

Mise au point

Recherche clinique en réanimation : l'importance d'une recherche fondée sur l'expérience

Clinical research in critical care: the importance of clinical experience

F. Fourier

*Département universitaire de réanimation et d'urgences médicales, université de Lille-II,
service de réanimation polyvalente, hôpital Roger-Salengro, CHRU 59037 Lille cedex, France*

Mise au point réalisée à l'occasion de la journée FMC de la SRLF du 7 avril 2005 consacrée à la recherche clinique en réanimation

Résumé

La recherche clinique en réanimation est actuellement très orientée vers la validation de procédés thérapeutiques par des études contrôlées. Le rôle de l'expérience médicale tend à s'effacer au profit d'une approche positiviste et trop mathématique. Cet article tente de démontrer l'importance de l'expérience clinique, du raisonnement médical et des processus d'abduction et de sérendipité en recherche clinique.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Clinical research in critical care is now primarily devoted towards the validation of complex pathophysiological theories or new therapies. The role of clinical experience has been progressively replaced by a positivist approach. This article aims at underlying the importance of clinical experience, medical reasoning and of the thought processes of abduction and serendipity in clinical research.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Réanimation ; Recherche clinique ; Épistémologie ; Expérience ; Empirisme ; Abduction ; Programmes de recherche ; Sérendipité

Keywords: Critical care; Clinical research; Epistemology; Experience; Empirism; Abduction; Research programs; Serendipity

La réanimation n'aurait pu se développer sans la recherche. Notre discipline est en effet complètement destinée à mettre l'analyse physiopathologique en application thérapeutique ; il est plutôt rare que nous soignons des maladies au sens nosologique du terme et bien plus fréquent d'avoir à prendre en charge des ensembles syndromiques de perturbations plus ou moins liées, plus ou moins dépendantes d'un facteur causal, très modifiées par les traitements prescrits, somme toute uniques et peu modélisables. C'est ce qui rend la recherche clinique en réanimation passionnante et difficile. Pourtant, depuis 10 à 15 ans, beaucoup d'équipes de réanimation, qui pratiquaient jusque-là une recherche clinique de très bon niveau, se sont orientées vers la recherche expérimentale ou fondamentale. Il faut voir dans cette évolution les conséquences d'évé-

nements différents. Les « diktats » des sciences fondamentales exigent de suivre la filière des DEA, puis du mastère et de la thèse, alors même que leurs représentants n'ont jamais bien accepté l'émergence d'équipes labellisées de recherche clinique. L'influence des législations successives sur la protection des personnes se prêtant à la recherche, a rapidement freiné et presque totalement arrêté la réalisation d'études cliniques à but physiopathologique sans bénéfice individuel direct. Les protocoles expérimentaux, plus faciles à réaliser, se prêtent parfaitement à la publication rapide d'études scientifiques et s'avèrent par là plus « rentables ». Enfin, le développement de la médecine factuelle a imposé rapidement ses méthodes, rendu les contrôles méthodologiques obligatoires et augmenté les difficultés de réalisation des études cliniques, puisque la statistique

impose, pour éviter biais et erreurs, les lois des grands nombres, du double insu et du « multicentrisme ». Ainsi, arrivent aujourd'hui au sein de notre discipline ces nouvelles générations de chercheurs, qui sont passés par les filières de sciences fondamentales, y ont acquis des méthodologies de compréhension et d'analyse statistique, ont mené toute leur formation sous l'influence de la médecine factuelle et évidemment veulent appliquer ces principes et ces méthodes à la recherche clinique. Ce court article n'a pas d'autre prétention que de rappeler les risques et les écueils d'une recherche clinique trop exclusivement fondée sur une approche factuelle et méthodologique, et qui pourrait négliger l'importance de l'expérience clinique et l'intérêt d'appliquer les caractéristiques du raisonnement médical à toute recherche au lit du malade.

