

Quand la médecine est un vecteur d'illusion parfois au péril des patients

Bernard Vialettes

Professeur émérite, Aix Marseille Université

Une erreur peut devenir exacte selon que celui qui l'a commise s'est trompé ou non.

Pierre Dac.

La médecine, comme toutes les sciences, suit un processus irrégulier d'acquisition des connaissances. Elle apprend souvent de ses erreurs. Il est normal de considérer que des paradigmes conceptuels ou des pratiques diagnostiques ou thérapeutiques d'aujourd'hui puissent être remis en cause dans un avenir proche ou lointain. Cependant, il existe une certaine inertie des représentations et des conduites qui fait que le corps médical met parfois trop de temps pour abandonner celles qui sont obsolètes. Cette défense opiniâtre d'attitudes peu efficaces ou dangereuses pour les patients participe de cette « illusion véhiculée par la science » que nous voudrions décrire en utilisant des exemples marquants de l'histoire de la médecine. Les mécanismes qui favorisent ces « illusions » sont multiples. Nous retiendrons le dogmatisme, l'aventurisme devant une pathologie incurable, les failles expérimentales et/ou les défauts d'interprétation des données ou encore des carences dans la gestion des risques au niveau individuel comme au niveau institutionnel.

Le dogmatisme médical source d'illusion et de refus du changement

Le dogmatisme fut la grande plaie de la médecine avant la révolution scientifique que fut l'invention de la clinique au tournant des XVIII-XIXe siècles. Il fut responsable de la poursuite de nombreuses illusions médicales. Les praticiens, dans leurs efforts de conformer leurs constatations à un modèle traditionnel transmis depuis les grands anciens Hippocrate et Galien, furent incapables d'analyser correctement la nature des maladies et d'évaluer leurs traitements. La saignée fut ainsi un outil thérapeutique longtemps apprécié en dépit de son absence d'efficacité dans la plupart des cas et d'une toxicité réelle.

La saignée

Cette illusion médicale eut une durée de vie particulièrement longue, puisqu'elle devait s'étendre sur plusieurs siècles. La saignée fut considérée comme un moyen thérapeutique applicable à quasiment toutes les pathologies¹. Cette erreur et sa longue pérennité sont à mettre

¹ On renverra les lecteurs intéressés à l'excellent article rédigé par le Pr Georges François : François G. *Histoire de la saignée*. Association des Amis du Patrimoine Médical de Marseille (AAPMM). Disponible sur : <<http://patrimoinemedical.univmed.fr> ; ou encore à la revue de P. Brissot : Brissot P. *La saignée en médecine : entre illusion et vertu thérapeutiques*. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2017; avril-juin: 919-928.

principalement sur le compte du conservatisme médical de l'époque. C'était un acte thérapeutique à responsabilité bicéphale. La saignée était prescrite par les médecins et réalisée par les chirurgiens-barbiers. Même s'il existe certaines traces de sa pratique pendant l'antiquité, elle semble avoir été inscrite dans la pharmacopée à partir du moyen-âge. C'est surtout dans la période XVIe-XVIIIe siècle qu'elle fut généralisée. Elle représentait au moins 60-70% des actes prescrits par le corps médical de l'époque. Sa raison d'être, dans la lignée hippocratique et galénique, reposait sur la théorie des humeurs. Celle-ci voulait que la plupart des maladies surviennent quand l'évacuation naturelle des humeurs (sang, bile jaune, bile noire et phlegme) par les voies naturelles était altérée ou quand celles-ci étaient viciées. La saignée jouait son rôle thérapeutique soit en allégeant l'excès de tension quand il y avait « *pléthore* »² soit en éliminant des humeurs corrompues en cas de « *cacochimie* ». L'usage de ce moyen thérapeutique était tellement banalisé que l'on pratiquait même des saignées de précaution ou préventives afin de conserver un bon état de santé. Dans les couvents, ces saignées de précautions étaient organisées à date fixe (changements de saison) pour assurer la santé et la tempérance des moines et nones.

