

Def 2011.11.04

Rapport

**SITUATION ET PERSPECTIVES DE
DEVELOPPEMENT DE L'EPIDEMIOLOGIE EN
FRANCE EN 2011**

Antoine Flahault et Alfred Spira

**Au nom du groupe de travail « Epidémiologie » de l'Académie Nationale de Médecine
à l'attention du Président de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et
Technologiques (OPECST)**

SITUATION ET PERSPECTIVES DE DEVELOPPEMENT DE L'EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE EN 2011

2	SOMMAIRE
4	RESUME EXECUTIF
7	INTRODUCTION
7	RAPIDE ETAT DES LIEUX DE LA DISCIPLINE « EPIDÉMIOLOGIE » EN FRANCE
9	L'EPIDEMIOLOGIE
10	Encadré 1 : mesures de fréquence des événements de santé, notion de risque et de facteurs de risque
11	LES DIFFERENTS TYPES DE RECHERCHES EPIDEMIOLOGIQUES
11	<i>RECHERCHES EXPÉRIMENTALES</i>
12	<i>RECHERCHES OBSERVATIONNELLES</i>
12	<u><i>Les recherches recueillant l'information auprès des individus</i></u>
12	Les études transversales
13	Les cohortes
13	L'étude cas-témoins
13	<u><i>Les recherches recueillant l'information à l'échelle de sous-groupes de population</i></u>
13	Les séries chronologiques
13	L'étude écologique
14	LE JUGEMENT DE CAUSALITE
14	<i>LES ÉTAPES DU JUGEMENT DE CAUSALITÉ</i>
14	Encadré 2 : notion d'exposition et de dose en épidémiologie environnementale
15	<i>CAUSALITÉ, IMPUTABILITÉ INDIVIDUELLE ET CONSÉQUENCES SOCIALES</i>
15	Encadré 3 : Risque relatif et fraction du risque attribuable
16	<u><i>Imputabilité et risque attribuable</i></u>
16	Comment attribuer à un médicament un accident observé chez les malades en consommant ?
17	Comment estimer le nombre de cas et le nombre de décès attribuables ?
17	<u><i>L'incertitude, élément indissociable de la démarche épidémiologique</i></u>
18	La variabilité
18	Les biais
18	<i>Biais de sélection</i>
18	<i>Biais liés aux erreurs de mesure (ou biais d'information)</i>
19	<i>Facteur de confusion</i>
20	Encadré 4 : Epidémiologie et inégalités sociales de santé
21	Encadré 5a : Epidémiologie théorique appliquée au cas de la pandémie de grippe h1n1
22	Encadré 5b : Epidémiologie de l'interface homme-animal
23	DIFFICULTES ET OBSTACLES INHERENTS AUX METHODES EPIDEMIOLOGIQUES
23	DES DEMARCHES SCIENTIFIQUES COMPLEMENTAIRES
24	MAITRISE DES PARAMETRES ET INTERPRETATION DES RESULTATS

- 24 **QUELLE INTERPRETATION POUR QUELLE DECISION ?**
- 25 **CONSTRAINTES QUI PEUVENT LIMITER LA RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE**
- 26 **LA QUESTION DES SOURCES DE DONNEES**
- 27 **LA QUESTION DE L'EXPERTISE**
- 28 Encadré 6 : Transmission des résultats de la recherche épidémiologique aux décideurs publics
(qui nécessitent une traduction)
- 29 **L'APPORT DES METHODES EPIDEMIOLOGIQUES D'INTERVENTIONS
EXPERIMENTALES ET QUASI-EXPERIMENTALES**
- 29 **COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH (CER)**
- 31 **RATIONALITE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA DECISION PUBLIQUE**
- 34 Encadré 7 : Prévention et épidémiologie
- 35 **RECOMMANDATIONS DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE POUR
LE DEVELOPPEMENT DE L'EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE**
- 35 **RECOMMANDATION 1 – FACILITER LA PRODUCTION ET L'UTILISATION DE DONNEES
EPIDEMIOLOGIQUES**
- 35 *PERMETTRE UN PLUS LARGE ACCÈS AUX BASES DE DONNÉES EXISTANTES*
- 35 *FACILITER L'UTILISATION DU NUMÉRO D'IDENTIFICATION AU RÉPERTOIRE (NIR) DANS LE BUT DE
SURVEILLANCE ET DE RECHERCHES EN SANTÉ PUBLIQUE*
- 36 *SÉPARER L'ÉVALUATION DE LA GESTION DES RISQUES, EN GARANTIR L'INDÉPENDANCE.*
- 37 **RECOMMANDATION 2 – RENFORCER LES CAPACITES EN EPIDEMIOLOGIE DANS LE
PAYS**
- 37 *GARANTIR LA VALIDITÉ DES DÉCISIONS PAR UNE GESTION EFFICACE DES CONFLITS D'INTÉRÊTS*
- 37 *FORMER LES PROFESSIONNELS, LES POLITIQUES, LES JOURNALISTES, LE PUBLIC AUX RAISONNEMENTS
PROBABILISTES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES*
- 37 *FACILITER LE RECRUTEMENT D'UNIVERSITAIRES ÉPIDÉMIOLOGISTES NON MÉDECINS*
- 38 **RECOMMANDATION 3 – RENFORCER LA PRESENCE ET LA VISIBILITE DE
L'EPIDEMIOLOGIE FRANCAISE EN EUROPE ET A L'INTERNATIONAL**
- 39 **RECOMMANDATION 4 – FACILITER LES INTERFACES ENTRE L'EPIDEMIOLOGIE
HUMAINE ET ANIMALE**
- 40 **ANNEXE : COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL**

RESUME EXECUTIF

A la suite de la saisine de l'Académie Nationale de Médecine par l'OPECST en 2010, un groupe de travail a été créé à l'automne 2010 (voir composition en annexe de cette note) afin d'analyser la situation de l'épidémiologie en France et de proposer des recommandations pour la faire évoluer. Ce groupe présente ici le rapport final présenté au Conseil d'administration et, après discussions et amendements au vote de l'Assemblée plénière de l'Académie.

Une politique de santé publique ne peut être efficace que si elle repose sur des données épidémiologiques de qualité. L'objectif de ce rapport est de faciliter le développement de cette discipline dans notre pays, de façon à conserver un rôle moteur au niveau international, il n'est pas de présenter un bilan de la situation épidémiologique en France¹.

Le rapport est constitué de quatre parties :

La première partie est **introductive**. Elle présente tout d'abord la situation de la discipline « épidémiologie » dans le pays, ses forces et ses faiblesses, la production scientifique qui lui est attribuée et sa comparaison dans le classement international. L'épidémiologie est une science basée sur la réalisation d'analyses comparatives de populations². L'introduction se poursuit avec une finalité pédagogique, en exposant la complexité des méthodes épidémiologiques, les critères de qualité qui les sous-tendent, et en proposant des clés de lecture aux autorités politiques et administratives pour mieux comprendre les résultats des recherches en épidémiologie. A l'aide de plusieurs exemples portant notamment sur des controverses et des crises sanitaires, le recours aux recherches épidémiologiques est présenté et analysé de façon didactique. L'importance de l'incertitude, élément indissociable de la démarche épidémiologique résultant de la variabilité du vivant, et qui justifie le recours au raisonnement probabiliste, est développée, ainsi que les différents biais qui peuvent rendre complexe l'interprétation des résultats des recherches épidémiologiques. Les limites de leur utilisation dans le processus de décision sont présentées. L'accent est mis dans le rapport sur l'épidémiologie humaine. L'épidémiologie animale est évoquée, en raison notamment de l'importance de l'interface avec l'épidémiologie humaine pour le domaine des zoonoses (maladies des animaux transmises à l'homme), domaine au sein duquel figurent une bonne partie des maladies humaines émergentes des dernières décennies, sans aborder l'ensemble des maladies spécifiques des animaux qui constituent l'autre secteur d'études en épidémiologie animale.

La deuxième partie traite des **difficultés et obstacles inhérents aux méthodes épidémiologiques**, notamment pour aborder les questions de causalité, mais aussi pour y répondre, dans les limites de temps exigées par la nécessité de décider et acceptables par l'opinion publique en cas de crise sanitaire. L'épidémiologie ne prend tout son sens que de façon complémentaire aux autres méthodes d'analyse et de compréhension du vivant. Les limites relatives à l'expertise en épidémiologie, ainsi que les conflits d'intérêts y sont également abordés. La question de l'accès et de l'utilisation optimale

¹ Les questions relevant de l'épidémiologie végétale ne sont pas traitées dans ce rapport. Elles sortent du cadre de compétence de l'Académie Nationale de Médecine.

² L'épidémiologie théorique repose sur la modélisation des événements de santé dans les populations. Elle est abordée dans ce rapport à travers l'exemple de l'observation et la modélisation des épidémies de grippe.

des sources de données personnelles soulève le difficile problème du respect de la confidentialité que l'on doit concilier avec la nécessité de recourir à ces sources afin de répondre aux besoins de la société, dans le cadre réglementaire et législatif très contraint de notre pays. Le paradoxe apparent d'un potentiel conflit entre bénéfice personnel et bénéfice collectif et ses aspects éthiques sont abordés.

La troisième partie porte sur **l'apport des méthodes épidémiologiques d'interventions expérimentales et quasi-expérimentales** dans la prise de décision en santé publique. Des méthodes sont disponibles pour aider ou pour rationaliser la décision publique de financer par des ressources collectives des biens et des services de santé. La recherche d'un nécessaire équilibre entre le respect des libertés individuelles et la notion de bien commun est développée.

Dans la quatrième et dernière partie, quatre recommandations sont proposées par le groupe de travail. Ces recommandations sont résumées ci-dessous.

1. Faciliter la production et l'utilisation de données épidémiologiques.

- a. **Permettre un plus large accès aux bases de données existantes** relatives aux données démographiques, socio-économiques et de santé (les données de la statistique publique, prise au sens large incluant les données produites par le système de protection médico-sociale), dans le respect de la loi « Informatique et Libertés » et de l'ensemble du dispositif réglementaire et législatif existant dans notre pays est une priorité.
- b. **Faciliter l'utilisation du Numéro d'Identification au Répertoire (NIR) dans le but de surveillance et de recherches en santé publique.**
- c. **Séparer l'évaluation et la gestion des risques, en garantir l'indépendance.**

2. Renforcer les capacités en épidémiologie dans le pays.

- a. **Garantir la validité des décisions par une gestion efficace des conflits d'intérêts.** L'Académie de médecine souhaite que des dispositifs adéquats de publicité et de transparence permettent de prévenir et de rendre publics ces éventuels conflits d'intérêts.
- b. **Former les professionnels, les politiques, les journalistes, le public aux raisonnements probabilistes et épidémiologiques.**
- c. **Faciliter le recrutement d'universitaires épidémiologistes non médecins.** Les écoles doctorales forment aujourd'hui de futurs enseignants-chercheurs en épidémiologie non médecins et non pharmaciens qu'il faudrait pouvoir recruter dans les universités qui créeraient des postes en épidémiologie, à l'Ecole des hautes études en santé publique ou à l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (UFR non médicale de l'Université Bordeaux II) qui ne peuvent pas recruter d'hospitalo-universitaires, et donc de professeurs titulaires en épidémiologie. **Une priorité est la création d'une nouvelle section du CNU en épidémiologie dans les disciplines non médicales.**

3. Renforcer la présence et la visibilité de l'épidémiologie française aux niveaux européen et international.

L'Académie de médecine appelle les autorités sanitaires (Ministère de la santé, Ministère des Affaires Etrangères et européennes) à se doter d'un bureau dédié au développement de la présence d'experts épidémiologistes français et en santé publique dans les instances européennes et internationales et à encourager la présence et l'activité de ces experts. La prise en compte effective de ce type d'activité dans l'évaluation des chercheurs et enseignants chercheurs doit devenir une réalité.

4. Faciliter les interfaces entre l'épidémiologie humaine et l'épidémiologie animale

L'Académie de médecine recommande un effort particulier visant à décroiser les disciplines traitant des secteurs humains et animaux de l'épidémiologie. D'une part, les méthodes sont similaires, mais surtout les enjeux de santé publique nécessitent souvent une collaboration étroite entre ces domaines : les émergences d'épidémies de maladies infectieuses chez l'homme sont très fréquemment d'origine animale, les toxi-infections alimentaires sont souvent identifiées en amont, en médecine vétérinaire, et de nombreux autres risques sanitaires bénéficieraient d'un tel décroisement des disciplines.