1. Science médicale et expérience clinique : une très ancienne liaison. De Sextus Empiricus à la médecine fondée sur les preuves

Intégrer l'expérience dans la démarche clinique est une très ancienne idée [1]. Chez les grecs, la médecine ne pouvait s'exercer qu'en référence aux constatations antérieures faites au lit du malade par le médecin lui-même. L'expérience était « la mémoire de ce que l'on a vu se produire souvent et de la même façon » (Galien) ; elle requérait donc fréquence et similitude. Les limites de l'expérience personnelle unique (*Autopsia* : ce que j'ai constaté par moi-même) étaient évidentes puisqu'une telle « méthodologie » ne permettait aucun transfert de compétence et aucun enseignement ; il fallait avoir l'expérience personnelle des patients pour soigner d'autres patients. Pour élargir le champ de l'expérience et pallier l'obligatoire variabilité des situations cliniques, on proposa que l'expérience puisse s'acquérir aussi par l'écoute ou la lecture de celles des collègues et des maîtres. C'était utiliser la parole ou les écrits des autres et donc l'histoire (*Historia* : ce que j'ai appris d'autrui) avec ses risques de subjectivité, d'immobilisme et d'enjeux de pouvoir. Ainsi s'organisait l'empirisme médical où l'expérience acquise se développait à partir de l'expérience primaire, par l'assimilation, en passant (*Emperia*) du semblable au semblable.

Au cours de l'histoire, la démarche épistémologique va progressivement dévaloriser l'empirisme pour s'orienter vers une approche positiviste reposant sur une articulation organisée entre la théorie scientifique et l'expérimentation médicale.

Quelques citations classées par ancienneté pour mieux comprendre [1–6] :

- *Sextus Empiricus* et le cercle vicieux : « Le cercle vicieux se rencontre lorsque la preuve qui serait nécessaire à justifier la conclusion qui fait l'objet de la recherche, entend tirer sa validité de cette conclusion elle-même ». Autant dire : pour trancher le désaccord (choisir l'hypothèse ?) qui conduit au vrai, il faut un critère, mais pour avoir ce critère, il faut avoir tranché le désaccord.
- *Bacon* et l'empirisme inductif : « il faut aller des phénomènes individuels aux propositions universelles, en se libérant

des contraintes, des généralisations hâtives, des conventions en vigueur et des raisonnements faux »

- *Spallanzani* et la critique de l'empirisme : « L'analogie ne donne que le probable ».
- *Claude Bernard* et la démarche expérimentale : « L'observateur considère les phénomènes dans les conditions où la nature les lui offre. L'expérimentateur les fait apparaître dans les conditions dont il est le maître ».
- *Cicéron* : « L'expérience (*experientia*) n'est pas l'expérimentation (*experimentum*) ».
- *Littré* : « L'expérimentation est une extension de l'expérience ».
- *Bachelard* : « Il y a rupture et non pas continuité entre l'observation et l'expérimentation ».
- *Salomon-Boyer* : « L'empirisme médical est défini par le lieu qu'est le lit du malade, et le temps critique de la maladie. L'expérimentation se poursuit dans l'espace du laboratoire et le temps mesuré de l'expérimentation méthodique ».
- *Cangilhem* : « Il est historiquement important de saisir le moment à partir duquel on s'est mis à penser mathématiquement dans une discipline ».

