

L'ÉPIDÉMIOLOGIE EST-ELLE LA SCIENCE DES "ÉPIDÉMIES" ET DE LEUR PRÉVENTION ?*

LEWIS H. KULLER [1]

J'ai rejoint la Faculté d'hygiène et de santé publique de l'Université John Hopkins en 1962, pour deux raisons. Premièrement, en tant que chef de clinique de médecine à New-York, je me suis inquiété de l'importance que l'hôpital devait accorder au traitement des patients gravement malades, ainsi que du pourcentage élevé de décès dus à des maladies qui étaient vraisemblablement causées par des modes de vie ou des comportements spécifiques, tels que la consommation d'alcool et/ou de tabac, ou bien les habitudes alimentaires. Deuxièmement, j'ai travaillé quelque temps au Service des urgences de l'hôpital et j'ai pu constater un très grand nombre de ce que nous appelions des "appels cardiaques", à savoir des décès brutaux par arrêt cardiaque. En fait, le nombre de décès par cardiopathie hors de l'hôpital était de loin supérieur au nombre de ceux qui survenaient à l'hôpital. Il me devint évident que le meilleur moyen, de réduire la mortalité due aux maladies cardiovasculaires était de faire porter nos efforts sur la prévention des crises cardiaques, ou bien sur un traitement plus efficace des patients en-dehors de l'hôpital.

En 1962, la Faculté d'hygiène et de santé publique de l'Université John Hopkins comportait deux Départements chargés de l'épidémiologie, à savoir le Département d'épidémiologie proprement dit et le Département des maladies chroniques. J'ai rejoint ce dernier, dirigé par le docteur Abraham Lilienfeld, en tant que stagiaire de post-doctorat ; le Département d'épidémiologie était alors dirigé par le docteur Philip Sartwell. Les liens étroits qui existaient entre les deux Départements ont conduit à leur fusion, pour constituer l'actuel Département d'épidémiologie.

La philosophie de l'enseignement dispensé par ce Département au début des années soixante était, sans aucun doute, quelque peu différente de celle qui prévaut aujourd'hui. Notre formation mettait l'accent sur le fait que l'épidémiologie était l'étude des épidémies en fonction du temps, de l'espace et des individus ; qu'elle s'appuyait sur de solides explications biologiques ; qu'elle constituait les fondations de la Santé publique. La finalité de notre formation n'était pas seulement l'épidémiologie, mais aussi la médecine préventive et la santé publique. La plupart des scientifiques de la Faculté et des étudiants portaient un très vif intérêt à la résolution des problèmes de santé publique, ou même considéraient ce travail comme une mission. Bon nombre de chercheurs de la Faculté avaient déjà acquis une expérience préalable dans les Services de santé publique des ministères, ou bien dans des spécialités cliniques très fortement axées sur la Santé publique et la médecine préventive telles que - en particulier - les maladies infectieuses, la pédiatrie ou la protection maternelle et infantile.

L'absence d'ordinateurs performants et donc de bases de données suffisamment importantes ne nous permettait pas d'analyser nos résultats en quelques semaines. Les étudiants étaient par conséquent contraints de passer une quantité considérable de temps à réaliser et leur propre collecte de données et une analyse fine en étroite liaison avec leurs données.

* Article paru dans *American Journal of Epidemiology*, 1991, 134, 1051-1056, traduit en français par Frédérique Fontaine et publié avec l'autorisation de l'auteur.

[1] Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA 15261, U.S.A.

L'épidémiologie tendait ainsi à être une discipline qui reposait sur des bases très larges ; elle n'était pas divisée en de multiples sous-spécialités. La seule véritable division séparait l'épidémiologie des maladies infectieuses et l'épidémiologie des maladies chroniques. Cependant, tous les étudiants recevaient un enseignement dans ces deux domaines, et, même à cette époque, l'accent était surtout mis sur la distinction entre maladies à durée d'incubation brève ou longue, plutôt que sur la distinction entre maladies infectieuses et chroniques.