INTRODUCTION

La discipline « épidémiologie » est une branche de la santé publique. Que sont ses forces et ses faiblesses en France ? Quelle est sa productivité en matière scientifique sur la scène internationale ? Quelle part de la recherche en santé recouvre-t-elle ? Nous aborderons ces questions dans une première section de cette partie introductive.

Chaque jour ou presque, des résultats de recherches épidémiologiques sont portés à la connaissance du public, commentés dans les médias, sur la blogosphère, ou fondent des décisions politiques. Certains travaux révèlent des risques augmentés de survenue de maladie sous l'influence de facteurs de l'environnement. Des débats naissent au sujet du rôle possible, supposé ou avéré de l'alimentation, des pesticides, de la pollution atmosphérique, ou des ondes électromagnétiques sur la santé. Un débat intense est nourri par diverses prises de position, plus ou moins légitimes en ce qui concerne leur expertise et souvent porteuses d'intérêts divers.

Face à cette profusion d'information sur les facteurs et déterminants de la santé, en particulier (mais pas seulement) en ce qui concerne l'environnement, comprendre la portée exacte de l'information délivrée devient essentiel. La deuxième section de cette partie introductive vise à apporter les quelques éléments-clés qui permettront de mieux apprécier les résultats d'une recherche épidémiologique et à évaluer leur impact potentiel.

RAPIDE ETAT DES LIEUX DE LA DISCIPLINE « EPIDÉMIOLOGIE » EN FRANCE

Nous reportons le lecteur pour plus de détails au chapitre 2 (pages 37-78) du Rapport sur la Science et la Technologie (RST) n°23 publié en 2006 par l'Académie des Sciences sous la direction d'Alain-Jacques Valleron, membre de notre groupe de travail. Nous en présentons ici un bref résumé (en laissant entre guillemets et en italiques les citations du RST, et lorsque cela a été nécessaire nous avons procédé à une mise à jour sur l'état des forces épidémiologiques dans le domaine de l'épidémiologie humaine et de l'interface épidémiologie animale-épidémiologie humaine selon le plan du rapport précité. L'épidémiologie « *apparaît clairement comme une discipline solidement implantée à l'Inserm, [...] elle est très peu présente dans les autres organismes, qu'il s'agisse d'EPST ou d'universités (malgré l'effort d'un petit nombre d'entre-elles dans le cadre d'unités mixtes avec l'Inserm* ». Sur le plan quantitatif, « *il faut noter la grande stabilité du nombre des formations [de recherche] consacrées à l'épidémiologie, puisqu'en 2000, on comptait également 30 formations rattachées à la commission scientifique spécialisée concernée. [...] Rapporté à l'ensemble de l'Inserm, le domaine très vaste et transversal de la recherche en épidémiologie, ne représente que 8% de l'ensemble des chercheurs [soit 115 chercheurs épidémiologistes à l'Inserm en 2004 dont 36% de médecins]* », auxquels il convient d'ajouter environ 80 hospitalo-universitaires équivalents temps plein (sur les 156 postes de titulaires PU-PH et MCU-PH dans les sections du CNU concernées), un peu plus de 20 postes d'enseignants-chercheurs (principalement contractuels faute d'une section de CNU non médicale) dans les domaines de l'épidémiologie et de la biostatistique dans la nouvelle Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP), 19 épidémiologistes militaires, 26 épidémiologistes à l'IRD et quelques épidémiologistes à l'Institut Pasteur de Paris.

« *L'ensemble des écoles doctorales qui préparent à un doctorat d'épidémiologie n'a délivré au total que 35 thèses en 2003* ». Ce nombre était d'environ 50 en 2010. La situation semble s'améliorer (lentement) avec la création du réseau doctoral animé par l'EHESP qui regroupe dix écoles doctorales de neuf établissements (Rennes 1, Marseille, Bordeaux II, Nancy I, Paris Sud, Paris Descartes,

Université Pierre et Marie Curie, HEC, EHES) ayant inscrit en 2011 60 doctorants supplémentaires. « Dans un domaine qui ne relève pas de l'enseignement et de la recherche, mais de la surveillance épidémiologique, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) employait au total sur ses différents sites 251 personnes en juillet 2004 ».

En termes de production scientifique épidémiologique, outre les données fournies par le RST auxquelles nous rapportons le lecteur, nous avons actualisé l'analyse que nous présentons ici (source : *WebofScience*, octobre 2011). Ainsi, entre 2000 et 2011, en termes de production scientifique internationale indexée, répondant aux termes « *epidemiology* » ou « *biostatistics* », la France (6,7%) se situe au troisième rang en nombre absolu, après les Etats-Unis (36%) et le Royaume-Uni (9,7%), et devant l'Allemagne (6,1%), le Canada (5,2%), et l'Italie (5,1%). Notons que ce classement (5 premiers) reste inchangé entre les périodes 2000-2005 et 2006-2011. En termes « d'excellence » de la production, le facteur h de la production française sur la période 2000-2011 est de 117, comme celui de l'Allemagne (117), l'Italie (101). Pour les deux premiers du classements (Etats-Unis et Royaume-Uni), en raison des volumes trop importants de publications, il n'a pas été possible de calculer le facteur h sur l'ensemble de la période couverte, mais pour des volumes équivalents de production sur la période 2006-2011, le facteur h est de 95 au Royaume-Uni et 140 pour la période 2000-2005 (il faut rappeler que le facteur h, indicateur de citations d'un article, augmente « mécaniquement » avec le temps). Pour les Etats-Unis, il est de 176 pour la période 2003-2005 (volume de production voisin en trois ans de celui de la France sur la décennie), il est de 30 pour 2010-2011. Cette analyse rapide permet de situer la place de la France à un rang honorable en termes de productivité scientifique, et d'excellence scientifique de sa production, et en tout cas parmi les cinq plus grandes nations mondiales dans le domaine. Des analyses plus fines, notamment de publications rapportées aux tailles de population des Etats sont produites dans le RST et permettent de pondérer certaines de ces conclusions basées sur des chiffres absolus.

Pour l'épidémiologie des maladies animales, les effectifs de scientifiques se partagent entre les zoonoses et les maladies n'atteignant que les animaux, domestiques et/ou sauvages, pouvant entraîner parfois des pertes considérables (exemple, la fièvre aphteuse au Royaume-Uni en 2001). Les activités, dans l'une et l'autre catégories, sont consacrées d'une part à l'épidémiosurveillance, d'autre part, à de la recherche.

* Pour l'épidémiosurveillance, une vingtaine de réseaux formalisés et une quarantaine de systèmes moins bien formalisés permettent de suivre la situation de nombreuses maladies de la plupart des espèces animales de rente et de la faune sauvage. Beaucoup d'entre eux sont pilotés par l'Anses et sont l'occasion de collaborations avec divers organismes impliqués en pathologie humaine (InVS, Institut Pasteur de Paris, ...)et/ou en pathologie animale (Direction générale de l'alimentation, Office national de la chasse et de la faune sauvage, Ecoles nationales vétérinaires, CIRAD, Institut de l'élevage, Groupements de défense sanitaire, Groupements techniques vétérinaires, etc.). Dans ce domaine, à la suite des Etats généraux du sanitaire (2010), la création récente d'une plateforme d'épidémiosurveillance chargée de coordonner et de centraliser les activités d'épidémiosurveillance des maladies animales en France permet d'espérer une amélioration de l'analyse des données, du délai d'obtention des informations et de leur accessibilité si les moyens qui lui seront attribués sont bien adaptés à ces objectifs.

* Dans le domaine de la recherche en épidémiologie des maladies animales, un petit nombre d'équipes, de taille souvent réduite, existent notamment à l'Anses, dans les Ecoles nationales vétérinaires, au CIRAD, à l'INRA... Ces équipes travaillent dans le domaine de l'épidémiologie descriptive, de l'épidémiologie analytique ainsi que dans la modélisation de maladies infectieuses majeures (fièvre aphteuse, tuberculose bovine...) ou sur des maladies d'élevage importantes (mammmites par exemple). Les zoonoses sont également souvent l'objet d'études épidémiologiques pour le volet animal (West-Nile, fièvre Q...). Un petit nombre de vétérinaires épidémiologistes appartient à des équipes de recherche de structures consacrées à la santé humaine comme l'InVS ou l'Institut Pasteur. L'AEEMA (Association pour l'étude des maladies animales), créée en 1982, est un lieu de rencontres régulières et d'échange des résultats des travaux en épidémiologie animale au cours de Journées scientifiques annuelles (deux jours et demi) entre des personnes intéressées par l'épidémiologie des zoonoses et des maladies animales ; elle assure par ailleurs la diffusion d'articles dans sa revue : *Epidémiologie et santé animale*, accessible sous forme papier ou informatique aux 250 membres français et aux 150 membres des 10 sections étrangères.

Depuis la publication du RST citons l'ouverture de plusieurs formations de master dans les universités françaises :

Le master international de santé publique de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (*Master of Public Health*), premier et seul master en France où l'enseignement est entièrement dispensé en langue anglaise, ouvert en 2008, avec 67 inscrits en 2011.

Le mastère spécialisé de santé publique CNAM-Pasteur-EHESP, ouvert en 2008, en langue française.

Le master de surveillance épidémiologique des maladies infectieuses humaines et animales organisé par l'Ecole vétérinaire d'Alfort, les Universités Paris sud et l'UPEC ainsi que le CIRAD, depuis 2006, avec une quinzaine d'inscrits chaque année ;

Le master de santé animale et épidémiologie des pays du sud, de l'Université de Montpellier 2, depuis 2008, avec également une quinzaine d'inscrits chaque année.

L'ÉPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie regroupe l'ensemble des méthodes de mesure de la fréquence des événements de santé et des situations d'intérêt sanitaire, les associations entre ces événements ou ces situations, et l'impact populationnel des expositions aux facteurs de protection ou de risque. Elle cherche à la fois à quantifier la fréquence d'un événement de santé (maladie ou dysfonctionnement de l'organisme) dans une population, et à déterminer ses causes biologiques et médicales, environnementales, socio-économiques, comportementales, etc.

L'épidémiologie est la science de l'analyse de la santé au niveau des populations. Elle est basée sur une approche comparative et repose sur l'utilisation de statistiques, donc sur le recours au calcul des probabilités et au concept de risque (probabilité de survenue d'un événement).

Par l'observation et l'expérimentation dans la population, l'épidémiologie poursuit des buts différents, mais complémentaires :

- décrire l'état de santé des populations humaines en termes de prévalence ou d'incidence des événements de santé, leur distribution dans l'espace et selon les sous-groupes de la population, leur évolution dans le temps ;
- élucider l'histoire naturelle des maladies et, de façon plus générale, des conditions et événements de santé, depuis leurs causes jusqu'à leurs conséquences ;
- évaluer les interventions visant à changer l'histoire naturelle des maladies par l'amélioration de leur prévention pour diminuer leur incidence et/ou l'amélioration de leur prise en charge, pour améliorer leur pronostic.

L'identification des facteurs qui causent des maladies est au cœur de la recherche épidémiologique. À cette fin, à partir de connaissances fondamentales du domaine de la biologie et d'observations cliniques, l'épidémiologiste formule des hypothèses sur les causes possibles de la maladie (« Le facteur X modifie le risque de survenue de l'événement de santé Y») qu'il va tenter de vérifier.

La formulation d'une hypothèse, qui s'inspire le plus souvent d'une observation soigneuse et de l'utilisation de l'ensemble des connaissances disponibles sur le sujet, est l'élément essentiel à la démarche scientifique pour produire des connaissances nouvelles. L'analyse épidémiologique se fonde sur des données déjà acquises, de nature très variable : augmentation de l'incidence d'une maladie, toxicologie humaine ou animale, expérimentation chez l'animal, biologie fondamentale, physiopathologie, mécanistique, etc. Cependant, c'est parfois sans hypothèse préalable qu'une observation systématique fait apparaître des associations entre des facteurs environnementaux et des problèmes de santé, qu'il faut alors confirmer par des méthodes épidémiologiques rigoureuses.

ENCADRÉ 1 : MESURES DE FRÉQUENCE DES ÉVÉNEMENTS DE SANTÉ, NOTION DE RISQUE ET DE FACTEURS DE RISQUE

La fréquence d'un événement de santé est caractérisée de deux manières :

- **La prévalence** : proportion de personnes concernées par l'événement de santé dans une population donnée à un moment donné. Elle s'exprime en nombre de cas rapporté à une population. Au sens démographique, c'est une statistique qui mesure l'état d'une population à un moment donné.