Il se dessine ainsi au fil des années et des philosophies, une démarche réductrice du rôle de l'expérience. Elle va conduire à une redéfinition complète des modes opératoires de la recherche clinique. La médecine factuelle apparaît alors, comme une tentative éthique de réconciliation entre l'approche scientifique expérimentale (objective et programmable) et la réalité clinique, faite de spécificités individuelles et de variabilité. Cette *evidence-based medicine* est un compromis scientifique entre la science fondamentale et la clinique. Elle reconnaît la variabilité des données cliniques, accepte l'inconstance et l'absence de certitude, mais cherche à limiter les risques en utilisant l'outil statistique [7,8]. Cependant, dans un tel système, la recherche clinique est placée en aval de la recherche fondamentale ; en application de la démarche expérimentale. Les fondamentalistes cherchent et trouvent, les expérimentations animales confirment et les études cliniques vérifient l'applicabilité. Dans cette conception en trois étapes, l'expérience s'efface évidemment derrière le primat du fait démontré, indissociable d'une évaluation objective et prospective. Il ne lui est même pas reconnu le statut de pouvoir mettre en évidence un phénomène nouveau, ou de rétroagir sur le chercheur de laboratoire. C'est une recherche appliquée dans tous les sens du terme. C'est la situation à laquelle nous paraissions confrontés aujourd'hui, un peu à la traîne d'une approche scientifique exclusive, contraints d'en adopter les méthodes et le plus souvent assujettis aux hypothèses émises par d'autres. Nous voici des « petites mains », si l'on peut dire, avec tous les risques d'erreur et de futilité que cela comporte. Un bon exemple de cette dérive a été représenté par la succession d'études thérapeutiques de phase 3 consacrées au sepsis sévère et au choc septique, dont la justification utilisait toujours les mêmes arguments : des médiateurs ont été identifiés par les fondamentalistes, les expérimentations animales ont démontré la validité du concept et donné d'excellents résultats, donc les études clini-

ques sont justifiées et doivent être positives. Le prouver requiert le double insu, le placebo, le protocole multicentrique. L'éthique est respectée puisqu'il existe un bénéfice individuel direct pour le patient traité. Telles étaient les règles de cette course après l'arme absolue (*the magic bullet*), que nombre de cliniciens dénoncèrent en leur temps, sans pouvoir l'arrêter [9]. À y regarder de plus près, les règles paraissaient plutôt orientées vers la recherche de marchés planétaires, marquées par la puissance exagérée des responsables de marketing et soutenues par l'aveuglement (ou le consentement « éclairé » ?) de certains leaders d'opinion qui trouvaient là matière à augmenter leur influence. En pratique les résultats furent uniformément mauvais et il est probable que l'ensemble des patients traités dans ces protocoles a finalement bien plus pâti des effets néfastes des traitements que bénéficié de leurs actions supposées.

Dans d'autres cas, ce sont les cliniciens eux-mêmes qui ont manqué de bon sens, tous convaincus qu'ils étaient de l'importance de suivre les règles méthodologiques « modernes » de la recherche clinique. Encore aujourd'hui, dans neuf cas sur dix, la conclusion des articles originaux clame la nécessité de prouver par des études multicentriques le bien fondé des travaux préliminaires présentés, comme si cette affirmation était en soi un critère de valeur, et non l'expression d'un dogme. Comme si cela dispensait de réfléchir plus avant à l'utilité intrinsèque d'une étude contrôlée [8]. De là, une autre course à la preuve, multipliant à l'envi les études randomisées sans réaliser qu'elles iront à l'échec à tout coup, parce que le concept est mauvais, la duplication inutile ou la puissance insuffisante et surtout que l'expérience clinique a prouvé que l'application du procédé thérapeutique est mal acceptée quelles qu'en soient les raisons. Dans cette situation, l'accumulation des études (et des preuves) n'apporte finalement que confusion et doute, sans générer ni conclusion patente, ni nouvelle hypothèse. Les études menées sur la décontamination digestive sélective (DDS) sont un exemple typique de ce type de déviance. Rappelons que le concept physiopathologique émis à partir des années 1970 (la colonisation de l'appareil digestif précède l'infection respiratoire acquise sous ventilation mécanique — une décontamination sélective pourrait prévenir l'infection), n'a jamais été remis en question. En 2005, dans la seule littérature de langue anglaise, on retrouve, sous réserve d'un inventaire non exhaustif, 461 publications sur la DDS, 14 situations cliniques différentes étudiées, 58 essais randomisés contrôlés réalisés, dont la quasi-totalité donne des résultats positifs. Ce qui n'empêche pas la persistance de désaccords profonds sur l'efficacité de la méthode entre les investigateurs, les écoles et surtout les pays, témoignant ainsi probablement du poids des habitudes. On pouvait espérer qu'un tel corpus de connaissances et de données puisse générer une série tout aussi nombreuse d'études expérimentales à rebours, destinées à apporter la contre-épreuve, vérifier les faits restés incompris ou les résultats discordants. Malheureusement, la même analyse bibliographique retrouve seulement 12 études expérimentales sur le sujet dont aucune n'est menée de façon contrôlée et aucune ne s'intéresse exclusivement à la décontamination oropharyngée elle-même. Autrement dit, le système tourne en

