

# Petite histoire de l'épidémiologie de l'Antiquité à nos jours

Jean-Louis Schlienger

Disponible sur internet le :  
20 décembre 2021

Faculté de médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

## Correspondance :

Jean-Louis Schlienger, 8, rue Véronèse, 67200 Strasbourg, France.  
jean-louis.schlienger@wanadoo.fr

## Mots clés

Histoire de la médecine  
Épidémiologie  
Facteurs de risque  
Randomisation mendélienne  
Médecine factuelle

## Keywords

Medicine history  
Epidemiology  
Risk factors  
Mendelian randomization  
Evidence-based medicine

## ■ Résumé

L'histoire de l'épidémiologie, communément définie comme l'étude de la fréquence, de la distribution et des déterminants des pathologies dans les populations, est relativement récente. Née en Angleterre au XVII<sup>e</sup> siècle, son histoire a été marquée par de nombreuses étapes aux XIX<sup>e</sup> et au XX<sup>e</sup> siècles. Initialement centrée sur la description des épidémies et des maladies transmissibles, l'épidémiologie moderne s'est focalisée sur l'étude des facteurs de risque des maladies chroniques et complexes en développant les méthodes d'enquête comme les études de cohorte et les études cas-témoins. L'objectivité et solidité des inférences est garantie par des analyses statistiques de plus en plus sophistiquées. L'apport des mathématiques et de la génétique (par exemple, la randomisation mendélienne) font de l'épidémiologie une branche scientifique de la médecine aujourd'hui incontournable, bien qu'elle ne soit enseignée que récemment. À l'origine de nombreuses hypothèses de travail, l'épidémiologie a permis d'élaborer des stratégies de santé publique et d'étayer des pratiques médicales factuelles.

## ■ Summary

### A brief history of epidemiology, from ancient times up to the present day

*The history of epidemiology, commonly defined as the study of the frequency, the distribution and the determinants of pathologies in defined populations is relatively recent. Started in England in the 18th century, its history has been marked by several stages in the 19th and 20th centuries. Initially focused on the description of epidemics and communicable diseases, modern epidemiology shifted to the study of risk factors for chronic and complex diseases by developing new survey methods such as cohort studies and case-control studies. The objectivity and solidity of inferences were guaranteed by increasingly sophisticated statistical analyses. The contribution of mathematics and genetics (such as Mendelian randomization) make epidemiology a mandatory scientific branch of medicine today, although it was taught only recently. At the origin of many working hypotheses, epidemiology has made it possible to develop public health strategies and to support evidence-based medical practices.*



suppose un système d'information efficace. Critiques on ne peut plus actuelles.

## Les grands chantiers de l'épidémiologie moderne

Le XIX<sup>e</sup> siècle ouvre les grands chantiers de l'épidémiologie moderne, clinique, sociale ou d'intervention. Lambert Adolphe Quetelet (1796-1874), mathématicien, astronome, naturaliste et statisticien belge, inventeur de l'indice de corpulence, est le pionnier de la systématisation de l'information recueillie dans les grandes populations. Il a défendu le concept de « l'homme moyen » dont les paramètres individuels seraient égaux à la moyenne des paramètres de la population, concept pourfendu par Claude Bernard.

### Épidémiologie sociale

Louis-René Villermé (1782-1863), précurseur de la sociologie, est considéré comme le concepteur de l'épidémiologie sociale, l'inventeur de la médecine du travail. Il a testé l'hypothèse selon laquelle les inégalités de santé observées dans les arrondissements de Paris s'expliquent par des facteurs sociaux et économiques. Il a décrit une relation entre les conditions d'emprisonnement et la santé des prisonniers indépendamment de leur qualité morale. Il a également observé que l'espérance de vie des ouvriers de l'industrie textile à Mulhouse, le Manchester français, dépendait des conditions sociales, ce qui s'est traduit par la promulgation de lois limitant le recours au travail des enfants et l'interdiction de louer les logements insalubres.