- **L'incidence** : proportion de nouveaux cas présentant l'événement de santé étudié au cours d'une période donnée dans une population donnée. L'incidence est exprimée en nombre de cas, ou par un rapport, ou un pourcentage de la population générale, par unité de temps. Au sens démographique, c'est une statistique qui mesure l'évolution d'une population dans un intervalle de temps.

Risque : probabilité de survenue d'un événement de santé durant une période donnée. Il est généralement mesuré par l'incidence.

Facteur de risque : caractéristiques d'un individu (âge, sexe, maladies déjà existantes, caractéristiques génétiques, exposition à un agent environnemental, ou comportements alimentaires par exemple) qui peuvent être associés à la survenue d'une maladie de façon plus (ou moins) fréquente chez les personnes qui possèdent cette caractéristique par rapport aux autres. Ainsi le tabac est un facteur de risque de survenue de nombreuses maladies, par exemple le cancer du poumon.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE RECHERCHES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Pour étudier les causes des événements et des situations de santé, les épidémiologistes recueillent des données, fondées sur l'observation de populations d'individus, sains ou malades, qui permettent d'estimer les différents niveaux d'exposition aux facteurs suspectés, d'estimer la fréquence des états et des événements de santé, et d'étudier les variations des relations exposition - santé en comparant ces populations dans le temps et l'espace.

Différents types de protocoles de recherche épidémiologique permettent d'établir l'évolution de la fréquence d'un événement ou d'une situation de santé et d'identifier des facteurs, favorables ou défavorables, qui lui sont associés. Une distinction majeure doit être faite entre recherche de type expérimental et recherche de type observationnel.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Chaque fois que cela est possible, des recherches de type expérimental doivent être mises en œuvre pour juger de l'effet d'un facteur sur la santé. Lorsqu'il s'agit de recherches portant sur l'être humain, l'essai clinique randomisé est la méthode de référence. Son principe est simple. Il s'agit d'un essai « contrôlé », l'expérimentateur contrôlant tous les aspects de l'essai : choix des sujets entrant dans l'essai, choix de l'intervention, choix des conditions de son administration, contrôle de la réalisation de l'essai. Le but est d'obtenir des groupes strictement similaires au début de l'expérience et qui seront maintenus comparables tout au long de celle-ci, certains étant exposés au facteur dont le rôle est étudié, les autres ne l'étant pas, toutes choses étant maintenues égales par ailleurs. Ceci est obtenu par la « randomisation », c'est-à-dire par le tirage au sort des sujets qui seront inclus dans chaque groupe ; le tirage au sort assure que les groupes sont comparables en probabilité pour tous les facteurs pouvant influencer les résultats (âge, état de santé, caractéristiques personnelles...). Les sujets doivent rester comparables au cours de l'essai et le jugement des effets doit être objectif : pour cela le facteur dont on veut juger l'effet doit être administré (autant que faire se peut) en « double aveugle » : le patient ignore s'il fait partie d'un groupe « exposé » de même que l'expérimentateur, afin de ne pas les influencer (biais « de mesure » ou « d'information »). L'analyse statistique destinée à tester si une éventuelle différence observée entre les groupes exposés et non exposés au facteur est due ou non au hasard (fluctuations d'échantillonnage) doit également être réalisée à l'aveugle (le recueil des critères de jugement est alors effectué à l'aveugle).

Les recherches de type expérimental constituent la meilleure façon d'évaluer l'effet d'un facteur sur la santé humaine, malgré certaines limites (notamment concernant le caractère généralisable des résultats dans une population plus large que celle de l'expérimentation, lorsque l'exposition au facteur n'est plus contrôlée).

Encore faut-il qu'elles soient possibles, notamment sur le plan éthique. Il n'est en effet évidemment pas concevable d'exposer de façon délibérée et organisée des personnes à un facteur dont on soupçonne qu'il puisse être pathogène, ou au contraire de ne pas faire bénéficier certains sujets d'une intervention vraisemblablement bénéfique pour leur santé. C'est pourquoi les recherches expérimentales ne peuvent être mises en œuvre que dans les situations où l'hypothèse *a priori* est que l'intervention à évaluer n'aurait pas d'effet du tout (clause d'ambivalence), comme c'est le cas par exemple pour un tout nouveau médicament évalué par rapport au médicament de référence («

essai thérapeutique de supériorité de phase III »), ou une nouvelle intervention de santé publique³, c'est-à-dire dans les situations où il existe une réelle incertitude sur le bénéfice de la nouvelle intervention à évaluer. Lorsque le recours à la méthode expérimentale est impossible, souvent pour des raisons d'éthique, le recours à des méthodes d'analyse multifactorielles peuvent permettre de prendre en compte les différences entre les groupes comparés de façon statistique. Il ne s'agit cependant là que de méthodes de substitution, qui ne permettent pas de remplacer les bénéfices liés à la randomisation.

RECHERCHES OBSERVATIONNELLES

Il n'est évidemment pas éthique de tirer au sort des sujets et de choisir de les exposer à un facteur soupçonné d'être pathogène, en admettant même que cela soit possible en pratique : on ne va pas demander à des personnes de se mettre à fumer ou de s'alimenter de façon inadéquate !

On ne peut alors qu'observer ce qui se passe dans la population, où « spontanément » certaines personnes sont exposées au facteur qu'on cherche à étudier (soit volontairement lorsqu'il s'agit de certains comportements, soit de façon qui non choisie comme pour certaines conditions sociales, économiques, environnementale), et d'autres pas ou à des niveaux moindres.

A priori, les recherches observationnelles n'ont pas la même capacité de conviction que les recherches expérimentales concernant les effets de l'exposition à un facteur, car de nombreux autres facteurs que celui qui intéresse l'investigateur peuvent interférer, sans qu'il soit toujours possible de les contrôler complètement. On verra plus loin les conditions dans lesquelles il est néanmoins possible de porter un jugement suffisamment argumenté, malgré l'impossibilité théorique de faire la « preuve » du caractère causal d'un facteur de risque vis-à-vis d'une maladie.

Différents types de protocoles de recherche sont utilisés en épidémiologie : (i) le recueil des informations au niveau individuel ; (ii) le recueil des informations à l'échelle de sous-groupes de population, et (iii) les recherches synthétisant un ensemble de recherches déjà publiées (revue de la littérature, méta-analyse, rapport d'expertise).

Les recherches recueillant l'information auprès des individus

Les études transversales consistent à recueillir des observations instantanées. Elles permettent de décrire un état de santé à un moment donné. Elles sont parfois répétées dans le temps comme dans le cas de la surveillance des infections nosocomiales, où un jour donné, les cas d'infection survenus durant le séjour à l'hôpital sont enregistrés sur l'ensemble d'un établissement et comparés aux résultats des enquêtes similaires menées précédemment dans le même établissement, ou dans d'autres établissements. Elles servent le plus souvent à quantifier l'importance d'un problème de santé dans une population donnée

³ Ce qui est écrit dans ce paragraphe ne s'applique qu'aux essais cliniques dits « de supériorité », mais dans beaucoup de domaines thérapeutiques, de nombreux essais d'enregistrement sont des essais dits « de non infériorité » qui ne sont pas détaillés dans ce rapport.

Les cohortes consistent à suivre dans le temps un ensemble de personnes recrutées à un moment où elles étaient indemnes de la situation de santé d'intérêt. L'objectif est de mesurer la survenue d'événements de santé au sein de cet ensemble de personnes, tout en enregistrant l'exposition aux facteurs de risque, et de comparer l'évolution du nombre de nouveaux cas entre sujets exposés et non exposés. Le mode de recueil des événements est prospectif dans la grande majorité des situations.

L'étude cas-témoins consiste à recruter des cas, c'est-à-dire des personnes ayant présenté l'événement – ou présentant la situation - de santé d'intérêt, et de les comparer à des personnes ne présentant pas la situation ou l'événement de santé (ou témoins). On relève, par questionnaires ou mesures, dans ces deux groupes, le niveau de l'exposition à un ou plusieurs facteurs de risque. Dans ce type d'étude, par construction, le recueil de l'information sur les expositions et les facteurs de risque est rétrospectif⁴.

Les recherches recueillant l'information à l'échelle de sous-groupes de population

Les séries chronologiques consistent à suivre, en un même lieu (une ville par exemple), l'évolution du niveau d'exposition à un facteur (les polluants atmosphériques), et à la mettre en relation avec l'évolution du nombre de nouveaux cas d'un événement de santé. Elle ne permet de s'intéresser, en général, qu'aux effets à court terme de l'exposition (quelques jours ou semaines) et n'est utilisable que lorsqu'un enregistrement journalier des « cas » est disponible (admissions hospitalières par exemple).

L'étude écologique compare la fréquence de survenue de la maladie au même moment entre plusieurs populations qui diffèrent quant à leurs facteurs de risque.

Ces protocoles de recherche, qui ne reposent pas sur le recueil d'informations individuelles, connaissent par nature des limitations importantes. Notamment, il n'est pas possible de tenir compte efficacement de la distribution individuelle du facteur de risque, ni d'éventuels autres facteurs susceptibles d'interférer au niveau individuel. Par exemple, quand on étudie la variation conjointe dans les départements des volumes de ventes de tabac et des taux de mortalité par cancer du poumon, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions sur le rôle du tabac, car on n'a pas d'information qui permette de savoir si ceux qui sont atteints de cancer sont eux-mêmes des fumeurs ou pas. L'existence d'une corrélation statistique entre deux variables ne permet pas à elle seule de comprendre la nature des liens qui existent entre elles : en effet des associations statistiques peuvent être solides, mais sans véritable pertinence médicale ou scientifique. Ceci peut être illustré par l'exemple caricatural de l'existence d'une très forte corrélation entre l'évolution dans le temps du nombre de nids de cigognes et de naissances au Danemark !

⁴ Avec la généralisation des bases de données informatisées et des études de cohortes avec biothèque (banques de prélèvements), on conduit ce que l'on appelle des études cas-témoins et cas-cohortes emboîtées (ou nichées) dans les cohortes. Ce type de schéma d'étude permet de conserver tous les avantages des études de cohortes (collecte des facteurs de risque indépendamment des événements), tout en limitant le nombre de sujets à analyser, donc les coûts.

LE JUGEMENT DE CAUSALITÉ

LES ÉTAPES DU JUGEMENT DE CAUSALITÉ

La notion de **causalité est, en épidémiologie, de nature probabiliste**. Du fait de la variabilité interindividuelle (chaque être vivant est unique, et réagit différemment dans la même situation), une cause de maladie n'est ni nécessairement présente, ni nécessairement suffisante pour être avérée : tous les malades de cancer du poumon ne sont pas fumeurs, et tous les fumeurs n'auront pas un cancer du poumon ; par contre, **en moyenne**, un fumeur a plus de risque d'avoir un cancer du poumon qu'un non fumeur. Mais, comme le soulignait déjà Claude Bernard, il n'existe pas d'individu moyen... Aucune recherche isolée n'est capable de démontrer, à elle seule, un lien de cause à effet entre un facteur de risque et la survenue de la maladie. Pour prouver qu'un facteur de risque est non seulement associé à la survenue de la maladie mais encore responsable de celle-ci, de nombreuses étapes sont nécessaires.

Une première étape est de montrer que le risque de maladie est plus élevé lorsqu'on est exposé au « facteur de risque » considéré. Les recherches épidémiologiques sont destinées à établir des associations entre des facteurs d'exposition et le risque de survenue d'une maladie. La force de ces associations est quantifiée grâce à différentes mesures statistiques, dont le « risque relatif ». Celui-ci est le rapport du risque observé chez les sujets exposés au risque observé chez les non-exposés. Lorsque le risque est plus élevé chez les exposés, le risque relatif est alors supérieur à la valeur 1.

ENCADRÉ 2 : NOTION D'EXPOSITION ET DE DOSE EN EPIDEMIOLOGIE ENVIRONNEMENTALE

Exposition : désigne le contact d'un individu avec un polluant présent dans l'environnement.

D'une façon générale, cette exposition dépend du niveau du polluant dans chaque microenvironnement (ou compartiment de l'environnement : air intérieur, extérieur, alimentation, eau de boisson), des lieux de vie et du comportement du sujet (régime alimentaire par exemple).

Dose : quantité du polluant absorbée par l'organisme (exprimée par exemple en g ou mg par unité de poids du sujet, ou encore, dans le cas de rayonnements, par joule par Kg de tissu, ou gray). Elle dépend de l'exposition et de certaines caractéristiques physiologiques (débit respiratoire par exemple) ou comportementale du sujet.

Pour autant, la preuve de la nature causale de la relation entre facteur de risque et survenue de la maladie n'est pas démontrée. Différents arguments sont pris en compte, faisant intervenir diverses disciplines. Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ), agence de l'OMS chargée notamment de dresser la liste des agents considérés comme cancérigènes pour l'être humain, a formalisé le processus de jugement de causalité.

