

On est alors tenté de retourner ce résultat : puisque le poids de naissance des nouveau-nés dans une population suit une loi très proche de la normale, ne peut-on supposer que ce poids se constitue, pendant la gestation, par addition de multiples effets indépendants ?

Le terme «loi normale» incite à croire que les variables biologiques doivent lui être «normalement» assujetties. Or bien des variables suivent d'autres lois. Une loi fréquemment rencontrée est la loi log-normale : c'est alors le logarithme de la variable qui est normalement distribué, la courbe représentant la loi ayant une forme en cloche dissymétrique plus étendue à droite qu'à gauche (voir la figure 5). Un exemple dans le domaine économique illustre cette situation : les modifications de salaires ne se font généralement pas par addition d'une somme identique pour tous, mais par l'octroi de sommes proportionnelles aux salaires existants. Ce sont là des effets multiplicatifs ; le logarithme des salaires est donc déterminé par des effets additifs. On conçoit, dans cet exemple, l'existence d'une distribution log-normale.

Dans le domaine biologique, un cas intéressant de répartition log-normale est celui de la concentration en cholestérol total dans le sang, ou cholestérolémie : cette concentration serait donc déterminée par des effets multiplicatifs, tandis que le poids à la naissance le serait par des effets additifs. Pourquoi ? Il faudrait qu'on en cherche une explication physiologique.

Il reste, après ces deux préalables, à voir ce qu'il en est de la durée  $D$  de la vie humaine. La courbe de distribution de la durée de vie après 20 ans, dans nos contrées à l'époque actuelle, est représentée sur la partie inférieure de la figure 5. Elle ne ressemble pas aux distributions précédemment envisagées. Toutefois cette courbe ressemble à la symétrique d'une courbe de loi log-normale par rapport à une verticale d'abscisse  $L$ . Autrement dit,  $\log(L-D)$  aurait une distribution normale,  $L$  serait un âge limite, et c'est l'écart à cet âge limite qui serait réparti selon une loi log-normale.

Partant des données de l'INED publiées par Jacques Vallin pour le sexe féminin, en France en 1969, nous avons montré que, pour cette population, le

modèle s'ajustait bien aux données pour une durée de vie limite de 105 ans. L'hypothèse d'une durée de vie limite choque ; on ne peut naturellement l'admettre qu'en première approximation. Par ailleurs, une répartition quasi normale de  $\log(L-D)$  suggère que les individus recevraient à la naissance un capital de  $L$  années, auquel les aléas de la vie opéreraient un retrait distribué de manière log-normale, donc relativement banale.

Le modèle fait penser que «ce qui compte» dans le vieillissement, c'est, non le nombre total d'années, mais la diminution du temps restant, et cela en pourcentage, puisqu'il s'agit de son logarithme. Si l'on conserve pour limite  $L$  une valeur égale à 105 ans, passer de 55 à 80 ans représente une division par deux du temps restant ( $105 - 55 = 50$  ;  $105 - 80 = 25$ ) ; il en est de même du passage de 100 à 102,5. Ces deux vieillissements, l'un de 25 ans et l'autre de 2,5 ans, seraient donc «équivalents» ; une année d'âge compterait beaucoup plus pour un sujet âgé que pour un sujet jeune (pour le vieillissement).

Le modèle nous a conduits bien loin. Nous n'ignorons pas son côté hypo-



**3. LA THÉORIE DES SIGNATURES FUT UN MODÈLE :** selon l'alchimiste et médecin suisse Paracelse (au centre), la pulmonaire (à gauche), avec ses feuilles aux taches blanches évoquant la couleur des expectorations des maladies broncho-pulmonaires, en constituait un remède de choix ; la noix (en haut à gauche) était

bonne pour le cerveau, dont elle imite les deux hémisphères ; les racines de ginseng (en haut à droite), en formes de cuisses, étaient des aphrodisiaques ; la colchicine, médicament de la goutte, est extraite du colchique, dont le bulbe a précisément la forme d'un gros orteil (à droite).

thétique, mais, du fait qu'il décrit bien les données, tout se passe comme s'il avait une certaine réalité, et les conclusions qu'on en a tirées méritent réflexion.

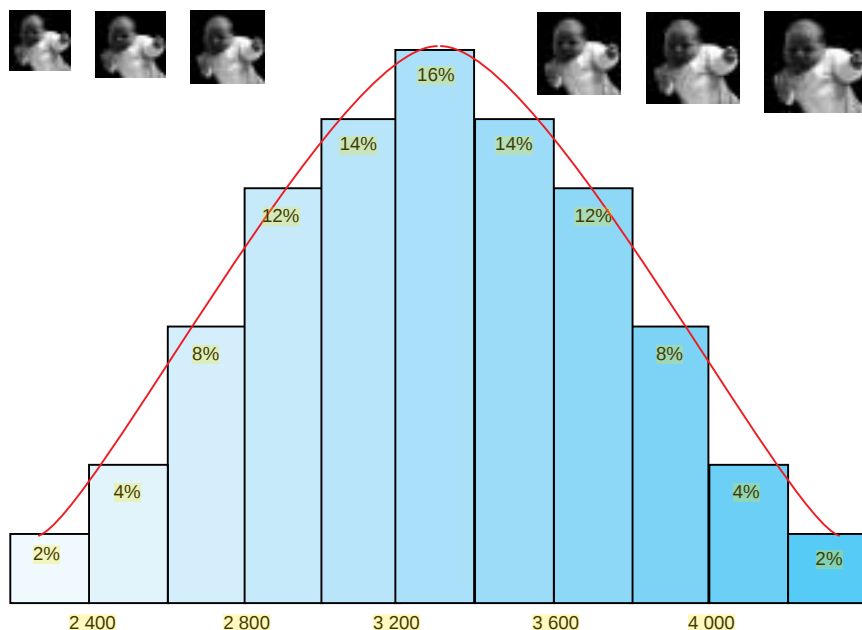
## Le modèle probabiliste

L'évaluation de traitements (l'essai thérapeutique) consiste à comparer, pour la guérison d'une maladie par exemple, un groupe recevant un traitement A et un groupe recevant un traitement B (qui peut être l'absence de traitement).

