

L'INCERTITUDE EN MÉDECINE

Par M. Jean-Pierre VINEL¹

« *Ce n'est pas le doute, c'est la certitude qui rend fou* »
Friedrich Nietzsche *Ecce Homo*

L'incertitude est définie par Émile Littré, lui-même médecin, comme la qualité de ce qui est incertain, ou l'état d'une personne incertaine de ce qui arrive ou doit arriver, ou encore l'état d'une personne indécise sur ce qu'elle fera. Ces trois aspects se conjuguent dans l'exercice de la médecine. Hippocrate (460 - 379 av. J.-C) soulignait déjà l'incertitude dans la réponse d'un patient à un traitement spécifique.

De fait, l'incertitude est inhérente à la médecine, science empirique qui ne peut prétendre à des vérités absolues. Mais elle n'est que partielle : il existe un corpus de connaissances établies et des approches rationnelles structurées sont possibles. La maladie (du latin *male habitus* de *male habere* : se porter mal, être en mauvais état) est un concept que nul médecin ne rencontre jamais : il n'observe que des patients (du latin *patiens-tis* de *patior* : subir, souffrir) chez qui il devra identifier la maladie au travers des plaintes (les symptômes), et des signes recueillis par les examens cliniques, biologiques, d'imagerie...

Principales sources d'incertitude en médecine

Elles sont de quatre ordres :

- connaissances insuffisantes de la science,
- ignorance par l'acteur de données établies,
- erreur d'interprétation du fait :
 - d'informations qui n'ont pas été recherchées ou qui ont été négligées
 - d'ambiguïté dans les données ou leur interprétation
 - de la complexité de la situation (données multiples, pathologies associées)
 - de biais cognitifs
- le patient lui-même qui n'a pas une perception objective de son état. Il peut aussi attendre, consciemment ou non, des bénéfices de l'attribution du statut de «malade» : soulagement de ses symptômes, reconnaissance, avantages matériels...

On peut évoquer à ce titre la variabilité du ressenti de la fatigue et de la douleur (Krupić F. *et al.*). Ainsi par exemple, de nombreuses études, notamment anglo-saxonnes,

¹ Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse le 13 janvier 2022.

ont montré des différences de description de la douleur dans ses modalités et son intensité en fonction de l'ethnie, de la nationalité d'origine, du niveau culturel...

Un autre exemple est fourni par une étude menée en France (Strock P. et *al.*). Un document d'information était remis à 102 patients qui devaient avoir une coloscopie. Après l'examen réalisé sous anesthésie générale, 72 de ces patients déclaraient avoir reçu l'information mais 30 affirmaient n'en avoir pas reçu. Pourtant, avant l'examen, quand l'information leur avait été donnée, ces derniers affirmaient avoir lu le document intégralement et jugé l'information suffisante et aucun n'avait souhaité d'information complémentaire. Ce résultat tient principalement à l'anxiété des patients avant l'examen, qui occupe leur attention, diminue leurs capacités de compréhension et de mémorisation.

Traitements de l'incertitude et leurs limites

Ils sont au nombre de quatre :

Examens complémentaires :

Leur développement a permis des progrès considérables dans le diagnostic et le traitement des maladies aussi bien aiguës que chroniques. Au point que beaucoup tendent à considérer leurs résultats comme un «étalon or» dans la démarche médicale. Pourtant, ils sont eux-mêmes sources d'incertitudes, comme le montrent les exemples suivants.

Le taux sanguin de transaminases, enzymes essentiellement contenues dans les cellules du foie, est un marqueur biologique très précieux de lésion hépatique. Pourtant la valeur normale de ce taux n'a pas de définition universelle acceptée et plusieurs seuils peuvent être utilisés. Une étude française (Piton A. et *al.*) a montré que selon la définition retenue pour ce seuil, le nombre de dons de sang acceptables (c'est-à-dire provenant de sujets dont les transaminases sont normales et de ce fait non suspects de pouvoir transmettre une hépatite virale) variait de 82% à 96%, et que la normalisation de leur taux au cours du traitement d'une hépatite chronique C variait de 25% à 42%.

