuite. Une pression initiale élevée reste une caractéristique observée ; une faible CRP après traitement reste un état postérieur à l'allocation. Comparer ces groupes ne permet pas de leur transférer automatiquement les garanties de la comparaison randomisée. Il faut suivre la constitution des groupes à chaque nouvelle question.

18.3.2.3 Lecture immunologique

une chaîne causale mise à l'épreuve

L'étude met à l'épreuve une explication possible du bénéfice cardiovasculaire : celui-ci passerait par une diminution de la pression. Si le traitement modifie des marqueurs inflammatoires et certains événements sans réduction tensionnelle détectable, cette chaîne simple devient moins convaincante. Ce résultat est utile précisément parce qu'il oblige à préciser ce que le mécanisme proposé aurait dû laisser observer. L'objection est qu'une mesure imparfaite peut manquer une modification réelle. Elle doit être prise au sérieux sans rendre l'explication irréfutable. Il faudrait annoncer quelle modification non observée resterait plausible, à quel moment, avec quelle amplitude et comment la rechercher. Une analyse de médiation demanderait en outre des hypothèses et des données spécifiques. La dissociation constatée ne prouve pas l'absence de

IL-1β n'est pas toute l'immunité

toute voie causale impliquant la pression. Une autre généralisation serait excessive : conclure que l'immunité ne contribue pas à l'hypertension. Le blocage sélectif d'IL-1β n'est pas une intervention sur l'ensemble du système immunitaire. Une population après infarctus, traitée et sélectionnée selon sa CRP, ne représente pas toutes les phases de la maladie ni toutes ses formes. Une hypothèse mécanistique est précisée par l'intervention qui la teste ; elle n'est pas éprouvée dans toutes ses versions à la fois.

18.3.2.4 Lecture cardiologique

la séparation des objectifs

Le signal le plus pédagogique est la séparation des objectifs. Une intervention peut avoir un intérêt pour certains événements sans devenir un traitement de la pression artérielle. Inversement, l'absence d'effet tensionnel ne suffit pas à juger l'ensemble de son bilan clinique. Chaque conclusion doit conserver son critère, sa population et son horizon. Un risque initial plus élevé peut aussi produire un bénéfice absolu plus grand sans modification démontrée de l'effet relatif. Cette différence ne désigne pas, à elle seule, un seuil de pression permettant de sélectionner les candidats au traitement. Une règle de sélection aurait besoin d'une évaluation propre, intégrant la précision du bénéfice et les

deux analyses, un même essai

effets indésirables. L'analyse de Rothman complète celle d'Everett : un même ensemble de données peut nourrir plusieurs interrogations pertinentes. Leur proximité biologique ne les transforme ni en répétitions indépendantes ni en arguments cumulables sans précaution. La connaissance progresse ici en retirant de la précision apparente à une explication, pour donner davantage de précision à la question suivante.

18.3.2.5 Lecture clinique intégrative

ce que chaque intervention a démontré

Cette séparation des objectifs prend un sens concret lorsqu'une personne attend d'un traitement qu'il améliore plusieurs problèmes associés. Un résultat cardiovasculaire ne suffit pas à lui annoncer une baisse de pression artérielle.

Expliquer ce que chaque intervention vise et ce qu'elle a démontré permet de conserver une prise en charge cohérente : un succès dans un domaine ne doit masquer ni les autres besoins ni les arguments encore fragiles.

18.3.3 Yoshikawa et les comparaisons derrière la randomisation

18.3.3.1 Le résultat à situer

Yoshikawa, l'immunoadsorption à l'essai

Cet essai japonais randomise 44 personnes atteintes de cardiomyopathie dilatée sévère entre une immunoadsorption immédiate et une intervention différée de trois mois. Le critère principal réunit les variations avant-après traitement des deux séquences : la fraction d'éjection mesurée par ventriculographie isotopique ne s'améliore pas significativement (p = 0,0605). Plusieurs mesures secondaires évoluent favorablement, notamment la fraction d'éjection échographique. Un score d'autoanticorps distingue aussi des sous-groupes aux réponses apparentes différentes. Ces observations justifient une enquête sur l'intervention ; elles n'établissent ni une réduction des événements graves ni une règle prédictive individuelle validée[4].

18.3.3.2 Lecture critique : retrouver le contraste derrière le nombre

18.3.3.2.1 Deux architectures dans un même essai

allocation initiale, comparaisons ultérieures

Deux architectures coexistent. Au début, un groupe reçoit l'intervention tandis que l'autre attend : leur comparaison pendant cette période bénéficie de l'allocation randomisée. Ensuite, le groupe différé reçoit à son tour le traitement. Comparer son état avant et après cette étape répond à une autre question, exposée à l'évolution spontanée, aux changements de prise en charge et aux effets de période. Le mot « randomisé » décrit l'allocation initiale ; il ne rend pas équivalentes toutes les opérations statistiques pratiquées ensuite. Le critère principal combine les variations après traitement, que celui-ci ait commencé immédiatement ou plus tard. Réunir ces observations accroît la quantité de données sur une trajectoire traitée ; cela ne crée pas un groupe témoin contemporain pour chacune d'elles. L'analyse appariée possède donc sa propre portée, plus limitée que celle d'un contraste causal conservant l'allocation initiale. Il faut pouvoir dire précisément ce qui est comparé avant d'interpréter le résultat du test.

18.3.3.2.2 Mesures discordantes et critères multiples

changer de mesure après coup

La discordance entre deux méthodes de mesure est une seconde leçon. Un résultat favorable à l'échographie ne remplace pas rétrospectivement le résultat principal isotopique. Cela ne rend pas l'échographie sans intérêt : elle peut produire une hypothèse importante sur la sensibilité de la mesure ou sur la trajectoire fonctionnelle. Mais changer de mesure parce qu'elle paraît répondre exige une confirmation indépendante. Sinon, l'outil de vérification devient progressivement celui qui accorde la conclusion recherchée. La même retenue s'applique à la multiplicité des résultats secondaires. Leur convergence éventuelle est informative ; leur nombre augmente aussi les occasions d'observer une différence. Pour distinguer ces deux possibilités, il faudrait expliciter les analyses prévues, leurs dépendances et les règles de confirmation. Un seuil isolé n'accomplit pas ce travail. Enfin, un résultat principal non significatif

la multiplicité des critères secondaires

n'établit pas l'absence de tout effet ; il interdit surtout d'annoncer la démonstration que ce critère devait fournir.

18.3.3.3 Lecture immunologique : retirer des anticorps ne suffit pas à désigner les responsables

une colonne n'isole pas un anticorps

L'intervention rend possible une perturbation du compartiment humoral. Cette propriété rapproche l'étude d'une expérience mécanistique, mais sans isoler un anticorps unique. Une colonne d'adsorption modifie un ensemble de substances circulantes ; constater leur diminution ne démontre pas que chacune était pathogène, ni que l'éventuelle évolution clinique provient exclusivement de cette diminution. Il importe également de distinguer reconnaissance et activité. Un dosage dirigé contre un antigène rapporte une liaison dans les conditions de l'analyse. Il ne mesure pas automatiquement la capacité du sérum à modifier une fonction cellulaire dans le cœur. Entre titre d'anticorps et mécanisme lésionnel subsistent des questions d'accessibilité, d'effet

un score coupé à la médiane

biologique et de contexte tissulaire. Le score composite peut aider à formuler une hypothèse de sélection. Toutefois, constater une amélioration significative dans un sous-groupe et non dans l'autre ne prouve pas que leurs réponses diffèrent significativement. Pour soutenir une capacité à prévoir une différence d'effet thérapeutique, il faudrait examiner l'interaction entre traitement et score sur une échelle précisée, dans une comparaison conservant le contraste randomisé, puis la confirmer avec une règle fixée à l'avance. Une séparation à la médiane dans un petit échantillon ne fournit pas, à elle seule, un seuil clinique transportable.

18.3.3.4 Lecture cardiologique : une possibilité thérapeutique demeure une question

évaluer le parcours entier

La prise en charge étudiée comporte une procédure extracorporelle, un calendrier hospitalier et des adaptations médicamenteuses. Son évaluation doit porter sur cet ensemble concret. Une modification d'un indice fonctionnel ne résume ni la tolérance du parcours ni son effet sur la vie du patient. Les symptômes comptent, mais leur interprétation exige aussi de considérer les conditions d'observation et l'absence d'une procédure simulée. Le petit nombre de participants limite l'examen des événements rares et des différences de pronostic. Une étude plus grande fournirait davantage d'information ; elle ne garantirait pas un résultat favorable. Cette distinction évite

un signal à départager

de transformer l'insuffisance de précision en bénéfice promis. La faisabilité et les signaux secondaires justifient donc une question sur l'intervention, sans établir son bénéfice pronostique. L'hypothèse d'un effet différent selon les caractéristiques humorales exige encore une règle de sélection définie et vérifiée indépendamment. Un essai conservant un contraste comparatif explicite et des critères hiérarchisés pourrait départager cette hypothèse d'une sélection favorable dans un petit échantillon.

18.3.3.5 Lecture clinique intégrative

la charge concrète de la procédure

À cette incertitude sur le bénéfice s'ajoute la charge concrète de la procédure : déplacements, calendrier et adaptations de soins. Leur poids individuel n'est pas quantifié ici, et leur acceptabilité ne peut être décidée pour chacun à par-

tir des moyennes de l'essai. Une amélioration d'indice, surtout secondaire, ne suffit donc pas à établir que l'ensemble du parcours apporte un bénéfice net à la personne.

18.4 Exercices corrigés

18.4.1 Exercice sur la hiérarchie des critères

18.4.1.1 Énoncé

un essai fictif, une hiérarchie prévue

Toutes les données suivantes sont fictives ; elles ne reproduisent aucun des essais commentés. Un essai randomise 120 personnes après un infarctus entre un traitement X et un placebo, 60 par groupe. Le protocole prévoit un critère principal : la variation du volume télésystolique ventriculaire gauche indexé à trois mois. Une valeur négative de la différence X moins placebo est favorable. Une procédure hiérarchique prévoit de tester ensuite les hospitalisations pour insuffisance cardiaque, au seuil de 5 %, uniquement si le test principal est significatif à ce seuil. Résultats : différence moyenne sur le critère principal de −1,0 mL/m² (IC à 95 % : −4,0 à +2,0) ; p = 0,51. Une hospitalisation est observée chez 2 personnes sous X et 9 sous placebo. Le logiciel fournit pour ce critère secondaire un p nominal de 0,03, sans tenir compte de la règle hiérarchique. Les auteurs proposent : « Malgré l'absence d'effet sur le remodelage, X prévient l'insuffisance cardiaque. » Questions : calculez la différence absolue des proportions hospitalisées. La conclusion respecte-t-elle le protocole ? Quelle formulation conserverait l'information sans en augmenter la portée ?

18.4.1.2 Correction argumentée

2/60 contre 9/60

Les proportions sont 2/60 = 3,3 % et 9/60 = 15,0 %. Leur différence est de −11,7 points de pourcentage, avec les arrondis indiqués. Cette estimation mérite d'être examinée, mais son ampleur ponctuelle ne résout pas sa précision ni son statut dans le plan d'analyse. La première étape n'ayant pas franchi le seuil prévu, la procédure n'autorise pas la conclusion confirmatoire sur le critère secondaire. Le p nominal de 0,03 ne réactive pas une étape interrompue. Ce résultat peut alimenter une hypothèse ; il ne doit pas être présenté comme si la protection contre la multiplicité avait été conservée. La première moitié de la phrase est également excessive : l'intervalle du critère principal reste compatible avec des différences dans les deux directions. L'essai n'a pas démontré une absence d'effet sur le remodelage. Une formulation défendable serait : « Le critère principal n'a pas établi l'effet recherché. Moins de participants ont été hospitalisés sous X dans cet échantillon ; cette observation secondaire demeure exploratoire selon la hiérarchie prévue. » La confirmer exige une étude conçue autour de cette question, avec une estimation de sa précision et un examen de la tolérance.

une étape interrompue ne se réactive pas

une formulation défendable

Synthèse

Un résultat chiffré répond à la question qu'il a été construit pour poser : un objet compté, une comparaison choisie, une analyse prévue ou découverte après coup. Son intervalle précise l'incertitude d'échantillonnage sous des

hypothèses ; il ne mesure ni les biais ni l'importance clinique, qui demande un seuil justifié. Les trois textes étudiés l'apprennent ensemble. Une tendance entre doses, une analyse post hoc et un critère principal non significatif conservent une information réelle, à condition de garder leur statut. Deux analyses d'un même essai ne sont pas deux confirmations indépendantes ; une comparaison fondée sur un état postérieur à l'allocation ne reçoit pas les garanties de la randomisation. La décision peut alors différer de la conclusion scientifique, pourvu qu'elle expose ses raisons et prévoie sa révision.

Questions ouvertes

Quel seuil d'importance clinique peut être fixé avant lecture sans devenir une convention arbitraire ? Comment distinguer une découverte inattendue d'une conclusion choisie parmi plusieurs possibles, lorsque l'analyse n'avait pas été annoncée ? À quel moment une explication temporelle, ou une réponse biologique observée sous traitement, mérite-t-elle une étude conçue pour l'éprouver ? Ces questions prennent un autre relief lorsque le résultat doit rejoindre une personne.

Références du chapitre 18

1. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5, 2024. Chapitres 6 (mesures d'effet, sections 6.4.1 et 6.8.1), 8 (risque de biais) et 15 (interprétation des résultats).

2. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. Circulation. 2019;139(10):1289-1299. PMID 30586730 ; DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010

3. Rothman AMK, MacFadyen J, Thuren T, et al. Effects of Interleukin-1β Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk: A Secondary Analysis of CANTOS. Hypertension. 2020;75(2):477-482. PMID 31884854 ; DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642

4. Yoshikawa T, Baba A, Akaishi M, et al. Immunoadsorption therapy for dilated cardiomyopathy using tryptophan column-A prospective, multicenter, randomized, within-patient and parallel-group comparative study to evaluate efficacy and safety. J Clin Apher. 2016;31:535-544. PMID 26801483 ; DOI 10.1002/jca.21446

19

De la population étudiée à la personne soignée

Sommaire du chapitre

19.1 Du groupe observé à la personne présente 328
19.2 Ce que la personne apporte à la décision 329
19.3 Les textes à l'épreuve 330
19.4 Exercices corrigés 337
Synthèse 338
Questions ouvertes 338

Un essai ou une cohorte décrit des groupes : des moyennes, des proportions, des risques à un horizon donné. La personne qui consulte n'est pas une moyenne, et pourtant elle ne peut être soignée sans ces connaissances collectives. Un diagnostic commun, une catégorie biologique ou un score rapprochent des situations ; ils ne disent pas encore lesquelles se ressemblent pour la décision à prendre. Le passage demande un raisonnement explicite. Il faut dire quelles différences pourraient changer le bénéfice, les dommages ou la possibilité de suivre une stratégie, et sur quelle échelle un effet se transpose. Il faut aussi reconnaître que les préférences de la personne modifient le choix sans modifier l'efficacité estimée.