rond en accumulant les études sans jamais s'interroger sur la validité du « proof of concept » ou sur l'accessibilité des objectifs affichés. Dans l'exemple pris, l'intérêt de la DDS n'est considéré que s'il est prouvé qu'elle diminue la mortalité globale, alors même que la mortalité induite par le processus qu'on veut prévenir n'est pas clairement documentée. Et l'acharnement à vouloir apporter la preuve — ou la contre-preuve — n'a d'égal que la négligence à étudier les mécanismes.

Autre illustration des perversions potentielles des règles de la recherche clinique actuelle, la force de l'essai « pivot », qui, pour de mauvaises raisons de sécurité ou de bonnes raisons éthiques, empêche toute adaptation d'un essai ultérieur, toute révision des dogmes, même en présence d'arguments d'expérience très consistants. On peut citer en exemple le faux « paradigme des quatre jours » qui a prévalu dans tous les essais sur les inhibiteurs de la coagulation au cours du choc septique [10–13]. En 1993 l'Étude pivot sur les concentrés d'antithrombine, de puissance très insuffisante, documente un effet significatif sur les paramètres biologiques de la coagulation et une tendance à la diminution de la mortalité. Dans cette étude, le traitement a été appliqué pendant 96 heures en double insu, contre placebo, sans anticoagulation associée. La durée du traitement a été déterminée à partir des données d'une étude observationnelle préalable : le délai de correction de l'activité antithrombine plasmatique pour 90 % des patients est de six jours, la demi-vie des concentrés injectés à doses supraphysiologiques est d'au moins 30 heures, permettant ainsi de maintenir une activité plasmatique supranormale après arrêt du traitement au quatrième jour. Une dernière raison était plus triviale, le laboratoire qui fournissait les concentrés ne pouvait mettre à disposition plus de quatre jours de traitement par patient ! Trois grands essais contrôlés randomisés succédèrent à cette étude en utilisant respectivement les concentrés d'antithrombine (Étude Kybersept), l'inhibiteur recombinant du facteur tissulaire (rTFPI, Étude Optimist) et la protéine-C activée recombinante (rhPCa : Étude Prowess). La première de ces études pouvait logiquement utiliser le même schéma thérapeutique que l'essai pivot puisqu'elle utilisait le même inhibiteur et que la demi-vie du produit avait été recalculée au cours d'une étude pharmacocinétique complémentaire. Cependant, malgré les données de l'étude initiale et plusieurs rapports de cas et études biologiques qui démontraient un risque hémorragique élevé et un effet antagoniste en cas d'association avec l'héparine, une anticoagulation par l'héparine fut autorisée dans le protocole. Le principe de cohérence fut balayé pour privilégier la faisabilité de l'étude, car une grande partie des investigateurs cliniciens refusait d'y participer si les patients n'étaient pas également traités par l'héparine. De plus et pour la même raison, ce traitement associé ne fit pas l'objet d'une randomisation. Il n'était pas jugé acceptable de laisser les patients du groupe placebo sans aucun traitement antithrombotique, (même en l'absence de données sur le risque de thrombose) mais on acceptait de donner un double traitement anticoagulant chez les patients recevant le produit étudié (même en présence de données sur le risque hémorragique). On sait que l'Étude Kybersept donna un résultat négatif, sauf dans le sous-groupe