Le Circ classe les agents étudiés en trois groupes principaux : Groupe 1 (cancérigène avéré), Groupe 2A (cancérigène probable) et Groupe 2B (cancérigène possible). Pour figurer au Groupe 1 des cancérigènes avérés, le Circ considère qu'une « évidence épidémiologique suffisante » est la seule condition indispensable. Le Groupe 2A est défini par une « évidence épidémiologique limitée et une évidence expérimentale (expérimentation animale) suffisante », et le Groupe 2 B par une « évidence épidémiologique limitée et évidence expérimentale non suffisante »

On considère donc que les données épidémiologiques (presque toujours de nature observationnelle) sont prépondérantes dans le jugement de causalité. Une « évidence épidémiologique suffisante » requiert de réunir des arguments qui ont été formalisés en 1965 par l'épidémiologiste anglais Sir Bradford Hill. Il s'agit essentiellement (il y en a 9 au total) de la force de l'association entre

l'exposition et le risque de maladie (évalué par le risque relatif), de la stabilité de l'association qui doit être retrouvée dans des résultats de recherches différentes, selon des méthodes différentes et dans des populations différentes, de l'existence d'une relation dose réponse (plus la dose est élevée, plus le risque augmente), de la temporalité de la liaison (l'exposition doit précéder la maladie). S'ajoutent à ces éléments de nature épidémiologique, la plausibilité biologique concernant des mécanismes d'action aux niveaux biologique et physiopathologique, et des arguments expérimentaux observés chez l'animal. Comme l'indiquait Bradford Hill lui-même « *Aucun de ces arguments ne peut apporter une preuve indiscutable de la causalité et aucun ne doit être considéré comme un critère indispensable pour affirmer la causalité (sauf celui de la temporalité)* ». Ainsi, la preuve formelle de la causalité est souvent, en épidémiologie, un écueil infranchissable, alors qu'il faut bien agir et prendre des décisions de santé publique.

En pratique, le cheminement est long pour accumuler les observations nécessaires à l'analyse : il peut s'écouler de 5 à 10 ans, voire plus, entre la formulation d'une hypothèse de recherche appuyée sur de premières observations et l'établissement d'un lien causal entre un facteur de risque et la survenue d'une maladie.

CAUSALITÉ, IMPUTABILITÉ INDIVIDUELLE ET CONSÉQUENCES SOCIALES

L'établissement d'une relation de nature causale entre un facteur de risque et une maladie ne permet pas d'attribuer à ce facteur la responsabilité de la survenue d'un cas de maladie chez une personne. En effet, comme on l'a souligné, la plupart des maladies sont d'origine multifactorielle et devant un cas particulier le médecin ne dispose habituellement pas d'éléments lui permettant de décider lequel des facteurs susceptibles d'avoir induit la maladie est en cause (sans compter les facteurs non encore identifiés ... il en existera toujours !). L'existence d'une relation de causalité avérée permet simplement d'affirmer que la probabilité de développer la maladie est plus élevée chez les personnes exposées au facteur de risque, parfois de façon très importante (un gros fumeur a 15 à 20 fois plus de chance d'avoir un cancer du poumon qu'un non-fumeur), souvent de façon modeste (risque augmenté de quelques pourcents). Mais, du fait de la variabilité qui caractérise le vivant, il existe et il existera toujours une part d'inexpliqué dans la survenue de la maladie. Les individus sont des êtres uniques dont la susceptibilité à la maladie et la réponse au traitement ne peuvent être complètement prédites exactement. Le hasard est l'indépassable horizon de la santé. Seule l'approche populationnelle de l'épidémiologie permet de le réduire, mais pas de le supprimer.

ENCADRÉ 3 : RISQUE RELATIF ET FRACTION DU RISQUE ATTRIBUABLE

Lorsqu'un facteur de risque a un effet sur une maladie dont la nature causale est établie, le risque relatif permet de quantifier le pouvoir intrinsèque du facteur à induire la maladie. La plupart des maladies étant d'origine multifactorielle, il est important, en termes de santé publique, de connaître l'impact du facteur **à l'échelle de la population**, par exemple sous la forme de la proportion ou du nombre de cas attribuables à ce facteur en France. La « fraction du risque attribuable » est une fonction à la fois du risque relatif et de la proportion de sujets exposés au facteur dans la population : un facteur de risque peut présenter vis-à-vis d'une maladie un risque relatif très élevé en cas de fortes expositions et n'être responsable que d'un très petit nombre de cas, si peu de personnes y sont exposées (ou seulement à un niveau faible), et/ou si la maladie est rare. Inversement, un facteur n'ayant qu'un pouvoir pathogène faible (faible risque relatif) peut générer un grand nombre de cas dans une population si l'exposition et la maladie sont fréquentes.

L'exemple du formaldéhyde est particulièrement démonstratif de la différence qui existe entre le jugement de causalité, qui concerne la capacité intrinsèque d'un facteur à causer une maladie, et ses

conséquences en termes santé publique. Cet agent chimique a fait l'objet en 2005 d'un classement par le Circ dans le Groupe 1 des cancérogènes avérés pour l'être humain. Ce classement repose sur l'évaluation par les experts réunis par le Circ d'une *"Sufficient epidemiological evidence that formaldehyde causes nasopharyngeal cancer in humans."* La plupart des recherches épidémiologiques sur lesquelles ce jugement repose n'ont observé qu'un nombre très faible de cas d'un cancer très rare dans les pays industriels, essentiellement parmi des professions où les niveaux d'exposition étaient très élevés ; les risques relatifs n'étaient pas très élevés (entre 1,5 et 2 le plus souvent). Sur la base de ces données, le Circ a finalement considéré que l'ensemble des résultats épidémiologiques permettait de conclure à l'existence d'une association causale entre exposition au formaldéhyde et cancer du nasopharynx.

Les sources d'exposition sont nombreuses, car ce produit a de nombreux usages et est utilisé dans la fabrication d'objets courants, mais les niveaux d'exposition importante se rencontrent en milieu professionnel, chez les travailleurs de divers secteurs.

Lorsqu'on examine la situation française, on observe d'une part que le nombre de personnes exposées dans certaines professions à des niveaux comparables à ceux qui ont permis d'établir une relation causale est certainement faible (bien qu'on ne dispose pas de données précises), et que les cancers du nasopharynx sont rares (entre 2 et 5 cas/million d'habitants/an). Il est donc clair que l'impact des expositions au formaldéhyde en termes de cancer à l'échelle populationnelle est faible, et qu'il ne justifie pas de mesures de santé publique majeures dans la population générale. Par contre, il est important de surveiller les travailleurs exposés à des niveaux élevés, et aussi de réduire leurs niveaux d'exposition et d'indemniser au titre des maladies professionnelles les cas qui peuvent se produire.

Imputabilité et risque attribuable

L'imputabilité est utilisée en épidémiologie, et en particulier en pharmacoépidémiologie, lorsqu'on ne sait pas encore si une pathologie secondaire est directement attribuable à une exposition, ou en particulier à un médicament. A ce moment là il est utile de rechercher et d'analyser des cas individuels de maladie, et de tenter de comprendre le mécanisme par lequel un certain nombre de cas de cette maladie peuvent être « imputés » à l'exposition ou au médicament an cause. Mais lorsque le lien de causalité entre l'exposition et le risque de survenue de maladie est démontré par une ou plusieurs recherches réalisées sur différentes populations, on peut alors calculer de façon statistique le nombre de cas de maladie « attribuables » à l'exposition dans l'ensemble de la population.

Comment attribuer à un médicament un accident observé chez les malades en consommant ?

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées dont l'enquête cas-témoin, l'essai thérapeutique randomisé et le suivi de cohorte exposés/non exposés. L'enquête cas/ témoin consiste à comparer la fréquence de l'exposition chez des sujets malades après avoir exclu ceux chez lesquels existe une cause avérée du trouble constaté et chez des témoins non malades. Il convient d'apparier malades et témoins de façon à ce qu'idéalement, ils ne diffèrent que par l'exposition. L'essai thérapeutique randomisé consiste à traiter deux groupes de patients composés par tirage au sort, soit par le médicament à tester, soit par un médicament d'une famille différente utilisé pour les mêmes indications (ou par un placebo). La fréquence de l'accident est comparée dans les deux groupes. Une

autre possibilité est de croiser les données des fichiers de remboursement de l'assurance maladie et ceux du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Les premiers permettent, pour une maladie donnée, de connaître les patients traités avec les différents médicaments disponibles. Les seconds donnent les diagnostics d'hospitalisation. On compare chez les malades pris en charge pour l'accident étudié le nombre de ceux ayant pris le médicament et le nombre de ceux traités différemment. Enfin, il est possible de suivre sur une période souvent de plusieurs années les malades exposés (ou ayant pris le médicament incriminé) et de comptabiliser le nombre d'accidents survenus à comparer avec celui constaté chez des sujets non exposés. Si le nombre d'accidents diminue significativement lorsque les malades ne sont plus traités, on a là un argument de plus pour conclure à la causalité.

Comment estimer le nombre de cas et le nombre de décès attribuables ?

Le principe du calcul du nombre de décès attribuables est d'extrapoler à la population totale des malades exposés les données recueillies durant une période donnée chez ces patients (nombre de malades hospitalisés pour l'accident étudié et nombre de décès). Par exemple, si une exposition (un médicament) multiplie par trois le risque de décès, cela signifie que dans la population concernée, les trois quarts des décès sont attribuables à l'exposition (au médicament) et qu'un quart seraient survenus de toute façon, de façon indépendante de l'exposition.

L'impossibilité, en dehors du cas des maladies monofactorielles, d'attribuer avec certitude (ni même souvent avec une probabilité élevée) la maladie d'un patient donné à une cause spécifique pose des problèmes sociétaux importants, notamment en matière d'indemnisation de personnes atteintes d'une maladie susceptible d'être causée par un facteur (un médicament) pour lequel une relation de causalité a été établie. Divers éléments doivent alors être pris en compte, notamment les données d'exposition dans chaque cas particulier.

Un exemple complet de la différence entre imputabilité des cas et risque attribuable est fourni par la démarche suivie dans l'analyse des liens entre l'exposition à l'amiante et le risque de survenue de mésothéliome. L'analyse d'imputabilité est celle suivie dans la réparation en cas de survenue d'un mésothéliome à la suite d'une exposition professionnelle et/ou environnementale ; le calcul du risque attribuable permet d'estimer, pour l'ensemble de la population, le nombre de cas de mésothéliomes qui surviennent du fait de l'exposition à l'amiante. Le même type d'analyse a été effectué en ce qui concerne l'utilisation de dérivés sanguins chez des patients hémophiles et le risque de transmission du VIH.

L'incertitude, élément indissociable de la démarche épidémiologique

Comme on l'a déjà souligné, mises à part certaines situations particulières (virus fulgurants, exposition à des polluants à très forte dose), **la grande majorité des maladies ont des causes multiples** (pathologies multifactorielles). La « cause » d'un événement de santé peut être envisagée comme une constellation de composantes agissant de concert et/ou à la place les unes des autres. Un raisonnement du type « une cause-un effet » n'est donc pas valable. Les différentes causes possibles ne s'excluent pas mutuellement, mais participent à des niveaux explicatifs différents. La cause de la maladie peut donc être tout à la fois d'origine cellulaire, génétique, comportementale, environnementale et sociétale.

Il est **très difficile, voire impossible, de montrer qu'un facteur est absolument sans effet sur le risque de maladie**. Les résultats d'une recherche ne montrant pas d'augmentation significative du risque d'une maladie donnée chez les sujets exposés n'apportent pas la preuve de l'innocuité de ce facteur : « *l'absence de preuve de risque n'est pas la preuve de son absence* ». Cette difficulté est liée à la nature des outils statistiques et à la durée des observations. Lorsque le risque est faible, les résultats d'une recherche, même bien conçue et de taille importante, peuvent être dans l'impossibilité d'affirmer sa responsabilité. Tout au plus peut-elle conclure que, s'il existe, l'excès de risque associé à un facteur est inférieur à une certaine valeur. En somme, des résultats « négatifs » représentent une sorte de « non-lieu », qui n'exclut pas qu'un effet aurait été détecté si la durée d'observation avait été plus longue, ou si la puissance statistique avait été plus importante (un nombre plus important d'observations par exemple). Ceci est vrai autant pour l'épidémiologie observationnelle qu'expérimentale.