19.1 Du groupe observé à la personne présente

19.1.1 La ressemblance pertinente reste à justifier

DÉPASSER LE GROUPE OBSERVÉ

Une étude ne rencontre jamais toutes les personnes auxquelles son résultat pourrait être utile. Soigner demande donc de dépasser les frontières du groupe observé. Ce passage ne consiste ni à retrouver un double exact du participant moyen, ni à déclarer chaque personne trop singulière pour bénéficier d'une connaissance collective. Il consiste à examiner quelles différences pourraient changer la réponse à la question posée. Imaginons un essai fictif ayant évalué une stratégie chez des personnes autonomes, suivies chaque semaine. Une personne atteinte de la même maladie vit loin du centre et dépend d'un tiers pour ses déplacements. Le diagnostic commun soutient une première analogie. Il ne suffit pas à rendre les deux situations interchangeables : si la surveillance hebdomadaire conditionne l'ajustement du traitement, son absence modifie la stratégie réellement disponible. Le problème n'est pas une moindre valeur de cette personne comme candidate aux soins ; c'est une différence dans les conditions de leur réalisation. On objectera que relever toutes les différences rend toute transposition impossible. Il faut effectivement les hiérarchiser. Une différence ne devient pas pertinente parce qu'elle existe : il faut exposer comment elle pourrait modifier le bénéfice, les dommages ou la possibilité de suivre la stratégie. Cette justification peut demeurer incertaine. Elle est néanmoins plus instructive qu'une liste de ressemblances sans rapport avec la décision. La validité du passage dépend ainsi d'un raisonnement explicite sur les différences qui comptent. Une proximité descriptive n'est pas encore une proximité clinique ; une différence visible n'est pas automatiquement un obstacle.

HIÉRARCHISER LES DIFFÉRENCES

19.1.2 Appartenir à un groupe ne dicte pas une trajectoire

PLUSIEURS GROUPES À LA FOIS

Une personne appartient simultanément à plusieurs groupes : tranche d'âge, catégorie diagnostique, histoire thérapeutique, situation fonctionnelle. Chacun organise une comparaison possible. Aucun ne livre à lui seul son avenir. Choisir une population de référence, c'est privilégier certaines informations pour une question précise, sans prétendre que les autres ont disparu. Dans un second exemple fictif, deux personnes portent le même diagnostic et partagent une caractéristique biologique retenue dans une étude. L'une peut poursuivre une surveillance régulière ; l'autre a déjà interrompu plusieurs traitements pour des effets mal tolérés. Les décrire par la même catégorie peut être raisonnable pour certaines attentes biologiques et insuffisant pour organiser leur prise en charge. La catégorie n'est pas fausse : sa fonction est limitée. L'objection inverse est sérieuse. À force de multiplier les particularités, on peut construire après coup une raison de soustraire n'importe quelle

LA SINGULARITÉ COMME PROTECTION

personne à un résultat gênant. La singularité devient alors une protection de la préférence du soignant. Pour éviter ce glissement, il faut préciser avant la décision quelle particularité conduit à infléchir l'attente et ce qui ferait renoncer à cette inflexion. Une différence moyenne entre groupes ne doit donc pas devenir une propriété nécessaire de chaque membre. Mais refuser cet automatisme ne justifie pas d'effacer les différences collectives documentées. La tâche consiste à conserver leur information, puis à examiner sa pertinence pour la personne présente. Individualiser ne signifie pas remplacer les connaissances par une intuition ; cela signifie rendre discutables les raisons de leur application.

UNE MOYENNE N'EST PAS UNE PROPRIÉTÉ

19.2 Ce que la personne apporte à la décision

19.2.1 Une préférence change le choix, pas rétroactivement le résultat

DES CONSÉQUENCES VÉCUES

La décision porte sur des conséquences vécues. Un même risque peut être évalué différemment selon ce qu'une personne souhaite préserver, ce qu'elle redoute et les charges qu'elle peut accepter. Cette différence ne constitue pas un défaut de compréhension à corriger jusqu'à obtenir l'accord attendu. Imaginons deux stratégies fictives dont les bénéfices attendus restent proches, mais dont l'une impose des déplacements fréquents et l'autre une contrainte quotidienne à domicile. Une personne peut privilégier la première pour conserver un contact régulier avec l'équipe ; une autre la seconde pour poursuivre son activité. Si les informations ont été comprises, ces choix peuvent être également raisonnables. Les préférences n'ont pas changé l'efficacité estimée : elles ont changé la valeur attribuée aux conséquences et donc le choix entre les options. On objectera que certaines préférences reposent sur des informations inexactes. Le dialogue doit alors permettre de les rectifier, sans assimiler tout désaccord persistant à une erreur. Il faut distinguer une croyance factuelle susceptible d'être discutée (par exemple ce que le traitement permet d'espérer) et une priorité personnelle qui ne se déduit pas d'un tableau de résultats. Cette distinction protège aussi la personne contre une fausse personnalisation. Une option indisponible faute d'organisation ne devient pas son choix simplement parce qu'elle finit par l'accepter. Connaître les préférences exige de rendre visibles les possibilités réelles, leurs contraintes et les marges de changement.

UNE FAUSSE PERSONNALISATION

19.2.2 Suivre une personne ne transforme pas chaque évolution en preuve

UNE TRAJECTOIRE SANS COMPARAISON

Après la décision, la personne apporte une histoire nouvelle. Une amélioration, une difficulté ou une priorité modifiée peut justifier de réexaminer le parcours. Mais l'observation de cette trajectoire ne fournit pas automatiquement la comparaison qui manquait avant le traitement. Une évolution favorable renseigne sur ce qui s'est produit ; elle n'indique pas à elle seule ce qui se serait produit autrement. Le suivi individuel conserve pourtant une valeur propre. Il peut révéler qu'une stratégie est devenue impraticable, qu'un objectif ne correspond plus à la vie de la personne ou qu'une hypothèse d'application était mal fondée. Ces constats suffisent parfois à modifier une décision, sans résoudre toute la question générale d'efficacité. L'objection serait d'y voir une instabilité permanente. Réviser n'est pourtant pas repartir de zéro à chaque événement. Il faut conserver la question initiale, noter ce qui a changé et expliquer pourquoi cette nouveauté pèse sur le choix. La continuité du soin repose sur cette mémoire

LA MÉMOIRE DES RAISONS

des raisons. Une décision individualisée reste ainsi transmissible à un autre soignant et compréhensible par la personne concernée : elle possède une histoire que l'on peut examiner, plutôt qu'une autorité qu'il faudrait croire.

19.3 Les textes à l'épreuve

19.3.1 Pujades-Rodriguez et l'histoire des expositions

19.3.1.1 Le résultat à situer

Pujades-Rodriguez, les glucocorticoïdes oraux

Cette cohorte anglaise rassemble 87 794 adultes présentant des maladies inflammatoires à médiation immunitaire, sans maladie cardiovasculaire antérieure identifiée. Les prescriptions de glucocorticoïdes oraux sont reconstruites au fil du suivi et confrontées à la première survenue d'événements cardiovasculaires. L'exposition quotidienne et l'exposition cumulée sont étudiées séparément. Les analyses rapportent une association avec le risque, y compris dans la catégorie de faible dose. Les auteurs reconnaissent la possibilité d'une confusion par indication. Les méthodes supplémentaires précisent comment ils reconstruisent les poussées et remplacent des données manquantes. Des discordances entre résumé, texte et tableaux conduisent ici à ne pas retenir un chiffre unique d'effet comme si toutes les présentations concordaient[1].

19.3.1.2 Lecture critique : la raison de traiter accompagne le traitement

19.3.1.2.1 Dater l'exposition n'explique pas la dose

dose et état de maladie confondus

Une dose augmente rarement sans raison. Elle peut répondre à une aggravation qui modifie elle-même le risque cardiovasculaire. Comparer les périodes fortement exposées aux périodes faiblement exposées revient alors à comparer simultanément des traitements et des états de maladie. Le suivi détaillé améliore la description de cette histoire ; il n'efface pas automatiquement la raison clinique qui a conduit à chaque prescription. Le choix d'une exposition variable dans le temps est donc précieux. Une personne ne demeure pas artificiellement dans sa catégorie initiale lorsque sa prescription change. Mais suivre correctement le changement n'est pas encore identifier ce qui l'a produit. Une variable peut être bien datée et rester insuffisamment expliquée. La qualité chronologique et l'identification causale constituent deux exigences complémentaires.

19.3.1.2.2 Des variables reconstruites sous hypothèses

la poussée reconstruite par la dose

Une difficulté particulière apparaît lorsque la poussée est reconstruite, en partie, à partir de l'augmentation de dose elle-même. L'ajustement cherche alors à représenter l'activité de la maladie à travers une décision thérapeutique déjà liée à l'exposition étudiée. Cette solution pragmatique ne vaut pas mesure indépendante de l'inflammation. Elle peut réduire certains déséquilibres sans garantir leur disparition. Il faudrait examiner comment les conclusions évoluent avec une activité mesurée autrement, et avec une histoire clinique mieux documentée. Les données manquantes posent une autre question : quel monde reconstitue-t-on lorsqu'on remplit les cases ? L'imputation ne fabrique pas des observations supplémentaires. Elle construit plusieurs versions plausibles sous des hypothèses déterminées. Son intérêt dépend de la qualité de ces hypothèses, surtout lorsque l'absence de mesure dépend des soins reçus ou de la

imputation et absence codée

gravité. De même, coder une information absente comme une réponse négative réclame une justification différente de celle d'une imputation statistique. Une grande taille d'échantillon ne rend pas ces choix secondaires.

19.3.1.3 Lecture immunologique : l'intervention et la maladie peuvent agir ensemble

des effets en sens opposés

L'argument biologique ne se laisse pas réduire à « moins d'inflammation signifie moins de risque ». Un traitement peut modifier favorablement un processus tout en agissant défavorablement sur d'autres déterminants cardiovasculaires. Son effet global dépend de ce qui se produit simultanément, dans quel organisme et pendant combien de temps. Cette coexistence explique pourquoi une hypothèse anti-inflammatoire ne suffit pas à prédire le bilan d'une exposition médicamenteuse. Inversement, une association défavorable ne démontre pas que contrôler la maladie serait inutile. Le devenir sans traitement n'est pas directement observé chez la même personne au même moment. Il faudrait distinguer les conséquences de l'activité inflammatoire, celles de l'exposition et celles de la stratégie qui les relie. Une cohorte contribue à cette enquête ; elle n'en mesure pas automatiquement toutes les composantes. L'équivalence de dose facilite les comparaisons entre prescriptions. Elle ne signifie pas que toutes les molécules et toutes les histoires d'exposition sont biologiquement identiques. Deux trajectoires peuvent aboutir au même cumul tout en différant par leurs pics, leur durée et leur relation aux poussées. Le cumul est une représentation utile de l'histoire ; il ne contient pas toute cette histoire.

le cumul ne contient pas l'histoire

19.3.1.4 Lecture cardiologique : passer du signal collectif à une décision située

Un événement cardiovasculaire composite réunit des situations dont les mécanismes, la gravité et les conséquences diffèrent. Une estimation globale peut signaler une vulnérabilité sans préciser, pour une personne donnée, quel événement surviendrait ni quelle intervention l'éviterait. La première occurrence étudiée ne décrit pas non plus toute la charge des récidives ultérieures. Le clinicien ne peut donc soustraire mécaniquement le risque associé à une dose pour calculer le bénéfice de sa suppression. Changer la dose peut changer le contrôle de la maladie, d'autres traitements et les circonstances du suivi. Le résultat utile à la décision serait celui de stratégies réalistes, comparées chez des personnes suffisamment semblables et avec leurs bénéfices comme leurs dommages. L'association populationnelle justifie ainsi une attention au risque pendant les différentes périodes d'exposition. Elle reste compatible avec une contribution du traitement et de la maladie, sans en estimer séparément les parts causales. Pour éclairer une décision individuelle, il faudrait des stratégies comparables, une mesure indépendante de l'activité et des analyses de sensibilité aux informations manquantes.

pas de soustraction mécanique

19.3.1.5 Lecture clinique intégrative

rapprocher épisodes et interlocuteurs

Reconstruire cette histoire exige enfin de rapprocher les épisodes et les décisions de plusieurs interlocuteurs. La dose du jour ne dit ni pourquoi elle a changé ni quelles autres mesures l'accompagnaient. Cette continuité de l'information ne transforme pas l'association observée en preuve qu'une réduction

serait bénéfique pour chacun. Elle permet de formuler la double question que le coefficient statistique ne tranche pas : préserver le contrôle de la maladie et limiter les dommages du parcours.

19.3.2 Loiseau et la population de référence

19.3.2.1 Le résultat à situer

Loiseau, une cohorte danoise de Sjögren

Cette cohorte danoise compare 4 697 personnes ayant un syndrome de Sjögren primaire à 46 970 entrées de comparaison appariées sur l'âge, le sexe et l'année. Les antécédents cardiovasculaires enregistrés sont exclus. Plusieurs événements artériels et veineux sont plus fréquents après ajustement ; les estimations concernant l'insuffisance cardiaque et la mortalité cardiovasculaire ne permettent pas d'établir une augmentation de ces deux critères. Le suivi médian est de 7,6 ans, avec un maximum de 23 ans. Il s'agit d'une association observée dans des registres, sans intervention randomisée ni démonstration d'une stratégie préventive[2].

19.3.2.2 Lecture critique : qui commence à être observé, et quand ?

19.3.2.2.1 Le point de départ et la population retenue

le premier diagnostic hospitalier

Le point de départ est le premier diagnostic hospitalier enregistré. Il n'est pas nécessairement le début de la maladie. Un diagnostic peut suivre plusieurs années de symptômes, ou être rapproché d'une prise en charge qui multiplie les examens. La chronologie administrative fournit un repère reproductible ; elle ne fixe pas à elle seule l'ancienneté biologique. Un événement survenant peu après ce repère ne peut donc être automatiquement attribué à une phase initiale du processus immunitaire. L'exclusion des antécédents cardiovasculaires précise aussi la question. On étudie ici l'apparition d'événements chez des personnes sans antécédent enregistré, et non toute la trajectoire cardiovasculaire de la maladie. Cette restriction facilite certaines comparaisons ; elle retire également les personnes dont les complications ont précédé le diagnostic. Transposer le résultat à un patient déjà atteint demanderait une autre justification.

19.3.2.2.2 Comparateurs, codes et définitions

apparié n'est pas identique

La comparaison n'oppose pas des personnes rendues identiques. L'appariement et l'ajustement portent sur des caractéristiques déterminées. Ils ne garantissent ni une même exposition à tous les facteurs cardiovasculaires ni une même intensité de surveillance ; ils ne corrigent pas non plus une mesure imparfaite des habitudes de vie. Les diagnostics et prescriptions constituent des informations précieuses, mais un code absent ne signifie pas toujours une exposition absente. Le nombre de dossiers ne remplace pas la précision de leur contenu. Deux détails de méthode empêchent enfin une lecture trop rapide. Les comparateurs sont sélectionnés avec remise : les entrées ne doivent pas être spontanément assimilées à autant de personnes uniques. La « mortalité cardiovasculaire » est définie par un décès dans les trente jours suivant un événement étudié ; cette définition temporelle ne vaut pas adjudication de la cause de chaque décès. Il faut transporter la définition avec le nombre.

comparateurs avec remise

19.3.2.3 Lecture immunologique : une maladie nommée n'est pas un mécanisme mesuré

une étiquette, plusieurs maladies

Le Sjögren rend plausible une contribution immunitaire au risque vasculaire. Cependant, le diagnostic global ne quantifie pas la voie biologique responsable de chaque événement. Une même étiquette peut recouvrir des durées, des manifestations systémiques et des traitements différents. Une association persistante après ajustement ne permet pas de répartir exactement leurs contributions. La distinction entre manifestations artérielles et veineuses est utile : leur réunion sous le terme « cardiovasculaire » ne les transforme pas en lésions identiques. Une interprétation mécanistique doit annoncer quel phénomène elle explique et quelle observation pourrait la contredire. Sinon, toute augmentation de risque finit par confirmer la même idée générale d'inflammation, sans la mettre réellement à l'épreuve. De même, une différence entre personnes traitées et non traitées ne suffirait pas à désigner le traitement comme responsable : la gravité qui conduit à le prescrire doit rester dans le raisonnement. Le registre peut orienter l'enquête ; une attribution moléculaire exige d'autres observations et des comparaisons adaptées.