### Épidémiologie clinique

Le champenois Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787-1872) qui a introduit la méthode numérique en médecine est considéré à ce titre comme le père spirituel de la médecine fondée sur les preuves. Il met au point une méthode de recueil des données auprès des patients car, selon lui, « il faut nécessairement compter » (figure 2). Courageusement, il partit en croisade contre la saignée – alors remède universel contre les fièvres – dont il doutait de l'efficacité, ne craignant pas d'aller à l'encontre de l'enseignement des maîtres de la Faculté. Pour ce faire, il a consigné systématiquement l'évolution de pneumopathies bien caractérisées en comparant des groupes de malades. Cette méthode, dite numérique, lui permit d'affirmer que la pratique des saignées avait une efficacité pour le moins médiocre. Il lui fut reproché de recourir à une méthode aveugle et mécanique privilégiant la maladie aux dépens du malade et de faire fi des approches classiques de la pratique médicale. Les faits s'imposant aux opinions des maîtres, la méthode numérique finit par s'imposer et à faire des émules en France, outre-Manche, et même outre-Atlantique. Jules Gavarret (1809-1890), polytechnicien qui fit secondairement des études de médecine, futur président de l'Académie de médecine, auteur des « Principes généraux de statistique médicale » publiés en 1840, fut le



FIGURE 2

**Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) considéré comme le père de la médecine fondée sur les preuves.** <https://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?03421bis>

précurseur de l'application des méthodes mathématiques et physiques à la médecine. Il conçut l'outil statistique qui manquait à Pierre Louis pour consolider ses observations [2].

### Épidémiologie expérimentale

Sa vocation est de comparer des procédures et des traitements. Sa conception est généralement attribuée à Claude Bernard qui s'est fait, avec Pierre Louis, l'apôtre des expérimentations comparatives en clinique en lançant les bases théoriques des futurs essais thérapeutiques contrôlés.

### La veille épidémiologique

En Angleterre, la mise en place d'un bureau des registres a permis une classification des causes des maladies sous l'égide de William Farr (1807-1883), élève de Pierre Louis, qui entreprit de rechercher leurs déterminants pour calculer les risques. Ses travaux allaient aboutir à la mise en place de méthodes de prévention dans les épidémies infectieuses et la mise en cause de la théorie des miasmes. Il soutint que la cause du choléra était dans l'eau, ce que confirma Snow en cartographiant les cas de choléra londoniens dus à une seule fontaine publique qu'il a suffi de condamner pour stopper l'épidémie en 1856.

## Le nouveau style de l'épidémiologie du XX<sup>e</sup> siècle : de l'épidémiologie des épidémies à celle des populations

À l'orée du XX<sup>e</sup> siècle, l'épidémiologie était encore balbutiante bien que ses fondations fussent déjà solides. L'épidémiologie

descriptive adossée aux registres systématiques, l'épidémiologie expérimentale et comparative et l'épidémiologie théorique visant à comprendre les épidémies et à se lancer dans des prévisions, répondaient globalement aux besoins d'une médecine dominée par les maladies aiguës et infectieuses. Il restait à inventer l'épidémiologie des maladies chroniques multifactorielles en identifiant les facteurs de risque génétiques et environnementaux. C'est là le vaste champ de manœuvres de l'épidémiologie moderne.

Dans la continuité de l'épidémiologie quantitative du XIX<sup>e</sup> siècle qui a profité du développement de l'outil statistique et du calcul des probabilités mis en selle par Laplace, se développe une épidémiologie utilisant les mathématiques et faisant preuve d'une grande inventivité méthodologique. À partir des années 1930, la réflexion épidémiologique prend le virage des maladies non transmissibles et chroniques en mettant au point de nouvelles procédures quasi-expérimentales adaptées à l'étude des populations. L'étude descriptive des épidémies laisse peu à peu la place à une épidémiologie complexe préoccupée par l'analyse des déterminants étiologiques des grandes pathologies. Les études de cohortes et les études cas-témoins adossées à une analyse statistique garantissant l'objectivité sont les nouvelles méthodes qui aboutissent à l'identification des facteurs de risque. L'intégration du coefficient de corrélation et du test du Chi<sup>2</sup> par Karl Pearson (1857-1936) donne à l'épidémiologie un statut scientifique. Les travaux d'épidémiologie expérimentale soutiennent le développement de modèles mathématiques multifactoriels et interactionnistes appropriés à l'étude des maladies chroniques [3].

### L'épidémiologie, discipline à part entière

Ce n'est que durant la deuxième décennie du XX<sup>e</sup> siècle que l'épidémiologie est devenue une discipline académique. Alors que la France était en pointe dans le développement des statistiques sanitaires mises au service de la santé publique, l'épidémiologie moderne est marquée par la suprématie anglo-américaine. En 1922, Wade Hampton Frost (1880-1938), considéré comme le père de l'épidémiologie moderne, fut le premier titulaire d'une chaire d'épidémiologie à l'université Johns-Hopkins à Baltimore (États-Unis) (figure 3). En Grande Bretagne, Major Greenwood (1880-1949), professeur nommé au département d'épidémiologie et de statistiques vitales de l'école d'hygiène et de médecine tropicale de Londres, publia en 1935 l'un des premiers manuels d'épidémiologie. Statisticien formé auprès de Pearson, il a appliqué la méthode statistique à l'élucidation de nombreux problèmes de physiologie, de pathologie, d'hygiène et d'épidémiologie. L'épidémiologie prend son véritable envol durant la deuxième moitié du XX<sup>e</sup> siècle grâce à une standardisation rigoureuse de ses méthodes et à l'apport des mathématiques.