Les **possibilités d'erreurs sont inhérentes à toute recherche épidémiologique**, comme ceci est le cas pour l'ensemble de la démarche scientifique. L'essentiel est de les identifier et de les prendre en compte. Elles sont liées à la variabilité interindividuelle et aux erreurs systématiques (biais).

La variabilité : pour quantifier la fréquence d'une maladie dans une population, identifier tous les sujets malades est une solution rarement réalisable pour des raisons de logistique et de coût. La théorie statistique montre qu'on peut se contenter d'étudier la fréquence de cette maladie dans un sous-groupe de la population (échantillon), à condition qu'il soit représentatif et en pratique constitué par tirage au sort au sein de l'ensemble de la population (on parle de sondage aléatoire). Les résultats obtenus grâce à ce sondage aléatoire ne sont valables qu'en moyenne. En effet, pour mieux connaître la fréquence réelle de la maladie, il faudrait répéter l'opération, en moyennant les résultats des différents sondages. L'écart entre la valeur d'un sondage et la valeur « exacte », qu'on ne connaît qu'en étudiant l'ensemble de la population, résulte de fluctuations aléatoires. Ces fluctuations sont d'autant plus grandes que la taille du sous-groupe est faible et/ou que la maladie étudiée est rare. Compte tenu de la taille de l'échantillon, l'outil statistique permet de définir un « intervalle de confiance », qui établit une valeur minimale et une valeur maximale entre lesquelles se situe, pour un risque d'erreur donné (généralement 5%), la valeur exacte de l'ensemble de la population. Plus l'échantillon est grand, plus cet intervalle est réduit, et plus l'estimation est précise.

Les biais : en dehors des erreurs aléatoires dues aux fluctuations d'échantillonnage, l'autre grand groupe d'erreurs concerne les erreurs systématiques, ou biais. Il en existe trois types : les biais de sélection, les biais liés aux erreurs de mesure et les biais de confusion.

Biais de sélection : désignent un ensemble de situations dans lesquelles l'effet de l'exposition sur le risque de maladie est incorrectement estimé du fait d'une sélection inadéquate des populations comparées, qu'il s'agisse du recrutement des participants à la recherche ou du choix des données lors de l'analyse (par exemple, rejet des cas avec des données partiellement manquantes ou des perdus de vue pendant le suivi d'une cohorte).

Biais liés aux erreurs de mesure (ou biais d'information): ils surviennent dans l'acquisition (questionnaire, appareil de mesure plus ou moins précis, observateur, etc.), l'enregistrement ou la transmission des données sur la maladie, l'exposition ou toute autre caractéristique des sujets. Le fait qu'une exposition ou un paramètre biologique soit mesuré de façon imparfaite n'implique pas forcément que l'estimation de l'association entre ce facteur et l'événement de santé sera faussée.

Différentes approches permettent de quantifier l'impact de ces erreurs de mesure sur les résultats de la recherche, voire de les corriger.

Facteur de confusion : on parle de facteur de confusion lorsque, simultanément et de façon indépendante, l'exposition et l'événement de santé sont influencés par un facteur extérieur qui n'a pas été pris en compte. Un facteur de confusion conduit à une association qui est vraie mais non causale et n'induit donc pas d'erreur systématique, ce n'est donc pas stricto-sensu un *biais*.

La présence de biais ou de facteurs de confusion, avérée ou potentielle, n'invalide pas une recherche. En particulier, les facteurs de confusion peuvent généralement être corrigés par une approche statistique permettant de rendre « comparables » les sujets exposés et non exposés au facteur d'intérêt, à partir du moment où l'information sur ces facteurs de confusion a été recueillie (appariement, stratification, restriction, ajustement).

On l'a vu, l'incertitude est une notion centrale dans la pratique et la compréhension des travaux épidémiologiques. Techniquement, une part des incertitudes, celle qui est due aux fluctuations d'échantillonnage, est quantifiée par l'intervalle de confiance. D'autres sources d'incertitude sont liées aux biais ou aux facteurs de confusion dans la recherche conduite, parfois impossibles à quantifier ou à corriger ou même ignorés⁵. Plus généralement, il faut rappeler que l'incertitude n'est pas une caractéristique spécifique de l'épidémiologie : elle est inhérente à toute démarche scientifique, qui, pour progresser, doit être capable de remettre en cause ce qui était auparavant considéré comme une certitude.

⁵ Une véritable association statistique entre une exposition et un événement peut être expliquée par des *facteurs de confusion*, sans lien de causalité (par exemple l'association entre les doigts jaunes et le cancer du poumon n'est pas causale, c'est le tabac qui provoque les doigts jaunes, eux-mêmes marqueurs de l'exposition en cause dans le cancer du poumon). Des biais d'information ou de sélection, en revanche, peuvent masquer de vraies associations ou en faire apparaître des fausses également non causales (fausse dans le sens où elle ne serait pas retrouvée dans une autre étude dépourvue de ces biais).

ENCADRÉ 4 : EPIDÉMIOLOGIE ET INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ

L'épidémiologie sociale n'est pas une discipline séparée de l'épidémiologie, elle vise à étudier les déterminants sociaux de la santé en les considérant, sur le plan méthodologique, comme les autres déterminants de santé (par exemple, génétiques, biologiques, environnementaux, socio-psychologiques). On observe en effet un fort gradient social associé à l'état de santé. Par exemple, l'espérance de vie des ouvriers en France reste en moyenne inférieure de 7 ans à celle des cadres. On observe le même ordre d'inégalités au Royaume Uni (qui note 10 ans de différence d'espérance de vie entre les habitants des quartiers défavorisés de Londres et ceux des beaux quartiers) ou aux USA (4 ans de différence d'espérance de vie demeurent entre les noirs et les blancs). Le niveau d'éducation, le lieu d'habitation, et le niveau des revenus sont des déterminants puissants de la durée et de la qualité de vie de la population. Quatre comportements de santé (consommation de cigarettes, consommation d'alcool, régime alimentaire, exercice physique) sont reconnus comme les facteurs majeurs de survenue de maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques, cancer, diabète notamment : ils sont aussi fortement associés aussi aux catégories sociales. Des campagnes de santé publique ne prenant pas en compte le gradient social associé peuvent creuser les inégalités de santé. Ainsi, en France, les campagnes menées entre 1985 et 2003, visant à la diminution du tabagisme, ont été très efficaces auprès des cadres parmi lesquels la proportion de ceux consommant régulièrement des cigarettes a chuté de 45 à 24%, mais elle l'a été moins chez les ouvriers chez qui cette proportion n'a baissé que de 56 à 49% chez les hommes, tandis qu'elle a augmenté chez les femmes ouvrières (de 19 à 31%).

L'épidémiologie sociale ouvre donc deux axes d'intervention visant à l'amélioration de l'état de santé de la population. D'une part, en objectivant les disparités sociales et leur impact sur la santé elle permet de mobiliser l'action publique en faveur de la réduction de ces inégalités (en termes de revenus, d'environnement, d'habitat, d'éducation, d'aide à la petite enfance et la famille, d'emplois,...). D'autre part, elle permet de mieux cibler les priorités en matière d'accès à la prévention, à la promotion de la santé, et aux soins en identifiant les groupes les plus vulnérables et à haut risque de la population chez lesquels les interventions ciblées en matière de changement des comportements de santé par exemple, auront les plus grandes chances d'être efficaces et efficaces.

ENCADRÉ 5A : EPIDÉMIOLOGIE THÉORIQUE APPLIQUÉE AU CAS DE LA PANDÉMIE DE GRIPPE H1N1

L'épidémiologie théorique repose sur la **modélisation** des événements de santé dans les populations. Dans le cas de la récente pandémie de grippe, les premiers modèles publiés reposaient sur les observations des premiers cas survenus au Mexique en avril 2009 qui ont rapidement permis d'estimer le **taux de reproduction de base** (nombre de cas secondaire survenue à la suite d'un cas index).

La **théorie mathématique des épidémies** repose sur le paradigme de la contagion interhumaine (directe dans le cas de la grippe, ou par l'intermédiaire d'un moustique par exemple dans le cas de maladies vectorielles). Elle permet de reconstituer à l'aide d'équations mathématiques ou de simulations sur ordinateur des dynamiques de transmission d'agents microbiologiques. Elle fournit des trajectoires épidémiques dans le temps et dans l'espace. Elle contribue à une meilleure **compréhension** des mécanismes épidémiques, et lorsqu'elle se nourrit de données d'observation, autorise des **simulations de scénarios** qu'elle permet d'évaluer, voire propose des **prédictions** qu'il convient d'interpréter avec précaution et prudence. Véritable « planche à dessin » du décideur en santé publique, les résultats de la modélisation mathématique peuvent l'aider à guider ses choix de politique de santé : par exemple, couverture vaccinale minimale à atteindre pour obtenir un niveau de protection suffisant dans la population, âge optimal de la vaccination, impact de la fermeture des écoles, des lieux publics ou des aéroports, etc. Ainsi, ce sont les modèles mathématiques qui avaient clairement montré l'inutilité de la fermeture des transports aériens dans le cas de la grippe pandémique ; une telle action aurait eu de très lourdes conséquences économiques et sociales dans notre société très globalisée pour un gain très faible voire inexistant sur le plan de la santé des populations.

La prévision épidémiologique est un exercice délicat comme toute prévision d'événement hautement incertain. Ainsi les prévisions publiées par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en France en octobre 2009 fournissaient une fourchette qui semblait large et prudente (3000 à 90 000 décès attendus par grippe H1N1 selon les différents scénarios envisagés) alors que le décompte officiel de l'InVS allait être de 312 décès à la fin 2010. Pratiquement tous les autres organismes de veille sanitaire dans le monde développé ont fourni des prévisions erronées dans les mêmes proportions. Dans un autre domaine, l'une des meilleures équipes britanniques de modélisation (*Imperial College*, Londres) avaient également largement surestimé la taille à venir de l'épidémie de maladie de Creutzfeld Jacob (nouveau variant) au Royaume Uni. Les prévisions se sont affinées avec le temps et se sont rapprochées de la réalité.

La leçon à retenir est que pour l'estimation de la taille d'une épidémie, les prévisions précoces restent très incertaines et les fourchettes d'estimation, même très larges, sont encore très souvent sujettes à caution. En revanche, l'apport de la modélisation mathématique pour guider les politiques de contrôle et de prévention est souvent crucial, car le plus souvent on manque de données issues d'observations épidémiologiques évaluant sur le terrain les différentes mesures envisagées.

ENCADRÉ 5B : EPIDÉMOLOGIE DE L'INTERFACE HOMME-ANIMAL

Les changements globaux ont profondément modifié la vision territoriale que l'on avait des maladies, et contribué à augmenter le risque de « mondialisation » de nombreuses maladies infectieuses, à partir de réservoirs animaux constitués de plus en plus souvent par des espèces sauvages de pays en développement (Ebola, Marburg, Hendra, Nipah, H5N1, *etc.*) Ainsi, la fièvre de Malte a depuis longtemps quitté son île d'origine et on l'appelle aujourd'hui brucellose, le virus dit du « Nil Occidental » ou West Nile Virus est désormais installé durablement sur le continent nord-américain ; la grippe espagnole n'est probablement jamais partie d'Espagne, mais avait pour origine une recombinaison porcine et aviaire probable d'un virus Influenza. Les changements globaux incluent le réchauffement climatique, mais aussi les modifications profondes de notre éco-système en raison de l'accroissement majeur de la densité de population mondiale (passée de moins de 2 milliards d'habitants au début du XXème siècle à 7 milliards en 2011), avec la déforestation, l'urbanisation rapide, les mouvements de population, d'animaux et de marchandises. Ces changements rapides et majeurs ont pour conséquence notamment de rapprocher des espèces animales qui n'avaient aucun contact avec l'homme, ou de très occasionnels contacts avec des populations très isolées. Ainsi, on estime aujourd'hui qu'entre 60 et 70% des émergences épidémiques survenues au cours des dernières décennies sont d'origine animale (elles sont appelées maladies zoonotiques). Les exemples les plus récents sont l'émergence du VIH, du SRAS, de la maladie de Creutzfeldt-Jakob nouveau variant, des pandémies de grippe. Mais que ce soient les fièvres hémorragiques comme Ebola ou la fièvre de la vallée du Rift, ou des maladies bactériennes comme la brucellose, la leptospirose, le rôle de l'animal est primordial dans la transmission et l'émergence épidémique. Les maladies à transmission vectorielle (tiques, moustiques, mouches) représentent aujourd'hui un défi majeur qui traverse les frontières classiques des pays tropicaux. Ainsi, le Chikungunya après avoir émergé brutalement dans l'Océan Indien en 2005-2006 a fait son apparition sous la forme d'un foyer épidémique autochtone dans le nord de l'Italie (Ravenne, 2007), au retour d'un voyageur porteur du virus, et des cas sporadiques autochtones de dengue et de Chikungunya ont été observés dans le sud de la France. La compréhension des mécanismes qui sous-tendent ces épidémies nécessite une coopération toujours plus étroite entre les disciplines qui s'intéressent à ces sujets, l'épidémiologie, mais aussi notamment la microbiologie, l'immunologie, l'entomologie, les sciences vétérinaires, les sciences humaines et sociales.