Outre le fait que, dans la plupart des cas, les phlébotomies étaient parfaitement inefficaces, elles n'étaient pas sans danger compte tenu du fait que les volumes prélevés ou la fréquence des actes entraînaient des soustractions importantes de sang. Loin de soutenir les malades, elle les fragilisait encore plus. On pense par exemple que Georges Washington est sans doute mort plus de la large spoliation de sang (40% du volume sanguin !), imposée par ses médecins, que de l'infection épiglottite-laryngée dont il souffrait !

La communauté médicale a mis plusieurs siècles pour se rendre compte que ce moyen thérapeutique était en grande partie une illusion. Le premier à émettre des doutes sur le bien-fondé de cette approche hégémonique est un chirurgien marseillais, Antoine Lambert (16.-1699) à la fin du XVIIe siècle. Dans son principal ouvrage, à propos du traitement des ulcères cutanés malins, il s'insurge contre la saignée systématique, la réserve à des sujets « *pléthoriques* », déconseille les prélèvements de sang trop massifs et préconise de tenir compte de l'état clinique et de l'âge du patient avant de décider ce traitement³. La découverte de la circulation sanguine par William Harvey va aussi battre en brèche certaines bases théoriques de la saignée. Il faudra attendre presque un siècle pour qu'un médecin montpelliérain, Pierre Boyer de Prébandier, à son tour s'élève contre l'usage par trop systématique de ce traitement⁴ : « *Détruire ceux (c'est-à-dire les partisans) de la fréquente saignée ne serait pas l'un des moindres services rendus à l'humanité* ». À peu près à la même époque, un médecin parisien, Louis René Marteau, va provoquer une querelle médicale publique sur la saignée⁵. Il publie en

² On peut considérer que les utilisations modernes de la saignée répondent à cet objectif : La saignée utilisée dans le traitement de l'œdème aigu du poumon avant que la découverte des diurétiques rende son usage inutile, ou encore les phlébotomies dans le traitement de l'hémochromatose ou de certaines polyglobulies où il s'agit d'éliminer un fer ou des hématies en excès.

³ Lambert, Antoine. *Les commentaires d'Antoine Lambert natif du Luc, Me chirurgien à Marseille, Divisez en cinq parties dont les matières sont marquées à la page suivante*. A Marseille, chez Claude Garcin, 1662. Cet ouvrage sera plusieurs fois réédité et amplement cité jusqu'au XVIIIe siècle.

⁴ Pierre Boyer de Prébandier, *Les abus de la saignée, démontrés par des raisons prises de la nature, & de la pratique des plus célèbres médecins de tous les tems, avec un appendix sur les moyens de perfectionner la Médecine*. A Paris chez Vincent, Imprimeur-Libraire de Monseigneur le Duc de Bourgogne, 1759.

⁵ Isabelle Coquillard. *Les médecins de la Faculté de Paris et la saignée au XVIIIe siècle : une réponse pour corriger un sang vicié ou un moyen d'évacuer les humeurs putrides ?* Séminaire SANGVINEM 2023-2024, Le

mai 1755 dans la rubrique médicale du un article prônant l'emploi des éméto-cathartiques (vomitifs et purgatifs) plutôt que la saignée, dans des maladies comme l'épilepsie, la pleurésie et la fluxion de poitrine. Offusquée par cette proposition jugée hérétique, la Faculté de Médecine menée par son Doyen Jean-Baptiste-Louis Chomel (1709-1765) va édicter une réponse officielle réaffirmant l'utilité thérapeutique de la saignée et son caractère irremplaçable (*Décret du 26 juin 1756 de l'assemblée des docteurs régents*, traduit du latin in Chomel A. M., *Les Chomel médecins, 1639-1858, et leur famille : biographie et généalogie*, Paris, Delalain, 1901, p. 218). La querelle devait rebondir, car une lettre anonyme publiée dans le même *Journal Économique* en 1756 ridiculisa la réaction outrée de la Faculté⁶ (Lettre à M. Ch **, doyen de la Faculté de médecine de Paris, au sujet d'un décret du 26 juin, sur la nécessité des saignées réitérées par M**, docteur-régent de la même Faculté. 1756). Son auteur (probablement le Dr Jacques Barbeau du Bourg) estime que la saignée reste une solution de facilité lorsque la maladie n'est pas connue ou complexe. Ce dernier fera même imprimer des affiches pour signaler que : « *M. Barbeau Dubourg, docteur en médecine de la Faculté de Paris, cy-devant précepteur de Messieurs de Matignon et auteur de deux livres d'histoire nouvellement donnés au public, avertit qu'il continue de traiter les fluxions de poitrine et autres maladies inflammatoires sans saignée. Il est protégé par le Frère Philippe, religieux apothicaire de la Charité, qui répond de ses succès.* » !