de patients non héparinés et que les effets aderses hémorragiques furent deux fois plus fréquents chez les patients qui reçurent les deux traitements. Dans les essais Optimist et Prowess, l'adoption du schéma de quatre jours semblait moins logique, hors peut-être, la nécessité d'obtenir l'aval des comités d'éthique en arguant des autorisations antérieures et le désir d'une comparaison concurrentielle. Par exemple, sur le plan pharmacocinétique, avec une demi-vie de quelques dizaines de minutes, il était impossible que le traitement par la protéine C activée prolonge ses effets au-delà du quatrième jour. On adopta quand même un schéma identique. De la même façon, et dans les deux études, une héparinisation fut autorisée et non randomisée. On sait que les essais Optimist et Prowess mirent en évidence une interaction significative avec l'héparine et aussi une mortalité moindre chez les patients recevant placebo et héparine. De plus dans l'Étude Prowess, on constata chez les patients traités un rebond des marqueurs biologiques de l'activation de la coagulation après le quatrième jour, témoignant d'une durée de traitement insuffisante. Au total, pour de multiples raisons, dont beaucoup étaient dogmatiques, les trois essais adoptèrent le même schéma thérapeutique sans prendre en compte les expériences non significatives et les données biologiques parcellaires. Même si l'un d'entre eux fut positif, les trois se privèrent de toute possibilité de pouvoir démontrer de façon irréfutable, tant l'effet isolé du produit étudié que celui de l'héparine elle-même. Ils apportèrent en revanche et malheureusement la preuve qu'associer deux molécules anticoagulantes induit fréquemment des complications hémorragiques graves ! Une évidence lourdement payée !

2. Réconcilier la recherche clinique et l'expérience : de l'abduction à la sérendipité

Notre démarche en recherche est indissociable de notre statut de clinicien. Elle doit être, en même temps, ouverte vers l'extérieur, et avide de prendre en compte les concepts issus de la recherche scientifique. Il n'y a guère de raisons d'enfermer la démarche du chercheur clinicien dans l'unique application des préceptes de la recherche fondamentale, et pas de raison non plus de réfuter l'utilisation du raisonnement diagnostique médical dans la recherche clinique. Pourquoi nous priver de ce que nous savons faire de mieux en tant que chercheurs cliniciens, c'est-à-dire rassembler les constatations empiriques et la théorie, réduire l'opposition entre la généralité des conjectures (la démarche hypothéticodéductive) et la certitude des expériences placées dans un contexte précis (la démarche d'induction et d'abduction) ?

De nouveau, quelques citations pour mieux s'interroger [14–17] :

- *A. Koyré* : « La bonne physique est faite a priori. La théorie précède le fait »
- *K. Popper* : « La théorie commande le travail expérimental » et du même « Un système faisant partie de la science empirique doit pouvoir être réfuté par l'expérience »

- *F. Bacon* : « L'induction, c'est aller des phénomènes individuels aux propositions universelles »
- *W. Farr* : « La mortalité est un fait. Tout le reste est inférence »
- *C.S. Peirce* : « Nous passons de l'observation de certains faits à la supposition d'un principe général qui, s'il était vrai, expliquerait que les faits sont tels qu'ils sont ».