Une coopération étroite entre les secteurs humains et animaux de ces disciplines fonctionne au quotidien dans les Agences des différents Etats (l'Anses en France), pour veiller à la sécurité alimentaire, et à celle de l'eau. Outre les contrôles bactériologiques de la filière animale, les qualités nutritionnelles de l'alimentation et leur impact sur les questions relatives à l'obésité et au diabète doivent être abordées de façon conjointe entre les professionnels (incluant les épidémiologistes) en charge des secteurs humains et animaux.

DIFFICULTES ET OBSTACLES INHERENTS AUX METHODES EPIDEMIOLOGIQUES

Diverses contraintes, scientifiques, réglementaires, financières, éthiques, etc. limitent les possibilités de la recherche épidémiologique. Il s'agit en particulier (entre autres) du recours au principe de précaution, des temporalités différentes pour la recherche et pour la décision, des conflits d'intérêt dans l'expertise, des limitations à l'utilisation des bases de données médico-administratives, des contraintes légales et réglementaires (Cnil et autres CPP, loi Jardet, etc.)

DES DEMARCHES SCIENTIFIQUES COMPLEMENTAIRES

La démarche scientifique est un continuum. Des observations empiriques, des déductions, des raisonnements par analogie ou une modélisation amènent à formuler une ou des hypothèses. De façon à infirmer ou valider ces hypothèses, les chercheurs disposent d'un ensemble de méthodologies. Dans les sciences du vivant et de la santé, on a généralement recours à trois grandes catégories d'approche :

La « mécanistique », qui consiste à comprendre les phénomènes biologiques du point de vue de leur agencement physiologique ou physiopathologique, au niveau cellulaire, moléculaire, génétique, etc. Ceci repose sur les méthodes de la biologie fondamentale, de la génétique, de la toxicologie, etc. en ayant recours à des techniques *in vitro* ou sur l'animal d'expérience ;

L'observation et la recherche clinique, qui se situent au niveau de l'individu, sain ou malade, de façon à comprendre les phénomènes observés sur des individus « entiers », vivant dans des conditions naturelles ou étant soumis à différents traitements qui peuvent être complètement contrôlés ;

L'analyse de groupes ou collections d'individus, ce qui permet de prendre en compte la variabilité et de raisonner de façon probabiliste comme ceci a été exposé ci-dessus.

Ces trois types d'approches sont complémentaires et s'appuient l'une sur l'autre. Le mode d'entrée dans une problématique de recherche peut se faire indifféremment à l'un ou l'autre niveau, à partir d'observations ou d'hypothèses. Mais les résultats de chaque approche s'appuient sur les autres. Ainsi, une observation épidémiologique isolée ne permet jamais de conclure à une relation de nature causale, en raison des multiples sources d'incertitude des données, qu'elles soient issues de l'observation ou de l'expérimentation. De plus, on l'a vu plus haut, bien que ceci ne soit pas toujours indispensable, il est important de conforter les observations épidémiologiques par d'autres approches permettant de valider et comprendre les hypothèses qui permettent d'expliquer les observations.

Néanmoins, même avant que la causalité ne puisse être fermement établie, des actions peuvent être rendues nécessaires par des observations épidémiologiques.

Ainsi par exemple, les effets de l'exposition *in vitro* ou chez l'animal à certain produits chimiques, tels que les Bisphénols A, ont conduit à l'interdiction de l'utilisation de ces composés dans les objets en contact avec les aliments, les biberons en particulier. Il s'agit là d'une mesure de « précaution », qui ne préjuge pas de la réalité éventuelle de l'existence d'un lien de causalité entre l'exposition à ces produits et le risque de survenue de maladies chez les enfants.

Dans un tout autre domaine, c'est sur le même type de raisonnement que sont basées les mesures qui visent à lutter contre les effets du réchauffement climatique, alors que si le consensus scientifique est relativement unanime quant à la réalité du phénomène, il persiste une polémique vis-à-vis de ses causes.

MAITRISE DES PARAMETRES ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Les contraintes scientifiques sont inhérentes au mode de pensée que nous utilisons, elles ne sont pas de même nature que les contraintes pratiques qui gouvernent le fonctionnement de nos sociétés. C'est du dialogue entre les chercheurs et le reste de la société que doivent découler les éléments qui fondent les décisions. Mais s'ils peuvent (et doivent) proposer des interventions et même évaluer la probabilité qu'elles aient des effets selon le contexte, ce n'est pas à eux de décider ni de gérer les risques. Leur rôle doit se limiter à apporter des faits et des preuves scientifiques, qui doivent être utilisés par la société (en particulier les législateurs) pour prendre des décisions.

Ceci soulève néanmoins la question de la qualité de ces preuves. Elle dépend d'une part de la qualité méthodologique de la démonstration, de la transparence de leur utilisation d'autre part. La question de la qualité méthodologique est à l'heure actuelle résolue par l'utilisation universelle de la « validation par les pairs ». Les faits scientifiques sont publiés dans des revues scientifiques qui obéissent toutes à la même règle : pour pouvoir être publiés, des faits scientifiques doivent avoir été validés par des pairs (en pratique des comités de lecture) qui fonctionnent selon des règles strictes, souvent l'anonymat des relecteurs vis-à-vis des auteurs (mais de plus en plus de revues scientifiques et médicales désormais affichent des politiques plus transparentes, sans anonymat des relecteurs) et la juxtaposition d'évaluations multiples indépendantes (chaque article est évalué par au moins deux lecteurs, le plus souvent trois ou quatre). Ce système n'est bien entendu pas parfait et il comporte de nombreux risques de dérive, mais c'est pour le moment le moins mauvais qui existe. Une fois validés par la communauté scientifique et publiés, les résultats scientifiques sont susceptibles d'être utilisés. Un article scientifique, même publié dans une grande revue, reste toujours ouvert aux critiques des lecteurs. Il est habituel de considérer que pour pouvoir être utilisés, des résultats scientifiques doivent avoir été rapportés par au moins deux équipes indépendantes l'une de l'autre. Ceci est malheureusement formellement impossible dans le domaine de l'épidémiologie. En effet, si la réplication d'expériences de laboratoire est possible, bien que difficile (on peut contrôler les conditions et le contexte), ceci est le plus souvent strictement impossible dans l'observation épidémiologique où le contexte n'est jamais reproductible à l'identique : les conditions de vie, d'environnement, les comportements, etc. changent en permanence et ces conditions peuvent fortement influencer les observations. L'absence d'une stricte reproductibilité est l'un des éléments qui limite fortement la portée des recherches épidémiologiques considérées isolément et qui invite à asseoir leurs conclusions sur d'autres approches de façon concomitante (mécanistique, clinique) ou d'autres études épidémiologiques conduites dans un contexte différent.

QUELLE INTERPRETATION POUR QUELLE DECISION ?

L'interprétation des résultats des recherches épidémiologiques repose sur un processus formel (la démarche de causalité), qui peut être entaché d'éléments subjectifs. En effet, selon la probabilité a priori que l'on accorde aux hypothèses qui sont testées, un poids plus ou moins important sera prêté à certaines observations. De multiples tentatives existent qui ont pour but de rendre ce processus le plus objectif possible.

Les éléments subjectifs évoqués ci-dessus qui concourent à l'interprétation des résultats des recherches épidémiologiques peuvent prendre d'autant plus de poids que les chercheurs et experts peuvent être porteurs d'intérêts. Ceux-ci peuvent être liés à leur intime conviction, à leurs engagements sociaux, à leurs croyances voire éventuellement à des intérêts financiers, comme c'est le cas pour l'ensemble des citoyens. Ceci n'a en soi rien de répréhensible si la déclaration en est claire et publique. Et ceci ne poserait pas d'autre problème si la publication de l'ensemble des résultats scientifiques disponibles était systématique. Malheureusement ceci n'est absolument pas le cas. D'une part, dans le domaine de l'épidémiologie de la même façon que dans l'ensemble des domaines scientifiques, les résultats 'négatifs' (c'est-à-dire ceux ne montrant pas l'existence d'un lien entre une exposition et un effet sur la santé) sont peu ou pas du tout valorisés, donc plus rarement publiés que les résultats 'positifs'. D'autre part, les revues scientifiques ne se situent pas en dehors des intérêts sociaux et économiques, et elles sont plus enclines à publier certains articles plutôt que d'autres. Le débat est donc double : scientifique d'une part, liés aux intérêts en jeu d'autre part.

Quel que soit le jugement que l'on porte sur cette situation, elle a une conséquence : le rôle des chercheurs est d'apporter des faits scientifiques, obtenus dans les conditions méthodologiques les plus rigoureuses possibles. Il ne leur appartient pas de prendre des décisions mais seulement de tenter de les éclairer. Les décisions doivent résulter d'un débat dans l'ensemble de la société et être prises par les personnes habilitées à le faire, en tenant compte de l'ensemble des arguments disponibles, dont les faits scientifiquement établis et vérifiés ne constituent qu'une partie, parfois minime.

A titre d'exemple, le vote par l'Assemblée nationale d'un retrait total de certains perturbateurs endocriniens (3 mai 2011) repose sur relativement peu d'arguments scientifiques, dont pratiquement aucun de nature épidémiologique. Cependant la représentation nationale est parfaitement légitime pour considérer que le principe de précaution impose de prendre une telle décision, même si elle reconnaît elle-même, lors des débats préparatoires, que cette décision sera en pratique impossible à appliquer. La seule chose que l'on puisse éventuellement regretter est que le fondement scientifique de l'argumentation n'ait pas toujours reposé sur des publications scientifiques obéissant aux règles rappelées ci-dessus et que la transparence n'ait pas été totale sur les intérêts dont étaient porteurs les experts qui sont intervenus dans le débat.

CONTRAINTES QUI PEUVENT LIMITER LA RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE

La recherche, épidémiologique en particulier, est un processus long, difficile, exigeant et coûteux. Les priorités de la recherche publique doivent faire l'objet de choix collectifs qui dépendent à la fois de l'importance des investissements que l'on souhaite y consacrer, de la valeur accordée au progrès et à son évolution, de la prévalence (ou de l'émergence) et de la place des différentes maladies, de l'évolution des différents risques pour la santé et de nos souhaits et attentes concernant les modalités de gestion et de prise en charge de la santé dans nos sociétés. Les associations/représentants de patients et de citoyens doivent être impliqués dans le processus de choix et de suivi des projets de recherche. Des contraintes scientifiques, réglementaires, financières et/ou éthiques peuvent interdire d'aborder certaines questions de recherche, ou amener à les abandonner. Ceci pose la difficile question du pilotage de la recherche. On ne peut pas tout entreprendre et, dans le même temps, on ne peut absolument pas savoir *a priori* quelles sont les

pistes de recherche qui sont le plus susceptibles de conduire à la production de connaissances nouvelles.

LA QUESTION DES SOURCES DE DONNEES

Les protocoles de recherche épidémiologique reposent sur deux types de données :

D'une part celles qui sont recueillies spécifiquement pour l'étude elle-même, le plus souvent par des questionnaires « papier » en face à face ou auto-administrés (mais ceci peut se faire au téléphone, sur internet, etc.), par des prélèvements biologiques, etc.

D'autre part des données de la statistique publique ou des bases de données, en particulier de type médico-administratif : c'est le cas par exemple des causes médicales de décès, ou du PMSI.