Au début du XIXe siècle, la mode de la saignée va rapidement régresser. Plusieurs médecins vont démontrer, chiffres à l'appui, l'absence d'intérêt et les dangers de cette pratique. En 1809, pendant la guerre de la péninsule au Portugal, le chirurgien écossais Alexander Hamilton compara deux groupes de militaires soignés avec ou sans saignée. Il constata que la mortalité était 10 fois supérieure dans le groupe ayant été saigné. Malheureusement, il ne publia pas ses données. En France, à la même époque, les choses bougent. Pinel interdit la saignée dans les services d'aliénés où elle était antérieurement couramment pratiquée. Enfin, Pierre-Charles Alexandre Louis (1787-1872), membre de l'Institut, pionnier de la médecine factuelle et numérique, publia une étude où il prouvait définitivement l'inefficacité et les nuisances de cette pratique médicale pour traiter les maladies inflammatoires (P. Ch. A. Louis, *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie*. J.-B. Baillères, Paris 1835)⁷. Mais, très curieusement, la résistance des adeptes de la ponction sanguine trouva une échappatoire par l'utilisation des sangsues. Celle-ci eut pour apôtre François Broussais (1772-1838) qui en prôna l'utilisation pour traiter l'inflammation. La mode fut telle qu'on évalua la consommation annuelle de ces animaux à non moins que 30 millions entre 1837 et 1844, période maximale de leur utilisation

sang visible et invisible dans l'Europe méditerranéenne entre hier et aujourd'hui, Jennifer Ruimi, Nov 2023, Montpellier, France.

⁶ La lettre utilise ironiquement un faux ton laudatif : « par un éloge ironiquement pompeux de la vigilance du doyen contre toute atteinte à la saine doctrine et accuse le docteur Marteau d'être l'auteur de ces blasphèmes ; elle félicite Chomel d'avoir osé violer, pour en obtenir condamnation, les statuts de la Faculté et la promesse faite à l'inculpé de provoquer trois délibérations sur la question en litige ; elle lui demande d'exécuter avec la dernière rigueur son décret vengeur ; de rayer à tout jamais des œuvres d'Hippocrate les maximes où ce médicastre grec expose les contre-indications de la saignée, d'excommunier Sydenham, Boerhaave qui ordonne de laisser quelques forces aux malades, et Gesner qui osa guérir Haller d'une péripleumonnie sans le phlébotomiser. »

⁷ https://fr.wikisource.org/wiki/Recherches_sur_les_effets_de_la_saignée

en France (Nicolas Sueur, *Succès et déclin d'un agent thérapeutique : la sangsue*, <https://doi.org/10.4000/hms.6790>, p132-144).

Il a donc fallu plus d'un siècle et demi entre la première mise en doute du bien-fondé de la saignée et son quasi-abandon. Le conservatisme, considérant comme irréfutables les écrits des anciens, a beaucoup joué dans ces résistances. Des facteurs financiers ont aussi été allégués, car la saignée, exigeant au moins 3 consultations (la prescription, l'examen du sang, et le contrôle de l'évolution), assurait un revenu intéressant au médecin prescripteur. On voit aussi que le statut de lanceur d'alerte était particulièrement inconfortable quand il s'opposait aux leaders d'opinion de la faculté, comme on l'a vu avec le conflit public entre le Dr Marteau et le Doyen Chomel. On peut aussi rappeler que les concepts habituels et la routine sont toujours difficiles à abandonner. La mode transitoire des sangsues en relai montre cet embarras à abandonner de vieilles représentations. Enfin, il faut remarquer une relative cécité dans l'analyse des résultats de ses propres pratiques. Ainsi, le corps médical ne sera définitivement convaincu que par les données numériques de P. Ch. L. Louis, prémices de l'*evidence based medicine*.