Il nous faut quelques explications pour mieux comprendre ces réflexions apparemment contradictoires. La recherche scientifique ne vise pas à décrire la réalité telle qu'elle est puisque les théories qu'elle utilise ne sont jamais achevées. La théorie commande et l'expérience réfute. C'est ce que dit K. Popper quand il affirme qu'une théorie n'est scientifique que lorsqu'il est possible de la réfuter. L'activité scientifique nécessite ainsi conjectures et réfutations (« le tribunal de l'expérience »). La recherche clinique n'y échappe pas, qui procède aussi par hypothèses et vérifications. Cependant, et toujours selon la règle de l'inachevé des théories scientifiques, il est possible qu'au bout d'un certain temps, les arguments présentés comme des réfutations puissent eux-mêmes être réfutés. Ce qui nous renvoie d'une certaine façon au cercle vicieux des empiriques. Nous entrons dans le domaine difficile à concevoir du « falsificationnisme » qui veut que toutes les théories scientifiques soient réfutables et qu'il existe une séparation absolue entre la théorie et les faits. Pour nous réanimateurs, la mort est un fait, indépendant de la définition qui en est retenue et des critères qui en permettent le diagnostic. Comme dit W. Farr, tout le reste est inférence et c'est la raison pour laquelle nous utilisons le taux de décès comme le critère ultime qui permet la réfutation d'une hypothèse thérapeutique. Pourtant le fait même est réfutable puisque c'est une donnée accessible uniquement à travers une définition théorique, d'ailleurs elle-même invérifiable. Ainsi conjectures et réfutations ne peuvent pas seules organiser la démarche scientifique. Imre Lakatos, un disciple et critique de K. Popper, propose une approche épistémologique différente : pour éviter le cercle vicieux des réfutations en cascade, il faut définir des programmes de recherche fondés sur un noyau dur déclaré transitoirement irréfutable, et des voies de recherche à éviter (une heuristique négative) ou à poursuivre (une heuristique positive) [18]. Il n'y a pas de temps à perdre dans la recherche des réfutations d'une conjecture jusqu'à ce qu'une meilleure théorie apparaisse, qu'il sera temps alors de réfuter. Pour nous, cela signifie que l'opposition entre des données cliniques et une théorie doit d'abord être interprétée comme une anomalie (explicable ou non) avant d'être plus tard considérée comme une réfutation.

À ce point du raisonnement, il nous faut donc accepter et défendre l'idée que ce qui caractérise le mieux notre activité de chercheur clinicien, c'est la capacité de mettre en évidence ces oppositions entre faits et théories, de déceler les contradictions internes par l'observation et l'expérience, pour élaborer de nouvelles conjectures et faire évoluer les programmes de recherche. Dans cette situation, il nous faut théoriser (« décontextualiser ») la démarche clinique pour en comprendre les principes, faute de quoi nous ne maîtriserons pas ses outils.

« Le dilemme qui oppose la généralité des conjectures à la certitude des expériences, trouve in fine sa solution dans la qualité du raisonnement mené par le chercheur » [16].

La *déduction* est le raisonnement qui conduit des données aux propositions qui en découlent naturellement. *L'induction* est l'opération par laquelle l'intelligence passe des faits aux lois qui les expliquent, donc met à jour les règles et les théories. *L'abduction* est une conjecture sans force probante, fondée sur une hypothèse tirée de l'expérience. C'est ce que formalise Charles Peirce [17] : une hypothèse explicative est construite par abduction pour rendre compte de données observées ; les conséquences possibles de l'hypothèse sont explorées par déduction et les règles et théories utilisées sont mises à jour par induction. Si les règles sont infirmées ou les théories réfutées, il faut formuler par abduction de nouvelles hypothèses. Dans une telle démarche, l'exigence de falsifiabilité des hypothèses, formulée par K. Popper, est respectée, et la recherche suit une heuristique positive puisqu'elle s'intéresse à un phénomène défini dans un programme au noyau dur irréfutable.

Il me semble que le premier pas du raisonnement — l'abduction — est pour nous le point le plus important. L'observation des faits présuppose la capacité à reconnaître les données cliniques anormales ou inexplicables. Déceler la fréquence et la similitude, utiliser l'expérience individuelle, l'histoire et l'assimilation, ce qui requiert, en plus d'une délimitation claire et programmée du champ d'étude, une compétence et une sagacité.