19.3.2.4 Lecture cardiologique : conserver l'échelle et l'horizon du risque

l'horizon du risque cumulé

Un risque cumulé sur une longue période ne se lit ni comme un risque annuel ni comme celui de chaque participant pendant la durée médiane de suivi. Les personnes ne sont pas toutes observées aussi longtemps. Les décès concurrents et l'évolution des soins modifient également les possibilités d'observer un événement. Ces dimensions deviennent décisives lorsqu'on veut passer d'une courbe populationnelle à une conversation individuelle. L'étude invite à examiner le risque dans une maladie systémique ; elle ne démontre pas qu'un dépistage particulier ou une intervention donnée améliore le devenir. Cette question demanderait de comparer des stratégies et leurs conséquences. Elle ne permet pas non plus d'attribuer directement le même sur-risque à toutes les maladies inflammatoires : le passage du Sjögren à la polyarthrite serait une nouvelle transposition, pas une lecture du résultat. L'association reste donc attachée à cette population et à son système de recueil. Plusieurs contributions immunitaires, thérapeutiques et contextuelles demeurent possibles ; aucune fraction causale unique ni aucun bénéfice préventif individuel n'en sont déduits. Des mesures cliniques plus fines préciseraient l'explication, tandis que l'utilité préventive demanderait sa propre comparaison de stratégies.

un sur-risque sans stratégie démontrée

19.3.2.5 Lecture clinique intégrative

un sur-risque présenté avec mesure

L'information d'un sur-risque peut élargir utilement l'attention au-delà des manifestations qui ont conduit au diagnostic de Sjögren. Elle peut aussi devenir une étiquette inquiétante si l'horizon et les événements concernés restent indéfinis. Loiseau invite à une présentation proportionnée : la cohorte décrit des associations, non le programme préventif personnel qui en découlerait. Une lecture intégrative conserve les autres problèmes et priorités de la personne, tout en demandant quelles décisions supplémentaires seraient réellement utiles plutôt que d'ajouter automatiquement une succession d'examens.

19.3.3 Khera et la portée du classement génétique

19.3.3.1 Le résultat à situer

Khera, les scores polygéniques

Khera et ses collègues construisent des scores polygéniques pour cinq maladies, dont la maladie coronaire et les maladies inflammatoires intestinales. Ils choisissent les scores dans un ensemble de 120 280 participants de UK Biobank, puis les évaluent chez 288 978 autres participants. Pour la maladie coronaire, 8 % de cet ensemble appartiennent à une catégorie associée à un rapport de cotes (OR) d'au moins trois, comparativement au reste de la population. L'analyse porte sur des maladies déjà présentes et sur une population d'ascendance britannique blanche. Elle montre une capacité de classement ; elle ne teste pas une stratégie de prévention attribuée selon le score[3].

19.3.3.2 Lecture critique

19.3.3.2.1 Choisir, évaluer et attribuer la performance

choisir, puis évaluer ailleurs

La séparation entre choix du modèle et évaluation est une force essentielle. Si l'on choisit parmi plusieurs scores celui qui fonctionne le mieux, puis si l'on mesure sa performance chez les mêmes personnes, on risque de récompenser des particularités de cet échantillon. Réserver d'autres participants à l'évaluation limite ce problème. Cela ne constitue pourtant pas encore une validation dans un système de soins différent : les deux ensembles appartiennent à la même biobanque et partagent des conditions de recrutement. Il faut aussi examiner l'instrument auquel appartient la performance annoncée. L'aire sous la courbe présentée dans le tableau principal résulte d'un modèle comprenant le score, l'âge, le sexe et d'autres covariables. L'attribuer au seul ADN surestimerait ce que cette mesure permet de lui imputer. Pour apprécier l'apport supplémentaire du score, il faut le comparer à un modèle de référence explicite et examiner si ce gain change des décisions utiles.

l'aire sous la courbe d'un modèle

19.3.3.2.2 Le langage du risque et sa transportabilité

Le vocabulaire du risque demande une autre précaution. Un OR relatif à une maladie prévalente ne fournit pas directement la probabilité de développer cette maladie dans les dix prochaines années. Le percentile classe une personne parmi les participants de référence ; il n'est pas un pourcentage de probabilité de maladie. Ces deux confusions produiraient une impression de précision personnelle que l'analyse n'a pas construite. Enfin, le recrutement sélectionne les personnes dont proviennent les estimations. La représentation de certaines ascendances, l'âge et les caractéristiques des volontaires comptent pour l'application à d'autres populations. L'objection est qu'un mécanisme biologique peut être commun malgré ces différences. C'est possible, mais la transportabilité d'un score dépend aussi des fréquences des variants, de leurs corrélations et de l'environnement dans lequel la maladie est reconnue. Une biologie partagée n'autorise pas à présumer une performance identique.

recrutement et transportabilité

19.3.3.3 Lecture immunologique

Le score agrège des associations. Un résultat élevé ne localise pas nécessairement une voie inflammatoire dominante chez la personne concernée. Plusieurs ensembles de variants peuvent conduire à un classement proche tout en impli-

quant des processus différents. La précision numérique d'un total ne devient pas automatiquement une précision mécanistique. Cette distinction protège la cardioimmunologie d'un raccourci : interpréter toute susceptibilité coronaire génétique comme une mesure de l'activité immunitaire présente. Une prédisposition héritée et un état inflammatoire mesuré à un moment donné n'ont ni la même temporalité ni la même signification. Leur confrontation peut être instructive, mais leur articulation doit être étudiée. L'étude de plusieurs maladies n'établit pas non plus que leurs scores décrivent un mécanisme commun. Pour soutenir une telle proposition, il faudrait identifier les contributions partagées, examiner leurs effets et confronter l'explication à d'autres types de données. Un outil peut classer utilement sans avoir résolu toutes ces questions. Reconnaître cette limite évite de dévaloriser la prédiction ou de la transformer en explication complète.

un mécanisme commun à démontrer

19.3.3.4 Lecture cardiologique

La comparaison avec une mutation monogénique attire l'attention sur l'amplitude des associations. Elle ne démontre pas une équivalence des mécanismes, du pronostic individuel ou de la réponse à une intervention. Deux catégories peuvent présenter un contraste statistique semblable tout en appelant des investigations cliniques différentes. Le passage au soin demanderait une question supplémentaire : utiliser le score améliore-t-il les décisions et leurs conséquences, par rapport aux informations déjà disponibles ? Il faudrait examiner les événements évités, les traitements supplémentaires, les effets indésirables et les conséquences d'une classification trompeusement rassurante. Le bénéfice d'une intervention dans d'autres travaux ne démontre pas que la stratégie consistant à la déclencher par ce score apporte un bénéfice additionnel.

le score améliore-t-il les décisions ?

19.3.3.5 Lecture clinique intégrative

Avant d'utiliser ce classement, il faut aussi vérifier ce que la personne comprend de son résultat. Un nombre unique peut produire une fausse réassurance ou une inquiétude excessive, alors que sa signification dépend de la population de référence et de l'usage envisagé. Ces conséquences ne sont pas mesurées ici comme un bénéfice de stratégie. Le score reste une information à situer, non une biographie anticipée ni une priorité de soins imposée.

un nombre unique à expliquer

19.3.4 Fairweather et les différences entre groupes

19.3.4.1 Le résultat à situer

Cette revue de 2023 porte sur le sexe et le genre dans les myocardites et les cardiomyopathies dilatées. Elle rassemble épidémiologie, génétique, modèles expérimentaux, présentation clinique et traitements. Ce n'est ni un nouvel essai ni une synthèse systématique avec procédure de sélection reproductible explicitée. Les auteurs reconnaissent le manque d'études spécifiquement conçues pour examiner le genre. Le tableau 1 rassemble surtout des populations où les hommes sont majoritaires, mais ne montre pas un pronostic uniformément plus défavorable chez eux. La figure mécanistique repose principalement sur un modèle murin particulier. Enfin, la discussion thérapeutique

Fairweather, sexe et genre

mobilise largement la littérature générale de l'insuffisance cardiaque. Ces différences de provenance déterminent les limites de la transposition[4].

19.3.4.2 Lecture critique

composition n'est pas pronostic

Le premier apprentissage consiste à lire les tableaux contre la tentation d'une phrase générale. Compter davantage d'hommes parmi les cas et conclure que les hommes atteints ont toujours un pronostic plus grave sont deux opérations distinctes. La première concerne la composition des populations observées ; la seconde exige une comparaison des trajectoires, selon un critère et une durée. Le tableau 1 fournit précisément de quoi résister à leur fusion. Une synthèse devient plus instructive lorsque ses discordances sont conservées au lieu d'être lissées. Il faut ensuite reconnaître ce que la revue permet de vérifier. Une bibliographie abondante organise un champ ; elle ne garantit pas que toutes les études pertinentes ont été sélectionnées selon les mêmes règles. Sans description reproductible de cette sélection, on peut suivre les arguments sans pouvoir reconstruire complètement les absences. Cela ne rend pas la revue inutile. Cela lui donne une fonction de mise en relation et d'orientation, différente de celle d'une estimation exhaustive des effets. Une difficulté plus précise apparaît dans la section consacrée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion : l'argument selon lequel un bénéfice est significatif chez les hommes mais pas chez les femmes ne suffit pas, à lui seul, à établir leur différence de réponse. Il faut comparer les effets entre groupes. Cette réserve porte sur la force de l'argument présenté, sans prétendre réanalyser ici les essais cités ni démontrer que leurs effets seraient identiques.

une revue sans sélection reproductible

19.3.4.3 Lecture immunologique

un modèle murin, pas un sexe

Un mécanisme peut expliquer une différence dans un modèle sans devenir l'identité immunitaire d'un sexe. La légende de la figure 1 est décisive : elle indique d'où provient principalement le schéma. Effacer cette indication transformerait une construction expérimentale située en représentation générale des hommes et des femmes. L'objection est qu'une telle prudence empêcherait toute explication biologique. Elle conduit plutôt à poser une question plus exigeante : quelle composante de la différence a effectivement été manipulée ou mesurée ? Une comparaison selon le sexe, une intervention hormonale et une étude chromosomique ne permettent pas de répondre exactement à la même question. Le regroupement de ces résultats doit conserver leurs conditions de production. Une catégorie large peut guider l'enquête sans remplacer les variables qui rendent le mécanisme testable. Il faut aussi éviter de traiter le genre comme le nom de tout ce que les hormones n'expliquent pas. Des conditions d'exposition, des pratiques sociales ou un accès différent aux soins demandent leurs propres observations. En l'absence de telles mesures, leur contribution reste une question ouverte ; elle n'est ni démontrée par défaut, ni annulée par un résultat expérimental. Reconnaître deux dimensions ne revient pas à prétendre les avoir séparées dans les données.

la composante manipulée ou mesurée

le genre n'est pas un reste

19.3.4.4 Lecture cardiologique

trois questions à séparer

Le passage à la personne impose de maintenir trois questions distinctes : la probabilité de rencontrer une maladie, le devenir une fois la maladie présente

et l'effet attendu d'une intervention. Un signal concernant la première ne fournit pas automatiquement la réponse aux deux autres. Les confondre pourrait conduire à moins explorer une maladie dans un groupe moins représenté, puis à prendre cette moindre détection pour confirmation de sa rareté. L'autre passage à surveiller va de l'insuffisance cardiaque à une myocardite déterminée. Une littérature thérapeutique générale peut éclairer la prise en charge, mais elle ne constitue pas, par son inclusion dans cette revue, un essai propre à chaque cause inflammatoire. Une différence de dose ou de réponse proposée pour un groupe doit être éprouvée dans la population et la stratégie qu'elle prétend guider. L'exigence clinique n'est donc pas de choisir entre une médecine indifférente aux différences et une médecine qui prescrirait par catégorie. Elle consiste à demander quelle information supplémentaire améliore réellement la décision, pour quelle personne et dans quelles conditions. La connaissance des groupes devient utile lorsqu'elle ouvre une investigation mieux ciblée ; elle devient réductrice lorsqu'elle dispense de regarder le cas qui lui résiste.

le cas qui résiste

19.3.4.5 Lecture clinique intégrative

La connaissance de différences entre groupes peut aider à mieux entendre une présentation clinique ; elle peut aussi produire un nouveau stéréotype. Fairweather conduit à examiner cette tension au niveau de la rencontre : quelles questions sont ouvertes par le groupe d'appartenance, et lesquelles risquent d'être fermées trop vite ? La lecture intégrative laisse place au contexte social et à l'expérience exprimée sans attribuer leurs effets à cette revue seule. Elle recherche une information supplémentaire pertinente pour la personne, plutôt qu'une conduite dictée par une catégorie.

groupe d'appartenance et stéréotype

19.4 Exercices corrigés

19.4.1 Exercice sur la transposition du bénéfice absolu

19.4.1.1 Énoncé

Toutes les données sont fictives. Elles servent au raisonnement, sans représenter une estimation thérapeutique réelle. Un essai chez des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire estime un risque d'événement cardiovasculaire à cinq ans de 10 % sous soins usuels et de 8 % sous une stratégie X. On suppose, pour cet exercice seulement, que ces nombres représentent exactement les risques et que leur différence est causale. Deux services souhaitent transposer ce résultat. Le service A prend en charge une population dont le risque à cinq ans sous soins usuels serait de 4 % ; celui du service B serait de 20 %. Un lecteur propose d'appliquer partout la réduction absolue de deux points observée dans l'essai. Questions : quelle autre projection obtient-on en supposant transportable le rapport des risques ? Combien d'événements en moins prévoirait-elle pour 1 000 personnes dans chaque service ? Que faut-il vérifier avant de considérer cette projection comme une connaissance clinique ?

deux services, deux risques de référence

19.4.1.2 Correction argumentée

rapport constant, bénéfices différents

Le rapport des risques de l'essai est 8/10 = 0,80. Si ce rapport est transportable, le risque projeté sous X est de 3,2 % dans A et de 16 % dans B. Les réductions absolues seraient donc de 0,8 et 4 points : respectivement 8 et 40 événements en moins pour 1 000 personnes à cinq ans. Appliquer deux points partout produirait 20 événements en moins dans chacun des services. Les deux calculs sont cohérents arithmétiquement ; ils reposent sur des hypothèses de constance différentes. Ni la randomisation initiale ni la facilité du calcul ne choisissent à elles seules l'hypothèse transportable. Il faut comparer populations, gravité inflammatoire, traitements associés, accès aux soins, définition des événements et horizon d'observation. Un facteur pronostique peut modifier le bénéfice absolu même lorsque le rapport des risques reste constant ; parler d'une modification d'effet exige donc de préciser l'échelle. Les risques de référence eux-mêmes doivent être estimés dans des populations comparables, avec leur incertitude.

choisir l'hypothèse transportable

qui évitera l'événement ?

