PAR ALAIN-JACQUES VALLERON (63)

professeur à l'université Pierre-et-Marie-Curie, praticien hospitalier à l'hôpital Saint-Antoine à Paris et membre de l'Académie des sciences

Brève **histoire** de l'épidémiologie **avant** le XXe siècle

Des premiers travaux tentés en Angleterre au XVIIe siècle au scientisme du XIXe, l'histoire de l'épidémiologie est déjà longue. Aux confins de la médecine, de l'astronomie, de la mathématique, de la statistique, mais aussi de la philosophie, elle s'impose comme une science singulière, riche en polémiques comme en enjeux sociétaux.

On peut certes invoquer Hippocrate comme père de l'épidémiologie, puisque, dans son *Traité des airs, des eaux et des lieux* (400 av. J.-C.), il cherchait déjà des déterminants environnementaux, et non pas seulement individuels, aux maladies. Mais si l'on admet ne parler d'épidémiologie en tant que science qu'à partir du moment où des schémas observationnels (enquêtes, registres, études), expérimentaux (essais thérapeutiques comparés) et théoriques (modèles populationnels) sont employés, avec des méthodes de recueil et d'analyse des données adaptées, c'est au XVIIe siècle que l'on voit apparaître en Angleterre les premiers travaux qui seraient classés aujourd'hui comme épidémiologiques.

Au XVIIe siècle apparaissent en Angleterre les premiers travaux épidémiologiques

Bills of mortality

L'Angleterre fut sans doute le premier pays à recueillir une information épidémiologique sur les morts. Dès 1538, un document était rempli pour chaque décès et des statistiques de mortalité hebdomadaire et annuelle étaient effectuées *systématiquement*. C'est ce qu'on appelait les *bills of mortality*. Ces données furent recueillies *systématiquement* à Londres après 1592. Le recueil d'informations sur la cause de mortalité fut effectué *systématiquement* à partir de 1603. Ces travaux initient donc ce qu'on appellerait aujourd'hui la surveillance épidémiologique (« processus continu de recueil de données sanitaires au cours du temps permettant de documenter des changements éventuels et de créer des alertes sanitaires »). Il est remarquable que, dès cette époque, le bulletin hebdomadaire des décès ait été publié à Londres pour ainsi dire en temps réel si l'on se souvient que l'on n'eut pas, même à Paris, au cours de la canicule de 2003, l'estimation en temps réel de la mortalité hebdomadaire toutes causes confondues.

REPÈRES

Avant d'écrire l'histoire de l'épidémiologie humaine, il faut en donner une définition : « C'est la science qui étudie les variations de fréquences des maladies dans les groupes humains et recherche les déterminants de ces variations. Elle vise en particulier à la recherche des causes des maladies et de l'amélioration de leurs traitements et moyens de prévention. »

Une parente de l'astronomie

Mais ce sont les travaux de Graunt en 1662 *(Natural and Political Observations... Upon the Bills of Mortality)* qui peuvent être considérés comme le premier travail épidémiologique (et de démographie statistique) au sens actuel : en effet, il fournit une analyse en profondeur de ces bulletins de mortalité en évaluant d'une part les sources d'erreurs et de biais qui pouvaient rendre leur interprétation difficile, et en mettant d'autre part en évidence des régularités dans les séries de décès et les pics épidémiques, de taille variable, qui furent attribués à des épidémies récurrentes de peste. L'observation des récurrences passées permit de comprendre que le bulletin hebdomadaire de mortalité n'était pas simplement un document administratif, mais pouvait être un outil d'alerte épidémiologique. Ensuite, dans

La table de vie de Graunt

Cette table représente la probabilité de survie en fonction de l'âge d'une cohorte de 100 nouveau-nés (au XVIIIe siècle, 36 meurent avant 6 ans et un seul survit à 76 ans).