Umberto Eco définit quatre catégories d'abductions [19] : l'abduction surcodée qui va d'un fait surprenant à une règle connue ; l'abduction sous-codée qui va d'un fait surprenant à une règle possible ; l'abduction créative qui va d'un fait surprenant à une règle nouvelle, et la méta-abduction qui va d'un fait surprenant à un paradigme révolutionnaire. Dans tous les cas, c'est la constatation du fait qui génère le raisonnement et le plus souvent cette découverte est obtenue sans l'avoir cherchée. Voilà ce qui définit la *sérendipité* [20]. Le mot est issu des contes d'un poète persan qui relate les aventures des princes du royaume de Serendip (aujourd'hui le Sri-Lanka). Il est utilisé par Horace Walpole en 1754 pour définir la découverte, *par hasard et sagacité*, de choses que l'on ne cherche pas. C'est considérer une observation accidentelle comme quelque chose qui survient sans hypothèse préalable, et finalement permettre l'identification des points aveugles d'une stratégie ou d'une étude. « C'est remonter à partir d'un fait apparemment négligeable à une réalité complexe qui n'est pas directement expérimentale ». La sérendipité n'est jamais anticipée, ce qui la situe bien au-delà de l'intuition et diffère de la déduction. Elle n'est pas programmable et ne peut être prévue : « le nouveau ne peut être déduit de l'ancien, puisque ce qui peut être déduit logiquement n'est pas vraiment nouveau » [20,21]. C'est le hasard et la sagacité qui entrent en jeu dans le processus. Répétition d'observations surprenantes, accidents féconds, usages alternatifs, erreurs sublimes, la liste est longue des événements inattendus qui doivent conduire à l'hypothèse créative. Mais aucun de ces hasards ne peut déboucher vers la découverte sans la sagacité, c'est-à-dire un état de connais-

ces élaboré, une compétence particulière ouvrant l'esprit du chercheur à la possibilité de la surprise et à sa traduction.

Plusieurs exemples viennent à l'esprit comme illustrations du processus d'abduction et de sérendipité en réanimation. L'hypothèse de l'effet de l'hémofiltration à haut-débit est prononcée à partir d'observations répétées faites chez quelques patients seulement. La réhabilitation du traitement du choc septique par les corticoïdes a été proposée à partir de constatations surprenantes qui montraient l'amélioration hémodynamique rapide des patients sous catécholamines après traitement par l'hydrocortisone (à noter par ailleurs que les travaux français sur ce thème représentent une remarquable illustration d'un cheminement heuristique positif : constatations, hypothèse, remise en question du dogme, expérimentations, essai contrôlé, méta-analyse). Une autre illustration est la dépendance volémique de la pression artérielle pulsée chez le patient ventilé, fait surprenant constaté depuis près de quarante ans mais longtemps laissé de côté faute de l'avoir théorisé ou d'avoir détenu les outils pour en prouver le bien fondé. Tous ces exemples montrent qu'en réanimation, l'une des conditions essentielles du processus d'abduction et de sérendipité est la capacité à déceler les phénomènes imprévus grâce aux procédures de monitoring que nous utilisons. C'est là probablement un champ d'étude très important qui s'ouvre à la recherche clinique en réanimation. Les années qui viennent vont mettre à notre disposition des moyens extraordinaires de mesure et de détection de phénomènes jusqu'ici invisibles grâce au traitement intelligent des données extraites du monitoring [22]. Déjà l'ordinateur, grâce à ses fréquences d'échantillonnage, nous permet de découvrir des phénomènes inconnus, comme la variabilité des fréquences et des volumes respiratoires chez les patients en aide inspiratoire. Dans le futur, ces outils nous permettront de passer de l'échelle du visible à celle du caché et ces observations pourront déboucher sur l'élaboration de nouveaux concepts si nous sommes prêts et capables de les interpréter judicieusement et d'en faire une abduction utile. Nous n'aurons pas besoin dans ces conditions de programmer la découverte ou de limiter notre recherche à la validation de concepts élaborés par d'autres. Notre expérience nous aura préparés aux rencontres de hasard et nous réfuterons les théories inexactes.