Enfin, cette projection décrit une moyenne de groupe. Elle ne désigne pas les personnes qui éviteront un événement. Elle n'intègre ici ni effets indésirables ni incertitude de l'effet relatif, volontairement supprimée dans l'énoncé. Retrouver ces dimensions est indispensable avant toute décision : le calcul conditionnel rend l'hypothèse visible, il ne la valide pas.

Synthèse

Transposer un résultat consiste à justifier une ressemblance pertinente, non à constater une ressemblance descriptive. L'appartenance à un groupe informe une attente sans dicter une trajectoire ; une particularité ne justifie un écart que si elle est nommée avant la décision. Les préférences changent la valeur attribuée aux conséquences, pas l'effet estimé, et le suivi d'une personne ne fournit pas la comparaison qui manquait. Les quatre textes étudiés précisent ces passages. Une exposition bien datée n'est pas une exposition expliquée ; un premier diagnostic enregistré n'est pas le début de la maladie ; un classement génétique n'est pas une stratégie de prévention ; une différence de composition n'est pas une différence de pronostic. Un bénéfice absolu se transpose selon une hypothèse d'échelle qu'il faut rendre visible.

Questions ouvertes

Quelle différence entre la population d'un essai et la personne présente suffit à infléchir l'attente, et comment l'annoncer avant de décider ? Sur quelle échelle un effet doit-il être supposé constant lorsque le risque de référence change ? Comment une information de groupe, qu'elle soit diagnostique, génétique ou liée au sexe, peut-elle ouvrir une investigation sans fermer trop vite une question ? Ces questions engagent aussi la manière dont plusieurs soignants s'accordent sur une réponse.

Références du chapitre 19

1. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. PLoS Med. 2020;17:e1003432. PMID 33270649 ; DOI 10.1371/journal.pmed.1003432

2. Loiseau P, Mailhac A, Duhaut P, Thomsen RW. Arterial cardiovascular outcomes and venous thromboembolism in patients with primary Sjögren's syndrome: a Danish cohort study. Rheumatology. 2025;64(8):4678-4686. PMID 40268739 ; DOI 10.1093/rheumatology/keaf210

3. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet. 2018;50(9):1219-1224. PMID 30104762 ; DOI 10.1038/s41588-018-0183-z

4. Fairweather D, Beetler DJ, Musigk N, et al. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy: An update. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1129348. PMID 36937911 ; DOI 10.3389/fcvm.2023.1129348

20

L'objectivité comme travail collectif

Sommaire du chapitre

20.1 Objecter et vérifier à plusieurs 342
20.2 S'accorder pour agir, réviser pour rester fiable 343
20.3 Les textes à l'épreuve 345
20.4 Exercices corrigés 351
Synthèse 352
Questions ouvertes 352

Une connaissance médicale passe par de nombreuses mains avant d'orienter un soin. Des équipes produisent les observations, d'autres les analysent, les rassemblent en synthèses, en tirent des recommandations par un vote, les corrigent parfois des années plus tard. À chaque étape, la solidité du résultat dépend de ce qui peut encore l'atteindre : une objection, une vérification, une correction. Un accord nombreux peut alors rassurer à tort, et une correction discrète laisser survivre ce qu'elle aurait dû modifier. La question devient pratique : quelles vérifications se recoupent réellement, que mesure un vote, et comment une révision rend-elle visibles ses conséquences ?

20.1 Objecter et vérifier à plusieurs

20.1.1 Une objection doit pouvoir modifier le travail

une résistance indépendante des volontés

L'objectivité ne demande pas que les chercheurs soient dépourvus de convictions. Elle demande que leurs conclusions puissent rencontrer une résistance qui ne dépende pas de leur bonne volonté. Une équipe peut souhaiter sincèrement vérifier ses résultats tout en organisant ses échanges de telle manière que certaines objections n'arrivent jamais jusqu'à la décision. Imaginons une réunion fictive. Un résultat paraît convaincant à presque tous les participants. Une jeune chercheuse remarque que deux séries supposées distinctes pourraient contenir les mêmes observations. Le responsable la remercie, puis poursuit l'exposé sans examiner la remarque. La parole a été autorisée ; la critique n'a pas eu d'effet. La réunion deviendrait plus objective si elle prévoyait de vérifier ce point, d'en désigner les responsables et de reprendre la conclusion selon le résultat de cette vérification. On objectera que toute objection ne mérite pas de suspendre le travail. C'est exact : une critique doit préciser ce qu'elle conteste et pourquoi cela pourrait changer la conclusion. Mais son examen ne peut dépendre uniquement du rang de celui qui la formule. Une organisation défendable oppose des raisons aux raisons et distingue une objection réfutée d'une objection simplement écartée. La diversité des participants a ici une fonction précise. Elle peut rendre visibles des difficultés que des compétences, expériences ou intérêts trop semblables laissent inaperçues. Elle n'apporte pas mécaniquement la vérité. Il faut encore que les perspectives différentes disposent d'une prise réelle sur l'enquête : accès aux éléments pertinents, temps d'examen et possibilité de faire inscrire une réponse.

une remarque restée sans effet

objection réfutée, objection écartée

la fonction de la diversité

20.1.2 La confiance justifiée distribue les vérifications

20.1.2.1 Sur quoi porte la confiance

une confiance inévitable

Aucun clinicien ne peut refaire toutes les expériences dont dépend sa pratique. Aucune équipe ne possède toutes les compétences nécessaires à ses propres instruments. La connaissance médicale repose donc sur une division du travail qui rend la confiance inévitable. Le problème n'est pas de l'abolir, mais de savoir sur quoi elle repose et jusqu'où elle s'étend. Faire confiance à un spécialiste pour interpréter une image ne revient pas à lui déléguer sans limite l'ensemble du jugement clinique. La confiance porte sur une compétence, une tâche et des conditions d'exercice. Elle gagne en solidité lorsque chacun sait quelle vérification a été effectuée, par qui, et quelle question demeure ouverte. Une signature collective ne remplace pas cette répartition des responsabilités.

20.1.2.2 Des contrôles indépendants qui se recoupent

QUI VÉRIFIE CEUX QUI VÉRIFIENT ?

L'objection est qu'un tel système ne ferait que déplacer le problème : qui vérifie ceux qui vérifient ? Exiger un contrôleur ultime conduirait effectivement à une régression sans fin. Une réponse praticable consiste à organiser des contrôles qui se recoupent sans dépendre tous du même point aveugle. L'équipe qui connaît le dispositif peut expliquer son fonctionnement ; un lecteur extérieur peut éprouver la cohérence de l'inférence ; une autre équipe peut examiner si le résultat se retrouve dans de nouvelles conditions. Ces opérations ne sont pas interchangeables. L'indépendance utile ne se réduit donc pas à l'absence de relation personnelle. Elle concerne aussi l'origine des observations, les choix d'analyse et les intérêts susceptibles d'orienter le jugement. Déclarer un intérêt rend une influence possible visible ; cela ne prouve ni son absence d'effet, ni la fausseté du résultat. Il faut organiser ce que cette information change dans l'évaluation.

20.2 S'accorder pour agir, réviser pour rester fiable

20.2.1 L'accord permet d'agir sans devenir une preuve supplémentaire

20.2.1.1 Le consensus et le décompte des avis

LA FONCTION LÉGITIME DU CONSENSUS

Un groupe doit parfois établir une règle commune avant que toutes les incertitudes soient résolues. Cette nécessité donne au consensus une fonction légitime : coordonner des actions, stabiliser un langage et préciser ce qui paraît défendable au vu des connaissances disponibles. Elle ne transforme pas le nombre de signatures en mesure de vérité. Dans une situation fictive, huit experts approuvent une proposition et deux la contestent. Ce décompte ne dit pas si les huit ont examiné des raisons différentes ou suivi le même avis initial. Il ne dit pas davantage si les deux opposants apportent un élément décisif ou une objection déjà résolue. Il faut connaître le contenu du désaccord. La minorité n'a pas raison parce qu'elle est minoritaire ; la majorité n'obtient pas une observation supplémentaire par son nombre. On objectera qu'une conclusion accompagnée de toutes ses dissensions serait inutilisable. La restitution peut rester concise : exposer la proposition retenue, les raisons principales, la difficulté non résolue et les conditions de révision. Une recommandation devient ainsi utilisable sans dissimuler ce qui relève d'une connaissance bien établie et ce qui relève d'un choix prudent devant une incertitude.

HUIT EXPERTS CONTRE DEUX

20.2.1.2 Trois désaccords dans un comité fictif

DEUX OUTILS, UN COMITÉ FICTIF

Pour préciser ce passage, considérons une situation entièrement fictive, sans portée clinique. Un comité doit choisir entre deux outils d'entraînement au raisonnement. Le premier laisse passer moins d'erreurs graves dans les exercices, mais interrompt plus souvent les étudiants pour des alertes inutiles. Le second offre un travail plus fluide, au prix de davantage d'erreurs non signalées.

UN DÉSACCORD SUR LES FAITS

Leur évaluation reste imparfaite. Une première opposition concerne les faits : les interruptions du premier outil diminuent-elles réellement les erreurs lors d'un exercice ultérieur sans assistance ? Les données disponibles peuvent être réanalysées ; une comparaison supplémentaire pourrait départager les interprétations. Ce désaccord appelle une enquête sur l'apprentissage, pas un vote sur l'importance de la sécurité. Supposons maintenant les effets estimés acceptés par tous. Certains membres donnent priorité à la prévention des erreurs ; d'autres jugent les interruptions assez pénalisantes pour préférer le second

UN DÉSACCORD SUR LES PRIORITÉS

outil. Une mesure plus précise pourrait encore déplacer leur choix, mais ne fixera pas, par elle-même, le poids à donner à chaque conséquence. Il faut aussi entendre les étudiants qui les subiront. Qualifier ce désaccord de « subjectif » pour l'écarter reviendrait à imposer silencieusement une pondération. Reste à transformer ces priorités en une règle applicable. Le comité peut rechercher le meilleur bilan moyen entre erreurs et interruptions. Il peut aussi exiger qu'un outil satisfasse d'abord une limite justifiée d'erreurs graves, puis comparer les interruptions parmi les outils admissibles. Ces règles ne sont pas équivalentes : dans la seconde, un gain de fluidité ne compense pas le franchissement de la limite. La règle exprime donc un engagement normatif ; elle n'est pas une opération technique ajoutée après les valeurs. Sous incertitude, il faut encore dire sur quels éléments on jugera la limite satisfaite. On objectera que cette décomposition retarde une décision pourtant urgente. Elle peut aider à choisir l'action utile au désaccord présent : vérifier une conséquence contestée, discuter une priorité ou expliciter une condition d'admissibilité. Une règle commune autorise alors le choix sans transformer celui-ci en verdict scientifique unanime. Le compte rendu peut conserver ce que chacun accepte des données, le compromis retenu et l'objection qui subsiste. La décision devient défendable par ses raisons publiques, sans que toute divergence doive disparaître.

la règle, engagement normatif

20.2.2 La révision doit avoir des conséquences visibles

Une communauté scientifique ne devient pas fiable en prétendant ne jamais se tromper. Elle doit pouvoir reconnaître qu'une raison autrefois jugée suffisante ne l'est plus et modifier ce qui en dépend. Cette capacité demande plus qu'une déclaration générale d'ouverture à la critique. Corriger une erreur suppose d'en délimiter la portée. Une valeur mal transcrite, un défaut touchant une analyse et un problème mettant en cause l'ensemble d'un résultat n'appellent pas la même réponse. Le jugement doit suivre les éléments établis. Il ne peut transformer automatiquement toute correction en disqualification totale, ni minimiser un problème au motif que le travail demeure célèbre. L'objection est qu'une révision publique pourrait affaiblir la confiance. La confiance fondée sur l'absence apparente d'erreur est pourtant fragile : elle dépend du silence. Une confiance mieux justifiée dépend de la capacité à expliquer ce qui a changé et à en tirer les conséquences dans les synthèses, les enseignements et les décisions qui utilisaient le résultat. Reste une exigence collective souvent difficile : permettre la révision sans exiger que celui qui signale le problème supporte seul son coût. Examiner une objection prend du temps, peut retarder une publication et contredire une autorité. Si ces coûts rendent la critique impraticable, l'ouverture proclamée demeure formelle. L'objectivité se reconnaît alors à un pouvoir effectif : celui de faire reprendre une conclusion lorsque ses raisons ne tiennent plus.

délimiter la portée d'une erreur

le coût de la critique

20.2.3 Mill : discuter sans égaliser les preuves

20.2.3.1 Ce que Mill défend, et ce qu'il ne fournit pas

Mill, *On Liberty*

Dans le chapitre II d'*On Liberty*, Mill distingue deux pertes : écarter une opinion qui pourrait être vraie et conserver une opinion vraie sans comprendre ses raisons. Il refuse pourtant d'entretenir artificiellement toutes les controverses : la stabilisation d'un savoir est un progrès, à condition que l'enseignement rende encore intelligibles ses difficultés. Dans le chapitre V, à propos de la concentration des compétences dans l'appareil gouvernemental, Mill défend les moyens de former, hors de cet appareil, des capacités de jugement capables

de le critiquer[1]. Ce sont des arguments sur les conditions du jugement, non une méthode d'évaluation des essais cliniques.

20.2.3.2 Le droit de questionner et le crédit accordé

une symétrie que les preuves refusent

Le problème médical commence précisément à cette frontière. Imaginons, dans une situation fictive, une réunion où une hypothèse appuyée par plusieurs expériences contrôlées affronte une affirmation sans méthode vérifiable. Accorder à chacune la moitié de la conclusion au nom du dialogue fabriquerait une symétrie que les preuves ne justifient pas. Cependant, refuser d'entendre toute objection parce que la conclusion dominante est solidement établie confondrait la force actuelle d'un résultat avec son immunité à la révision. Le droit de questionner et le crédit accordé à une réponse ne sont pas une même chose. Une objection demeure : celui qui sélectionne les questions recevables possède déjà le pouvoir d'étouffer la critique. La réponse ne consiste pas à abolir la sélection ; aucune équipe ne peut tout examiner simultanément. Elle consiste à rendre explicites les raisons de priorité et à maintenir une voie pour les contester. Une objection précise portant sur un biais identifiable peut mériter une vérification même si son auteur n'appartient pas au groupe reconnu. Une répétition inchangée, à laquelle les données accessibles répondent déjà, ne crée pas par sa seule insistance une nouvelle incertitude scientifique.