En France, c'est à Daniel Schwartz (1917-2009) que l'on doit le développement plus tardif d'une école d'épidémiologie



FIGURE 3  
Wade Hampton Frost (1880-1938), enseignant à la Johns-Hopkins University (Baltimore, États-Unis) est considéré comme le père de l'épidémiologie moderne [source : Wikipedia]

moderne (figure 4). Initiateur de la démarche biostatistique et organisateur d'un enseignement destiné à la communauté des scientifiques et des médecins épidémiologistes, il créa au sein de l'Institut Gustave-Roussy à Villejuif, une unité Inserm de recherche statistique. Ce fut un vivier de chercheurs et d'enseignants - tels Robert Flamant, Claude Rumeau-Rouquette, Joseph Lellouch, Philippe Lazar, Pierre Ducimetière et Alain-Jacques Valleron - qui participèrent à l'organisation et à l'exploitation de nombreuses études visant à répondre aux interrogations sur la fréquence et les causes des maladies dans les populations et à identifier leurs facteurs de risque [4].

### Les facteurs de risque : le rôle de la médecine des assurances

Le concept de facteur de risque a été développé, sinon inventé, par les compagnies d'assurance-vie nord-américaines lorsqu'elles se sont rendu compte qu'il était lucrativement intéressant d'ajuster les primes au niveau du risque défini à partir des antécédents médicaux et d'un examen clinique approfondi. Dans les années 1920-1930, les grandes compagnies



FIGURE 4  
**Daniel Schwartz (1917-2009), le fondateur de l'école française de biostatistiques appliquées à l'épidémiologie moderne**

d'assurance-vie avaient constitué des cohortes d'envergure grâce à la vente d'assurances-vie bon marché à des millions de travailleurs. L'exploitation de ce fonds de population par le croisement des données d'état-civil et socio-démographiques avec les données médicales ont conduit à quantifier les risques de handicap ou de décès prématuré. L'outil statistique a précisé si les associations observées étaient le fait du hasard, et la grande taille des échantillons a permis d'éviter les erreurs d'appréciation. Initialement, l'accent n'a été mis que sur les corrélations entre les taux de mortalité et les facteurs de risque potentiels, la relation avec l'apparition de la maladie étant escamotée.

L'exemple de la médecine des assurances est pertinent pour comprendre comment s'est instauré la mesure du risque relatif aux maladies cardiovasculaires. L'hypertension artérielle (HTA) est à cet égard particulièrement démonstrative. Alors qu'on ne connaissait que les complications tardives et dramatiques de l'HTA maligne, la possibilité de mesurer la pression artérielle (PA) au lit du malade à partir de 1910 a ouvert de nouvelles possibilités dans lesquelles s'est engouffré le Dr John Welter Fischer. Directeur médical de la Northwestern Mutual Life Insurance Company, il imposa l'usage du sphygmomanomètre chez tous les candidats à une assurance-vie. Fort de la mise en évidence d'un lien entre la mortalité et la PA grâce aux données statistiques recueillies de la sorte, il décida en 1915 d'exclure de

l'assurance-vie les sujets dont la PA systolique dépassait le seuil de 150 mm Hg, selon le principe que : « plus forte est la tension, plus grand est le risque ». Les arguments en faveur d'une relation entre l'HTA et les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et la rétinopathie, ne cessèrent de s'accumuler tout au long de la première moitié du siècle. Pourtant, l'attitude face à l'HTA sans cause apparente observée chez des sujets en bonne santé, dite essentielle, était encore loin d'être consensuelle au début des années 1960. Le débat persistait entre les partisans d'une prise en charge précoce et ceux qui considéraient que l'HTA était quasi-inéluctable à partir d'un certain âge, et que les médicaments disponibles exposaient à des effets indésirables pire que le mal. Il revenait dès lors aux épidémiologistes de trancher quant à la réalité de la dangerosité de l'HTA commune et de définir le seuil d'intervention. Plusieurs cohortes de populations, dont celle de Framingham en 1948, donnèrent une réponse scientifique au dilemme en désignant l'HTA comme un facteur de risque majeur prédictif du risque de coronaropathie et d'AVC et comme un élément du score de risque global, au même titre que l'hypercholestérolémie, le tabagisme, et l'âge. La définition du seuil d'intervention a été un autre défi lancé aux épidémiologistes qui considéraient que la désignation d'une valeur seuil ne pouvait être qu'arbitraire puisque la relation entre risque et PA est continue. Par la suite, plusieurs études de cohortes ou cas témoins se sont attachées à estimer le risque relatif, à savoir l'augmentation du risque de la maladie des individus exposés par rapport aux individus non exposés [5].