Les rapides succès obtenus lors des essais de vaccination contre la poliomyélite, lors des essais de chimiothérapie anti-tuberculeuse et lors des essais sur l'hypertension artérielle menés par le Ministère fédéral des Anciens Combattants ont solidement installé les essais cliniques au sommet de l'évaluation scientifique des programmes de santé publique, et en ont fait une composante fondamentale de toute étude épidémiologique.

Les étudiants étaient bien plus motivés lorsque la prévention des maladies et la santé publique étaient abordées. Pour la plupart d'entre nous, l'aspect le plus important de notre formation en épidémiologie était probablement d'apprendre à être plus raisonnables dans notre manière d'aborder l'évaluation des éléments d'information, à être plus circonspects et à ne pas nuire. Nous étions formés à examiner en détail tous les éléments d'informations et à évaluer les différentes hypothèses. Ceci reste une composante extrêmement importante de toute formation en épidémiologie ; je veux parler de l'aptitude à juger les éléments d'informations et à en tirer des conclusions qui soient à la fois fondées sur de solides études épidémiologiques et applicables pratiquement dans le domaine de la santé publique.

Nous étions formés à l'idée que l'épidémiologie était l'étude des épidémies, de l'évolution des maladies dans l'espace et dans le temps, et des variations de la fréquence des maladies en fonction des races, des appartenances religieuses et des catégories professionnelles et socio-économiques. La description de l'épidémie était le point de départ de la plupart des études épidémiologiques.

Une autre composante fondamentale de notre formation en épidémiologie était l'importance accordée à la biologie humaine. On exigeait des étudiants en épidémiologie une solide connaissance des phénomènes biologiques et de la physiopathologie des maladies. Nous étions également sensibilisés à l'importance d'une approche multidisciplinaire pour la compréhension de l'étiologie d'une maladie. La plupart d'entre nous ont ainsi été confrontés, pour la première fois, à l'importance des facteurs sociaux et comportementaux pour la compréhension de l'étiologie et de l'histoire naturelle d'une maladie. Chaque discipline fournissait les éléments techniques requis pour résoudre un problème, mais l'utilisation de méthodes épidémiologiques restait toujours la pierre angulaire du travail.

Quelque chose de tout à fait inhabituel est arrivé à l'épidémiologie durant les dernières décennies : l'étude des épidémies semble devenue d'un moindre intérêt. Il est difficile de trouver des manuels récents qui traitent de sujets tels que les durées d'incubation, les anadémies, la transmission interhumaine, la virulence et la pathogénicité des agents pathogènes, voire les interrelations existant entre l'hôte, l'agent pathogène et l'environnement. Ces expressions semblent appartenir davantage à un lointain passé - et peut-être même à l'archéologie - qu'à l'épidémiologie.

Aujourd'hui, il y a relativement peu d'épidémiologistes universitaires qui s'intéressent sérieusement à la santé publique. L'épidémiologie, en tant que composante de base d'un programme de travail, n'est ni le principal centre d'intérêt ni le point fort de la plupart des organismes de santé publique, à l'exception peut-être des centres d'épidémiologie-surveillance ou des départements de santé publique les plus importants.

Les programmes d'épidémiologie sont habituellement laissés de côté et ont pour principale responsabilité, la lutte contre les maladies infectieuses, l'étude des toxico-infections alimentaires et, à la rigueur, des maladies sexuellement transmissibles.

L'épidémiologie est devenue, pour une part importante, l'étude d'un numérateur en quête d'un dénominateur.

Pour de nombreux chercheurs, l'épidémiologie est l'étude des taux, des numérateurs et des dénominateurs, de l'estimation des risques (qu'il s'agisse de risques relatifs ou d'odds ratios), et des facteurs de confusion, tout ceci accompagné du développement d'une pléthore d'analyses multifactorielles, afin de combiner un nombre sans cesse croissant de variables qui peuvent, d'une façon ou d'une autre, être associées à des maladies données. Les recherches sont plus souvent focalisées sur la signification statistique, et la valeur de p , que sur la biologie humaine.

En tant que discipline, l'épidémiologie souffre d'un très sérieux problème. Il s'agit d'une discipline relativement simple, sans détours, qui s'appuie sur un raisonnement réellement logique et rationnel. Le défunt Dr Stallones disait un jour - approximativement - qu'épidémiologie était synonyme de gaieté et d'amusement.

