

Xavier Gocko
Directeur de la rédaction
x.gocko@exercer.fr
exercer 2025;216:339.



Du rationalisme à l'empirisme, des noix aux anticorps monoclonaux

« L'expérience sans théorie est aveugle, mais la théorie sans expérience est purement intellectuelle. »

Emmanuel Kant

L'histoire de la pharmacie est très ancienne puisqu'au néolithique (8 500 ans av. J.-C.) l'Homme a probablement utilisé du pavot pour soigner. Comment ces hommes préhistoriques en sont-ils arrivés à cette utilisation ? Le hasard ? Le raisonnement ? L'expérience ? Comment en sommes-nous arrivés à l'utilisation d'anticorps monoclonaux dans la maladie d'Alzheimer ? L'épistémologie médicale décrit une tension entre empirisme et rationalisme, autrement dit entre ceux qui observent et se nourrissent de leurs expériences sensorielles et ceux qui cherchent à comprendre et qui raisonnent. Même le paradigme de l'*evidence based medicine* (EBM) des années 1990 n'a pas apaisé cette tension, bien au contraire¹...

En 2025, l'empirisme peut apparaître comme un stigmate préscientifique, évoquant l'Antiquité et la pharmacopée traditionnelle composée essentiellement de plantes. Le rationalisme peut au contraire être synonyme de science, de physiopathologie et de progrès de la connaissance. L'histoire complexifie cette tension épistémologique. Par exemple, au XVII^e siècle, Paracelse, célèbre médecin qui était aussi philosophe, alchimiste et théologien, cherchait des explications « *aux désordres du grand tout* ». Ce rationaliste utilisait l'iatrochimie et raisonnait par analogie avec la théorie des signatures². Si l'analogie vous est inconnue, l'exemple de la noix va vous aider à comprendre. La noix est utile pour le cerveau puisque le cerveau ressemble à la noix... Ce rationalisme commettait des erreurs... J'entends les plus adeptes du rationalisme d'entre vous me dire, oui, mais depuis Paracelse, de l'eau a coulé sous les ponts... La chimie moderne a permis l'extraction d'alcaloïde et la fabrication de la morphine (1806) ; l'usage probablement empirique préhistorique devient rationnel. Et, en 1921, l'insuline a été probablement le premier médicament développé rationnellement à partir de la compréhension de la physiopathologie. Les empiristes vont répondre, oui, mais la découverte de la pénicilline, en 1928, est un archétype de la sérendipité (hasard), Fleming recherchait l'agent causal de la grippe espagnole et c'est l'observation qui est à la base de la découverte de la pénicilline : empirisme...

Et les anticorps monoclonaux alors ? Ils répondaient à l'hypothèse de la cascade amyloïde. Cette hypothèse lie la maladie d'Alzheimer à une surproduction et un défaut d'élimination d'amyloïde β conduisant à la formation de plaques séniles extracellulaires. Ces plaques *via* des processus neurotoxiques entraînent une hyperphosphorylation de la protéine Tau avec une dégénérescence et à la fin une mort neuronale. Ces anticorps monoclonaux nourrissaient tous les espoirs, ils étaient assez éloignés de l'analogie de la noix et du cerveau, le rationalisme de la physiopathologie triomphait. Mais voilà, la contre-révolution de l'EBM des années 1990, une sorte d'empirisme drapé dans de beaux habits statistiques, a mis fin à ce triomphe. Les essais comparatifs contre placebo sont sans appel : absence de pertinence clinique. La balance bénéfice/risque est négative avec une absence d'effet par rapport au placebo et des risques hémorragiques³... Nul doute que l'EBM et sa part d'empirisme vont relancer la question de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer... Les rationalistes vont s'en emparer !

Et les noix alors ? Cette hypothèse par analogie a survécu et évolué. Les rationalistes en font un possible antioxydant avec une possible action sur la cascade. En 2023, des chercheurs ont publié les résultats d'un essai contrôlé randomisé, *Walnuts And Healthy Aging*. La supplémentation en noix pendant deux ans n'a eu aucun effet sur les fonctions cognitives chez les personnes âgées en bonne santé... Ils ont réalisé des analyses *post hoc* qui, elles, suggéraient que les noix pourraient retarder le déclin cognitif chez les sous-groupes à haut risque⁴. Mais au fait, les analyses *post hoc*, ces analyses *a posteriori*, c'est du rationalisme ou de l'empirisme ?

Références

1. Webb WM. Rationalism, empiricism, and evidence-based medicine: a call for a new galenic synthesis. *medicines* (Basel) 2018;5(2):40.
2. Denizot M. La théorie de la signature des plantes et ses implications. *Académie des sciences et lettres de Montpellier. Conf. n°3952 2007;37:205-216*. Disponible sur : https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/academie_edition/fichiers_conf/Denizot2006.pdf [Consulté le 3 septembre 2025].
3. Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Inefficacité clinique des anticorps anti-substance amyloïde dans la maladie d'Alzheimer. SFPT : Paris, 2022. Disponible sur : <https://sfpt-fr.org/pharmacofact-blog/1738-f002-inefficacite-clinique-des-anticorps-anti-substance-amyloide-dans-la-maladie-d-alzheimer> [Consulté le 4 septembre 2025].
4. Sala-Vila A, Valls-Pedret C, Rajaram S, et al. Effect of a 2-year diet intervention with walnuts on cognitive decline. The Walnuts And Healthy Aging (WAHA) study: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2020;111(3):590-600.