L'appréhension des facteurs de risque de maladies et la question de la causalité devinrent des enjeux cruciaux de la discipline. L'exemple de la médecine des assurances est pertinent pour comprendre comment s'instaura la mesure du risque relatif aux maladies cardiovasculaires.

## La chasse aux biais

Du fait de la multi-factorialité des maladies non transmissibles, l'épidémiologie s'est inquiétée du crédit à accorder aux enquêtes observationnelles. Le concept de biais est apparu au premier plan de la réflexion sur la validité des données épidémiologiques. Dans un mouvement de rationalité et de scepticisme qui a débuté à la fin des années 1950, David L. Sackett a défini le biais comme un processus qui conduit à une déviation systématique des résultats ou des inférences par rapport à la vérité. Un biais méthodologique risque de conclure à l'existence d'une association ou d'un lien causal entre un facteur de risque « x » et une maladie « m » alors qu'il n'y en a pas, ou, inversement, qu'il n'y a pas d'association ou de causalité alors qu'il y en a effectivement une. Sackett propose un catalogue de 35 types de biais repérés dans les enquêtes observationnelles, ce qui revient in fine à nier la validité des études épidémiologiques [6] ! Le concept de biais a abouti à l'élaboration d'une hiérarchie des types d'études épidémiologiques et du niveau de preuve qui pouvait leur être

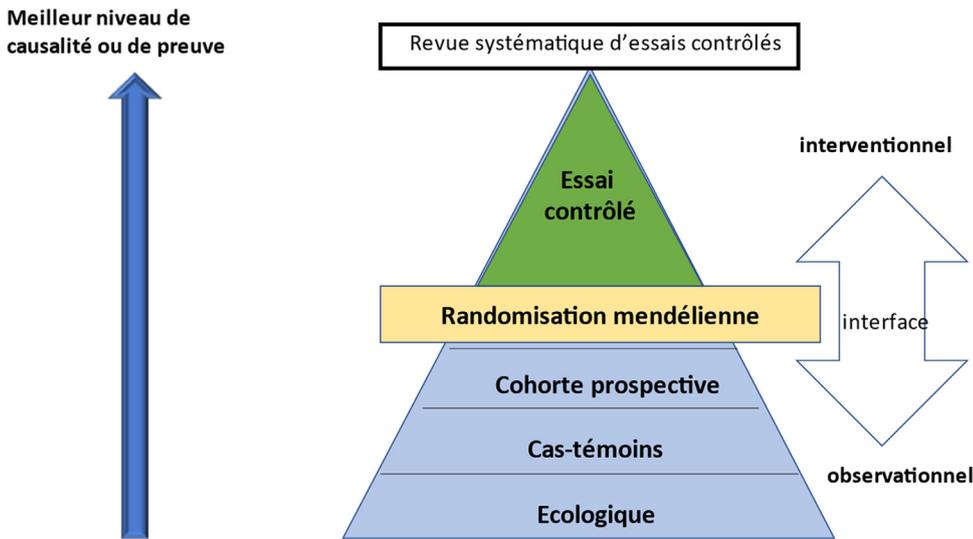


FIGURE 5  
Hiérarchie des niveaux de preuve (d'après [7]. Zuccolo L, Holmes MV. *Int J Epidemiol* 2017; 46:962-5. Copyright © 2016, Oxford University Press)

accordé en pratique clinique (figure 5) [7]. Tout doit être mis en œuvre pour les éviter, quels qu'ils soient, biais de sélection, biais d'information, ou biais de confusion [8].