le cadre d'une collaboration au contour non totalement élucidé, Graunt établit avec son ami Petty la première « table de mortalité », l'outil de base des démographes, ces proches cousins des épidémiologistes.
Christian Huygens, mathématicien et astronome anglais qui analyse avec son frère Lodewijk la table de vie de Graunt, en déduit une méthode de calcul de l'espérance de vie en fonction de l'âge. Ainsi, on voit apparaître la première manifestation de la parenté entre épidémiologistes et astronomes : ils appartiennent en effet à deux disciplines qui, à partir de l'observation, essaient « d'inférer » des lois (même si l'équivalent des lois de Kepler en épidémiologie est encore à découvrir). Leibniz travaillera à son tour la notion de « vie moyenne », mais plutôt dans un état d'esprit d'actuaire, avec *De Incerti Aestimatione* (1678). Autre connexion historique importante entre l'astronomie et l'épidémiologie, celle de Graunt avec Halley, le découvreur de la comète éponyme, auquel il envoya sa table de vie. Celui-ci la critiqua à la fois sur le plan des données avec lesquelles elle avait été construite (rôle négligé de l'immigration) et sur le plan de la méthode de calcul. Il fournit en 1693 la première table de vie bâtie avec un algorithme de récurrence, appliquée aux données de Breslau (aujourd'hui Wroclaw). Cette table allait être utilisée en retour par le premier des modélisateurs en épidémiologie, Daniel Bernoulli (1700-1782) qui, avec ses frères Nicolaus et Johann, était un thuriféraire du calcul différentiel de Leibniz.

Un pionnier de l'épidémiologie mathématique

Célèbre pour ses travaux hydrodynamiques, Bernoulli avait aussi une large palette d'intérêts en astronomie, en philosophie et en médecine. C'est donc naturellement qu'il allait s'intéresser à la prévention de la variole (dite alors petite vérole). À l'époque, on estimait qu'une grande partie de la population anglaise avait été infectée par la variole et qu'un enfant qui en était atteint avait entre 20 et 30 chances sur 100 de mourir.
En un temps où la variolisation était cependant fort controversée car, dans une proportion non négligeable des cas, les enfants étaient contaminés et mouraient, Bernoulli comprit qu'il fallait mettre en avant ce que l'on appellerait aujourd'hui une approche coût-bénéfice. Exploitant les données de Halley, il construisit un modèle mathématique fondé sur des hypothèses simples – car, dit-il, « les lois de la nature les plus simples sont toujours les plus vraisemblables ».

Polémiques

Le travail de Bernoulli n'est pas seulement d'une grande modernité parce qu'il utilise la modélisation pour évaluer une action de santé publique qui ne peut pas être observée directement, avec une méthode semblable à celle que les modernes modélisateurs ont employée en prévision d'une pandémie grippale qui survint en 2009. Sa modernité est aussi dans les polémiques que son approche provoqua dans la société, qu'elle soit savante ou profane.

Bernoulli comprit qu'il fallait mettre en avant une approche coût-bénéfice

La variolisation, ancêtre de la vaccination

Des observateurs astucieux, en Asie mineure, avaient fait de l'immunologie sans le savoir : ils avaient compris, comme Bernoulli devait le formaliser plus tard dans son modèle, que « l'on ne prend jamais deux fois la petite vérole ». Le principe de la variolisation était de *challenger* le système immunitaire (qu'on ne connaissait pas) grâce à une scarification effectuée à partir d'un prélèvement sur une pustule de malade. Depuis 1721, la variolisation était pratiquée en Angleterre grâce à la force de conviction de Lady Montaigu, épouse d'un ambassadeur anglais auprès de la Sublime Porte, elle-même marquée par la variole et qui avait utilisé la technique en 1717 sur son propre enfant, puis témoigna de son efficacité – d'après elle –, grâce ensuite au soutien de la princesse de Galles, et enfin grâce à quelques expériences réussies sur des volontaires qui avaient échangé leur volontariat contre la pendaison qui les attendait.

Le modèle de Bernoulli

Évaluant d'une part le nombre total de morts attribuables à la variole (d'après ses calculs, à l'âge de 25 ans, plus de 50 % d'une cohorte d'enfants de 1 an avaient contracté la variole, et 10 % en étaient morts), et d'autre part le nombre de morts qui seraient observées si l'on pratiquait la variolisation, en supposant que celle-ci tue 1 inoculé sur 200, Bernoulli trouva que l'espérance de vie progresserait de trois ans (passant de 26 à 29 ans), en effectuant une « analyse de sensibilité » mettant en cause l'estimation du risque de l'inoculation (comme on dirait aujourd'hui). La variolisation, montra-t-il, l'emporterait de loin par son bénéfice sur son risque puisqu'il faudrait qu'elle cause 1 mort sur 10 variolisés (chiffre invraisemblable) pour que les deux situations soient équivalentes.

