

ÉPISTÉMOLOGIE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

La réflexion épistémologique en épidémiologie dans la seconde moitié du XX^e siècle

Joël COSTE

Professeur de santé publique à l'université Paris Descartes

Directeur d'études à l'École Pratique des Hautes Études (Histoire de la médecine)

Résumé

C'est dans les décennies 30-40 du XX^e siècle que l'épidémiologie a pris le visage scientifique qu'on lui connaît actuellement, soutenue par une réflexion méthodologique mais aussi épistémologique qui s'est poursuivie jusqu'à aujourd'hui. L'article propose un aperçu de cette réflexion dans la seconde moitié du XX^e siècle, notamment sur les questions fondamentales de la validité des études et de la causalité.

Mots-clés : épidémiologie, histoire, épistémologie, validité, causalité.

Abstract

Epistemological thinking in epidemiology in the second half of the 20th century

During the 1930s and 1940s, epidemiology took a scientific turn, supported by both a methodological and an epistemological reflection which continues to the present time. This article provides an overview of this reflection in the second half of the 20th century, particularly in relation to issues of study validity and causality.

Keywords : *epidemiology, history, epistemology, validity, causality.*

Au XX^e siècle, l'épidémiologie – l'étude de la distribution des maladies et de leurs déterminants chez l'homme¹ – a connu un essor remarquable et a acquis le statut de discipline scientifique grâce à une standardisation et une mathématisation accrues de ses méthodes. Elle a permis d'obtenir des connaissances d'une finesse inconnue jusque-là sur la fréquence de nombreuses maladies, dans les populations les plus variées. L'épidémiologie a aussi permis de mettre en évidence des variations courtes de la fréquence des maladies et de mettre en œuvre, avec une efficacité inédite, l'ancien projet de contrôle des maladies. La régression de nombreuses maladies infectieuses, puis, à la fin du XX^e siècle, de plusieurs maladies chroniques (les maladies vasculaires, certains cancers) dans les populations occidentales est en partie redevable à des mesures préventives *mieux ciblées* grâce aux résultats d'investigations épidémiologiques fines : descriptives (identifiant des sous-populations à risque élevé), étiologiques (identifiant des facteurs de risque) ou évaluatives (confirmant l'efficacité des mesures préventives avant leur diffusion)². Cet essor de l'épidémiologie s'est inscrit dans une continuité historique qui remonte à l'Antiquité grecque et dont on trouve des développements importants au Moyen Âge et à l'Époque Moderne. C'est toutefois au XIX^e siècle que l'épidémiologie prit une orientation nettement quantitative, à la suite de la rencontre du mouvement statistique (initié par William Petty et amplifié au XVIII^e siècle avec l'arithmétique politique³) avec le calcul des probabilités, développé notamment par Pierre-Simon de Laplace. Une seconde vague d'innovations, situable pour son début dans les décennies 1930-1940, a associé l'inventivité mathématique et l'inventivité méthodologique : des schémas d'enquête reposant sur les méthodes de comparaison contrôlée qui avaient été développées en biologie ont été introduits en recherche médicale et ont rapidement constitué des outils pertinents de l'étude tant des traitements (l'essai clinique randomisé) que de l'étiologie des maladies (les enquêtes étiologiques d'observation)⁴. Une réflexion épistémologique originale a été stimulée par cette introduction, en particulier sur les questions fondamentales de la validité des études et de la causalité.

La validité des études

Austin Bradford Hill et la randomisation

Parmi les pionniers de l'introduction en médecine des méthodes de comparaison contrôlée utilisées dans des disciplines biologiques comme l'agronomie et la génétique, certains développèrent une

¹ McMahon B, Pugh TF, Ipsen J. *Epidemiologic Methods*. Boston : Little, Brown, 1960.

² Coste J. Les maladies dominantes au XX^e siècle. In Fantini B, Lambrichs LL dir. *Histoire de la pensée médicale contemporaine. Évolutions, découvertes, controverses*. Le Seuil : Paris, 2014 : 259-78.