On a voulu voir dans l'analyse génétique un moyen sûr de dépister ou diagnostiquer des maladies causées par une ou plusieurs mutations identifiées. L'hémochromatose dans sa forme la plus fréquente est liée à une mutation homozygote (c'est-à-dire des deux gènes d'origine l'un maternelle et l'autre paternelle) du gène HFE porté par le chromosome 6. Elle est responsable d'une accumulation de fer source de lésions hépatiques, cardiaques, des glandes endocrines, des articulations... Selon les pays et les régions, sa prévalence (c'est-à-dire le nombre de cas présents à un temps donné) est comprise entre 1,6 et 4,6%, tandis que celle de la mutation homozygote varie entre 2 et 8%. Ainsi environ la moitié des individus porteurs de la mutation à l'état homozygote ne développent pas la maladie.

L'extraordinaire essor de l'imagerie de coupe (échographie, tomographie ou scanner, imagerie par résonance magnétique) a profondément modifié la démarche diagnostique de très nombreuses maladies. Pourtant ces examens comportent eux-mêmes des sources d'incertitude.

Dans une étude américaine (Abujudeh H.H. et *al.*), trois radiologues expérimentés ont eu à interpréter chacun 30 examens tomographiques, puis chacun re-interprétait les 30 examens qui lui avaient été confiés et la moitié de ceux qui avaient

été lus par chacun des deux autres experts (soit 60 examens interprétés par chacun des trois radiologues) pour tester la variabilité intra- et inter-observateur. Pour la variabilité intra-observateur, des discordances mineures étaient observées dans 32% des cas et des discordances majeures qui pouvaient avoir un impact sur la prise en charge du patient, dans 32% des cas également. Pour la variabilité inter-observateur, ces valeurs étaient respectivement de 32% et 26% des cas.

Une autre source d'incertitude est l'absence de codification précise de la sémantique des comptes-rendus. Ainsi, une même image peut être interprétée comme « compatible avec... », « correspondant vraisemblablement à... » ou encore « possiblement en rapport avec... ». L'incertitude n'est pas ici source d'erreur mais de retard au diagnostic ou au traitement, de majoration de l'anxiété du patient et de son entourage, et d'augmentation du coût de la prise en charge.

Ces imprécisions ont conduit des membres du département de radiologie de la Harvard Medical School (Shinagare A.B. et *al.*) à proposer en 2020 des définitions pour les termes utilisés :

- « Le plus vraisemblable » signifie « très haute probabilité »
- « Vraisemblable » signifie « haute probabilité »
- « Peut représenter » signifie « probabilité moyenne »
- « Peu vraisemblable » signifie « probabilité faible »
- « Très peu vraisemblable » signifie « probabilité très faible »².

Cette proposition souligne l'importance du problème. Mais en dépit de cet effort, les définitions restent pour le moins évasives en l'absence de quantification de la probabilité évoquée et elles ne sont pas largement adoptées par les radiologues. Notons que la description de cinq niveaux de qualification incite à attribuer une marge de 20% pour chacun. Ainsi, par exemple la « très haute probabilité » pourrait être comprise entre 80% et 100%. Mais si un risque d'erreur de 20% peut paraître tolérable pour une décision sans risque majeur pour le patient, est-on prêt à l'accepter pour porter l'indication d'une intervention lourde ?

De la même manière, les comptes-rendus d'examen anatomo-pathologique, de pièces de biopsies ou d'exérèse chirurgicale comportent des imprécisions qui ont pu être chiffrées à 38 % dans une étude (Lindley S.W. et *al.*).

Médecine fondée sur les preuves (Evidence based Medicine (EBM))

Dans son *Canon de la Médecine* Ibn Sina (980-1037), Avicenne pour les occidentaux, indique qu'un remède doit être efficace soit toujours, soit au moins dans beaucoup de cas, sinon son action peut être accidentelle. Plus tard, au XVIII^e siècle, Jacques Bernoulli démontre que la moyenne empirique, calculée sur les valeurs d'un échantillon, converge vers l'espérance lorsque la taille de l'échantillon tend vers l'infini ; et que le degré d'incertitude diminue quand le nombre d'observations augmente.