La permissivité des initiatives médicales en l'absence de traitement disponible

Les limites de la connaissance et/ou l'absence de traitement de référence pour des maladies sévères sont des tentations à la mise en place de thérapies novatrices ou à la dérivation de traitements destinés à d'autres pathologies, même s'ils paraissent d'une efficacité incertaine et d'une toxicité non négligeable. L'absence de régulation des initiatives médicales et des systèmes de soins vient souvent renforcer ou prolonger de telles errances. Nous prendrons deux exemples de telles illusions dangereuses : le traitement de la syphilis par le mercure et la lobotomie appliquée aux maladies mentales. Ces exemples sont à contrario des démonstrations de l'utilité de la médecine basée sur les preuves.

Le traitement de la syphilis par le mercure

L'utilisation du mercure dans le traitement de la syphilis représente une des erreurs prolongées de l'histoire de la médecine⁸. Les sels de mercure, dont on peut douter de l'efficacité et qui étaient associés à de sévères effets secondaires, furent considérés comme l'arme majeure contre la syphilis pendant cinq siècles. Ce n'est que le traitement par la pénicilline, lui parfaitement toléré et efficace, qui permettra l'abandon du mercure.

La syphilis fut un réel fléau pour nos sociétés entre le début de l'épidémie au XVe siècle et la découverte du traitement antibiotique au XXe siècle. L'origine de son traitement par le mercure est obscure. On a pu proposer que, par analogie, ce traitement réputé être un antiparasitaire dans la médecine arabe pût être utile pour une maladie sexuellement transmissible. Le mercure était aussi largement utilisé en applications locales dans les maladies de peau par les charlatans de l'époque. Ses « inventeurs » auraient été les médecins Gaspar Torrella (1452 ca.-1520) et Sébastien Aquilina (14.-15..). Ses principaux propagandistes furent le médecin-chirurgien

⁸ Gérard Tilles, Daniel Wallach. *Histoire du traitement de la syphilis par le mercure : 5 siècles d'incertitudes et de toxicité*. Revue d'Histoire de la Pharmacie 1996; 312: 347-351.

italien Jean de Vigo (1450-1525)⁹ et le médecin rouennais Jacques de Bethencourt (14.-15.), par ailleurs inventeur du terme « maladie vénérienne » (*morbus venereus*).

Les sels de mercure étaient administrés de plusieurs manières : frictions, emplâtres, lavages, fumigations, voire même pilules, liqueur ou lait enrichi. On attendait les premiers signes de surdosage pour apprécier une efficacité du traitement, comme le fait pour le malade de sentir ses « dents agacées » ou l'hypersalivation¹⁰. La toxicité du mercure fut connue très tôt. Il entraînait de sévères complications bucco-dentaires (hypersalivation, glossite, gingivite, déchaussement des dents, abcès multiples...), cardiaques et neurologiques. Il existait, et ce dès le XVI^e siècle, des « antimercurialistes » qui mettaient en balance le peu d'efficacité du traitement et la gravité de ses complications. Une première étude ouverte fut réalisée au XVIII^e siècle par le médecin et théologien français Jean Astruc (1684-1766). Elle n'était pas en faveur de ce traitement. Astruc soumit 37 malades à des fumigations mercurielles. Il observa que 4 patients décédèrent, 22 ne notèrent aucune amélioration de leur état et seulement 11 éprouvèrent une amélioration, mais qui ne fut que passagère¹¹. Le XIX^e siècle fut sans doute la période d'utilisation intensive du mercure (multiplicité des voies d'administration, extension des indications, augmentation des durées de traitement) et ce en dépit des mises en garde de quelques autorités médicales, dont François Broussais. Au XX^e siècle, la prescription de mercure va diminuer avec la mise à disposition de sels d'arsenic (Ehrlich 1910) ou de bismuth (Levatidi 1921). Mais ces nouveaux traitements s'avèrent posséder leur propre toxicité. Il fallut attendre les travaux de John Friend Mahoney en 1943 pour disposer enfin d'un traitement alliant efficacité et tolérance, la pénicilline¹².