³ Martin T. dir. *Arithmétique politique dans la France du XVIII^e siècle*. Paris : INED, 2003.

⁴ Leplège A, Bizouarn P, Coste J. dir. *De Galton à Rothman. Les grands textes de l'épidémiologie au XX^e siècle*. Paris : Hermann, 2011 ; Coste J, Leplège A. Pour l'épistémologie et l'histoire de l'épidémiologie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 2009, 57, 5 : 317-8.

réflexion épistémologique sur les conditions de validité des études. Dans ses écrits des années 1950 sur l'essai clinique, le statisticien anglais Austin Bradford Hill (1897 – 1991) capitalisait l'expérience britannique en matière d'essais cliniques, illustrée quelques années plus tôt par l'éclatant succès de l'essai évaluant la streptomycine dans la tuberculose, publié en 1948⁵, qui contrastait avec l'échec de l'essai américain, abandonné suite aux réticences des médecins cliniciens à constituer un groupe contrôle⁶. Le succès de l'essai anglais tenait largement à la bonne réalisation de la randomisation, dont Augustin Bradford Hill avait eu la responsabilité. Ce dernier attendait de la randomisation tout autre chose que son aîné, « le fondateur de la statistique moderne »⁷, Ronald Aylmer Fisher (1890 – 1962) qui la promouvait comme la méthode assurant la validité des tests statistiques⁸. Il en attendait, quant à lui, la neutralisation des « biais personnels » dus aux interventions des investigateurs. Comme il l'exprime clairement dans « La philosophie de l'essai clinique » écrit en 1953⁹, la randomisation garantit trois choses : 1) que les préférences personnelles des médecins chargés d'inclure les malades dans l'essai n'interviennent pas dans la constitution des groupes de traitement ; 2) que leurs efforts pour surmonter ces préférences n'introduisent pas de nouveaux biais ; et 3) que des critiques extérieurs ne puissent mettre en doute le caractère complètement aléatoire des affectations de patients dans les groupes. Aucune autre procédure n'apporte en effet une garantie suffisante contre les interventions des cliniciens. Et c'est bien ce que les nombreux essais défectueux réalisés auparavant avaient montré : si l'on confie aux cliniciens la répartition des patients, ils interviennent, leurs préférences se manifestent et les groupes ne sont plus comparables. Seule une stricte randomisation permet de confier au hasard cette répartition, évitant ainsi les biais de sélection.

Les limites de l'essai randomisé

Rapidement, l'essai randomisé devint la méthode de référence dans l'étude des traitements, non sans réticence ou résistance de larges secteurs de la médecine (chirurgie, médecine physique, psychothérapies...) et il fut même placé au sommet de la hiérarchie des preuves par les tenants de l'*Evidence Based-Medicine* dans les années 1990¹⁰. Très rapidement aussi, des auteurs questionnèrent la validité externe des essais réalisés, alors que les patients trop graves, trop âgés, présentant des pathologies associées étaient généralement exclus, et que les traitements étaient beaucoup mieux pris ou réalisés que dans la « vraie vie ». Il a été aussi montré que la randomisation n'est pas toujours nécessaire ni suffisante pour réaliser des tests d'hypothèse ou établir un lien de cause à effet, et qu'elle ne peut garantir la comparabilité stricte entre les groupes ni le contrôle des variables de confusion à moins que l'essai porte sur des effectifs considérables. Dans l'importante réflexion sur les limites de l'essai randomisé¹¹, l'article publié par Daniel Schwartz et Joseph Lellouch dans le *Journal of Chronic Diseases* en 1967¹² se distingue particulièrement. Les auteurs y

⁵ *Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. A Medical Research Council Investigation, BMJ*, 1948, 2 : 769-82.

⁶ Marks HM. *The Progress of Experiment : Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1990*. New York : Cambridge University Press, 1997 : 98-127.

⁷ Rao CR. RA Fisher. The founder of modern statistics. *Statistical Science*, 1992, 7: 34-48.

⁸ Armitage P. Fisher, Bradford Hill and randomization. *International Journal of Epidemiology*, 2003, 32, 6: 925-8.