La randomisation théorisée dans les années 1920 par Ronald Aylmer Fisher (1890–1962), pilier de l'aventure des statistiques modernes, est un élément essentiel du plan d'une expérimentation qui garantit la validité du test de signification dans la mesure où elle neutralise les erreurs systématiques. Malheureusement, la randomisation est impossible dans les enquêtes étiologiques d'observation rétrospectives ou prospectives. La question de la validité de l'association statistique et non pas causale reste entière. La description d'une association entre deux variables ou d'une différence entre deux populations peut être purement fortuite et liée à ce hasard que les tests statistiques devraient éliminer, être causale, ou être la conséquence d'un biais subjectif ou objectif.

À partir des années 1960, l'épidémiologie prête une attention quasi-obsessionnelle à la méthodologie, quitte à oublier parfois ses objectifs de santé publique. L'épidémiologiste devient un expert de la méthodologie qui a pour objectif de faire de la médecine une science avec la volonté d'éviter aux médecins de commettre des erreurs en privilégiant l'individuel par rapport au populationnel. À défaut de pouvoir affirmer la validité d'une preuve scientifique, il reste la possibilité d'affirmer la validité d'une étude et d'identifier ses biais [9,10].

### Les études de cohorte : l'exemple de la « Framingham Heart Study », véritable « laboratoire » populationnel

Deux types d'étude de population ayant pour visée l'analyse étiologique ont été développées au lendemain de la Seconde Guerre mondiale lorsque les maladies chroniques ont pris le pas sur les maladies transmissibles : l'étude cas-témoins, et l'étude

de cohorte [11]. L'étude prospective de cohorte propose le meilleur plan d'étude pour l'analyse étiologique et l'identification des facteurs d'une maladie. Moins proche de la preuve que l'étude cas-témoins, elle a l'avantage de pouvoir mesurer le taux d'incidence du fait de sa dimension prospective et de calculer des risques relatifs tout en respectant la temporalité de la relation entre le facteur et son effet ce qui limite les biais. L'enquête pionnière de la « Framingham Heart Study » (FHS) sur les maladies coronariennes a été lancée en 1947 par la Truman National Heart Act à Framingham, petite ville de 20 000 habitants proche de Boston. Elle est devenue l'archétype des grandes enquêtes prospectives de cohorte à partir desquelles ont été conçues les stratégies thérapeutiques et de dépistage, bien qu'elle ne fût pas exempte de failles méthodologiques. Il est probable que l'évaluation par des pairs n'eut pas permis la publication des résultats initiaux à l'aune des exigences actuelles. Ce qui n'a pas empêché la FHS d'accéder à un statut paradigmatique. Son premier mérite a été de démarrer au milieu du XX<sup>e</sup> siècle en pleine prise de conscience du fardeau intolérable qu'était la mortalité par maladies coronariennes dans les pays industrialisés, plus particulièrement aux États-Unis. À l'époque, la pathogénie des maladies ischémiques du cœur n'était pas élucidée, mais les travaux cliniques et expérimentaux suggéraient que l'infarctus du myocarde foudroyant était l'épilogue d'une maladie progressive et insidieuse en rapport avec le dépôt de cholestérol. La méthode de l'enquête prospective de cohorte a été préférée à l'étude cas-témoins, largement utilisée pour l'étude des cancers, parce que les concepteurs de l'étude avaient conscience de la difficulté du diagnostic de la maladie coronarienne avant sa phase aiguë.

Bien que la notion de biais de sélection fût encore mal conceptualisée, le ferment de la réussite de ce type d'étude réside dans la rigueur avec laquelle a été constitué l'échantillon de