Entre autres questions posées par le recueil et l'utilisation de ce type de données, celle de la confidentialité et de la protection des personnes est particulièrement importante. La France s'est dotée sur ce sujet d'un appareil réglementaire extrêmement sophistiqué : loi sur l'informatique et les libertés, Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), Comité de Protection des Personnes (CPP), etc. Il est même prévu que le dossier médical partagé (DMP) qui est en cours de construction comporte un « identifiant individuel santé » qui sera différent du numéro national d'identification (le NIR) de façon à interdire le croisement des fichiers. Si l'on comprend bien et soutient le fondement juridique et éthique de ce très haut niveau de précaution, il est néanmoins licite de se demander s'il ne comporte pas le risque d'être contreproductif. En effet, l'accès aux données individuelles des personnes ne nécessite d'être nominatif que le temps du croisement des fichiers. Ensuite, une fois chaînées entre elles, les données provenant de différentes sources sont traitées globalement de façon statistique et complètement anonyme. De leur analyse découle une connaissance statistique et épidémiologique pouvant aboutir à des décisions qui concernent l'ensemble de la collectivité, y compris les personnes qui ont été à l'origine des données traitées et analysées. Ainsi, au prix d'une utilisation temporaire de données non anonymisées mais protégées par des contraintes réglementaires et techniques très strictes, on produit des informations qui permettent d'asseoir une partie de la rationalité des décisions publiques. Il y a donc une forme de conflit entre les conséquences individuelles (pour autant que celles-ci soient réelles du fait du recueil de données non anonymes) et le bénéfice collectif qui est de disposer de décisions de santé publique les plus efficaces possible.

Certains pays (ceux du Nord de l'Europe en particulier) ont adopté des règles de fonctionnement moins contraignantes que celles que nous connaissons en France sur ce sujet. Leurs décisions dans le domaine de la santé publique sont souvent données en exemple, et il n'y a pas dans ces pays d'exemple d'atteint aux libertés individuelles du fait du mode de recueil des informations concernant les personnes, pas plus d'ailleurs que cela aurait été le cas en France.

La question est donc posée de savoir si la réglementation en ce domaine ne devrait pas faciliter l'accès à certaines sources de données (les fichiers de l'assurance maladie par exemple) dans un but de recherche publique en santé publique ? Une proposition en ce sens a d'ailleurs été faite par le Président de la Cnil qui pourrait utilement être soutenue par l'Académie de Médecine. Il s'agit de permettre, par un décret-cadre en Conseil d'Etat, l'utilisation du NIR pour la recherche épidémiologique, même en l'absence de bénéfice individuel (cf. page 28 ci-dessous).

LA QUESTION DE L'EXPERTISE

a. D'un point de vue de ses ressources scientifiques, la France est un petit pays. L'expertise scientifique, pour reposer sur une « assiette » suffisamment large, devrait être organisée au niveau européen. En particulier en ce qui concerne les produits de santé, puisqu'il existe une agence européenne et des recommandations dans ce domaine.

b. Les experts travaillent le plus souvent au sein d'équipes de recherche incitées par les pouvoirs publics à s'engager dans des partenariats public-privé encadrés (par exemple, les Investissements d'Avenir). L'Agence de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (AERES) valorise aujourd'hui l'existence de tels partenariats, mais aussi la création de chaires financées par des industriels dans les universités, ou la mise en place de contrats doctoraux de type CIFRE (noués avec des partenaires industriels) dans les écoles doctorales. Ces incitations à nouer de tels partenariats et leurs implications éventuelles devront être mieux discutées et évaluées, lors la mise en place ou du renforcement de dispositifs futurs visant la gestion des conflits d'intérêts des experts.

c. Les déclarations de conflits d'intérêt des experts sont, dans leur forme actuelle, très peu efficaces. Ces déclarations pourraient émaner également des industriels et être facilement accessibles sur le Web (publicité) (ceci est prévu aux USA dans la réforme Obama du système de santé et dans le projet de loi de réforme du système du médicament en France, 1^{er} août 2011). Des sanctions lourdes pourraient exister en cas de non déclaration (de la part des experts et des industriels).

d. La commission de déontologie qui existe pour le 'pantouflage' des hauts fonctionnaires (ou une émanation de cette commission) devrait pouvoir être compétente pour les experts scientifiques. Ces liens peuvent concerner l'ensemble du monde industriel et pas seulement le médicament (assurances, environnement, technologies et NTIC, transports, industries agro-alimentaires, etc.)

e. Un statut public mieux valorisé, concernant aussi bien la reconnaissance sociale que la rémunération, doit permettre aux agents de l'État, en particulier aux chercheurs et enseignants chercheurs, d'instaurer des relatio^{ns} plus équilibrées entre l'expertise publique et privée. Les lanceurs d'alertes doivent être protégés par l'Etat.

ENCADRÉ 6 : TRANSMISSION DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE AUX DÉCIDEURS PUBLICS (QUI NÉCESSITENT UNE TRADUCTION)

La France, pour des raisons historiques qui remontent au début du XIX^{ème} siècle, montre une déconnexion forte entre la production de connaissances nouvelles en santé publique et les décisions en politiques de santé. Ainsi à la fin des années 80, le ministère de la santé était faible en expertise, et en poids dans le gouvernement, la sphère sanitaire et sociale était peu motrice, peu active et peu influente dans la vie politique et économique. Les décisions reposaient sur des expertises ad-hoc conduites par de petits groupes d'experts rassemblant les connaissances dont ils disposaient, assez informellement, conduisant ainsi à des prises de décision par les cabinets ministériels.

Puis la construction d'un dispositif de synthèse des connaissances est devenue nécessaire pour légitimer la prise de décisions publiques, à la suite de grandes affaires de sécurité sanitaire (sang contaminé, vache folle-ESB, notamment). Ce dispositif devait reposer sur trois filières : 1. Le Haut comité de santé publique (HCSP), chargé de faire la synthèse de l'expertise, n'a pas su toujours trouver sa place dans le dispositif de décision de santé publique ; 2. Le Réseau National de souffrance psychique et précarité (RNSPP), puis l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les Agences de sécurité sanitaire, apportant des connaissances opérationnelles, davantage utilisées pour les décisions individuelles (ou par dossier) que pour aider à la définition de politiques de santé ; et 3. Le Comité technique national de sécurité sanitaire (1998), devenu Comité national de santé publique (2004), quasi mort-né, et absent de l'échiquier. Citons aussi les Conférences nationales de santé et les Conférences régionales de santé qui permettent aux lobbys professionnels, mais aussi aux associations d'usagers et de patients de s'exprimer sur ces questions. Les Académies impliquées en santé publique dont au premier rang, l'Académie nationale de médecine, ont aussi leur place parce qu'elles réunissent des experts en de nombreux domaines, sans lien avec l'administration et dont l'indépendance est reconnue.

La loi de 2004 n'a pas totalement permis de rompre les cloisonnements étanches qui subsistent entre les acteurs. Un système idéal de prise de la décision en santé reposerait sur la convergence d'informations émanant des agences et de la Cnam-TS, elles-mêmes alimentées par le HCSP et la Conférence Nationale de Santé (CNS), ainsi que par l'expertise apportée par la recherche en santé publique, en *Comparative Effectiveness Research* (CER, voir chapitre ci-dessous) et en politiques de santé.

Le socle de la décision de santé devrait reposer davantage sur trois pôles d'expertise académique constitués de a) la recherche épidémiologique ; b) la recherche biologique et clinique et la CER ; c) la recherche en sciences humaines et sociales. Le rôle de l'Assurance Maladie devrait être beaucoup plus important qu'il n'est. Mais il progresse.

Difficultés rencontrées :

- L'une des cloisons les plus étanches réside entre les différents acteurs produisant des connaissances dans le champ de la santé et le lieu où se fixent les choix et les priorités, car ce processus n'est pas lié à un rationnel transparent.
- Les réalités du système, avec les obstacles, résistances des acteurs, la temporalité des décideurs (qui doivent être très réactifs sur le plan politique) ;
- La montée d'une décision régionale, le rôle des Agences régionales de santé (ARS) reste à développer, mais pourrait être déterminant si les décisions sont davantage prises en régions ;
- Les connaissances, plus que jamais, permettent de légitimer les décisions.

L'APPORT DES METHODES EPIDEMIOLOGIQUES D'INTERVENTIONS EXPERIMENTALES ET QUASI-EXPERIMENTALES

Interventions expérimentales ou quasi-expérimentales : la décision en santé publique à partir d'une approche comparative des résultats de la recherche épidémiologique (*comparative effectiveness research*)

COMPARATIVE EFFECTIVENESS RESEARCH (CER)

Aux USA les dépenses de santé représentent plus de 16% du PIB en 2011, et les projections tablent sur 20% en 2015 et 50% en 2080 si l'évolution restait sur le même rythme. Le système de santé tend naturellement à adopter les stratégies les plus coûteuses, sans comparer les options disponibles. Moins de la moitié des examens médicaux sont prescrits avec un niveau de preuve suffisant. La recherche d'efficacité comparée vise à aider les décideurs individuels (prescripteurs) ou politiques à prendre des décisions. Les USA ont investi en 2010 1,1 Milliard de dollars en deux ans pour financer des projets de CER. L'*Institute of Medicine* a proposé de classer 100 priorités de santé.

Aujourd'hui, l'étalon de la recherche clinique est l'essai thérapeutique contrôlé. Les résultats d'environ 18 000 essais randomisés sont publiés chaque année. Mais cette méthodologie rencontre des limites : en termes de validité externe, de généralisation limitée des résultats en situation réelle, les critères de jugement sont souvent discutables, la durée des essais est courte pour des maladies chroniques de longue durée, les comparateurs sont souvent incorrects pour la décision pratique, les coûts sont très importants et le nombre d'essais qu'il y aurait à conduire pour guider toutes les décisions médicales serait trop élevé pour qu'il soit réaliste d'espérer couvrir avec ce niveau de preuve l'ensemble des décisions médicales dans la pratique quotidienne. L'exemple des agents biologiques de la polyarthrite rhumatoïde montre que l'immense majorité des essais actuellement en cours enregistrés dans le registre 'clinicaltrials.gov' et dont les résultats seront disponibles dans les années à venir sont des essais dont le comparateur est un placebo. Les essais comparant deux agents biologiques entre eux (qui répondent à la question du médecin : parmi les agents biologiques disponibles lequel dois-je choisir ?) représentent moins de 5% des essais effectués

Il est illusoire d'espérer qu'à l'avenir la réponse aux questions provienne uniquement d'essais randomisés en raison du nombre de questions, du coût des essais. Aujourd'hui on estime que 85% des données probantes utilisées pour la CER ne seront pas issues d'essais randomisés.

Les méta-analyses représentent la méthodologie souvent jugée la meilleure pour faire la synthèse des essais disponibles dans la littérature. Mais les biais de publication sont tels (un essai positif a quatre fois plus de chance d'être publié qu'un essai négatif) que ces méta-analyses peuvent elles aussi être biaisées si la littérature non publiée n'est pas prise en compte.

En fait, entre 2001 et 2006, le niveau de preuve des recommandations émises par les grandes agences comme la HAS ou le « National Institute for Health and Clinical Excellence » (NICE au Royaume Uni) n'augmente pas, et celui reposant sur les essais randomisés reste minoritaire.

La CER repose sur deux piliers :

- 1) Faire la synthèse des informations existantes soit en conduisant des méta-analyses classiques, soit en conduisant des méta-analyses en réseau (recours à des modèles hiérarchiques bayésiens).

2) Générer de nouvelles connaissances

Soit par des essais randomisés, à condition qu'ils soient conduits entre comparateurs actifs utilisés, auprès de populations non sélectionnées (plus proches du monde réel) ; certains essais sont conduits avec des unités de randomisation collective (en clusters)

Soit à partir d'études observationnelles, notamment à partir de grandes bases de données médicales ou médico-administratives (des HMO par exemple) ou de suivis de cohortes en utilisant des techniques visant à améliorer la comparabilité des groupes comme les scores de propension.

Le premier but de la CER est d'identifier les traitements qui marchent, les examens diagnostiques réellement utiles et les stratégies de prévention efficaces. L'évaluation médico-économique est un objectif secondaire, ou un « produit dérivé » de la CER et non pas son objectif premier.

La recherche dans ce domaine doit être conduite de façon indépendante de l'industrie pharmaceutique. La CER doit être conçue comme un nouvel état d'esprit, une stratégie en soi, un instrument pour une « *evidence-based policy* » (une politique fondée sur les preuves scientifiques).

La *Cochrane Collaboration* est l'acteur majeur au niveau international en charge de la synthèse des connaissances (revues systématiques ou méta-analyses). Elle regroupe 14 centres nationaux (un centre en France à l'Hôtel Dieu de Paris issu d'un partenariat entre la HAS, l'Inserm, l'EHESP et l'APHP), 53 groupes thématiques et des groupes de recherche méthodologique (notamment pour tout ce qui concerne les méta-analyses). Fin 2010, 4 300 revues systématiques ont été publiées, 1900 sont en cours de rédaction, avec un objectif d'atteindre 10 000 pour couvrir les principaux champs de la santé. La qualité de ces revues augmente régulièrement. Les mises à jour sont fréquentes. Le nombre de visites croît sur le site de la collaboration Cochrane (1,2 millions de visiteurs par mois en 2010).