Voici pour conclure et à mon humble avis, quelques propositions pour rendre la recherche clinique plus opérationnelle. Elles s'inspirent directement des penseurs que nous avons rencontrés tout au long de cet article :

- être disponible et prêt à rencontrer le hasard, donc être à jour des connaissances indispensables ;
- refuser de porter des œillères et d'accepter les dogmes ;
- refuser l'efficacité à tout prix qui induit l'uniformité ;
- définir des protocoles de recherche excluant les effets de mode et les redites inutiles, indépendants des marchés potentiels, et éloignés des dogmes et des conventions ;
- prendre en compte les études initiales incontrôlées ;
- déterminer, en aval des études cliniques, les expérimentations nécessaires et ciblées ;

- étudier systématiquement les patients exclus, ceux recevant les placebos et les conséquences imprévues des effets collatéraux ;
- être à l'affût des constatations empiriques, des faits singuliers... et des surprises.

Références

- [1] Empiricus S. Hypotyposes pyrrhoniennes. In: Dumont JP, editor. Les sceptiques grecs, textes choisis. Paris: PUF; 1989 (trad. 2^e édition).
- [2] Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (1865). Paris: Garnier Flammarion; 1966.
- [3] Bachelard G. La formation de l'esprit scientifique. Contribution à une psychanalyse de la connaissance objective. Paris: Vrin; 1938.
- [4] Salomon-Boyer C. L'empirisme. In: Dictionnaire de la pensée médicale. Paris: PUF; 2004.
- [5] Fagot-Largeault A. Philosophie des sciences biologiques et médicales. Leçon inaugurale. Collège de France. www.collège-de-France.fr/site/phi-sci/.
- [6] Canguilhem G. Études d'histoire et de philosophie des sciences (5^e édition). Paris: Vrin; 1989.
- [7] Fourrier F. Évidence Based medicine In Dictionnaire de la pensée médicale. Paris: PUF; 2004.
- [8] Dreyfuss D. Beyond randomized controlled trials. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:574–8.
- [9] Zeni F, Freeman B, Natanson C. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock. A reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095–100.
- [10] Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein-C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992;101:816–23.
- [11] Warren BL, Eid K, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869–78.
- [12] Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of Tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:238–47.
- [13] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
- [14] Masquelet AC. Le raisonnement médical. In: Dictionnaire de la pensée médicale. Paris: PUF; 2004.
- [15] Popper K. La logique de la découverte scientifique. Paris: Payot; 1973.
- [16] Pellissier-Tanon A. L'induction au cœur du dilemme des savoirs en sciences de gestion. In: Stratégies, actualité et futurs de la recherche. Paris: Vuibert; 2001.
- [17] Peirce CS. Le raisonnement et la logique des choses. Paris: Cerf; 1994.
- [18] Lakatos I. Histoire et méthodologie des sciences. Programmes de recherche et reconstruction rationnelle. Paris: PUF; 1994.
- [19] Eco U. La production des signes. Paris: Poche biblio essai; 1992 (2^e édition).
- [20] Bourcier D, Van Andel P. Serendipity: expect also the unexpected. *Creat Innov Manag* 1992;3:30–2.
- [21] Cattelin S. Sérendipité. *Bulletin de la Société française pour l'histoire des sciences de l'homme* 2003;25:27–32.
- [22] Calvelo D, Chambrin MC, Pomorski D, Ravaux P. Towards symbolization using data-driven extraction of local trends for ICU monitoring. *Artif Intell Med* 2000;19:203–23.

Sites d'intérêt

- Sur Charles S. Peirce : <http://www.iupui.edu/~Peirce>.
- Sur la découverte et l'intelligence artificielle : <http://www.automatesintelligents.com/echanges.2005>.
- Sur la sérendipité : <http://www.admiroutes.asso.fr/2005/61/serendipite.htm>.
- Sur Sherlock Holmes et son processus mental : <http://www.sshf.com>.