Ceux d'entre nous qui prennent plaisir à faire de l'épidémiologie savent bien qu'il s'agit de quelque chose d'important, de passionnant, et de surcroît amusant. Notre attention est attirée par l'étude des interactions existant entre l'hôte, l'agent causal et l'environnement ; nous nous attachons à étudier en détail toutes sortes d'épidémies, depuis les variations du niveau des facteurs de risque chez les individus en fonction de leur âge, de leur comportement social et de certaines caractéristiques de leur style de vie.

Qui plus est, nous pensons que l'application des méthodes épidémiologiques à la médecine préventive et à la santé publique constitue le meilleur moyen de réduire la morbidité et la mortalité dans la société. Nous sommes quelque peu déconcertés par la fabrication incessante d'un nouveau jargon et par l'introduction continue de méthodes statistiques complexes dans l'analyse de problèmes relativement simples. Sans oublier une fausse assertion qui veut que certaines méthodes statistiques soient absolument spécifiques de l'épidémiologie, alors qu'elles ne sont, de par leur nature, qu'un élément traditionnel des sciences sociales et biologiques. Le pire est la fragmentation ininterrompue de l'épidémiologie en de multiples sous-spécialités.

Lorsque le terme "recherche clinique" est devenu un "grot mot", en raison de la nature essentiellement descriptive du travail, on a découvert qu'un dénominateur pouvait s'accorder avec le numérateur issu de la description ; un taux a été couvé, et c'est ainsi que "l'épidémiologie clinique" est née. Il aurait - peut-être - été plus logique de l'appeler "recherche clinique" avec dénominateur.

L'étude des anadémies - qu'elles soient dues à l'eau, à l'air, à l'ingestion d'aliments donnés ou aux habitudes alimentaires - est une composante fondamentale de l'épidémiologie. Certains principes sont communs à l'investigation de toutes les anadémies, à savoir l'étude des populations exposées, la mesure de l'importance de l'exposition, les taux d'attaque, les modalités de transmission, la sensibilité de l'hôte et, enfin, l'identification de l'agent causal.

Mais nous avons créé, pour chaque anadémie, une nouvelle épidémiologie. Si vous souhaitez étudier les anadémies causées par les agents pharmacologiques, vous devenez pharmaco-épidémiologiste. Si vous préférez étudier les anadémies causées par l'environnement professionnel, vous devenez un épidémiologiste-de-l'environnement-professionnel. Et si c'est l'environnement proprement dit qui vous intéresse, vous devenez un épidémiologiste-environnementaliste. L'épidémiologiste qui exclut l'environnement de ses recherches est présumé être un épidémiologiste-non-environnementaliste.

Si vous focalisez votre attention sur les anadémies d'origine nutritionnelle - par exemple sur les liens existant entre une maladie et la consommation d'alcool et/ou la quantité de graisses dans l'alimentation - vous êtes devenu un épidémiologiste-nutritionniste. Le principal inconvénient de cette approche est que les chercheurs perdent de vue les principes de base de l'étude des anadémies.

Le problème fondamental dans l'étude de toutes ces anadémies consiste en l'impossibilité de mesurer l'exposition et de définir la population à risque. Les difficultés rencontrées pour mesurer l'exposition à la dioxine lors de l'évaluation des effets de l'agent Orange au Vietnam n'en sont qu'un exemple. D'autres exemples incluraient la mesure exacte d'une faible dose de radiations, les variations de la consommation de graisses totales ou d'une catégorie donnée au sein de populations homogènes, ou bien encore l'évaluation des effets des médicaments consommés par le passé, en particulier pendant un laps de temps relativement court.