20.2.3.3 Transmettre des raisons plutôt qu'une autorité

enseigner une objection ancienne

Cette distinction transforme aussi l'enseignement. Présenter sérieusement une ancienne objection ne suppose pas de laisser croire que sa réponse reste inconnue. On peut reconstruire ce qui la rendait plausible, montrer l'épreuve qui l'a affaiblie et préciser ce qui demeure ouvert. L'étudiant apprend ainsi pourquoi une conclusion mérite confiance, au lieu d'apprendre seulement quel camp doit l'emporter. Cette reprise de Mill reste critique. Son chapitre I soustrait des peuples qu'il juge insuffisamment « civilisés » à la liberté qu'il défend. Cette restriction coloniale est rejetée ici ; elle interdit d'utiliser son nom comme garantie d'un universalisme accompli. Un auteur fournit ici des raisons à examiner, non une autorité qui dispenserait de les éprouver.

une restriction coloniale rejetée

20.3 Les textes à l'épreuve

20.3.1 Nielsen et les conditions d'une synthèse

20.3.1.1 Le résultat à situer

Nielsen, deux ensembles documentaires

Nielsen et ses collègues réunissent deux ensembles documentaires distincts. Une méta-analyse porte sur 589 essais et 83 315 participants uniques exposés à des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Une autre recherche rassemble des observations cliniques consacrées aux manifestations et aux traitements des toxicités. Dans les cas de myocardite dont l'issue est renseignée, la mortalité associée à la myocardite concerne 83 des 220 patients. Ce dernier rapport décrit des cas publiés ; il ne mesure pas la probabilité de mourir pour toute personne recevant une immunothérapie. L'article principal indique une recherche bibliographique arrêtée en avril 2023. L'article juxtapose ainsi une estimation de fréquence dans les essais et une exploration thérapeutique à partir d'observations, dont les pouvoirs de démonstration diffèrent[2].

20.3.1.2 Lecture critique : le dénominateur fait partie de la preuve

LE DÉNOMINATEUR DES CAS PUBLIÉS

Avant de comparer deux nombres, il faut préciser comment leurs populations ont été constituées. Dans une étude de tolérance, le dénominateur est celui des personnes exposées et suivies pour rechercher un événement. Dans une collection de myocardites, il est celui des malades diagnostiqués, puis décrits et publiés. Cette seconde sélection peut dépendre de la gravité, du caractère inhabituel ou de l'intérêt thérapeutique du cas. Un rapport de décès exact dans cette collection demeure donc impropre à décrire sans réserve toutes les myocardites rencontrées en pratique. La distinction devient plus exigeante encore pour les essais sans événement. Écarter systématiquement leurs résultats gonflerait la fréquence estimée ; les assimiler tous à une recherche attentive restée négative pourrait la diminuer artificiellement. Le zéro doit être accompagné de sa procédure d'observation. La durée de surveillance, les examens réalisés et la définition diagnostique sont des informations constitutives du résultat. Une méthode statistique peut organiser des proportions rares ; elle ne peut restituer une atteinte que personne n'a recherchée. Une comparaison entre proportions issues d'essais différents ne conserve pas, par son seul calcul, les avantages de la randomisation présente dans certains de ces essais. Les populations cancéreuses, les traitements associés et les calendriers peuvent différer. Le classement apparent des molécules appelle donc un examen des contrastes réellement disponibles. De même, l'absence de différence détectée entre deux stratégies ne démontre leur équivalence ni sur la fréquence ni sur la gravité des accidents.

LE ZÉRO ET SA PROCÉDURE

20.3.1.3 Lecture immunologique : ne pas confondre cohérence d'une cible et attribution du succès

LA DERNIÈRE MOLÉCULE AJOUTÉE

La possibilité d'interrompre une activation immunitaire dommageable fournit une raison biologique d'étudier une intervention. Elle ne permet pas d'attribuer à celle-ci toute amélioration observée après son administration. Un malade reçoit souvent une succession de soins dont les effets se superposent. La récupération peut aussi dépendre du délai de reconnaissance, de la gravité initiale et du soutien des fonctions défaillantes. Dans cette configuration, la molécule la plus récemment ajoutée bénéficie facilement d'un récit causal trop simple. Il faut donc résister à la tentation de convertir un tableau de réponses en palmarès des immunosuppresseurs. Un traitement réservé aux situations les plus graves peut présenter davantage de décès tout en apportant un bénéfice ; un médicament administré à des patients sélectionnés peut paraître supérieur sans l'être. L'explication mécanistique aide à construire la comparaison future, mais ne corrige pas ce déséquilibre rétrospectif. Une stratégie associant plusieurs interventions demanderait en outre de distinguer son effet global de la contribution propre de chacune.

PAS DE PALMARÈS DES IMMUNOSUPPRESSEURS

20.3.1.4 Lecture cardiologique : organiser la connaissance nécessaire à une décision

Une synthèse utile doit conserver plusieurs questions séparées : combien de personnes développent une atteinte, quelles formes évoluent défavorablement et quels soins modifient cette évolution ? Le même ensemble de données

répond rarement aux trois. Une faible fréquence ne rend pas une complication négligeable ; sa gravité n'autorise cependant pas à annoncer une efficacité thérapeutique encore incertaine. Pour progresser, un registre devrait préciser les patients éligibles, les critères diagnostiques, le temps initial, les interventions successives et les issues concurrentes. Un suivi prospectif améliorerait la qualité de l'observation sans devenir automatiquement un essai causal. La comparaison doit également intégrer les conséquences oncologiques : protéger le cœur et maintenir le contrôle tumoral constituent des objectifs liés, sans être interchangeables. L'examen établit la nécessité de préserver l'origine de chaque estimation. Il rend plausible l'intérêt de stratégies immunologiques ciblées, sans conclure à leur hiérarchie. Ce jugement changerait devant des comparaisons prospectives appropriées, des diagnostics harmonisés et une surveillance explicitement documentée. Cette exigence ne demande pas de suspendre les soins en attendant une certitude parfaite ; elle empêche de transmettre comme démontré ce qui demeure une décision sous incertitude.

ce qu'un registre devrait préciser

l'origine de chaque estimation

20.3.1.5 Lecture clinique intégrative

Cette comparaison doit enfin rejoindre les objectifs de la personne et des équipes qui la suivent. Un taux isolé de toxicité ne fixe pas leur priorité entre protection cardiaque et contrôle tumoral. Il faut préciser ensemble les risques connus, ceux qui restent mal comparés et les résultats qui comptent à l'horizon considéré. La synthèse éclaire cette coordination sous incertitude ; elle ne fournit aucune hiérarchie universelle entre les deux objectifs.

20.3.2 Birnie et la construction d'un consensus

20.3.2.1 Le résultat à situer

Birnie et la HRS, 2014

Le consensus de la Heart Rhythm Society (HRS) consacré aux arythmies de la sarcoïdose cardiaque rassemble un groupe international d'experts. Toutes ses recommandations portent un niveau de preuve C. Leur adoption exigeait plus de 75 % des votes. Le texte emprunte les classes de recommandation de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association (ACC/AHA), tout en précisant suivre le processus HRS. Une proposition de dépistage par Holter, soutenue par dix membres sur quatorze, n'est ainsi pas devenue une recommandation formelle. Les auteurs distinguent explicitement consensus, unanimité et confirmation empirique. Le document propose également des critères diagnostiques et expose les lacunes de connaissance. Il doit se lire comme une construction collective datée de 2014, sans que ses propositions thérapeutiques deviennent des consignes actuelles[3].

20.3.2.2 Lecture critique : le seuil décide du statut, non de la vérité

un vote change, les données restent

L'exemple du Holter permet une expérience de pensée précise. Supposons qu'un membre ait changé son vote sans qu'aucune nouvelle observation soit disponible : le statut éditorial de la proposition aurait pu changer, tandis que les données seraient demeurées identiques. Le seuil organise donc la responsabilité d'une parole collective. Il ne mesure ni la probabilité de bénéfice ni celle d'avoir raison. Inversement, rester sous ce seuil ne démontre pas l'inutilité

QUATORZE AVIS, COMBIEN D'INDÉPENDANTS ?

d'un examen. On pourrait objecter qu'un accord d'experts informés constitue lui-même une information. C'est exact : plusieurs jugements peuvent repérer des difficultés échappant à un examen isolé. Mais cette valeur dépend de leurs raisons et de leurs dépendances. Quatorze personnes ayant appris la même pratique auprès des mêmes équipes ne représentent pas nécessairement quatorze confirmations indépendantes. Le vote devient instructif lorsque l'on peut remonter aux arguments qui le précèdent. La coexistence d'une recommandation forte et d'un niveau de preuve faible n'est pas, à elle seule, contradictoire. La première exprime une orientation pratique ; le second renseigne sur son appui empirique. Une décision peut être jugée préférable devant une situation grave malgré une estimation fragile de ses conséquences. Il faut alors demander ce qui justifie cette préférence : bénéfice anticipé, danger d'attendre, faisabilité, ou extrapolation. Confondre ces dimensions donnerait à la force prescriptive une précision scientifique qu'elle ne possède pas.

RECOMMANDATION FORTE, PREUVE FAIBLE

20.3.2.3 Lecture immunologique : une classification ne doit pas devenir sa propre validation

SÉLECTIONNÉS PARCE QU'ILS RÉPONDENT

Parmi les éléments du diagnostic clinique proposé figure une cardiomyopathie ou un bloc de conduction répondant aux corticoïdes ou à un immunosuppresseur. Ce choix soulève une difficulté méthodologique particulière. Si l'on sélectionne des patients parce qu'ils répondent à un traitement, puis utilise leur réponse pour établir que ce traitement agit dans cette maladie, une partie de la conclusion a été installée dans la sélection. L'objection ne condamne pas toute utilisation diagnostique d'une réponse thérapeutique. Celle-ci peut modifier une appréciation clinique, à condition de ne pas fournir ensuite, sans correction, une preuve indépendante d'efficacité. Pour étudier cette efficacité, on rechercherait notamment des critères d'entrée établis avant la réponse, une comparaison pertinente et une appréciation des résultats qui ne recycle pas la définition initiale. Une analyse distinguant les patients classés avec ou sans ce critère rendrait déjà le problème visible. Cette distinction préserve aussi le sens de l'étiquette immunologique. Reconnaître une composante inflammatoire ne tranche pas automatiquement la part du dommage encore modifiable. L'argument causal, la classification d'un patient et la promesse d'un traitement restent trois engagements différents, même lorsqu'ils apparaissent dans le même document.

20.3.2.4 Lecture cardiologique : faire travailler les limites d'une recommandation

IMAGERIE, RYTHME OU SURVIE

Pour apprécier une stratégie contre les arythmies, le jugement doit préciser le résultat recherché. Diminuer un signal d'imagerie, éviter un épisode rythmique et prolonger la vie ne constituent pas trois formulations interchangeables du succès. Une recommandation gagne en intelligibilité lorsqu'on peut y identifier le passage entre la donnée disponible et le bénéfice espéré, puis nommer ce qui reste à vérifier. L'objection pratique est forte : le malade ne peut attendre que chaque passage soit démontré. La réponse consiste à rendre la décision révisable, et non à exiger une certitude préalable impossible. Il faut conserver la question qui a motivé l'action et définir ce qui justifierait sa réévaluation. Une évolution favorable ne valide pas rétrospectivement toutes les hypothèses qui l'accompagnaient ; une complication ne suffit pas davantage à disqualifier toute la stratégie. L'intérêt durable de ce consensus tient alors

UNE DÉCISION RÉVISABLE

à sa lisibilité critique : ses propositions acceptées et ses propositions écartées permettent d'examiner la fabrication d'une orientation commune. Cette traçabilité autorise une discussion plus précise que l'alternative entre obéissance au groupe et défiance générale envers l'expertise.

20.3.2.5 Lecture clinique intégrative

UN LANGAGE COMMUN, UNE DATE

Un consensus peut donner un langage commun à des professionnels qui ne voient pas la personne au même moment. Birnie permet d'examiner cette fonction de coordination sans confondre accord collectif et certitude empirique. La lecture intégrative demande que la proposition, sa raison et ses limites puissent être transmises d'un interlocuteur à l'autre. Elle laisse aussi une place aux préférences et aux contraintes qui ne sont pas résolues par un vote d'experts. L'histoire de ce consensus n'équivaut pas à une conduite actuelle applicable sans réévaluation.

20.3.3 ADVOCATE : relire un essai après sa rétractation

20.3.3.1 Le résultat à situer : le document historique

ADVOCATE, 2021, PUIS LA NOTICE DE 2026

Une correction publiée en 2024 avait rectifié des conversions de doses de corticoïdes. La rétractation du 29 juin 2026 constitue un changement distinct : l'article est désormais examiné pour son histoire et sa méthode, sans être retenu comme preuve valide d'efficacité[4]. En 2021, ADVOCATE présentait une comparaison randomisée de l'avacopan et d'une décroissance de prednisone, avec immunosuppression associée. Le rapport définissait une rémission à 26 semaines et une rémission maintenue, exigeant une rémission aux semaines 26 et 52 sans rechute entre les deux, ainsi qu'une marge de non-infériorité de 20 points de pourcentage. La notice officielle de 2026 indique que les deux auteurs universitaires ont demandé la rétractation. Elle se réfère à l'enquête de la Food and Drug Administration (FDA) alors en cours. Selon cette enquête, des évaluations du critère principal chez neuf patients avaient été réadjudiquées après verrouillage de la base et levée de l'aveugle, sans la connaissance de ces auteurs et sans déclaration dans l'article. Les éditeurs ont rétracté la publication. Ces informations décrivent le statut des documents ; elles ne constituent pas une nouvelle analyse des données individuelles[5,6].

20.3.3.2 Lecture critique : deux conditions distinctes de validité

LA MARGE DE NON-INFÉRIORITÉ

La non-infériorité demande de définir la perte d'efficacité maximale jugée acceptable, puis d'examiner si les données permettent de l'exclure. Elle ne signifie ni égalité des traitements ni absence de toute perte. Une marge en points de pourcentage doit être discutée sur cette échelle : son importance clinique dépend notamment du critère, du risque de référence et des avantages attendus en contrepartie. La justification de la marge appartient au raisonnement clinique autant qu'au calcul statistique. Une autre condition précède cependant ce calcul : les observations analysées doivent avoir été produites et modifiées selon une procédure vérifiable. Un intervalle de confiance décrit l'incertitude sous des hypothèses de mesure et d'analyse ; il ne répare pas une rupture de traçabilité. Refaire le calcul sur les mêmes valeurs ne vérifie pas comment elles

LA TRAÇABILITÉ AVANT LA FORMULE

ont été obtenues. La qualité de la formule et celle de la chaîne documentaire sont donc deux objets de contrôle. Le nombre de dossiers concernés ne suffit pas pour décider que l'anomalie serait négligeable. Il faudrait connaître les évaluations avant et après modification, les raisons documentées, les personnes autorisées à intervenir, le moment des décisions et leurs conséquences sur les analyses prévues. Inversement, ce nombre ne permet pas de fabriquer une nouvelle estimation défavorable. Retirer sa confiance à une conclusion publiée n'autorise pas à inventer la conclusion opposée. La notice renseigne une rupture identifiée ; elle n'offre ni les données nécessaires à une réanalyse indépendante ni une attribution exhaustive des responsabilités. La portée de la rétractation doit rester distincte de ces deux questions.