D'Alembert, le père de l'*Encyclopédie*, l'un de ses adversaires les plus déterminés à l'Académie royale des sciences où le travail fut présenté en 1760 (et publié seulement en 1765), non seulement critique de façon pointilleuse la qualité des mathématiques utilisées (critiques qui mesurent surtout l'importance de son hostilité à l'égard de Bernoulli), mais – ce qui est moins souligné – émet aussi des critiques de fond extrêmement modernes. La première est que *l'espérance de vie n'est peut-être pas le bon critère de comparaison* et que la population n'est pas prête à échanger un risque immédiat même faible (celui de l'inoculation) contre un risque lointain. Cette critique très sensée fut du reste endossée par Laplace (1749-1827) dans son *Essai sur les probabilités*. La seconde critique est que *les risques médicaux dépendent des opérateurs*. Si l'on arrive à réduire le risque immédiat de la procédure (inoculation) à une valeur égale à celle du risque immédiat de contracter la variole naturellement, il est évident que, dès lors, la population choisira d'être variolisée. Il faut donc proposer ce qu'on appellerait aujourd'hui des méthodes « d'assurance de la qualité ». La troisième critique est que, *pour construire des modèles mathématiques sérieux, il faut des données de qualité*, que ce soit sur les risques ou sur l'histoire naturelle des maladies : c'est la nécessité primordiale d'un système d'information efficace qui est soulignée (et qui reste d'une parfaite actualité).

La nécessité primordiale d'un système d'information efficace est soulignée

Une dernière remarque négative, et peut-être d'actualité, concernant le travail de Bernoulli, toujours cité comme le pionnier de l'épidémiologie mathématique, est que cet appareillage mathématique sophistiqué, objet de polémiques entre les plus beaux esprits mathématiques, arrivait deux siècles en retard par rapport à la pratique acceptée en Asie mineure, plusieurs années après des données observationnelles recueillies par divers médecins et scientifiques (dont Benjamin Franklin), et qu'au fond toutes ses conclusions étaient déjà contenues – et exprimées beaucoup plus agréablement que dans le langage des équations – dans la XIe des *Lettres philosophiques* de Voltaire publiée en 1734, soit plus de trente ans auparavant. Un regard critique sur l'apport de la modélisation en épidémiologie pouvait donc, déjà, s'imposer. En 1765, année où Bernoulli produisait son modèle, Jenner publiait ses premières observations (qui passèrent largement inaperçues), avant de faire sa première expérimentation humaine en 1796. Peu à peu, alors que la variolisation s'installait, la vaccination – dont on comprit qu'elle était aussi efficace et moins dangereuse – apparaissait. Ce n'est qu'en 1840 que la variolisation fut interdite en Angleterre au bénéfice de la vaccination, qui fut fournie gratuitement.

Le XIXe, siècle des sciences

Les grands chapitres de l'épidémiologie moderne s'ouvrent au XIXe siècle avec des contributions où les scientifiques français jouent un rôle majeur : naissance de l'épidémiologie clini-

Un réseau de médecins sentinelles

Bernoulli avait remarqué que la modélisation qu'il opérait serait bien plus facile « si les médecins voulaient tenir un registre de leurs malades, où ils marqueraient l'âge de chaque malade et ceux qui en seraient morts. D'un grand nombre de pareils registres, dont on communiquerait les résultats au doyen de la faculté, on déduirait assez exactement le danger que l'on court de mourir à chaque âge auquel on prendrait la petite vérole. » Il anticipait l'importance d'organiser un réseau national de médecins sentinelles pour asseoir la qualité des modèles d'épidémies, comme cela a été fait à l'Inserm à partir des années 1980.