La difficulté d'une telle comparaison provient de la variabilité des caractères biologiques selon les individus. Certaines personnes atteintes d'une maladie guérissent et d'autres non, et, parmi le premier groupe, le temps de maladie est variable selon les personnes. Le médecin qui veut évaluer l'efficacité d'un traitement ne peut étudier ce traitement chez une seule personne, et doit mesurer une proportion de guéris ou des durées moyennes de maladie. Comment déterminer ces valeurs ? Ces moyennes vraies, ces taux vrais, ou probabilités, nous échappent nécessairement, car on ne peut tester le médicament chez tous les individus ; nous ne pouvons qu'estimer ces valeurs sur des échantillons de taille finie. Et ces estimations diffèrent plus ou moins des vraies valeurs, en raison des fluctuations d'échantillonnage, ou fluctuations de hasard : si on tire un échantillon de boules dans une urne à 20 pour cent de boules blanches, on n'observera pas nécessairement 20 pour cent de blanches. Voilà le problème : l'épidémiologiste veut comparer le taux de guéris chez des malades traités par le médicament A ou par le médicament B, ou la durée moyenne de la maladie, mais la connaissance de ces taux ou de ces moyennes est hors de portée.

Avant le XX<sup>e</sup> siècle, la méthode était simple, mais absolument pas rigoureuse : on concluait selon la grandeur de la différence observée. Grande de combien ? Le hasard est capable de tous les caprices : il peut conduire à des taux de guéris très différents, même si les probabilités de guérison sont les mêmes avec A et B, et à des taux voisins ou identiques, alors que les chances de guérison sont différentes. C'est ici que le calcul des probabilités donne une solution, avec le test statistique.

Supposons que, sur deux échantillons de 200 malades, on observe 100 guéris avec le traitement A et 60 guéris avec le traitement B. Le calcul



**4. LE POIDS des nouveau-nés est distribué de façon « normale » : la proportion de nouveau-nés ayant un poids donné, en fonction du poids, est sous-tendue par une courbe en forme de cloche symétrique. Une telle distribution se retrouve pour plusieurs paramètres physiologiques.**

des probabilités indique que, si les vrais taux de guérison étaient identiques, on aurait moins d'une chance sur 10 000 d'obtenir une telle différence de taux. L'hypothèse d'égalité des vrais taux est donc très peu vraisemblable.

La différence observée est généralement considérée comme significative quand la probabilité d'atteindre la différence observée (le fameux « petit p » des statisticiens) est inférieure à cinq pour cent. Pour la probabilité précédente, de 1 pour 10 000, la différence est donc très significative.

Si la probabilité est supérieure à cinq pour cent, on ne dira pas que les vrais taux de guérison sont identiques, mais seulement qu'on n'a pas mis en évidence de différence : une telle attitude de « non conclusion » peut être illustrée par une analogie : si on trouve l'arme du meurtre chez un accusé, on pourra conclure, avec un risque d'erreur, qu'il est le criminel, mais si on ne trouve pas l'arme, on ne conclura pas qu'il est innocent.

On comprend le progrès apporté par le test statistique : on conclut non d'après l'importance de la différence observée, qui n'a pas de sens, mais d'après la probabilité d'obtenir une telle différence si les traitements sont équivalents.

La différence admise comme significative, un nouveau problème se pose : la différence peut-elle être attribuée aux traitements ? Cette imputation causale n'est possible que si les deux groupes sont, à part les traitements, comparables à tous les points de vue.

On peut montrer que cela n'est réalisé que si les deux groupes de malades ont été obtenus par tirage au sort dans l'ensemble des 200 malades considérés et que les groupes ainsi constitués sont restés comparables pendant l'essai.

## Connaissance ou décision

Parmi de nombreuses classifications des modèles, l'une des plus importantes porte sur la distinction entre les modèles de connaissance ou de compréhension, d'une part, et les modèles de prévision ou de décision, d'autre part. La quête de connaissance et l'aide à la décision sont deux attitudes si différentes qu'elles devraient nécessiter des approches radicalement différentes. Toutefois cette distinction est souvent mal perçue, conduisant à une mauvaise formulation des problèmes.

Le protocole de tout essai visant à comparer les effets de traitements doit définir avec précision quatre mots clés : comparer, effets, traitements, patients. Deux exemples montreront comment ces définitions peuvent revêtir des aspects très différents, y compris celle du mot « comparer » qui, contrairement aux apparences, est ambigu.

## Les essais de connaissance

Soit à éprouver l'efficacité d'une nouvelle molécule, par exemple un hypocholestérolémiant ou un hypnotique. Pour attribuer une différence observée