LE NOMBRE DE DOSSIERS NE SUFFIT PAS

20.3.3.3 Lecture immunologique : maintenir la séparation entre hypothèse et preuve

UNE HYPOTHÈSE PRIVÉE DE SON APPUI

Une hypothèse biologique peut rester intelligible lorsque l'étude clinique invoquée pour la soutenir perd son statut probant. Le raisonnement doit alors être reconstruit à partir de ses pièces indépendantes : expériences mécanistiques, autres essais, mesures de cible et observations cliniques. Leur existence et leur qualité doivent être vérifiées séparément. Les citer dans le même article ne les rend ni automatiquement invalides ni automatiquement suffisantes. Pour la cardioimmunologie, ce cas apprend surtout à éviter une validation circulaire : la cohérence d'un mécanisme ne garantit pas la fiabilité d'un résultat clinique, et ce résultat ne peut plus servir à confirmer le mécanisme lorsque son support documentaire est retiré. La carte des arguments doit permettre d'identifier exactement quelle flèche dépendait du texte rétracté.

20.3.3.4 Lecture cardiologique et révision du savoir

RÉMISSION N'EST PAS PRÉVENTION

Une conclusion de rémission dans une vascularite ne répondrait pas, à elle seule, à une question de prévention cardiovasculaire. Le statut rétracté renforce ici une séparation déjà nécessaire entre activité de maladie, atteinte d'organe et événements cliniques. On ne doit donc préserver aucun bénéfice cardiaque supposé en le présentant comme une conséquence indirecte « évidente » d'un résultat désormais inutilisable comme preuve. La révision éditoriale consiste à retrouver toutes les phrases qui dépendaient de cette référence, à retirer les affirmations devenues non étayées et à indiquer leur nouvelle justification lorsqu'elle existe. Supprimer seulement la ligne bibliographique laisserait survivre des conclusions orphelines. Conserver l'article dans un commentaire historique exige au contraire que son statut accompagne chaque usage. La rétractation oblige ainsi à réexaminer les synthèses qui utilisaient cette publication comme appui. Elle ne permet pas, à elle seule, d'estimer l'efficacité réelle du traitement, de connaître son statut réglementaire actuel ou d'attribuer toutes les responsabilités individuelles. La révision du savoir doit suivre les propositions effectivement touchées, avec la date et le motif du changement.

DES CONCLUSIONS ORPHELINES

20.3.3.5 Lecture clinique intégrative

RENDRE LA RÉÉVALUATION INTELLIGIBLE

Une rétractation concerne aussi la confiance de personnes auxquelles une explication a déjà été donnée. La lecture intégrative distingue reconnaître une

modification du savoir et annoncer, sans preuve, que chaque décision passée était fautive. L'enjeu est de rendre la réévaluation intelligible : quel appui a disparu, quelles autres connaissances restent disponibles et qui reprend la question clinique ? Cette exigence de continuité n'autorise ni une prescription ni un arrêt déduit de la seule notice ; elle empêche surtout que la correction documentaire laisse le patient sans explication.

20.4 Exercices corrigés

20.4.1 Exercice : corriger une synthèse sans effacer son histoire

20.4.1.1 Énoncé

trois essais, une phrase

Situation entièrement fictive, sans rapport avec les données d'ADVOCATE. Une revue pédagogique comprend trois essais indépendants et une phrase : « Le traitement diminue le nombre d'événements dans les trois essais. » La première version de son tableau contient, pour chaque groupe, 100 participants suivis complètement pendant la même durée au sein de chaque essai. Chaque nombre désigne des personnes ayant présenté au moins un événement, comptées une seule fois : essai A, 12 sous traitement et 20 sous contrôle ; essai B, 9 et 15 ; essai C, 8 et 14. Une correction officielle de l'essai B précise ensuite que les colonnes des groupes avaient été inversées dans le tableau publié. Les effectifs restent identiques : le résultat corrigé est donc 15 événements sous traitement et 9 sous contrôle. Les auteurs maintiennent l'article et expliquent l'erreur de présentation. Vous avez lu la correction et vérifié qu'elle concerne bien le critère repris dans votre revue. Aucun nouvel élément ne concerne A ou C. Questions. Quelle modification apporter aux calculs descriptifs ? Comment réviser la conclusion ? Faut-il supprimer l'essai B ou conserver silencieusement le tableau corrigé ? Quels éléments documentaires manquent pour faire une synthèse quantitative formelle ?

20.4.1.2 Correction argumentée

un sens inversé, douze points

Dans B, la différence de risque traitement moins contrôle passe de −6 à +6 points de pourcentage. Le sens de l'estimation est inversé ; il ne s'agit pas d'un changement de six points, mais de douze points entre les deux versions. A et C restent respectivement à −8 et −6 points. Ces calculs n'indiquent pas à eux seuls l'incertitude des résultats. La phrase initiale devient fausse. Une formulation acceptable serait : « Les estimations des essais A et C favorisent le traitement ; après correction, celle de B favorise le contrôle. » Cette divergence appelle une analyse, sans démontrer automatiquement une différence réelle entre essais.

corriger sans effacer

La correction ne commande pas, par elle-même, l'exclusion de B. On conserve sa référence, on remplace les données concernées et on relie explicitement les deux versions au document correctif. Le journal de révision indique la date, les cellules modifiées et les conclusions affectées. Une correction silencieuse rendrait impossible la compréhension des désaccords entre lecteurs possédant des versions différentes. Avant toute méta-analyse, il reste à examiner la comparabilité des populations, des critères, des durées de suivi et des estimations, ainsi que les risques de biais. Additionner mécaniquement les événements ne

corriger, puis décider de l'usage

remplace pas ce travail. Corriger une donnée et décider comment l'utiliser sont deux opérations distinctes.

Synthèse

L'objectivité tient à une organisation : des objections capables de modifier le travail, des vérifications réparties qui ne partagent pas le même point aveugle, des révisions dont les conséquences restent visibles. Le consensus coordonne l'action sans ajouter de preuve ; son seuil fixe le statut d'une proposition, non sa vérité. Les textes étudiés l'apprennent ensemble. Une synthèse vaut par ses dénominateurs et par l'origine de chaque estimation ; un consensus, par les raisons de ses votes et ses propositions écartées ; un essai rétracté rappelle qu'un calcul exact ne répare pas une rupture de traçabilité. Discuter ne revient pas à égaliser les preuves : le droit de questionner et le crédit accordé à une réponse restent distincts.

Questions ouvertes

Quand une objection mérite-t-elle de suspendre une conclusion plutôt que d'être simplement consignée ? Comment juger l'indépendance de vérifications qui partagent une formation, des données ou des intérêts ? Jusqu'où une rétractation doit-elle remonter dans les synthèses, les enseignements et les décisions qui s'appuyaient sur le texte retiré ? Ces questions concernent chacun de ceux qui transmettent un savoir.

Références du chapitre 20

1. Mill JS. On Liberty. 1859. Chapitres I-V.

2. Nielsen DL, Juhl CB, Nielsen OH, Chen IM, Herrmann J. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Oncol. 2024;10(10):1390-1399. PMID 39172480 ; DOI 10.1001/jamaoncol.2024.3065

3. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Arrhythmias Associated With Cardiac Sarcoidosis. Heart Rhythm. 2014;11(7):1305-1323. PMID 24819193 ; DOI 10.1016/j.hrthm.2014.03.043

4. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. [Correction]. N Engl J Med. 2024;390(4):388. Notice éditoriale. PMID 38265665 ; DOI 10.1056/NEJMx230010

5. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. N Engl J Med. 2021;384:599-609. Article rétracté (notice de rétractation : Rubin, 2026). PMID 33596356 ; DOI 10.1056/NEJMoa2023386

6. Rubin EJ. Retraction: Jayne DRW et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis, N Engl J Med 2021;384:599-609. N Engl J Med. 2026. Notice éditoriale. PMID 42377355 ; DOI 10.1056/NEJMe2608684

21

La responsabilité de connaître et de transmettre

Sommaire du chapitre

21.1 Dire ce que l'on sait et ce que l'on ignore 356
21.2 Simplifier, répartir, réviser sans perdre les raisons 357
21.3 Les textes à l'épreuve 359
21.4 Exercices corrigés 362
Synthèse 364
Questions ouvertes 364

Une conclusion établie ne cesse pas pour autant de circuler. Elle est enseignée, résumée, citée dans une revue, reprise dans une consultation, révisée lorsque de nouveaux résultats arrivent. À chaque reprise, quelques mots peuvent transformer une piste expérimentale en traitement disponible, ou un résultat non significatif en preuve qu'une cible n'a aucun intérêt. Transmettre engage donc une responsabilité propre. Elle consiste à dire ce que l'on sait et ce que l'on ignore, à simplifier sans retirer les moyens de juger, à dater ce qui a été proposé et à expliquer ce qu'une révision change. Une hypothèse bien transmise reste une hypothèse ; une révision bien conduite désigne ce qu'elle abandonne.

21.1 Dire ce que l'on sait et ce que l'on ignore

21.1.1 Répondre du passage que l'on fait franchir à qui apprend

21.1.1.1 Changer de destinataire sans changer la preuve

LABORATOIRE, COURS, CONSULTATION

Changer de destinataire peut changer l'usage d'un résultat, sans changer ce que les données permettent d'affirmer. Dans un laboratoire, une hypothèse peut servir à choisir la prochaine expérience. Dans un cours, elle peut devenir l'explication que les étudiants retiendront. Dans une consultation, sa formulation peut orienter une décision. La responsabilité de transmettre consiste à maintenir la portée de la preuve tout en expliquant ce qui justifie ce nouvel usage. Considérons une situation entièrement fictive. Une expérience montre qu'une intervention modifie une activité cellulaire dans un modèle. Un enseignant veut expliquer son intérêt et conclut : « Nous savons désormais comment protéger le cœur. » La difficulté tient au passage accompli : une possibilité expérimentale devient une capacité thérapeutique disponible. L'enseignant n'a pas seulement raccourci une méthode. Il a changé ce dont ses étudiants peuvent légitimement se croire assurés.

UN ENSEIGNANT CONCLUT TROP VITE

21.1.1.2 La limite enseignée et le rôle assumé

On objectera qu'un cours ne peut restituer chaque précaution du laboratoire. Cette objection oblige à hiérarchiser l'information, pas à supprimer les conditions qui changent la conclusion. La formule courte pourrait conserver l'acquis réel et son ouverture : l'expérience fournit une piste mécanistique dont la portée chez les patients reste à établir. La limite fait partie du contenu enseigné lorsqu'elle empêche une conclusion différente. Cette responsabilité est proportionnée au rôle assumé. Présenter une hypothèse comme telle, défendre une interprétation personnelle et recommander une action n'engagent pas la même chose. Celui qui franchit une étape supplémentaire doit pouvoir expliquer les raisons de ce passage. L'autorité acquise sur l'observation ne se transfère pas automatiquement à toutes ses conséquences possibles.

UNE RESPONSABILITÉ SELON LE RÔLE

21.1.2 Une ignorance qualifiée oriente le travail

21.1.2.1 Nommer l'ignorance et sa raison

QUATRE FAÇONS DE NE PAS SAVOIR

Dire « nous ne savons pas » peut désigner une question jamais étudiée, des résultats trop imprécis, des observations contradictoires ou un document que l'on n'a pas consulté. Ces situations appellent des réponses différentes. Une expérience ne remédie pas à un défaut de lecture ; une lecture supplémentaire ne crée pas le suivi absent d'une étude. Qualifier l'ignorance consiste à nommer la proposition qui reste indécidable, la raison de cette indécision et ce qui pourrait raisonnablement la réduire. Il faut également distinguer une limite

personnelle d'une limite du savoir disponible. Ne pas avoir trouvé une étude n'autorise pas à affirmer qu'elle n'existe pas. Inversement, savoir qu'une publication existe ne signifie pas disposer de la réponse qu'on lui prête.

21.1.2.2 Une règle d'arrêt qui ne soit pas un alibi

une règle d'arrêt justifiée

Une objection pratique apparaît : cette exigence ne risque-t-elle pas de prolonger indéfiniment l'enquête ? Une recherche supplémentaire a un coût et n'apporte pas toujours une information susceptible de changer le jugement. La responsabilité comporte donc aussi une règle d'arrêt justifiée. Avant de poursuivre, il faut se demander quelle différence la prochaine vérification pourrait faire. Si aucune réponse plausible ne peut modifier la formulation retenue, approfondir ce point peut devenir moins urgent qu'examiner une incertitude décisive ailleurs. Cette règle pourrait pourtant servir d'alibi : il suffirait de déclarer qu'aucune information attendue ne changerait l'avis déjà formé. Dans un exemple fictif, une équipe renonce à vérifier l'aveugle d'une mesure parce que l'effet lui paraît convaincant. Sa règle d'arrêt est circulaire si un biais de mesure plausible pourrait précisément produire cet effet. Il faut annoncer ce que changerait une réponse défavorable, puis justifier la priorité du contrôle selon cette conséquence et son coût. L'ignorance qualifiée répartit ainsi l'attention sans autoriser à choisir seulement les vérifications rassurantes.

21.2 Simplifier, répartir, réviser sans perdre les raisons

21.2.1 Simplifier sans retirer les moyens de juger

ce qu'une simplification laisse possible

Une explication pédagogique sélectionne. Elle peut omettre une étape technique, employer une image ou commencer par un cas simple. Sa qualité dépend de ce que cette sélection laisse possible. Celui qui reçoit l'explication peut-il ensuite reconnaître les limites du modèle et comprendre pourquoi une situation différente exige un autre raisonnement ? Reprenons l'exemple fictif.

l'image de l'interrupteur

Comparer une voie immunitaire à un interrupteur facilite la première compréhension d'une inhibition. L'image devient trompeuse si elle installe l'idée qu'il suffirait d'éteindre une fonction unique pour supprimer tous les effets indésirables. Il ne faut pas nécessairement abandonner l'image. On peut en préciser l'usage : elle représente ici l'action étudiée sur une cible, sans décrire tout le système ni prédire le résultat clinique. On objectera que cette correction rend l'image moins mémorable. Mais la mémoire d'une erreur facile à retenir n'est pas une réussite pédagogique. L'alternative consiste à construire une progression : d'abord la relation utile, ensuite le contre-exemple qui révèle ce qu'elle omet, enfin la reformulation plus exacte. L'étudiant apprend alors pourquoi le modèle change, au lieu de recevoir successivement une certitude simplifiée puis son désaveu. Une vérification de compréhension doit porter sur cette capacité de transfert. Demander de réciter une limite récompense parfois une prudence purement verbale. Demander quelle conclusion changerait dans un autre contexte oblige à utiliser la limite. Le critère de réussite devient plus exigeant : l'étudiant sait refaire un raisonnement et repérer le moment où il ne s'applique plus.

vérifier le transfert, pas la récitation

21.2.2 Répartir les responsabilités sans les dissoudre

21.2.2.1 Juger chaque étape au moment du choix

UNE CHAÎNE DE RESPONSABILITÉS

Une observation, une inférence, une décision et un enseignement forment une chaîne, mais aucune étape ne dispense des responsabilités propres aux autres. Une mesure correctement obtenue peut recevoir une interprétation excessive. Une interprétation raisonnable peut conduire à une action mal adaptée. Une décision défendable peut être racontée ensuite comme la démonstration d'une certitude qui n'existait pas. Il serait pourtant injuste d'évaluer chaque étape seulement à partir de l'issue finale. Un résultat défavorable ne prouve pas que le jugement initial était fautif ; une issue heureuse ne transforme pas une négligence en méthode. L'évaluation doit retrouver ce qui était accessible au moment du choix, les alternatives effectivement envisageables et les raisons alors avancées. Elle doit aussi demander si une information importante a été écartée sans examen. On objectera qu'une telle appréciation ouvre la porte aux justifications après coup. C'est pourquoi les raisons doivent être formulées assez tôt pour ne pas être reconstruites selon le résultat. Il ne s'agit pas de produire un dossier défensif pour chaque pensée, mais de conserver les choix qui changent réellement l'interprétation ou l'action. L'explication ultérieure peut alors être confrontée à une trace antérieure.