Il est difficile aujourd'hui de considérer que ce traitement par le mercure avait une quelconque utilité. On rappellera qu'en 1911, Henry J. Nichols montra qu'aux doses non toxiques, le mercure n'avait aucune activité tréponémicide¹³. Pourtant, ce traitement fut maintenu en dépit de sa forte toxicité. On peut expliquer cette obstination par l'absence d'alternative (le bois de gaïac était inefficace, les arsено-benzenes ou la malariathérapie¹⁴ avaient leur propre toxicité...). Il est un fait aussi que certains effets du mercure jugés favorables pouvaient s'expliquer par l'évolution capricieuse de la maladie caractérisée par des rémissions passagères, voire aussi par des erreurs diagnostiques (ce n'est pas pour rien que la syphilis fut surnommée « *la grande simulatrice* »). Enfin, on a voulu voir aussi une forme de jugement moral implicite du corps médical et de la société ; à une maladie liée au dévergondage devait répondre un

⁹ Contre toute évidence Vigo affirmait que « *Le meilleur traitement est l'onguent mercuriel ; c'est un traitement qui guérit toutes les manifestations de la syphilis* ».

¹⁰ Rabelais en fait ainsi la description dans le prologue de Pantagruel : « *Mais que diray je des pauvres verollez et gouteux ? O, quantes fois nous les avons veu à l'heure quilz estoyent bien oingt et engressez à poinct, et le visaige leur reluysoit comme la claveure d'un charnier, et les dentz leur tressailloyent comme font les marchettes d'ung clavier dorgues ou despinette quand on joue dessus, et que le gousier leur escumoit comme a un verrat que les vaultres et levriers ont chassé sept heures* ».

¹¹ Astruc J. *Traité des maladies vénériennes*, Chez la veuve Cavelier et fils, 3^e édition 1755, 4^e édition 1773.

¹² Mahoney JF. *Penicillin treatment of early syphilis*. Journal of the American medical Association. 1944 ; 126(2):63A.

¹³ Nichols, H. J. *Further observations on certain features of experimental syphilis and yaws in the rabbit*, J. Exp. Méd., 1911, XIV: 196-216

¹⁴ Comme on le verra à propos de la lobotomie, le Comité Nobel a récompensé certains concepteurs de ce qui s'avérera être une illusion médicale ou un traitement barbare. Ainsi, la malariathérapie de la paralysie générale fut inventée en 1917 par l'Autrichien Julius Wagner-Jauregg. Celui-ci se vit attribuer pour cette découverte, le Prix Nobel de médecine en 1927.

traitement passablement barbare, hypothèse que résume bien le dicton : « *Une nuit avec Vénus, une vie avec Mercure* » !

La lobotomie (ou leucotomie) comme traitement de maladies mentales

Tout commence à la fin du XIXe siècle avec les essais cliniques réalisés par un psychiatre suisse Gottlieb Burckardt (1836-1907). Celui-ci va tenter d'améliorer l'état clinique de 6 patients souffrant de maladie mentale grave en réalisant des exérèses partielles du tissu cérébral au niveau des lobes frontaux. Il présenta ses résultats au Congrès médical de Berlin en 1890. Ceux-ci furent très mal accueillis et Burckardt se résolut à abandonner son programme de recherche. Cette approche devait renaître près de 40 ans plus tard grâce à un neurologue et homme politique portugais, Antonio Egas Moniz (1874-1955), et un neurochirurgien Almeida Lima (1903–1985). Ces deux médecins lisboètes avaient préconisé la leucotomie préfrontale pour traiter des formes graves de maladie mentale¹⁵. Cette opération chirurgicale consistait à couper certaines connexions nerveuses entre le lobe frontal et le reste du cerveau. L'idée leur était venue à la suite de travaux expérimentaux chez le chimpanzé de deux neurologues américains, John Fulton et Carlyle Jacobsen. Ceux-ci avaient constaté que ce type d'intervention modifiait l'humeur des singes et, en particulier, évitait les phases d'irritation et agitation quand ils étaient confrontés à une frustration. La lobotomie fut une issue pour traiter des formes sévères et résistantes de maladie mentale. Egas Moniz devait partager le prix Nobel de 1949 pour cette découverte.