L'autre problème de la recherche épidémiologique actuelle est que cette dernière essaye d'utiliser des méthodes épidémiologiques pour étudier des phénomènes qui ne sont pas des épidémies. Etant donné que l'épidémiologie est essentiellement une discipline d'observation des processus, elle n'a que très peu d'utilité pour l'étude de situations statiques, qui n'évoluent pas. Les physiologistes ou les chercheurs en biologie expérimentale apprécient un environnement constant, soigneusement contrôlé, les animaux de race pure et la variation d'un seul paramètre à la fois. L'épidémiologiste, au contraire, s'épanouit dans les changements brutaux qu'expliquent l'évolution des maladies dans le temps ou l'espace ; il apprécie au plus haut point de constater les modifications de la distribution des facteurs de risque en fonction de la lignée, du sexe ou de l'âge, il savoure les modifications des facteurs de risque au cours des différentes étapes de la vie d'un individu.

De même, essayer d'utiliser l'épidémiologie pour étudier des populations homogènes, des taux constants ou des variables physiologiques qui diffèrent peu selon les tranches d'âge est habituellement très difficile et conduit souvent à un échec. Un des problèmes que nous avons rencontrés pour établir le lien entre les habitudes alimentaires et certaines maladies telles que les cancers, était dû au fait que nous avons étudié des populations homogènes, non épidémiques. Le meilleur moyen d'étudier de telles populations est de bâtir une expérimentation, c'est-à-dire de créer des différences en faisant varier expérimentalement les paramètres, comme le font les physiologistes dans leurs laboratoires. Heureusement, la variété des situations expérimentales qui se créent naturellement est pain béni pour l'épidémiologiste : l'étude des populations migrantes, les variations géographiques caractérisées, les modifications de durée, les groupes homogènes sur le plan ethnique et religieux peuvent fournir une grande partie des informations qui seraient recueillies au cours d'une véritable expérience. Du moins en épidémiologie analytique.

Nous étudions les phénomènes non-épidémiques pour des raisons de commodité, essentiellement liées à l'environnement universitaire et à la collectivité dans laquelle nous travaillons et qui nous sert de laboratoire. Ni l'université ni les bailleurs de fonds ne comprennent les motifs qui feraient préférer aux populations locales des populations homogènes, mais géographiquement distantes et dont l'étude est coûteuse.

Un autre problème de l'épidémiologie actuelle est de ne pas réussir à élucider les raisons de la sensibilité à une maladie. L'évolution récente de la biologie moléculaire nous fournit de puissants outils, qui nous permettent d'appréhender ce phénomène, mieux que nous ne l'avons jamais fait par le passé. Les différences de réponse de l'hôte suite à une exposition à un agent donné sont probablement spécifiques du risque de la maladie et de toutes les interactions existant entre l'hôte et l'agent causal.

Les variations de la sensibilité de l'hôte peuvent être dues à des facteurs génétiques spécifiques, à d'autres caractéristiques de l'hôte (appelées covariables), aux variations génétiques de l'agent causal, ou bien aux facteurs concomitants de l'environnement.

Il existe probablement peu de maladies qui soient d'origine purement génétique ou environnementale. La plupart de nos maladies habituelles sont, vraisemblablement, dues à l'interaction entre de multiples polymorphismes génétiques et les agents causaux spécifiques. Il existe une fausse croyance qui veut que les applications de la biologie moléculaire nous fassent accéder aux causes de nombreuses maladies. Ces techniques amélioreront notre compréhension de la sensibilité à telle ou telle maladie, c'est exact, mais ne nous en livreront pas la cause. Une mutation somatique spécifique d'un gène du

chromosome 17 constitue une étape préliminaire dans l'acquisition de la malignité ; ce n'est pas la "cause" du cancer. La cause véritable est en fait le facteur qui induit cette mutation somatique du chromosome 17.

En ce qui concerne la sensibilité à une maladie, le second argument est l'inverse du premier, et il ne permet pas d'inclure la connaissance de la sensibilité à une maladie dans l'analyse épidémiologique.

Les récentes études sur le diabète sucré insulino-dépendant montrent clairement l'importance de la sensibilité génétique de l'hôte et des facteurs de risque de la maladie.

Une grande partie des variations de la fréquence du diabète sucré insulino-dépendant en fonction des pays peuvent être dues à la distribution des marqueurs de sensibilité génétiques. Toutefois, à l'intérieur d'une population, les facteurs d'environnement qui déterminent le risque d'apparition de la maladie restent fondamentaux, même lorsque le niveau de sensibilité génétique est élevé. La grande majorité des individus qui présentent une sensibilité génétique spécifique au diabète sucré insulino-dépendant ne développent pas la maladie.