Ce n'est que bien plus tard que probabilités et statistiques ont été introduites dans le raisonnement médical. En 1991 est utilisé pour la première fois le terme de « *médecine fondée sur les preuves* » (Guyatt G.A.) : « *La médecine fondée sur les preuves utilise des stratégies complémentaires, incluant la recherche rapide de publications d'études*

pertinentes pour le problème clinique considéré, l'analyse critique de ces études et l'application des résultats des meilleures au problème posé »³.

On peut distinguer trois modalités dans ce type de démarche : les avis d'experts, les recommandations de sociétés savantes (ou RPC pour « *recommandations pour la pratique clinique* ») et les réunions de Concertation Polydisciplinaire (RCP).

Les avis d'experts doivent être acceptés avec circonspection si l'on en croit l'étude de F. Schaafsma et *al.* Ces auteurs ont soumis 12 problèmes de santé au travail dûment codifiés à 14 médecins du travail en leur demandant de prendre conseil auprès de leurs « experts » habituels. Lorsque l'expert précisait la ou les source(s) qui étayi(en)t son conseil, l'avis était valide dans 83 % des cas, contre 23 % des cas seulement lorsque la source n'était pas mentionnée.

Les RPC sont très précisément codifiées par des instances officielles, comme la Haute Autorité de Santé (HAS) en France qui liste le « *Niveau de preuve et [la] gradation des recommandations de bonne pratique* ». Mais il existe onze autres systèmes de gradation, dont un autre en France proposé par l'Institut National du Cancer (Inca). Le plus haut niveau de gradation (A) pour la HAS correspond aux données issues de « *essais comparatifs randomisés de forte puissance* », de « *méta-analyses d'essais comparatifs randomisés* » ou encore « *d'analyse de décision fondée sur des études bien menées* ». Les essais comparatifs randomisés de forte puissance obéissent à une méthodologie rigoureuse, parfaitement codifiée et transforment une incertitude en risque quantifié. Mais leur mise en œuvre est compliquée et très coûteuse. La plupart des essais sont ainsi financés par des compagnies pharmaceutiques pour tester leurs propres produits, avec les biais que cela peut occasionner. L'extrapolation des résultats à un patient donné est elle-même source d'incertitude : ainsi par exemple, l'effet du médicament testé dans l'étude avec 96% de chances de succès aura sur un patient particulier une efficacité de 0% ou de 100%. Se pose aussi la question de la représentativité de l'échantillon sélectionné pour l'étude : âge (généralement très peu ou pas de sujet âgés), pathologies associées (précisément définies, peu nombreuses et peu graves), origine géographique... Peut-on appliquer sans réserve les résultats d'une étude menée aux USA, mêlant patients d'origine hispanique, afro-américains et caucasiens, plus souvent en surpoids..., à des patients d'Occitanie aux habitudes alimentaires et au mode de vie différents ? Actuellement, dans la littérature médicale, on constate une augmentation très importante d'études menées en Chine ; or on sait par exemple que les hépatites virales n'ont pas une réponse à certains traitements identique à celle des Occidentaux.

Une autre question est liée à l'intérêt clinique de la différence mise en évidence entre deux traitements. Plus la taille de l'échantillon utilisé pour une étude sera grande, plus minime sera la différence entre deux traitements qu'il sera possible de rendre statistiquement significative. Mais plus cette différence est faible, moins l'intérêt thérapeutique du produit est important.

Les méta-analyses permettent de rassembler les résultats de plusieurs études pour augmenter la puissance des comparaisons et préciser des éléments que leur rareté pourrait masquer dans des études d'échantillons plus faibles. Ces méthodes extrêmement puissantes exposent néanmoins à des biais. Ainsi, en toute rigueur, toutes les connaissances, c'est-à-dire toutes les études menées, devraient être prises en compte. Or des études négatives ne sont que rarement publiées. Et les critères d'inclusion et d'exclusion des patients doivent être homogènes entre les études, tout comme les

3 Traduit par l'auteur.

méthodologies et définitions utilisées. Ainsi par exemple, une méta-analyse des études comparant deux traitements d'une complication des cirrhoses (Sinagra E. et al.), identifie 39 publications mais n'en retient finalement que 5 pour ces différentes raisons. Une telle sélection, quoique parfaitement justifiée par les auteurs, est indéniablement source d'incertitude sur la validité des résultats.