L'ISSUE NE JUGE PAS LE CHOIX

21.2.2.2 Ce qui fait d'une révision un progrès

21.2.2.2.1 Expliquer la difficulté qu'une révision résout

CORRIGER N'EST PAS ÉCHOUER

Reconnaître cette responsabilité permet de mieux juger le progrès lui-même. Corriger une conclusion ne constitue pas un échec à dissimuler ; mais changer de vocabulaire ne constitue pas davantage une avancée par définition. Pour apprécier une révision, il faut expliquer quelle difficulté elle résout et quels résultats antérieurs elle oblige à conserver, à restreindre ou à abandonner. Considérons un exemple fictif. Une équipe réunissait sous un même nom deux profils observés. Une nouvelle méthode les sépare ; les chercheurs annoncent une maladie supplémentaire. Or la distinction pourrait venir seulement de la préparation des échantillons. Une première avancée consisterait à montrer qu'elle persiste lorsque cette préparation est contrôlée. Ce contrôle renforcerait la réalité de la différence mesurée ; il resterait à justifier son interprétation comme maladie distincte. Une autre consisterait à prévoir, puis observer, une différence que l'ancienne classification laissait indéterminée. C'est le travail nouveau que la distinction permet d'accomplir et la réponse qu'elle apporte à une difficulté définie.

DEUX PROFILS, UNE MALADIE DE PLUS ?

21.2.2.2.2 Changer de question, compter les pertes

UNE DÉCOUVERTE QUI CHANGE LA QUESTION

On objectera que cette exigence favorise les questions anciennes et méconnaît les découvertes qui transforment ce que l'on cherche. L'objection est juste si l'on impose à toute recherche de perfectionner le même instrument. Une découverte peut aussi rendre visible une différence jusque-là inaccessible. Elle gagne alors une justification propre lorsque cette différence devient contrôlable et féconde pour une enquête. Mais changer de question ne prouve pas que la réponse antérieure était fausse : il faut préciser si l'on corrige une erreur, si l'on étend un domaine ou si l'on ouvre un autre problème. Ce bilan peut comporter des gains et des pertes. Une nouvelle classification pourrait mieux décrire certains cas tout en rendant les séries historiques moins directement comparables. Reconnaître ce coût ne revient pas à refuser la découverte ; cela désigne le travail nécessaire pour en faire un savoir transmissible. Le progrès scientifique ne se réduit ainsi ni à l'accumulation des publications ni au récit

d'un passé entièrement erroné. Il devient défendable lorsque l'on peut exposer l'acquis nouveau, ses raisons et les questions qu'il laisse ouvertes. Transmettre cette comparaison apprend à évaluer une avancée, au lieu de simplement croire son annonce.

21.3 Les textes à l'épreuve

21.3.1 Mann et la révision d'une hypothèse

21.3.1.1 Le résultat à situer

Mann, 2015, des essais décevants

Dans cette revue de 2015, Douglas Mann confronte les arguments expérimentaux en faveur d'un rôle de l'inflammation dans l'insuffisance cardiaque aux résultats décevants d'interventions cliniques. Il envisage plusieurs explications : un marqueur qui ne serait pas causal, une voie contributive insuffisamment déterminante pour les événements, ou une intervention dont des effets défavorables annuleraient un bénéfice. La sélection des patients par des biomarqueurs apparaît comme une perspective à étudier. Le texte discute notamment l'hypothèse d'une toxicité liée au complément pour expliquer certains résultats de l'infliximab ; il ne la démontre pas chez les patients concernés. Il s'agit d'une revue narrative historique, non d'un nouvel essai ni d'une validation d'un algorithme thérapeutique[1].

21.3.1.2 Lecture critique : réviser sans protéger indéfiniment une hypothèse

sauver une idée après coup

Une intervention qui échoue met à l'épreuve une proposition précise : dans les conditions étudiées, cette stratégie devait améliorer ce résultat. Elle ne teste pas directement toutes les relations possibles entre inflammation et maladie. Cependant, multiplier après coup les explications susceptibles de sauver une idée peut rendre celle-ci impossible à contredire. Une révision scientifique utile doit donc aller au-delà de la formule « le traitement n'était pas le bon ». On peut demander à chaque explication nouvelle de produire une attente vérifiable. Si le moment d'intervention est invoqué, quelle comparaison de calendriers permettrait de départager cette explication d'une absence d'effet ? Si une toxicité annule un bénéfice, quelles observations indépendantes permettraient de séparer les deux ? Si seuls certains patients sont concernés, comment les reconnaître avant de connaître leur réponse ? Ces questions transforment une défense rétrospective en programme susceptible de rencontrer de nouvelles objections.

une attente vérifiable par explication

21.3.1.3 Lecture immunologique : nommer les opérations plutôt qu'un adversaire unique

« anti-inflammatoire », un mot trop large

Dire qu'un traitement est « anti-inflammatoire » laisse ouvertes plusieurs questions : quelle cible est atteinte, dans quelles cellules, à quelle dose et pendant combien de temps ? Une molécule n'est pas une simple négation logique de la voie biologique à laquelle on la rattache. Elle possède une distribution, des effets associés et des interactions avec le contexte pathologique. Le vocabulaire général peut donc rapprocher des expériences que leur fonctionnement

réel distingue. Cette remarque ne permet pas de choisir arbitrairement l'explication la plus favorable. L'échec d'un traitement peut être compatible avec plusieurs mécanismes, sans en établir aucun. Il faut conserver les verbes correspondant à chaque étape : une observation suggère, une expérience soutient dans son modèle, une comparaison clinique estime un effet dans sa population. Le passage à « démontre le mécanisme chez l'humain » demande un argument supplémentaire. La même discipline s'applique aux biomarqueurs. Un pronostic plus défavorable ne prouve pas une sensibilité biologique accrue au traitement ciblé. Il peut néanmoins correspondre à un bénéfice absolu plus grand lorsque l'effet relatif reste constant, comme le montre l'exercice du chapitre 19. Distinguer cet enrichissement pronostique d'une modification de l'effet relatif évite d'exiger la même preuve pour deux propositions différentes. La seconde demanderait une comparaison directe des effets selon le marqueur, sur une échelle annoncée et avec une confirmation appropriée. Une règle de sélection clinique doit, dans les deux cas, justifier le bénéfice attendu, les dommages et son usage dans la population visée.

enrichissement pronostique, effet relatif

21.3.1.4 Lecture cardiologique : préserver la date et le destinataire du savoir

Lire ce texte aujourd'hui exige de préserver son horizon de 2015. Les essais ultérieurs ne peuvent être présentés comme des arguments dont l'auteur disposait déjà. Inversement, les propositions thérapeutiques rapportées à cette date ne deviennent pas des conseils contemporains par leur présence dans une revue reconnue. Une présentation pédagogique doit indiquer ce qui relève d'une histoire de la recherche et ce qui soutient réellement une décision actuelle. La revue confronte ainsi des arguments de niveaux différents et plusieurs explications d'un résultat thérapeutique décevant. Elle ne permet pas de choisir laquelle explique effectivement un échec particulier ni quel patient bénéficierait d'une stratégie nouvelle. Chaque explication gagne un contenu scientifique lorsqu'elle annonce une observation capable de la départager des autres.

l'horizon de 2015

21.3.1.5 Lecture clinique intégrative

Réviser l'explication ne fait pourtant disparaître ni la maladie ni les attentes de la personne. Le mot « échec » doit désigner la proposition mise en difficulté, sans englober tous les objectifs des soins. Entre spécialistes et médecine générale, cette précision permet de transmettre les arguments affaiblis, les connaissances qui demeurent et les questions nouvelles. Comprendre pourquoi une piste n'a pas tenu ne signifie pas que toute compréhension manque.

le mot « échec »

21.3.2 Frangogiannis et les conditions d'une transposition

21.3.2.1 Le résultat à situer

Dans cette revue de 2014, Frangogiannis organise les relations entre inflammation, réparation et remodelage après infarctus. Il rapproche des travaux expérimentaux et des observations humaines, tout en revenant sur les difficultés de traduction thérapeutique. La recherche décrite couvre des publications anglophones de 1970 à janvier 2014. Le texte propose notamment de distinguer

Frangogiannis, une revue de 2014

des réponses inflammatoires et fibrogènes excessives pour orienter de futures stratégies ciblées. Les biomarqueurs circulants sont envisagés comme instruments possibles, avec une réserve explicite sur leur spécificité myocardique. Il ne s'agit ni d'un essai de cette stratégie de sélection ni d'une démonstration de son bénéfice clinique. C'est précisément cette distance entre modèle explicatif et programme de recherche que la transmission doit préserver[2].

21.3.2.2 Lecture critique : une synthèse produit un ordre, pas une répétition des expériences

décrire, rapprocher, proposer

Lire une revue ne revient pas à vérifier séparément toutes les études qu'elle mobilise. Son apport propre consiste à rapprocher des résultats, à dégager leurs tensions et à proposer des questions. Cette opération est indispensable à la connaissance ; elle ajoute cependant des inférences aux observations initiales. Il faut pouvoir reconnaître les moments où l'auteur décrit un résultat, rapproche plusieurs travaux ou avance une explication nouvelle. Un schéma particulièrement clair peut donner l'impression que les relations représentées possèdent toutes le même degré de certitude. Pour le transmettre loyalement, on pourrait accompagner chaque flèche d'une question : résume-t-elle une intervention expérimentale, une association humaine ou une proposition encore à tester ? La figure resterait utile, mais elle cesserait de fonctionner comme une preuve uniforme. L'élégance d'un ensemble n'efface pas l'inégalité de ses appuis.

une question pour chaque flèche

21.3.2.3 Lecture immunologique : conserver le contexte dans la phrase

un « protège » sans son contexte

Une connaissance biologique perd une partie de son contenu lorsque l'on retire le tissu, le moment et le dispositif dans lesquels elle a été obtenue. Dire qu'une voie « protège » ou « endommage » peut être un raccourci pédagogique acceptable si les conditions restent proches. Répéter ce raccourci dans un autre contexte lui fait parfois changer de sens. Le problème n'est pas seulement une imprécision de vocabulaire : c'est la transformation d'une relation conditionnelle en propriété supposée permanente. La transmission devrait donc faire apparaître le sujet exact de l'énoncé. Modifie-t-on un médiateur dans tout l'organisme, un récepteur dans certaines cellules, ou une réponse au cours d'une période délimitée ? Mesure-t-on une composition cellulaire, une structure tissulaire ou une fonction ? Ces précisions empêchent d'attribuer à une cible abstraite les conséquences d'une intervention située. Elles servent aussi à rapprocher deux résultats différents sans déclarer trop vite qu'ils se contredisent. Une typologie explicative ne constitue pas davantage un test disponible. Nommer deux profils biologiques aide à concevoir une recherche ; cela ne prouve pas que l'on sait classer chaque patient de façon reproductible, ni que ces catégories prédisent une différence de réponse au traitement. Ce passage demande des observations et des comparaisons supplémentaires. La pertinence du concept et l'utilité de son instrument de mesure doivent rester séparées.

une typologie n'est pas un test

21.3.2.4 Lecture cardiologique : l'avenir proposé ne doit pas devenir un passé démontré

une perspective devenue stratégie

Avec le temps, une proposition peut être citée comme si sa réalisation allait de soi. On rencontre alors une « stratégie » sans savoir s'il s'agit d'une possibilité expérimentale, d'une procédure évaluée ou d'un usage clinique validé. Préserver la date de la source et le mode verbal de sa conclusion évite cette dérive. Une perspective de recherche mérite d'être transmise pour sa fécondité, sans lui attribuer rétrospectivement une efficacité qu'elle n'avait pas les moyens de démontrer. Pour enseigner cette différence, le commentaire d'une proposition thérapeutique devrait préciser le résultat attendu, le critère qui le mesurerait et la comparaison qui permettrait de l'attribuer au traitement. Pour revendiquer une utilité thérapeutique, une meilleure classification doit améliorer une décision dont les conséquences ont été examinées. Cette articulation historique peut guider des expériences et des essais mieux ciblés ; elle ne démontre pas le bénéfice d'un algorithme individuel de traitement. Celui-ci demanderait une validation indépendante des mesures, puis une comparaison des stratégies qu'elles orientent. La transmission doit conserver cette distance entre le programme proposé et le bénéfice démontré.

programme proposé, bénéfice démontré

21.3.2.5 Lecture clinique intégrative

trois horizons

Les mots « réparation » et « remodelage » peuvent évoquer une récupération globale alors qu'ils désignent des processus à situer. Frangogiannis invite à transmettre leurs conditions et leurs limites avant de les rapprocher de la vie d'une personne. La lecture intégrative articule ainsi trois horizons : ce que le modèle aide à expliquer, ce qu'une stratégie clinique devrait démontrer et ce que le patient souhaite retrouver. Aucun de ces horizons ne remplace les autres ; leur mise en relation évite de promettre une restauration complète à partir d'une perspective de recherche.

21.4 Exercices corrigés

21.4.1 Exercice : transmettre une hypothèse sans promettre un traitement

21.4.1.1 Énoncé

un modèle murin et 60 patients

Situation entièrement fictive. Dans un modèle murin d'insuffisance cardiaque, un traitement X diminue une mesure de lésion tissulaire. Chez 60 patients, une étude randomisée observe ensuite une baisse d'un marqueur inflammatoire plus importante sous X que sous placebo. Le critère exploratoire est la distance parcourue lors d'un test de marche standardisé ; une distance plus élevée correspond à une meilleure performance. La différence moyenne X moins placebo vaut +8 mètres, avec un intervalle de confiance à 95 % (IC à 95 %) allant de −12 à +28 mètres. L'étude est courte ; elle n'est pas conçue pour établir un effet sur la mortalité. Aucun seuil de pertinence clinique n'a été fourni dans cet énoncé. Un texte destiné au public conclut : « En supprimant la cause inflammatoire de l'insuffisance cardiaque, X améliore l'effort et protège les patients. » Une version professionnelle écrit : « Le résultat sur l'effort n'est pas significatif : la

cible biologique n'a donc aucun intérêt. » Questions. Identifier les glissements des deux formulations. Proposer une phrase accessible au public et une note de transmission pour une équipe de recherche. Préciser quelle observation nouvelle ferait évoluer chaque message.