Les marqueurs de sensibilité, qu'ils soient dûs à des facteurs génétiques ou environnementaux, peuvent être aisément laissés de côté dans une étude épidémiologique qui ne s'intéresserait qu'aux moyennes, aux médianes ou à l'estimation globale des risques. Le taux moyen de cholestérol dans une population ne fournit que peu d'informations à l'épidémiologiste. Les caractéristiques des individus situés en queue de distribution, c'est-à-dire "anormaux" ou susceptibles de développer la maladie, fourniront probablement plus de renseignements sur l'interaction entre l'hôte et l'agent causal qu'une simple analyse de la moyenne ou de la médiane.

Les études épidémiologiques devraient toujours fournir des éléments d'information sur les distributions observées, et devraient rechercher de mini-épidémies à l'intérieur même de leurs travaux, au lieu de ne s'intéresser qu'à la "moyenne" en établissant une estimation globale du risque ou - pire encore - en fournissant une estimation "ajustée" du risque ou de l'odds ratio grâce à la combinaison de nombreux sous-groupes. Par exemple, l'expression "ajusté en fonction du sexe" n'a guère de sens. Savoir qu'un lien épidémiologique est identique pour les hommes et les femmes augmente l'importance globale de ce lien. De nombreuses études ne comprennent pas suffisamment de femmes et donc ne sont pas suffisamment puissantes pour pouvoir déterminer si le risque d'apparition de la maladie est différent pour les hommes et les femmes, mais ce problème ne peut être résolu en combinant les groupes de femmes et d'hommes et en sortant un "taux global ajusté". La castration est, peut-être, la seule méthode efficace d'ajustement selon le sexe.

Les épidémiologistes actuels manquent souvent de rigueur biologique dans leurs analyses ou dans la conception de leurs études. De nombreuses études épidémiologiques décrivent les méthodes d'échantillonnage et les analyses statistiques d'une manière très approfondie, mais ne donnent que peu d'informations sur les éventuelles bases biologiques de leurs hypothèses. Les méthodes de mesure des variables biologiques ou bien de détermination des critères de guérison sont rarement discutées. Ou du moins, elles ne le sont pas en détail.

Dans de nombreux cas, l'épidémiologie dépend des nouvelles techniques biologiques pour pouvoir ultérieurement tester les hypothèses qu'elle bâtit. L'identification de lipoprotéines spécifiques a modifié les approches génétiques et épidémiologiques de l'étude des maladies cardiovasculaires. Les nouvelles techniques de biologie moléculaire modifieront nettement l'axe de la recherche épidémiologique sur le cancer. L'épidémiologiste doit se méfier d'un matériel de qualité insuffisante. Un kit du commerce peut être utile pour trancher dans une situation clinique, mais il n'est guère utilisable pour des recherches épidémiologiques, en raison du peu d'exactitude et de la faible reproductibilité des résultats obtenus, surtout lorsque le niveau de détection de la variable biologique étudiée est faible.

Nous avons récemment participé aux études d'évaluation d'un vaccin. Nous avons comparé un échantillon de malades, atteints de la maladie provoquée par l'agent pathogène contre lequel nous voulions les immuniser, avec des témoins choisis à l'hôpital et dans leur voisinage. L'analyse multifactorielle globale a montré que le vaccin était efficace à 50 %, pour atténuer la maladie vraisemblablement causée par cet agent pathogène. Malheureusement, pendant la saison considérée, il n'y avait eu aucune épidémie provoquée par le virus spécifique contre lequel nous avions immunisé les malades. Sur le plan biologique, il était peu plausible que le vaccin puisse être efficace à 50 %, alors qu'aucune épidémie n'avait été provoquée par l'agent pathogène contre lequel les sujets avaient été immunisés. L'analyse statistique était vraiment excellente, et il était évident que, statistiquement parlant, le vaccin était extrêmement efficace, et ce même si les résultats n'étaient guère plausibles au plan biologique.