Une étude française (Poynard T. et al.) a comparé la validité en 2000 des conclusions de 474 études sur les hépatites et la cirrhose publiées entre 1945 et 1999. Cette validité était de $57\% \pm 10\%$ pour les méta-analyses, contre $85\% \pm 3\%$ pour les études randomisées.

Recherche

La recherche est la voie principale de traitement de l'incertitude. Les progrès scientifiques, dans tous les domaines, ont indirectement ou directement participé à l'évolution de la médecine.

Un exemple particulièrement spectaculaire est fourni par la transplantation hépatique pour les hépatites fulminantes. Il s'agit d'une insuffisance hépatique aiguë d'origine médicamenteuse, métabolique ou virale. Si le patient survit à l'épisode, la guérison est totale et sans séquelle. Mais si apparaissent des troubles neurologiques (regroupés sous le terme d'encéphalopathie hépatique) associés à des perturbations importantes de la coagulation sanguine (taux de prothrombine inférieur à 30%), la mortalité est supérieure à 90 %. Lorsque ces deux éléments sont associés, on juge donc licite de proposer une transplantation hépatique, dont le taux de survie est de 83 % à 1 an et 70 % à 3 ans. Toutefois ce résultat n'est obtenu qu'au prix d'un traitement immuno-suppresseur à vie pour éviter le rejet du greffon. Le risque d'erreur, soit parce qu'une transplantation est réalisée alors que l'évolution aurait été favorable (10 % des cas graves), soit parce qu'elle n'est pas proposée alors qu'elle aurait dû l'être, rend la décision toujours très difficile.

L'équipe de chirurgie hépatique de Strasbourg a rapporté le cas d'un enfant de 4 ans présentant une insuffisance hépatique sévère par hépatite A (Boudjema K. et al.). Les opérateurs ont laissé en place le foie malade et greffé un morceau de foie dans l'objectif de suppléer aux fonctions hépatiques défaillantes. Cette transplantation auxiliaire a permis une normalisation de l'état de conscience au deuxième jour et de la coagulation sanguine au sixième jour. Au trente-huitième jour, le foie natif avait régénéré et retrouvé une taille normale. 85 jours après l'opération, le foie auxiliaire était enlevé et le jeune patient retrouvait une vie normale, sans les inconvénients des traitements anti-rejet.

Formation

La demi-vie des connaissances médicales a été estimée à 5,5 ans et la durée de vie moyenne de la validité des méta-analyses à 5 ans. Pour limiter les incertitudes liées au défaut de connaissances, il est donc impératif que les médecins assurent régulièrement une mise à jour de leur savoir et de leurs compétences. Ce « *développement personnel continu* » (DPC) a été rendu obligatoire dans de nombreux pays dont la France. Aux Pays-Bas, l'absence de formation à cinq ans peut être sanctionnée par une interdiction provisoire d'exercice. En France, l'application efficace de la loi suppose une organisation qui n'est toujours pas finalisée et des contrôles mais ils sont peu ou pas exercés.

Intelligence artificielle

L'intérêt suscité par l'IA en médecine est attesté par le nombre de publications sur ce thème (source : National Library of Medicine – NIH - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) : 2010 : 589 ; 2015 : 1446 ; 2020 : 8212 ; 2021 : 11148.

Beaucoup de fantasmes entourent ce que recouvre ce concept qui suscite de nombreuses inquiétudes tant dans le public que chez les professionnels eux-mêmes. Dans le journal *Le Monde* du 1^{er} Juin 2022, des membres des Instituts Interdisciplinaires d'Intelligence Artificielle (3IA) ont publié une tribune intitulée : « *Plutôt que de craindre que les médecins soient remplacés par l'intelligence artificielle, interrogeons-nous sur le type de service que nous souhaitons lui déléguer* ». De fait, des études déjà nombreuses ont montré l'intérêt des techniques d'IA en médecine. Pour prendre quelques exemples :

- classement de lésions bénignes / malignes en dermatologie,
- identification des images normales / suspectes sur les mammographies,
- en gastro-entérologie : aide au diagnostic de polype au cours de la coloscopie,
- en ophtalmologie : détection de la rétinopathie diabétique. Cette application a reçu l'aval de la Food and Drug Administration américaine pour être utilisée chez les patients.