⁹ Hill AB. *Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine*. Washington DC: Institutes of Health Annual Lectures, 1953, chap. 1.

¹⁰ Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 1992, 268, 17 : 2420-5.

¹¹ Deaton A, Cartwright N. Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. *Social Science in Medicine*, 2018, 210 : 2-21.

¹² Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *Journal of Chronic Diseases*, 1967, 20, 8 : 637-48.

abordent une série de problèmes posés par ces essais, dans une perspective non seulement technique ou analytique, mais aussi conceptuelle et philosophique. Ils montrent qu'il faut distinguer deux attitudes pour « deux types de problèmes radicalement différents » : une « attitude explicative, dont l'objectif est la compréhension des phénomènes » et une « attitude pragmatique, dont l'objectif est la décision ». Dans la première, ils soulignent :

On cherche à découvrir s'il existe une différence entre deux traitements définis de manière stricte et habituellement simple ; leurs effets sont évalués, avec des critères ayant une signification biologique, dans une population de sujets définie de manière relativement arbitraire, mais qui est la plus propice à révéler une différence susceptible d'exister ; les méthodes statistiques utilisées pour déterminer le nombre de sujets nécessaire et pour analyser les résultats doivent minimiser les risques d'erreur de première et de deuxième espèce¹³.

Dans la seconde, ils indiquent :

On cherche à répondre à la question : lequel des deux traitements doit-on choisir ? Les traitements sont définis de façon souple et sont habituellement complexes : ils prennent en compte les traitements associés et les abandons. Leurs effets sont évalués avec des critères prenant en compte les intérêts des patients et les coûts au sens large. La population des patients étudiés est bien déterminée : ceux chez qui les conclusions de l'essai seront extrapolées. Les méthodes statistiques utilisées doivent limiter le risque de troisième espèce (celui de choisir le traitement le moins bon)¹⁴.

Il fallut toutefois attendre près de 30 ans et le milieu des années 1990 pour que les propositions de Daniel Schwartz et Joseph Lellouch dans leur article pionnier, sinon visionnaire, soient entendues et que le terme « pragmatique » soit utilisé pour une série d'essais randomisés portant sur des thérapeutiques ou des interventions complexes (éducatives, physiques, etc.) ou collectives ou réalisés en pratique courante ou de médecine générale : les « real world trials »¹⁵.

La validité des études étiologiques

La question de la validité des études se posa avec plus de force encore pour les enquêtes étiologiques d'observation. Après une première phase où différentes sources d'erreurs (les *biais*) de ces études ont été décrites (ce fut la « période des catalogues » des biais en épidémiologie comme l'a appelée Paolo Vineis¹⁶ avec, entre autres, les 8 sources d'erreur d'Edmond A. Murphy¹⁷ en 1976, les 35 types de biais de David L. Sackett¹⁸ en 1979), une première clarification conceptuelle a été opérée par Olli S. Miettinen en 1985¹⁹, qui distingua trois grands types de biais en miroir des trois caractéristiques principales de l'essai thérapeutique 1) le contrôle de l'exposition (par un placebo ou autre) et son absence à l'origine des biais de comparaison ou de confusion, 2) la randomisation et son absence à l'origine des biais de sélection, 3) l'évaluation en aveugle et son absence à l'origine des biais d'information.

¹³ *Ibid.* : 647.

¹⁴ *Ibid.*

¹⁵ Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic ? *BMC Medicine*, 2018, 16, 1 : 49.

¹⁶ Vineis P. History of bias. In Morabia A. ed. *A History of Epidemiologic Methods and Concepts*. Basel : Birkhäuser, 2004 : 327-336.

¹⁷ Murphy EA. *The logic of medicine*. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1976.

¹⁸ Sackett DL. Bias in analytic research. *Journal of Chronic Diseases*, 1979, 32, 1-2 : 51-63.

¹⁹ Miettinen OS. *Theoretical epidemiology, principles of occurrence research in medicine*. New York : Wiley, 1985 : 30.