Importance de l'observation

L'observation soigneusement analysée est la base de l'épidémiologie, comme elle est la base de l'astronomie. Parmi les observations et expérimentations rigoureuses qui commencent à se mettre en place au XVIIIe siècle, il est habituel de citer James Lind qui, en 1747, réalisa le premier essai clinique randomisé (sur de très petits nombres de sujets) et découvrit que le citron permettait, et lui seul parmi les remèdes essayés, de guérir le scorbut des marins sur le bateau desquels il était embarqué.

que et de ce qu'on appelle aujourd'hui la « médecine fondée sur les preuves » avec le nom de Pierre Louis et celui, bien plus connu du grand public mais pas dans ce domaine, de Claude Bernard. Épidémiologie sociale avec Villermé ; épidémiologie d'intervention et de surveillance épidémiologique avec William Farr ; systématisation de l'information recueillie dans les populations avec Quetelet.

Au début du XIXe siècle, *contagionnistes* et *anticontagionnistes* s'affrontaient sur les causes des maladies, tandis que prévalait toujours la théorie hippocratique des miasmes. D'après cette théorie, les disparités de santé observées entre différents territoires s'expliquaient par des facteurs topographiques : différences d'altitude, de densité de population, proximité ou non d'une rivière. Louis-René Villermé (1782-1863), décidant de prendre les données à bras-le-corps, voulut tester l'hypothèse selon laquelle les inégalités de santé observées dans les douze arrondissements de Paris dans la période 1817-1826 s'expliqueraient essentiellement par des facteurs sociaux (Paris ne fut divisé en vingt arrondissements que par la loi du 16 juin 1859).

Épidémiologie sociale

Il montra que des variables économiques (impôt moyen, prix moyen de location des logements, etc.) étaient corrélées négativement à la mortalité, tandis que la densité de population ne l'était pas. Villermé apporte deux autres contributions majeures à l'épidémiologie sociale : la première concerne la santé des personnes emprisonnées, dont il montra qu'elle était corrélée aux conditions d'emprisonnement et non pas à la qualité morale des prisonniers. Dans la seconde, il fit observer que l'espérance de vie variait selon les conditions sociales des travailleurs des industries textiles. Ses travaux furent à l'origine des premières lois limitant les conditions dans lesquelles on pouvait recourir au travail des enfants ou louer des logements plus ou moins insalubres.

Épidémiologie clinique

Pierre-Charles-Alexandre Louis (1787-1872), médecin, eut le courage de contester une pratique médicale dominante de l'époque : la saignée, souvent pratiquée grâce à des sangsues (en 1833, la France importait 42 millions de sangsues pour usage médical). L'idée était à l'époque que toutes les fièvres avaient la même origine, étant la manifestation d'une inflammation des organes, et qu'appliquer des sangsues était efficace – théorie dont Broussais (1772-1838) était un grand thuriféraire. Pour la remettre en cause, Louis établit une observation rigoureuse sur un groupe de malades ayant tous une forme bien caractérisée de pneumonie et conclut – au mieux – à une très faible efficacité de la pratique. Si ce qu'on a appelé la « méthode numérique » de Pierre Louis était révolutionnaire, parce qu'il cherchait à tirer des conclusions à partir de données numériques recueillies systématiquement au lit du malade, et non à partir d'opinions, fût-ce celles des « maîtres », il lui manquait le support de ce qu'on appelle aujourd'hui la statistique. À cet égard, Jules Gavarret (1809-1890), polytechnicien, fut pionnier avec son livre *Principes généraux de statistique médicale* (1840). Auteur du premier intervalle de confiance, il fut le premier polytechnicien président de l'Académie de médecine.

Les vertus de l'expérimentation

Claude Bernard est souvent présenté comme un adversaire irréconciliable de la statistique et de l'épidémiologie. Il a ainsi tourné en dérision l'idée « d'urine moyenne » de l'homme européen obtenue en opérant des prélèvements dans les pissotières de la gare du Nord. En cela, il n'appréciait guère les efforts de ceux qui, comme Adolphe Quetelet (1796-1874, statisticien, inventeur de l'index de corpulence [poids/taille^2] toujours utilisé, mathématicien, astronome et naturaliste franco-belge) avaient foi dans le recueil systématique de l'information dans des grandes populations et – en effet – avait défendu le concept « d'homme moyen »

La « méthode numérique » de Pierre Louis était révolutionnaire

(celui dont les paramètres individuels seraient égaux à la moyenne des paramètres de la population). Mais Claude Bernard a souligné très clairement la nécessité en clinique d'expérimentations comparatives, notamment dans l'évaluation des traitements. Il a écrit, dans son *Introduction à la médecine expérimentale*, des passages soulignant clairement la nécessité de ce qu'on appellerait aujourd'hui des essais thérapeutiques contrôlés. On a donc pu dire de lui que, avec Pierre Louis, il était le second fondateur français de ce qu'on appelle maintenant dans le monde anglo-saxon l'*evidence based medicine*, la « médecine fondée sur la preuve ».