La signification statistique et la signification biologique - la plausibilité - ne sont pas une seule et même chose.

Le rapide développement des ordinateurs et l'utilisation de nouvelles méthodes statistiques pour l'analyse de jeux de données importants et complexe, ont eu tendance à entraîner l'épidémiologie loin de ses bases biologiques.

Une analyse par régression multiple est utilisée pour estimer l'importance relative d'une variable dans une maladie donnée. L'interprétation des résultats des études épidémiologiques perd souvent de vue que ces techniques expliquent la variabilité statistique, mais ne préjugent pas de la pertinence biologique. La fascination de la précision statistique dans l'analyse scientifique et l'évaluation des articles proposés pour publication a, peut-être, trop fait pencher l'épidémiologie du côté quantitatif, au détriment des soutiens biologiques de la discipline. Nos méthodes statistiques sont extrêmement importantes en recherche épidémiologique, et une parfaite compréhension des méthodes statistiques est un élément important de toute formation en épidémiologie. L'épidémiologie et les statistiques sont deux disciplines qui travaillent de concert. La biostatistique n'est qu'un élément de la recherche épidémiologique.

Le dernier problème concerne la signification réelle de la recherche épidémiologique. Comme je l'ai fait remarquer dans les premiers paragraphes de cet article, l'épidémiologie constitue la base de la santé publique. Dans les années soixante et soixante-dix, la plupart des recrues des départements d'épidémiologie étaient convaincus de l'utilité de l'association de la recherche épidémiologique aux efforts consentis en santé publique et en médecine préventive, dans le but de diminuer la morbidité et la mortalité. L'avenir de l'épidémiologie dépendra de notre aptitude à retrouver avec succès ces racines. L'épidémiologie est l'étude des épidémies, elle ne se réduit pas à des numérateurs en quête de dénominateurs. Un bon épidémiologiste doit être capable d'étudier un grand nombre de maladies et de modalités d'exposition différentes.

Les études épidémiologiques devraient être intéressantes et "amusantes". Autre point très important : elles devraient avoir pour but un impact, même faible, sur la santé publique et la médecine préventive. Nous devons de toute urgence renforcer la place de l'épidémiologie dans les applications pratiques, en médecine préventive et en santé publique. Je crois vraiment que les recommandations actuelles, qui préconisent une fois de plus de mélanger des aspects universitaires de la santé publique et les applications pratiques, sur le terrain, de la médecine préventive et de la santé publique, ne pourront avoir d'effet bénéfique tant qu'il n'y aura pas - au sein même des organismes de santé publique - d'engagement bien marqué en faveur de l'épidémiologie.

La qualité de cet engagement doit être similaire à celui qui existe pour les programmes universitaires. De la même façon, nous devons trouver une meilleure méthode, afin de financer une recherche et une formation en épidémiologie qui soient moins dépendantes des catégories de maladies ou d'expositions aux agents causaux. A lui seul, le coût des grandes études épidémiologiques pourrait justifier cette tendance à utiliser les différentes catégories de maladies pour augmenter au maximum les crédits disponibles.

En outre, réinventer les bases des méthodes épidémiologiques pour chaque nouvelle "maladie du mois" coûte cher et - pire - diffère les applications des recherches efficaces en vue d'une réduction de la morbidité et de la mortalité.

Enfin, nous avons peut-être douché avec trop de zèle l'enthousiasme pour les éventuels succès de l'épidémiologie et de la médecine préventive, dans la réduction de la morbidité et de la mortalité. Il est temps de faire marche arrière et de crier sur les toits les succès de l'épidémiologie et de la médecine préventive, dans une société si choquée par les moyens techniques extrêmement coûteux que nécessite le traitement des malades au stade terminal. La médecine préventive et la santé publique devraient peut-être être prioritaires pour l'attribution des crédits, au lieu de récolter les morceaux et de ramasser les miettes après avoir financé une médecine qui utilise une technologie complexe et coûteuse.

Une escouade d'épidémiologistes motivés, utilisant les méthodes cliniques et biologiques modernes, peuvent offrir les meilleures stratégies pour améliorer la santé de nos contemporains.

*
* *

Extrait de :