Une autre étape importante dans cette clarification a été franchie grâce à Kenneth Rothman et Sander Greenland dans un chapitre de la deuxième édition de leur ouvrage *Modern Epidemiology* en 1996²⁰. Dans ce texte qui a déjà fait date, les auteurs donnent non seulement une présentation complète, structurée et systématique des sources d'erreurs en épidémiologie, mais offrent des réflexions d'une portée plus large sur la question épineuse de la généralisation scientifique. Celle-ci est en effet considérée comme un processus d'élaboration d'hypothèses « universelles » abstraites, à bien séparer de la notion de « représentativité » et de « validité externe » d'une étude (qui concerne les inférences aux personnes extérieures à la population de l'étude). Une autre originalité de ce texte réside dans l'approche de l'étude épidémiologique « comme un exercice de mesure » ayant pour objectif d'estimer au mieux une « mesure de survenue de maladie ou d'effet ».

La question de la causalité

Association ou causalité ?

Austin Bradford Hill eut également un apport majeur dans la réflexion sur la causalité en épidémiologie, notamment avec son célèbre article « The Environment and disease, association or causation ? », publié en 1965²¹. La question que pose Hill dans cet article est en effet centrale : à quelles conditions peut-on passer de la constatation d'une association statistique entre des variables à un jugement de causalité ? Cette question n'est en effet pas de pure théorie en épidémiologie où il faut « déduire la causalité » pour « engager une action ». Austin Bradford Hill liste neuf aspects de l'association à considérer : la force, la consistance, la spécificité, la temporalité, le gradient, la plausibilité, la cohérence avec les connaissances médicales et biologiques, la possibilité d'une confirmation expérimentale et l'analogie avec d'autres causes connues. Cette liste d'aspects est souvent évoquée sous le nom de « critères de Hill » bien qu'il n'ait jamais employé ce terme. Austin Bradford Hill souligne qu'aucun des neuf aspects ne peut être considéré comme une preuve indiscutable ou une condition *sine qua non* et qu'il ne pense pas qu'il puisse y avoir des règles absolues en la matière, même si dit-il, « le meilleur soutien en faveur de l'hypothèse de la causalité²² » est la confirmation expérimentale ou quasi expérimentale quand elle est possible. Austin Bradford Hill, comme David Hume et John Stuart Mill bien avant lui, ne s'est pas engagé dans une réflexion théorique sur la notion de causalité. C'est peut-être grâce à cette absence de théorisation que la liste d'Austin Bradford Hill connut un immense succès. D'autres « critères » furent proposés après Austin Bradford Hill, en particulier par Mervyn Susser²³, qui distingua les propriétés essentielles d'une cause (association et ordre temporel), et les critères utiles pour décider de l'existence de ces propriétés essentielles dans un cas particulier : force, spécificité et consistance de l'association, « survivabilité », performance prédictive, cohérence (théorique, factuelle, biologique, statistique). À l'exception de la temporalité, condition *sine qua non* pour la notion de cause, aucun item de ces listes n'est nécessaire, et aucun n'est suffisant pour établir un jugement de causalité.

²⁰ Rothman KJ, Greenland S. Precision and validity in epidemiologic studies. In Rothman KJ, Greenland S. ed. *Modern Epidemiology*, Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 1998 (2nd edition) : 115-134.

²¹ Hill AB. The environment and disease: association or causation. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1965, 58 : 295-300.

²² *Ibid.* : 299.

²³ Susser M. What is a cause and how do we know one ? A grammar for pragmatic epidemiology. *American Journal of Epidemiology* 1991, 133, 7 : 635-48.