Cette méthode connut une extension très importante après la Seconde Guerre mondiale, notamment aux États-Unis. Celle-ci fut favorisée par une technique simplifiée, la leucotomie frontale transorbitaire, mise au point par l'Italien Mario Adamo Fiamberti et modifiée par l'Américain Walter Freeman. L'outil de cette brèche frontale réalisée à l'aveugle par effraction de la paupière supérieure, était surnommé « le pic à glace » ! Walter Freeman, dans les années 50, devait parcourir les États-Unis en autocar réalisant des lobotomies transorbitaires en série à ses différentes étapes. Pour montrer la popularité de la méthode, on évalue à 100 000 patients dans le monde chez qui elle fut appliquée entre 1945 et 1954. Freeman en aurait réalisé à lui seul 4000 !

Certes, la lobotomie frontale pouvait avoir certains effets en calmant des patients dont l'agitation et l'agressivité ne pouvaient être contrôlées. À cette époque, les psychiatres étaient particulièrement démunis de moyens thérapeutiques dans les cas les plus sévères. Mais ce résultat « favorable » était obtenu au prix de nombreuses complications modifiant définitivement la personnalité des patients : apathie, passivité, troubles cognitifs, profonds changements du caractère, perte des émotions... En outre, la mortalité périopératoire de ce geste n'était pas nulle. On a aussi reproché à ceux qui pratiquaient cet acte, d'en avoir étendu dangereusement les indications et de ne pas respecter les volontés du sujet. Le fait qu'une majorité de femmes en ait été l'objet, alors même que la schizophrénie est caractérisée par un excès de cas masculins, interroge¹⁶. Scandalisées par le côté barbare de la lobotomie, certaines familles demandèrent en 2005 au Comité Nobel d'annuler l'attribution du prix de 1949 à Moniz,

¹⁵ Egas Moniz. *Tentatives opératoires dans le traitement de certaines psychoses*. Paris : Masson, 1936.

¹⁶ 84% de femmes dans une compilation de la littérature francophone (Terrier LM, Levêque M, Amelot A. *Brain surgery: Most lobotomies were done on women*. *Nature*. 2017;548:523).

en vain¹⁷. Heureusement, la découverte des neuroleptiques et des antidépresseurs dans les années 50 devait rendre la lobotomie inutile et cette approche psychochirurgicale des maladies mentales fut quasiment abandonnée.

On voit ici une multiplication de facteurs entretenant l'illusion à propos de cet acte mutilant : l'absence de traitement efficace de comparaison conduisant à une impasse thérapeutique, un développement et une extension de la technique faisant oublier les premières indications et banalisant l'acte, une absence de suivi des patients occultant les effets secondaires, une communication médicale à sens unique biaisant les décisions des patients, de leur famille et des autorités sanitaires et enfin des sujets dont la maladie altère le libre arbitre et rend le consentement discutable...

La iatrogénie à révélation retardée de certains médicaments

Certains médicaments ayant passé favorablement les évaluations conduisant à leur mise sur le marché révèlent secondairement leur toxicité. On se rend compte après-coup que ces effets secondaires graves outrepassent les bénéfices escomptés. Il faut malheureusement souvent des mois ou des années pour que la communauté sanitaire en prenne conscience et soit modifie leurs indications, soit interrompt leur commercialisation. Ceci provoque des drames humains considérables, comme ceux de la Lomidine (1945-1960), la thalidomide (années 50), la Dépakine (1969-1980), l'hormone de croissance humaine extractive (années 80), le Viox (2000-2004), le Mediator (1976-2009) ...