population à partir de la population source qu'est la « communauté » globale des habitants de Framingham. Même si la FHS se voulait être l'étude d'une population « normale » par opposition aux cohortes artificialisées par des critères de sélection restrictifs, elle ne pouvait garantir être représentative de la population générale nord-américaine. À l'origine, son objectif principal était d'obtenir des données sur la prévalence et l'incidence des maladies coronariennes dans un contexte de santé publique avant de devenir, à partir de 1949, une enquête prospective de cohorte, au sens actuel, dans le cadre d'une recherche à visée étiologique. La contrainte de représentativité est moins importante lorsque la recherche étiologique devient prioritaire et que l'analyse porte sur les corrélations de variables individuelles à l'intérieur de la population d'étude. La difficulté principale est alors d'exclure les sujets « malades » lors de la constitution de la cohorte et de pouvoir reconnaître les sujets « sains » et les sujets malades en cours d'étude à une époque où les outils diagnostiques étaient insuffisamment performants. Le succès de l'enquête de la FHS est dû à la qualité de la participation de la population soutenue par une sensibilisation sans faille et la durée de l'étude initialement prévue pour 10 ans, puis prolongée à 20 ans, et au-delà, puisque l'étude dure encore en s'appropriant les progrès de la science, notamment de la génétique et des techniques statistiques, et en intégrant sans cesse de nouveaux concepts. En 1971, une deuxième cohorte (Offspring Study) inclut les 5135 enfants issus de la cohorte initiale qui s'amenuisait au fil du vieillissement (1095 individus survivants en 1998 sur 5209 initialement inclus). Une troisième cohorte (Generation III cohort) ayant pour finalité l'étude des facteurs génétiques est créée en 2008 pour explorer les petits-enfants des premiers participants. La FHS, monument de l'épidémiologie populationnelle portant sur trois générations, a été un gisement considérable de données si l'on en juge par les 5895 publications qu'elle a suscité jusqu'en 2020. Elle a marqué l'histoire de l'épidémiologie parce qu'elle a mis en lumière le rôle explicatif et prédictif des facteurs de risque grâce à la mathématisation de la multi-factorialité permise par les tests d'ajustement et les analyses multivariées développées à partir des années 1960. Le propos initialement cardiovasculaire a été étendu à d'autres pathologies chroniques, comme le diabète ou l'ostéoporose, et à l'étude du profil génétique des maladies chroniques communes.

### Les études cas-témoins

La comparaison de cas ayant une maladie bien spécifiée avec des sujets issus de la même population n'ayant pas la maladie est une méthode épidémiologique intéressante à condition que la sélection des cas et des témoins soit rigoureuse et transparente. Ce sont les études cas-témoins qui ont été à l'origine de la mise en évidence d'un lien de causalité probable entre la consommation de tabac et le cancer du poumon, mais les vérités épidémiologiques ne sont pas toutes bonnes à dire. La relation a

eu bien du mal à être admise au prétexte que l'on ne pouvait classer les individus en fumeurs et non-fumeurs puisqu'une personne pouvait en permanence passer d'une catégorie à l'autre, motif suffisant pour qu'une grande revue comme le *Journal of the American Medical Association* (JAMA) rejette un premier article probant. Le travail de Ernst L. Wynder, un étudiant en médecine, et d'Ewarts A. Graham, un chirurgien réputé, qui avait évalué la consommation de tabac chez des sujets présentant un cancer du poumon et chez des témoins selon le principe d'une enquête cas-témoins a failli connaître le même sort. En Grande-Bretagne, la publication de l'étude d'Austin Bradford Hill et Richard Doll qui ont étudié la relation entre tabagisme et cancer du poumon dans une population de 40 000 médecins et calculé un « risque relatif » de 14,2 en divisant le « risque » de cancer chez les fumeurs par celui des non-fumeurs, a été différée pour ne pas se mettre à dos la bonne opinion que les fumeurs avaient de la consommation de tabac, sensée améliorer leur état général et psychologique. Ce n'est qu'au terme de 10 ans de controverses qu'un lien direct entre le tabac et cancer du poumon a été reconnu par les milieux scientifiques britanniques et américains [12,13].

### La médecine fondée sur les preuves, fille de l'épidémiologie

Archibald L. Cochrane (1909-1988), médecin écossais atypique, a mené une réflexion sur l'efficacité et l'efficience des pratiques de santé du fait de l'inflation incessante du coût des soins en utilisant les méthodes épidémiologiques et statistiques (figure 6). Pour dispenser des soins compatibles avec des ressources limitées, il propose de n'utiliser que des formes de soin validées par des essais randomisés contrôlés. Militant et artisan d'un réseau épidémiologique en Grande-Bretagne, il a donné son nom à la « Cochrane collaboration » à l'origine de la médecine factuelle et de l'évaluation scientifique des systèmes de santé. La médecine factuelle est l'une des filles de l'épidémiologie [14].

### Les limites des études observationnelles en épidémiologie : apport de la randomisation mendélienne

Quelle que soient la qualité de la méthodologie des études observationnelles et l'importance de la population explorée, le piège des facteurs de confusion (différences systématiques existant entre un sujet exposé et un sujet non exposé à un facteur de risque) empêche de conclure à une relation de cause à effet certaine entre un facteur de risque et une maladie. Dans la vraie vie, il est extrêmement difficile de parvenir à réunir des groupes comparables du fait de différences systématiques multiples, ce qui rend l'affirmation d'une causalité hasardeuse. Seule l'épidémiologie expérimentale et les essais d'intervention randomisés peuvent déjouer cette difficulté grâce à une répartition aléatoire des participants dans un ou plusieurs