Approches déterministes ou probabilistes de la causalité

Dans les décennies qui ont suivi, la question complexe de la causalité, abordée par Bradford Hill de manière « pragmatique » pour la prise de décision en santé publique, a fait l'objet de réflexions soutenues de la part d'auteurs qui ont conceptualisé des modèles déterministes multicausaux de plus en plus complexes, dont les plus connus sont les « chaînes causales »²⁴, les « toiles des causes » (*web of causation*)²⁵ dans lesquelles les maladies reconnaîtraient plusieurs ensembles de groupes de causes agissant de concert, les diagrammes causaux développés à partir des travaux de Judea Pearl²⁶, ou encore le modèle des composantes causales suffisantes de Kenneth J. Rothman, publié dans *American Journal of Epidemiology* en 1976²⁷ qui reprenait les conditions INUS (pour *Insufficient but Necessary part of a condition which is itself Unnecessary but Sufficient for the result*) de John L. Mackie²⁸. D'autres auteurs considérèrent les déterminismes des maladies agissant au niveau des populations, comme Abdel R. Omran qui proposa le modèle de la transition épidémiologique²⁹ et Mirko D. Grmek celui de pathocénose³⁰. James S. Koopman quant à lui plaida pour des « systèmes » intégratifs couplant les modèles de transmission conçus pour les maladies infectieuses (au niveau populationnel) et les modèles multicausaux conçus pour les maladies chroniques (au niveau individuel)³¹. Parallèlement, des critiques plus radicales des modèles déterministes multicausaux émanèrent des tenants d'une causalité principalement ou exclusivement probabiliste, qui introduisirent dans le champ de l'épidémiologie les théories de Patrick Suppes ou de Wesley Salmon³².

Conclusion

La longueur très limitée de cet article n'a pas permis d'entrer dans le détail des débats, parfois extrêmement techniques, sur la validité et la causalité, ni de faire réellement justice à la qualité de la réflexion des pionniers de l'introduction en médecine des méthodes de comparaison contrôlée. La visée pragmatique de ces auteurs ne souffre en revanche d'aucun doute : il s'agissait avant tout pour eux de convaincre les médecins de la validité des méthodologies utilisées pour justifier une intervention médicale clinique ou de santé publique. Dans les deux dernières décennies du XX^e siècle, le développement de « spécialités » épidémiologiques, par l'ouverture ou plutôt par l'exploitation nouvelle d'anciens champs fréquentés par les statisticiens, comme la médecine clinique, l'usage des produits de santé, la génétique, la médecine sociale, pour ne citer que les plus étendus ou les plus fréquentés, s'est traduite par de nouveaux débats et de nouvelles réflexions épistémologiques dont la portée a pu dépasser les champs en question. Des réflexions ont aussi porté sur l'évaluation des conséquences sociétales et juridiques des expositions environnementales, ou

²⁴ Frost WH. ed. *Snow on cholera*. New York : The Commonwealth Fund, 1936 : IX-XXI.

²⁵ MacMahon B, Pugh TF, Ipsen J. *Epidemiologic...*, *op. cit.*

²⁶ Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology*, 1999, 10, 1 : 37-48.

²⁷ Rothman KJ, Causes. *American Journal of Epidemiology*, 1976, 104, 6 : 587-92.

²⁸ Mackie JL. Causes and conditions. *American Philosophical Quarterly*, 1963; 2, 4 : 245-55.

²⁹ Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 1971, 49, 4 : 509-38.

³⁰ Grmek MD. Préliminaires d'une étude des maladies. *Annales. Économies, Sociétés, Civilisations*, 1969, 24, 6 : 1437-83.

³¹ Koopman JS, Lynch JW. Individual causal models and population systems models in epidemiology. *American Journal of Public Health*, 1999, 89, 8 : 1170-4.

³² Fagot-Largeault A. Épidémiologie et causalité. In Valleron A-J ed. *L'épidémiologie humaine : conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques*. Les Ulis : EDP Sciences, 2006 : 239-45.

médicamenteuses, et sur la question de l'imputabilité individuelle de pathologies à ces expositions qui ne pourront seulement qu'être mentionnées ici³³.

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

³³ Broadbent A. *Philosophy of epidemiology*. London : Palgrave & Macmillan, 2013 ; Coste J. Diverging approaches of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology to assessing drug safety : epistemological and ethical implications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* , 2017, 26, 5 : 600-2 ; Gaille M dir. *Pathologies environnementales : identifier, comprendre, agir*. Paris : CNRS éditions, 2018.