L'affaire du Mediator est exemplaire à cet égard. Elle a permis de dénombrer les causes multiples du maintien de l'illusion au péril des patients. Le laboratoire pharmaceutique avait plus ou moins caché la nature amphétaminique du produit en mettant en exergue ses effets métaboliques, alors que les effets secondaires constatés (des valvulopathies) lui étaient directement reliés. Nombre de médecins ont prescrit ce médicament hors AMM chez des patients souffrant d'obésité simple alors qu'il était supposé destiné aux patients diabétiques. Beaucoup de sujets, prenant du Mediator, y étaient attachés pour des raisons tenant à la nature du produit (amaigrissement, psychostimulation). Les quelques rares lanceurs d'alerte se virent attaquer en justice par le laboratoire. Des sommités du milieu médical, liées financièrement au laboratoire, intervinrent à plusieurs niveaux pour défendre le médicament. Enfin, les autorités sanitaires et les politiques ont tardé à identifier le problème et à réagir. Ce scandale devait se terminer en justice et se solda par la condamnation du laboratoire pharmaceutique et ses dirigeants, de responsables ou experts de certaines agences sanitaires, de médecins ou chercheurs, de politiques...

Les illusions médicales liées à des erreurs d'interprétation ou à des expériences manquant de rigueur scientifique

Il est des cas où l'engouement de la communauté médicale repose sur des données biaisées ou mal interprétées. La diabétologie a connu un tel épisode d'emballement dans les années 80 avec

¹⁷ Le grand public devait découvrir le drame de la lobotomie à propos d'un best-seller tiré d'une thèse : *Mon vrai nom est Elisabeth* d'Adèle Yon (Éditions du sous-sol, 2025) ayant été couronné de nombreux prix littéraires.

le « *Chlorpropamide Alcohol flushing* » (CPAF)¹⁸. Les réactions de flush cutané après prise d'alcool chez des patients traités par un sulfamide hypoglycémiant, le chlorpropamide, sont connues depuis les années 1950. C'est une forme d'effet « antabuse ». Le flush est une réaction vasomotrice désagréable de la face avec rougeur et sensation de chaleur survenant 20–60 minutes après la consommation d'alcool. L'histoire commence en Angleterre par la constatation par deux diabétologues, Richard David G. Leslie et David A. Pyke du King's College Hospital, renommés pour leurs travaux sur la génétique du diabète, que ce type de flush semble ségréger avec le diabète dans des familles caractérisées par l'apparition précoce d'un diabète non insulino-dépendant (ce que l'on appellera plus tard le MODY, *Maturity Onset Diabetes in the Young*). Ils décident d'explorer ce point en concevant un test évaluant l'effet de la consommation d'un verre de 40ml de sherry après la prise de 2 comprimés de chlorpropamide ou d'un placebo. Ils testent de nombreuses formes de diabète, explorent le mécanisme en cause... Ils en concluent que le CPAF est un trait héréditaire autosomique dominant associé au diabète de type 2, et que ce phénotype peut servir à caractériser certaines formes familiales de la maladie (nous sommes avant la caractérisation moléculaire des diabètes monogéniques). Ils montrent aussi que les patients CPAF+ pourraient être protégés des complications vasculaires du diabète. Ils vont même bâtir une théorie aventureuse qui voudrait que cette réactivité neuro-vasculaire puisse partager au niveau central des mécanismes communs avec le trouble de la glycorégulation. Ces travaux seront publiés dans le *British Medical Journal*¹⁹. En 1979, lors du congrès de l'*International Diabetes Federation* à Vienne (Autriche), Pike, à qui l'on vient de conférer le prestigieux prix Claude Bernard²⁰, donne une lecture mémorable centrée sur le CPAF et ses incidences nosographiques. Son exposé emporte l'enthousiasme de l'assistance et il reçoit une standing ovation exceptionnelle par sa chaleur et sa durée. Cet engouement devait conduire beaucoup d'équipes à mettre au point leur propre test de CPAF et à travailler sur le sujet. La seule différence portait sur le type d'alcool. Dans de nombreuses équipes, le sherry fut remplacé par divers vermouths ou rivesaltes ! On assista à de nombreuses publications²¹ sur le sujet portant sur la standardisation du CPAF par des mesures quantitatives (thermométrie cutanée de la pommette, mesure de la densité optique après transillumination du lobe de l'oreille, dosage d'acétaldéhyde), la recherche de marqueurs génétiques spécifiques (déficit en aldéhyde-déshydrogénase), l'association aux complications du diabète ou enfin des tentatives d'en élucider les mécanismes par l'utilisation de différents inhibiteurs (naloxone, antiprostaglandines, antihistaminiques) ... En 1980, lors d'un workshop sur le sujet organisé à Washington²², les premières voix divergentes se font entendre : « *In particular, this uncertainty arose because CPAF may not be an all-or-none phenomenon, and because some*