21.4.1.2 Correction argumentée

21.4.1.2.1 Deux formulations qui dépassent les données

UN MARQUEUR DEVENU CAUSE GÉNÉRALE

La première formulation transforme une intervention sur un marqueur en suppression d'une cause générale. Elle attribue ensuite un bénéfice fonctionnel et une protection clinique qui ne sont pas établis par les informations fournies. Le résultat murin justifie une question de transposition ; il ne la résout pas. La baisse du marqueur montre un effet sur la variable mesurée, sans établir qu'elle explique un éventuel bénéfice. La seconde formulation dépasse aussi les données. L'intervalle est compatible avec des effets sur l'effort allant dans les deux sens. Il ne prouve ni bénéfice ni absence de tout effet, et sa pertinence clinique reste à préciser. Ce résultat ne tranche pas, à lui seul, l'intérêt de la cible dans toutes les situations.

21.4.1.2.2 Deux messages et un seuil fixé avant l'essai

UN SEUIL FIXÉ AVANT L'ESSAI

Phrase publique possible : « X a modifié un marqueur de l'inflammation dans une petite étude ; son bénéfice sur l'effort et sur la santé des patients reste à établir. » Note scientifique : « Préserver séparément les résultats tissulaire, biologique et fonctionnel ; préciser population, durée, sécurité et différence cliniquement importante avant un essai confirmatoire. » Pour rendre cette note opérante, prolongeons le cas par deux suites entièrement fictives. Supposons qu'avant un nouvel essai randomisé, les investigateurs aient justifié un gain moyen de 20 mètres comme différence importante pour cette population. Cette valeur sert uniquement à l'exercice ; elle ne constitue pas une proposition de seuil clinique.

21.4.1.2.3 Deux suites fictives, deux révisions du message

UNE PREMIÈRE SUITE FAVORABLE

Première suite : l'essai, conduit dans une population comparable avec une mesure fiable, estime une différence de +26 mètres (IC à 95 % : +22 à +30 mètres). Sous les hypothèses de l'analyse, l'intervalle se situe entièrement au-delà de la différence retenue. Le message pourrait désormais affirmer que X améliore en moyenne la performance mesurée dans les conditions étudiées, avec un effet soutenant son importance clinique. Il devrait encore préciser la durée observée et les effets indésirables. Ni la suppression d'une cause générale ni une protection contre la mortalité ne deviennent établies par ce résultat fonctionnel. Seconde suite, alternative à la première : la différence estimée vaut +1 mètre, avec un intervalle de −4 à +6 mètres. Un gain moyen de 20 mètres se trouve alors hors de l'intervalle. Si les conditions de validité sont satisfaites, le message ne devrait plus se limiter à « bénéfice à établir » : l'étude apporte un argument contre un bénéfice moyen de cette ampleur dans la situation examinée. Elle ne démontre pas un effet exactement nul. La modification du marqueur resterait un résultat biologique réel, dont l'intérêt fonctionnel attendu serait ici remis en cause à l'ampleur choisie.

UN ARGUMENT CONTRE 20 MÈTRES

21.4.1.2.4 Les conditions d'une révision contrôlable

NE PAS DÉPLACER LE SEUIL

On objectera qu'un intervalle étroit peut entourer une estimation biaisée. C'est exact : ces deux révisions supposent que la comparaison et la mesure permettent l'interprétation annoncée. Une perte sélective des participants ou une mesure compromise obligerait d'abord à réexaminer cette condition. La précision n'acquiert sa force qu'à l'intérieur d'un raisonnement valide. Enfin, modifier après coup le seuil pour sauver la promesse empêcherait de comprendre ce qui a changé. Un autre seuil peut se défendre pour une nouvelle question, à condition d'en donner les raisons et de conserver le bilan selon le critère initial. La révision devient ainsi contrôlable : elle désigne une proposition, les conditions de son examen et la conséquence du résultat, plutôt qu'un simple changement de ton.

Synthèse

Transmettre un savoir exige d'en conserver la portée lorsque le destinataire change. Une ignorance qualifiée nomme la proposition indécidable, sa raison et ce qui pourrait la réduire ; une règle d'arrêt se justifie par ce que changerait une réponse défavorable. Une simplification réussit lorsqu'elle laisse reconnaître ses limites. Une révision progresse lorsqu'elle dit quelle difficulté elle résout et ce qu'elle oblige à conserver, à restreindre ou à abandonner. Les deux revues étudiées l'apprennent ensemble : une hypothèse révisée doit produire des attentes vérifiables, et un programme de recherche ne doit pas devenir, avec le temps, un bénéfice démontré. La date, le contexte et le mode verbal d'une conclusion font partie de ce qu'il faut transmettre.

Questions ouvertes

À partir de quel point une explication ajoutée après un échec cesse-t-elle de réviser une hypothèse pour la protéger ? Comment évaluer une simplification par ce qu'elle permet de refaire, plutôt que par ce qu'elle permet de réciter ? Quelle trace des raisons faut-il conserver pour qu'une décision soit jugée au moment de son choix, et non selon son issue ? Ces questions accompagnent toute transmission d'un savoir médical.

Références du chapitre 21

1. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. Circ Res. 2015;116(7):1254-1268. PMID 25814686 ; DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317

2. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. Nat Rev Cardiol. 2014;11(5):255-265. PMID 24663091 ; DOI 10.1038/nrcardio.2014.28

Conclusion générale

Donner les moyens de poursuivre

I. Argumenter les passages, situer chaque étude

DES ÉCHELLES SANS LANGAGE COMMUN

La cardioimmunologie met en relation des observations qui ne possèdent ni la même échelle ni la même fonction. Une cellule, une lésion, une image, une trajectoire clinique et un essai ne parlent pas spontanément le même langage. Leur rapprochement devient une connaissance lorsque les passages sont argumentés, avec des conditions assez précises pour être éprouvées. La méthode ne fournit donc pas seulement des règles pour reconnaître une bonne étude. Elle apprend à demander ce que cette étude établit dans une enquête plus large. La même publication peut fortement soutenir une proposition et laisser une autre question entière. Lire avec précision permet de conserver cet apport sans lui confier une autorité illimitée.

II. Tenir pour étayé, choisir d'agir

DÉCIDER SANS DISSIMULER L'INCERTITUDE

Cette discipline n'oblige pas à attendre une connaissance complète pour agir. Elle oblige à distinguer les raisons de tenir une proposition pour étayée et les raisons de choisir une action. Les conséquences d'une erreur peuvent justifier un seuil de décision différent ; elles n'apportent pas, par elles-mêmes, de preuve supplémentaire. Tenir ces deux exigences ensemble permet de décider dans l'incertitude sans la dissimuler ni la transformer en permission de tout conclure.

III. Exposer ses raisons à une objection

L'ÉPREUVE DE L'OBJECTION

Le jugement devient autonome lorsqu'il sait exposer ses propres raisons à une objection. L'épreuve est simple à formuler : choisir une conclusion, écrire la raison décisive qui la soutient, puis examiner une objection précise. Au terme de cet examen, il doit pouvoir expliquer pourquoi il conserve la conclusion, la restreint ou l'abandonne. Le résultat attendu n'est pas un changement obligatoire d'avis, mais une réponse à la difficulté soulevée. On objectera qu'il est facile de fabriquer une objection faible pour sortir conforté. L'exercice n'est probant que si l'objection menace réellement une raison dont dépend le crédit accordé à la conclusion ; il gagne donc à être confié à un tiers. Une conclusion maintenue après un examen pertinent peut constituer un progrès : on sait mieux pourquoi elle résiste. Ajouter une réserve sans conséquence, ou changer de vocabulaire sans répondre, ne produit pas le même acquis. C'est cette différence que la transmission doit rendre reconnaissable.

UNE OBJECTION QUI MENACE RÉELLEMENT

Index des cent textes commentés

Les numéros renvoient aux sections du livre. Dans le document numérique, chaque entrée conduit à son commentaire. Les références complètes figurent à la fin de chaque chapitre.

Partie I. Construire une connaissance du vivant

Chapitre 1

1.4.1 Medzhitov : une hypothèse féconde ne devient pas une explication acquise 11

1.4.2 Frantz et la comparaison des cardiomyopathies 12

1.4.3 Roy et les fonctions que le classement ne contient pas 14

Chapitre 2

2.4.1 Jennette et les usages du nom de maladie 25

2.4.2 Ruberg et les frontières du domaine 27

2.4.3 Tschöpe et les trajectoires de la maladie 28

Chapitre 3

3.5.1 Xiao et la pathogénicité expérimentale des anticorps anti-MPO 40

3.5.2 Jaiswal et la rencontre de deux types de preuves 42

3.5.3 Swerdlow et la génétique comme argument de cible 44

Chapitre 4

4.4.1 Fiolet et ce qu'une méta-analyse ajoute aux essais 57

4.4.2 Messroghli et les conditions de la mesure 59

4.4.3 ESC et le passage des preuves aux recommandations 61

Partie II. Comprendre les mécanismes et éprouver les modèles

Chapitre 5

5.4.1 Hoffman et l'enquête génétique sur une maladie inflammatoire 78

5.4.2 Dinarello et le passage du mécanisme à la thérapeutique 79

5.4.3 Netea et les conditions d'une mémoire innée 81

5.4.4 Xia et le pore comme dispositif de sélection 83

5.4.5 Swanson et les étapes du mécanisme 85

5.4.6 Schiopu et Cotoi : situer un signal de danger 87

Chapitre 6

6.4.1 Bajpai et les macrophages du cœur humain 99
6.4.2 Hulsmans et la contribution des macrophages à la conduction 102
6.4.3 Lv et Lipes et les conditions d'une tolérance au cœur 104
6.4.4 Epelman et l'histoire des macrophages cardiaques 107
6.4.5 Litviňuková et les usages d'une carte cellulaire 108

Chapitre 7

7.3.1 Duewell et la forme matérielle du cholestérol 119
7.3.2 Fuster et les conséquences artérielles d'un clone sanguin 121
7.3.3 Kojima et l'élimination des cellules mortes 122
7.3.4 Wolf et le devenir d'une autoréactivité 124
7.3.5 Bäck et la résolution comme travail à accomplir 126
7.3.6 Döring et les désaccords au sein d'un mécanisme prometteur 127

Chapitre 8

8.4.1 Serhan et la physiologie de la résolution 137
8.4.2 Nahrendorf et le calendrier de la cicatrisation 139
8.4.3 Aurora et les conditions d'une reconstruction myocardique 140
8.4.4 Vagnozzi et la révision d'une explication 142
8.4.5 Horckmans et le prix d'une suppression cellulaire 143
8.4.6 Zacchigna et la transmission d'une activité réparatrice 145
8.4.7 Prabhu et Frangogiannis : réparer n'est pas régénérer 147

Partie III. Éprouver les hypothèses par les traitements

Chapitre 9

9.3.1 CANTOS et les conditions du succès 162
9.3.2 COLCOT et la composition du bénéfice 163
9.3.3 LoDoCo2 et la population qui atteint la randomisation 165
9.3.4 CLEAR SYNERGY et la portée du désaccord 166
9.3.5 Kleveland et le sens d'une réponse biologique après infarctus 168
9.3.6 CIRT et la différence entre une classe de traitements et une hypothèse testée 169
9.3.7 ASSAIL-MI et ce que mesure le myocarde sauvé 171

Chapitre 10

10.3.1 AIRTRIP et les deux temps de la comparaison 179
10.3.2 RHAPSODY et le parcours avant la randomisation 181
10.3.3 Ammirati et la population rendue visible par le diagnostic 182
10.3.4 Cooper et la transformation du protocole 184
10.3.5 Lota et la portée d'une qualification génétique 186

10.3.6 Tscholl et la différence entre détection et protection 187

Chapitre 11

11.3.1 MIRRA et la définition d'une rémission 196
11.3.2 CLUSTER et les limites d'une cible commune 197
11.3.3 TAKT et la définition de la rechute 199
11.3.4 GiACTA et la mesure d'une rémission sous traitement 201
11.3.5 Zamanian et le résultat que l'analyse principale ne confirme pas 202
11.3.6 Broderick et la certitude propre à chaque résultat 204

Chapitre 12

12.3.1 D-HART pilote et les conditions d'une comparaison croisée 212
12.3.2 D-HART2 et la distance entre réponse biologique et bénéfice fonctionnel 214
12.3.3 REDHART et la comparaison des durées de traitement 216
12.3.4 TRED-HF et la différence entre récupération et guérison 218
12.3.5 Wohlford et la première exposition chez des patients 220
12.3.6 Kim et le passage du métabolisme à la réponse immunitaire 221

Chapitre 13

13.3.1 Gillmore et les conditions d'un diagnostic sans biopsie 230
13.3.2 ATTR-ACT et la définition du bénéfice thérapeutique 231
13.3.3 Blankstein et la distinction entre pronostic et utilité 234
13.3.4 Nordenswan et la comparaison des diagnostics 235
13.3.5 Coulden et le suivi des images 237

Partie IV. Relier les systèmes et interpréter les mesures

Chapitre 14

14.3.1 Wang et la construction d'une explication entre plusieurs échelles 250
14.3.2 Tang et le raccord entre métabolisme et pronostic 252
14.3.3 Koeth et la capacité de transformation d'un nutriment 253
14.3.4 Zhu et les conditions d'une réponse plaquettaire 255
14.3.5 Patone et les conditions d'une comparaison dans le temps 257
14.3.6 Xie et le devenir après l'infection 259

Chapitre 15

15.3.1 Johnson et la valeur d'une alerte clinique 265
15.3.2 Mahmood et le passage du registre au pronostic 267
15.3.3 Axelrod et la reconnaissance d'un antigène cardiaque 269
15.3.4 Giavridis et la dissociation expérimentale des effets 271
15.3.5 Wadden et les limites d'une observation de sauvetage 273

Chapitre 16

16.3.1 Ferreira et les conditions d'une preuve par l'image 280
16.3.2 Tarkin et la comparaison des traceurs 282
16.3.3 Grayson et le désaccord entre image et clinique 284
16.3.4 Sweatt et la construction des groupes immunitaires 285
16.3.5 Beck et la réorganisation des maladies par le génotype 287
16.3.6 Dou et les conditions d'une différence immunitaire 289

Chapitre 17

17.3.1 Stewart et la construction d'une référence histologique 297
17.3.2 Agbor-Enoh et la mise à l'épreuve de la référence 299
17.3.3 Khush et la portée des valeurs prédictives 301
17.3.4 Griffith et la connaissance d'un cas inaugural 302
17.3.5 SCHEDULE et les effets différents d'une stratégie 305

Partie V. Former et transmettre le jugement médical

Chapitre 18

18.3.1 Everett et la portée d'une tendance entre doses 318
18.3.2 Rothman et les contraintes du résultat négatif 320
18.3.3 Yoshikawa et les comparaisons derrière la randomisation 322

Chapitre 19

19.3.1 Pujades et l'histoire des expositions 330
19.3.2 Loiseau et la population de référence 332
19.3.3 Khera et la portée du classement génétique 334
19.3.4 Fairweather et les différences entre groupes 335

Chapitre 20

20.3.1 Nielsen et les conditions d'une synthèse 345
20.3.2 Birnie et la construction d'un consensus 347
20.3.3 ADVOCATE : relire un essai après sa rétractation 349

Chapitre 21

21.3.1 Mann et la révision d'une hypothèse 359
21.3.2 Frangogiannis et les conditions d'une transposition 360