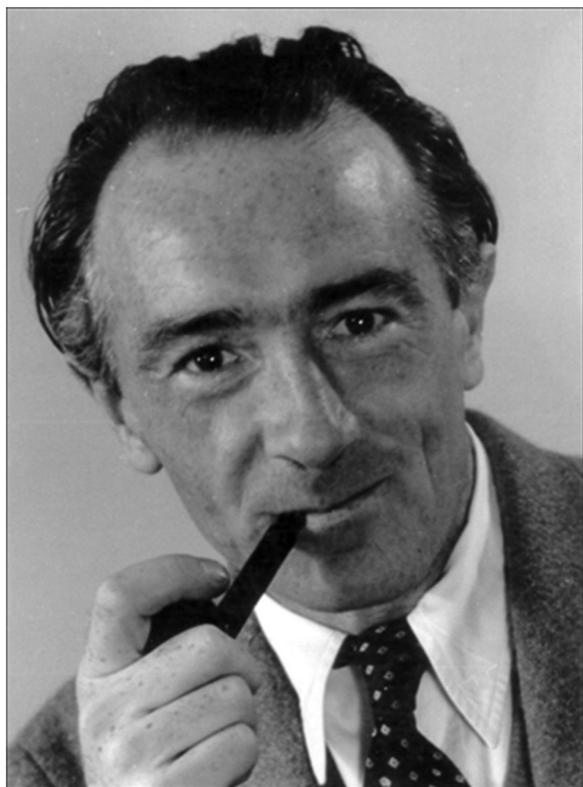


FIGURE 6

**Archibald L. Cochrane (1909–1988), inspirateur de la « Cochrane Collaboration » et artisan de la médecine factuelle**

groupes d'intervention. Cette approche qui n'est pas toujours réalisable peut être remplacée par la technique de la randomisation mendélienne (terme utilisé pour la première fois en 1991 par les onco-hématologues Gray et Weatherly). Ce nouveau procédé d'investigation épidémiologique vise à faciliter la compréhension des facteurs de risque et la cause des maladies en faisant appel aux variants génétiques impliqués dans la survenue de la variable d'exposition. En effet, la nature et les lois de la génétique (2<sup>e</sup> loi de Mendel) stipulant que certains traits biologiques et facteurs de risque de maladies sont « héréditaires », permettent de reproduire une randomisation « naturelle » puisqu'à la conception, la répartition des allèles des deux parents est aléatoire. Ils ne sont donc influencés ni par l'environnement, ni par les comportements. Pour réaliser une étude épidémiologique de ce type qui fournit des arguments solides en faveur d'une causalité, il suffit d'identifier des allèles d'intérêt (variants génétiques) influençant l'exposition étudiée et de les confronter à l'exposition étudiée, sans tomber dans le piège des facteurs de confusion ou de la causalité inverse (figure 5) [6]. La randomisation mendélienne ouvre une ère nouvelle dans la compréhension des déterminants des maladies chroniques [15].

## L'épidémiologie nutritionnelle

Les relations entre l'alimentation et la santé reposent principalement sur des données épidémiologiques observationnelles glanées au fil des sept dernières décennies. Des études innombrables et souvent critiquables ont abouti à l'élaboration des grandes recommandations et paradigmes alimentaires dans le but de gérer notre vie alimentaire dans une optique de santé publique. Les vertus du régime méditerranéen ont été reconnues dès les années 1960 à la suite de la célèbre « *Seven Country Study* » imaginée par Ancel Keys, puis confortée par la plus récente étude « *Prevención con Dieta Mediterránea* » (PREDIMED) [16]. Les écueils de l'épidémiologie alimentaire sont nombreux parce que le recueil des données est entaché de biais inévitables et parce que l'analyse de la variable « nutriment » ne rend compte ni de la matrice alimentaire qui le contient, ni de l'interaction avec les autres (micro)nutriments, ni du style alimentaire global. Sans compter le foisonnement des facteurs de confusion en la matière ! L'exercice toujours périlleux de l'interprétation d'une association entre une variable alimentaire et une variable biologique ou clinique expose à d'interminables controverses et explique les nombreux résultats contradictoires publiés justifiant la réalisation de méta-analyses pour tenter d'y voir plus clair. L'exemple de la description d'une relation favorable entre la consommation de boissons alcooliques et la morbi-mortalité coronarienne décrite en 1979 dans l'étude écologique de St Léger et al. [17] est emblématique. Elle a suscité de très nombreuses études observationnelles prospectives ou rétrospectives et des études cas-témoins sans parvenir à convaincre de la réalité d'un lien de causalité [18]. Il est vrai qu'une telle relation allait à l'encontre de toutes les sommes accumulées démontrant la dangerosité de la consommation d'alcool. Trois décennies plus tard, le problème reste en suspens. Même le recours à la randomisation mendélienne n'est pas parvenu à résoudre le dilemme [19].