¹⁸ Vialettes B. *Quand la science véhicule de l'illusion. L'affaire « Chlorpropamide Alcohol Flushing » (1978–1987)*. Médecine des Maladies métaboliques. 2021 ; 15 (6) : 636-640.

¹⁹ Leslie RD, Pyke DA. *Chlorpropamide-alcohol flushing: a dominantly inherited trait associated with diabetes*. Br Med J 1978; 2:1519-21. ; Pyke DA, Leslie RD. *Chlorpropamide-alcohol flushing: a definition of its relation to non-insulin-dependent diabetes*. Br Med J 1978; 2:1521-2.

²⁰ Pyke DA. *Diabetes: the genetic connections*. Diabetologia 1979; 17:333-43.

²¹ Entre 1980 et 1985 on dénombrait chaque année 10 à 20 publications scientifiques originales sur le CPAF dans des revues indexées aux Current Contents.

²² Harris M, Leslie RD. *Chlorpropamide-alcohol flushing and diabetes. Report of an international workshop, 13-14 June 1980, Washington, USA*. Diabetologia 1981; 21:422-4.

epidemiological studies have failed to confirm the relationship between CPAF and type 2 diabetes ». En 1984, la revue *Diabetologia* publie un « pro and con » sur le sujet. L'éditorial de Werner K. Waldhäusl²³ témoignait sans ambages des doutes de l'équipe rédactionnelle : « *Thus, at present, the situation argues against employing CPAF as a means for the selection and definition of patients for epidemiological studies, as for example the evaluation of the frequency of late diabetic complications* ». De fait, de nombreuses études tendaient à montrer la fragilité du concept, sinon même à l'infirmer. Il fallut attendre 1987 pour que l'équipe de Pyke publie un article intitulé « *Chlorpropamide alcohol flushing : a normal response?* »²⁴. Celui-ci montrait que le CPAF pouvait être détecté chez le sujet contrôle si la concentration plasmatique de chlorpropamide était élevée à un niveau comparable de celui observé chez les patients traités par cet hypoglycémiant. Les patients souffrant de la forme familiale de diabète, explorés au *King's College Hospital*, étaient pour la plupart traités de manière chronique par le chlorpropamide. Ils avaient des concentrations sanguines du sulfamide bien supérieures à celles des populations étudiées en comparaison. Il était normal qu'ils flushent plus que les autres ! Enfin, il faut noter que la forte prévalence de diabète MODY-2 par anomalie de la glucokinase dans les populations étudiées expliquait la faible incidence des complications vasculaires. On peut considérer que cet article qui avait valeur de rétractation implicite devait sonner le glas du concept de CPAF.

On voit dans cet exemple à quel point une erreur d'interprétation d'une constatation médicale peut conduire à un emballement de la communauté scientifique. La qualité académique des « découvreurs », la rigueur apparente des raisonnements et des expériences bâtis sur des bases fausses, associées à un art de la communication indéniable, ont rencontré le caractère moutonnier de notre corporation et ont anesthésié une grande part de son esprit critique, puisqu'il fallut attendre plus de 8 années avant que l'illusion soit enfin démontée.

Aujourd'hui, ce type d'incertitude ou d'aveuglement médical n'est plus réglé en interne dans un débat scientifique policé entre sachants, mais est mis directement sur la place publique par le biais des diverses formes de médias, voire des tribunaux

²³ Waldhäusl W. *To flush or not to flush ? Comments on the chlorpropamide alcohol flush*. *Diabetologia* 1984; 26:12-4.

²⁴ Hoskins PJ, Wiles PG, Volkmann HP, Pyke DA. *Chlorpropamide alcohol flushing: a normal response?* *Clin Sci (Lond)* 1987; 73:77-80.