Surveillance épidémiologique

Depuis les années 1980, avec la conscience de l'importance des maladies émergentes, la surveillance épidémiologique est devenue un domaine important de l'épidémiologie, à la fois en termes de méthode (recherche de systèmes temps réel) et de résultats (découverte du sida, par exemple). La surveillance épidémiologique avait pris son essor au XIXe siècle à Londres avec William Farr (1807-1883) qui, lorsque le bureau des registres fut établi en Angleterre en 1838, devint rapidement responsable du département statistique. Il mit en place une classification des causes des maladies, travailla rigoureusement à la définition des dénominateurs permettant de calculer les risques et comprit qu'il n'est pas de recueil et d'analyses de données sans une diffusion appropriée (ce qu'il fit grâce à un grand nombre de bulletins hebdomadaires, semestriels, etc.). Il montra comment cette connaissance devait déboucher sur des méthodes de prévention et fut le premier à décrire la chronologie et la taille des épidémies de grippe. Ses résultats concernant le choléra, obtenus au milieu du XIXe siècle, mirent eux aussi en cause la théorie des miasmes, et soutinrent l'hypothèse que la cause du choléra était dans l'eau. C'est un autre épidémiologiste anglais, Snow, qui en apportera une démonstration définitive en géolocalisant les cas dans un quartier de Londres et en identifiant la source de la contamination (une pompe à eau bien précise).

Au total, à la fin du XIXe siècle, la plupart des grands champs de l'épidémiologie étaient créés, qu'il s'agisse de l'épidémiologie descriptive fondée sur de grands registres systématiques, de l'épidémiologie expérimentale où l'on évalue l'efficacité de plusieurs traitements en les comparant de façon rigoureuse sur des groupes de patients, ou de l'épidémiologie théorique, surtout utilisée dans le domaine des épidémies afin de comprendre leurs lois et d'établir des prévisions. Seule l'épidémiologie des maladies multifactorielles n'était pas encore prête. C'est en 1856 que la première loi de Mendel est découverte, mais elle tombe dans l'oubli jusqu'en 1900 ; les pathologies dominantes en santé publique sont encore les maladies infectieuses ; la recherche des facteurs génétiques et environnementaux des grandes pathologies, qui est une priorité de l'épidémiologie moderne, ne peut donc encore être menée, mais les concepts ont déjà été réunis. ■

William Farr créa la surveillance épidémiologique moderne

Information et classification

Dans les systèmes d'information sanitaire, la classification est évidemment une étape clé, et là aussi les Français ont eu un rôle très important puisque la première classification internationale des maladies fut créée par Jacques Bertillon (un proche parent d'Alphonse Bertillon, « inventeur » des empreintes digitales) et que, ce faisant, il était le lointain continuateur de François Boissier de Sauvages de Lacroix, fondateur de la nosologie avec sa classification de 2 400 maladies publiée *post mortem* en 1771.

Le XXe siècle en épidémiologie

Le XXe siècle s'ouvre sur le prix Nobel de Ross (1902), le modélisateur pilote de l'épidémiologie du paludisme ; dans les années 1930, la démarche du test d'hypothèse, indispensable à la recherche des facteurs de risque est mise au point par Neyman et Pearson ; l'après-Seconde Guerre mondiale verra naître et croître l'épidémiologie analytique ; les années 1980 verront renaître la crainte des maladies infectieuses ; les années 1990 seront celles des promesses du décryptage du génome. Surtout, depuis les années 1990, la puissance des moyens de calculs et de recueil de l'information permet de développer à un tout autre niveau les recherches des causes génétiques et environnementales des maladies qui avaient été initiées par les pionniers des siècles passés.