Les développements de l'IA ne pourront pas ne pas profondément influencer l'exercice de la médecine dans un proche avenir. Mais, comme habituellement dans le domaine des connaissances, ils nous rendront plus conscients encore de l'ampleur de notre ignorance, et déplaceront l'incertitude sans la supprimer.

En guise de conclusion : conséquences de l'incertitude en médecine

L'incertitude est indéniablement un moteur essentiel de la recherche et du progrès scientifique. Mais elle occasionne de nombreuses difficultés dans l'exercice de la médecine.

La première est la complexité de la communication avec des patients censés donner un consentement informé à tout acte médical. Et nous avons vu que l'incertitude est ubiquitaire et que les raisonnements sont le plus souvent probabilistes, notion dont la compréhension reste difficile, surtout à l'occasion d'une discussion avec un patient anxieux de son état et de son devenir.

Annoncer tous les inconvénients potentiels d'un acte ou d'un traitement est nécessaire mais expose à l'incompréhension, voire la défiance. Des études ont montré que des informations sur des controverses portant sur des techniques de dépistage conduisaient à un désintérêt pour ce dépistage. L'épidémie de Covid-19 a montré à l'envi les difficultés de la communication sur les mesures de prévention et la vaccination.

Cette incertitude consubstantielle aux sciences empiriques et particulièrement sensible dans le domaine de la médecine, se heurte encore à l'aversion pour l'ambiguïté avec des conséquences multiples : multiplication des avis et des examens complémentaires, abus du principe de précaution, préférence pour le *statu quo*... Elle rend compte aussi en partie du succès du charlatanisme qui ne connaît ni n'expose le doute. De façon plus pernicieuse et au-delà du seul domaine de la médecine, l'incertitude permet d'encourager le scepticisme : discuter des preuves des dangers du tabac ou du changement climatique fait partie de la démarche scientifique, mais les manipulateurs en tirent prétexte pour affirmer que le doute persiste.

Tous les progrès qui ne manqueront pas d'être faits, ne pourront que modifier les motifs d'incertitude mais ne les feront pas disparaître. C'est pourquoi réduire les

conséquences de l'incertitude ne peut reposer que sur l'éducation pour développer l'esprit critique et raisonner juste.

Bibliographie

Abujudeh H.H. et al. : *Abdominal and pelvis computed tomography (CT) interpretation : discrepancy rates among experienced radiologist*, Eur Radiol 2010, 20:1952-7.

Boudjema K. et al. : *Temporary auxiliary liver transplantation for subacute liver failure in a child*, Lancet 1993, 342 : 778-9.

Krupić Ferid, et al. : *Ethnic differences in the perception of pain: a systematic review of qualitative and quantitative research*, Med Glas (Zenica), 2019 Feb 1, 16(1) :108-114.

Guyatt G.A. : *Evidence based medicine*, ACP J Club, 1991.

Lindley S.W. et al. : *Communicating uncertainty in surgical pathology reports : disparities between sender and receiver*, Pathol Res Pract, 2014, 210 : 628-33.

Piton A. et al. : *Factors associated with alanine transaminase activity in healthy subjects : consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors and for patients with chronic hepatitis C*, Hepatology, 1998, 27 : 1213-19.

Poynard T. et al. : *Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem ?* Ann Intern Med, 2002 Jun 18, 136 : 888-95.

Schaafsma F. et al. : *Caution required when relying on a colleague's advice ; a comparison between professional advice and evidence from the literature*, BMC Health Serv Res, 2005, 5 : 59.

Sinagra E. et al. : *Systematic review with meta-analysis : the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis*, Aliment Pharmacol Ther, 2014, 39 : 557-568.

Shinagare A.B. et al. : *Diagnostic certainty scale terminology to convey diagnostic certainty in radiology report*, <https://rad.bwh.harvard.edu/actionable-radiology-reports>

Strock P. et al. : *Étude prospective de la perception de l'information des malades avant coloscopie*, Gastroenterol Clin Biol, 2001, 25 : 432-3.