## Conclusion

L'épidémiologie est devenue en un siècle une branche majeure de la médecine. Sans parvenir, le plus souvent, à résoudre le point crucial de la causalité, elle a fourni des hypothèses de travail et apporté des réponses à de nombreuses interrogations physiopathologiques. L'histoire de l'épidémiologie est loin d'être achevée. Le défi des big-data issus des nouvelles technologies bio-médicales et génétiques, la prise en compte d'innombrables facteurs socio-démographiques et environnementaux et l'accès progressifs aux données médico-administratives, exigent des moyens d'exploitation humains et numériques considérables. Il reste que le développement de l'épidémiologie n'est pas que du ressort mathématique et numérique, puisqu'elle doit être au service de la recherche biologique et clinique, sans négliger l'apport des sciences humaines, ni faire l'économie d'une réflexion éthique. Sans

elle, pas de politique de santé publique recevable, sans elle pas de médecine fondée sur les preuves [20].

**Déclaration de liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Valleron AJ. Brève histoire de l'épidémiologie avant le XX<sup>e</sup> siècle. *La Jaune et la Rouge* 2011;670:8-12.
- [2] La Berge AF. Medical Statistics at the Paris School: What was at Stake? In: Jorland G, Opinel A, Weisz G, editors. *Body Counts: Medical Quantification in Historical and Sociological Perspectives*, Montreal, Canada: McGill-Queen's University Press; 2005p. 89-108.
- [3] Giroux É. Contribution à l'histoire de l'épidémiologie des facteurs de risque. *Rev Hist Sci* 2011;64:219-24.
- [4] Schwartz D. « L'irrésolu » Présent et futur de l'épidémiologie. In: *Histoire de l'épidémiologie - Enjeux passés, présents et futurs*. Paris: Inserm; 1989p. 35-46.
- [5] Schlienger JL, Sauvanet JP. De la « force » du sang à l'hypertension artérielle: naissance d'une maladie-facteur de risque. *Med Mal Metab* 2019;13:465-71.
- [6] Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979;32:51-63.
- [7] Zuccolo L, Holmes MV. Commentary: Mendelian randomization-inspired causal inference in the absence of genetic data. *Int J Epidemiol* 2017;46:962-5.
- [8] Ibrahim MA, Spitzer WO. The case-control study: the problem and the prospect. *J Chronic Dis* 1979;32:139-44.
- [9] Rothman KJ. Commentary: epidemiology still ascendant. *Int J Epidemiol* 2007;36:710-1.
- [10] Brault N. Une brève histoire du concept de biais en épidémiologie. *Rev Epidémiol Santé Publique* 2021;69:215-23.
- [11] Giroux E. Enquête de cohorte et analyse multivariée: une analyse épistémologique et historique du rôle fondateur de l'étude de Framingham. *Rev Epidémiol Santé Publique* 2008;56:177-88.
- [12] Morabia A. Épidémiologie politique des études cas-témoins (1926-1950). *Rev Hist Sci* 2011;64:225-42.
- [13] Morabia A. Has epidemiology become infatuated with methods?. A historical perspective on the place of methods during the classical (1945-1965) phase of epidemiology. *Annu Rev Public Health* 2015;36:69-88.
- [14] Cochrane AL. Effectiveness and efficiency: Random reflections on health services. Report on randomised controlled trials. London, UK: Nuffield Trust; 1972.
- [15] Bowden J, Holmes MV. Meta-analysis and Mendelian randomization: a review. *Res Synth Methods* 2019;10:486-96.
- [16] Schlienger JL, Monnier L, Colette C. Histoire de l'alimentation méditerranéenne. *Med Mal Metab* 2014;8:455-62.
- [17] St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979;1:1017-20.
- [18] Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Emerging Risk Factors collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513-23 [Erratum in: *Lancet* 391 2212].
- [19] Millwood IY, Walters RG, Mei XW, et al. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500,000 men and women in China. *Lancet* 2019;393:1831-42.
- [20] Corvol P, Griset P, Paillette C. L'épidémiologie entre le terrain des épidémies et l'approche populationnelle, XIX-XX<sup>e</sup> siècle. *Med Sci* 2019;35:886-90.