RATIONALITE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA DECISION PUBLIQUE

Cette partie du rapport s'intéresse aux méthodes et aux outils mobilisables pour aider ou pour expliquer la décision de financer par les ressources collectives des biens et services de santé. Dans tous les systèmes de soins des pays développés, les critères de la décision publique sont à la fois explicites, suivant une rationalité scientifique et économique, et implicites, résultant d'une négociation entre les acteurs^{6,7}.

Les critères de la rationalité scientifique sont ceux qui permettent de maximiser un gain de santé pour la population. On inclut dans le « panier » de ce qui doit être financé collectivement tout ce qui permet d'améliorer la santé de la population, et on laisse à l'extérieur ce qui n'a pas d'effet. On décide de ce qui permet d'améliorer la santé de la population à partir des résultats de travaux scientifiques conduits dans « les règles » et on définit l'amélioration de l'état de santé à la fois par la mortalité, la morbidité et la qualité de vie.

L'utilisation du critère d'amélioration de la santé conduit à une opposition entre l'individuel et le collectif. D'abord, le gain de santé est estimé pour une population, en moyenne, ce qui ne rend pas compte de gains éventuellement importants pour quelques individus et beaucoup moins pour d'autres. Ensuite le gain pour la population s'apprécie en fonction de l'importance que le décideur accorde à un problème de santé. Les individus peuvent percevoir un problème comme important mais si le décideur n'en a pas conscience, il ne verra pas l'utilité de modifier le panier. Les critères de rationalité économique ont été introduits en raison du financement collectif et de la nécessité d'assurer l'équilibre des recettes et des dépenses de l'assurance maladie. Il n'est pas suffisant qu'un produit ou une intervention améliore l'état de santé pour que celui-ci soit automatiquement inclus dans le panier. Il faut aussi que le prix à payer pour obtenir cette amélioration soit 'raisonnable'.

Suivant la rationalité économique le panier est défini comme l'ensemble des biens et services qui permettent de maximiser le gain collectif de santé sous contrainte budgétaire. L'exemple le plus abouti de ce type de panier est fourni par la définition des priorités du plan de santé de l'état de l'Oregon (États-Unis). Les interventions médicales sont classées par ordre décroissant d'efficacité et incluses dans le panier, dans cet ordre, jusqu'à épuisement du budget santé. L'élaboration de ce plan de santé a mis en lumière l'opposition entre efficacité et justice sociale, décision technique et décision politique : certaines interventions qui n'étaient pas incluses dans le panier selon le critère d'efficacité ont été réintroduites à la suite d'une consultation populaire, ou bien plus

⁶ Bras, Pierre-Louis ; Pouvourville, Gérard de;Tabuteau, Didier *Traité d'économie et de gestion de la santé*. Paris 2009.Presses Fondation Sciences Politiques Édition de Santé

⁷ Goddard M, Hauck K, Preker A, Smith P. *Priority setting in health—a political economy Perspective Health Economics, Policy and Law (2006), 1: 79–90*

« clandestinement » sont offertes par les médecins sous couvert d'une autre intervention⁸. Un autre exemple est celui du Royaume Uni, où le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) utilise assez explicitement un seuil d'efficience en deçà duquel les produits de santé ne sont pas remboursés⁹. En France, la HAS a publié en 2010 des recommandations, proches de celles du NICE pour la réalisation des évaluations médico économiques. Contrairement au NICE, mais en accord avec le plan américain de *Comparative Effectiveness Research*, la HAS ne propose pas de seuil au-delà duquel une intervention serait presque automatiquement considérée comme un mauvais usage des ressources publiques.

Toutefois, on constate en pratique que les décisions publiques, par exemple de rembourser des médicaments, des actes chirurgicaux ou de financer des programmes de santé ne suivent pas nécessairement les critères d'efficience qui définissent la rationalité économique.

Ce constat a conduit à rechercher les autres rationalités qui motivent les acteurs de la santé: patients, professionnels, politiques, bureaucraties et groupes de pression notamment [Bras PL et coll. 2009, opus cité]. Un rapport de la Banque Mondiale a proposé pour expliquer les choix des décideurs, d'autres approches que celle de la rationalité académique ou scientifique. L'hypothèse est que les acteurs du système de soins ont chacun une stratégie de maximisation, mais que la variable à maximiser n'est pas le gain collectif de santé sous contrainte budgétaire.

En effet, la rationalité politique conduit à privilégier les interventions qui maximisent un gain électoral (qui touchent une large population ou qui permettent de recruter un nouvel électoral), la rationalité des administrations est de maximiser leur budget et leur champ d'intervention, et la rationalité des groupes de pression est d'accroître leur zone d'influence et de maximiser le gain pour leurs adhérents, la rationalité des professionnels est de maximiser leur rente. La politique de santé d'un pays est finalement la résultante de toutes ces rationalités et aboutit, selon les circonstances, à privilégier tantôt une rationalité, tantôt une autre.

L'approche de la décision publique centrée sur les comportements des acteurs de la décision est également privilégiée par une analyse comparative des changements politiques en France, au Royaume Uni, et en Espagne¹⁰. Cette analyse suggère que les décisions de politique de santé en France sont prises par un très petit nombre de hauts fonctionnaires dont la longévité dans le secteur explique le monopole sur l'expertise en santé. Les auteurs notent toutefois la résistance du corps médical à la mise en œuvre des réformes. « L'analyse des politiques de santé françaises depuis 1981 révèle le rôle prépondérant d'un petit nombre de hauts fonctionnaires et de leurs idées, dans un secteur traditionnellement dominé par les médecins et les partenaires sociaux. Ces hauts fonctionnaires ont contribué à renforcer le rôle de l'Etat. Au décours des années 1990, la mise en

⁸ Oberlander J, Marmor T, Jacobs L. Rationing medical care: rhetoric and reality in the Oregon Health Plan. *CMAJ*. 2001 May 29;164(11):1583-7.

⁹ Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ*. 2004 May;13(5):437-52.

¹⁰ Hassenteufel P, Smyrl M, Geniey W, Moreno-Fuentes F J. Programmatic Actors and the Transformation of European Health Care States *Journal of Health Politics, Policy and Law*, 2010; 35;517:34.

place d'une maîtrise des dépenses sociales a permis d'assurer le pouvoir de ce groupe de fonctionnaires d'élite, ayant en commun non seulement une formation mais également une trajectoire professionnelle. Ces fonctionnaires ont occupé les postes clés du secteur de la santé ce qui leur a permis de monopoliser l'expertise dans ce domaine et d'agir tant au niveau de l'élaboration des politiques que de leur mise en œuvre » (traduction/ adaptation du texte en note de bas de page¹¹).

Les relations entre les producteurs de connaissances et les décideurs font l'objet d'un travail d'analyse comparative au niveau européen. Ce projet, intitulé BRIDGE et coordonné par l'Observatoire européen sur les politiques de santé a pour objectif de recenser les modèles existants de transferts de connaissances des chercheurs aux décideurs. BRIDGE doit permettre aux décideurs et aux acteurs du système de santé des différents pays européens de partager leur expériences sur les modèles réussis de transferts de connaissances des chercheurs aux décideurs. Les résultats de ce travail devaient être présentés dans le courant de 2011¹².

¹¹ *"The French case is our paradigmatic example here. Analysis of the health insurance policies since 1981 reveals the endogenous impact of a relatively small group of senior civil servants and of the ideas they shared in a policy sector traditionally dominated by nonstate actors, especially doctors and social partners, and therefore not particularly attractive for the highest civil servants. Far from retreating from state intervention, the actors we identified strengthened it. At the turn of the 1990s the implementation of rigorous spending controls for social policy allowed the consolidation of authority over this policy sector by a distinct, elite group united not only by social and educational background but, much more importantly, by a particular professional trajectory. Our analysis of career trajectories led us to identify a limited group of senior civil servants characterized by resource accumulation; significant tenure within the sector (i.e. more than three years); and successive occupation of several top-level positions, whether institutional (e.g., director of administrative units or of public insurance funds) or political (e.g., technical or personal staff of a minister), that enabled their participation in both policy formulation and decision making. Their specialization helped them monopolize expertise for health care."*

¹² *"BRIDGE is a Coordination and Support Action project funded under the 7th Framework Programme of DG Research. It is led by the European Observatory on Health Systems and Policies. The aim of this scoping study is to map existing initiatives, mechanisms and practices of knowledge brokering for health policy making and to identify what we know about what works and what does not, and what appears promising but has not yet been well evaluated. Good health systems depend on well-informed decision making. However, health policy makers and managers often formulate strategies and reforms without reference or access to evidence. Decisions are too rarely informed by data (on performance and outcomes) that might ensure the best approach in context. What often seems to be missing are truly effective brokering mechanisms to bridge the gap between policy makers and the information and research being generated."*

This scoping study explores:

- *existing knowledge brokering approaches and what is known about their effectiveness;*
- *use of these approaches in Europe and the organizational arrangements that support them;*
- *policy making itself and the way it intersects with technical inputs"*

ENCADRE 7 : PREVENTION ET EPIDEMIOLOGIE

L'épidémiologie regroupe l'ensemble des méthodes permettant d'identifier et de quantifier des facteurs de risque des maladies et d'élaborer, notamment, une stratégie de prévention.

L'épidémiologie populationnelle permet de mettre en évidence des phénomènes rares mais significatifs pour l'étiopathogénèse des maladies. Par exemple, il existe apparemment un paradoxe dans le cancer du sein : un pic de risque de cancers du sein juste après la grossesse, qui coexiste avec un effet protecteur à long terme de la grossesse chez les femmes pérимénopausées et post-ménopausées. De telles observations, qui portent sur des risques faibles, supposent l'observation de centaines de milliers de grossesses.

« *L'épidémiologie permet d'individualiser le risque* », comme l'indiquait déjà *Hibbert en 1913*¹. Et permet, par là-même, une individualisation de la prévention, résultat d'un passage de l'épidémiologie populationnelle à l'épidémiologie clinique et de l'implication du patient dans la prévention. Devenu l'acteur principal de l'intervention de préventive individuelle, il est confronté à de faibles risques individuels, ou à des risques se réalisant tardivement (comme celui de l'exposition au tabac ou à l'amiante).

Un autre apport de l'épidémiologie dans les stratégies préventives est la mesure de l'impact des interventions. Ainsi par exemple, l'épidémiologie a permis de mettre en évidence que l'impact d'une baisse de la tension artérielle sur la survenue des événements cardiovasculaires dépendait moins de la prévalence du risque dans la population que de la fréquence des événements². Une baisse de 5 mm de Hg est particulièrement profitable dans une population dont la mortalité cardio-vasculaire est élevée. L'épidémiologie éclaire ainsi un principe stratégique de la prévention, montrant que les populations à haut risque sont les cibles prioritaires de la prévention. Mais Rose a montré à ce sujet un paradoxe : pour maximiser l'efficacité d'une intervention en population, il faut diminuer la moyenne (des expositions) et ne pas s'occuper uniquement de la queue de distribution des expositions (les plus exposés ou les moins exposés). Cela contredit l'attitude habituelle qui tend à réserver la prévention aux couches sociales favorisées qui intègrent mieux les messages qui leur sont adressés et qui mettent plus facilement en œuvre les prescriptions préventives, alors même que ce sont les segments défavorisés qui en tireraient le plus grand bénéfice.

En médecine préventive, il convient de profiter de l'opportunité que la maîtrise des quatre principaux facteurs de risque (tabac, alcool, sédentarité, malnutrition) permet de diminuer l'incidence des quatre principaux groupes de maladies dégénératives (maladies cardio-métaboliques, cancers, maladies neuropsychiatriques, maladies de l'appareil locomoteur).

1. Fairchild AL, Rosner D, Colgrove J, Bayer R, Fried LP. The EXODUS of Public Health What History Can Tell Us About the Future. *American Journal of Public Health* 2010;100(1):54-63.

2. Powles J, Shroufi A, Mathers C, Zatonski W, Vecchia CL, Ezzati M. National cardiovascular prevention should be based on absolute disease risks, not levels of risk factors. *The European Journal of Public Health* 2010;20(1):103-06.

RECOMMANDATIONS DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE POUR LE DEVELOPPEMENT DE L'EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE

RECOMMANDATION 1 – FACILITER LA PRODUCTION ET L'UTILISATION DE DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

PERMETTRE UN PLUS LARGE ACCÈS AUX BASES DE DONNÉES EXISTANTES¹³ relatives aux données démographiques, socio-économiques et de santé (les données de la statistique publique, prise au sens large incluant les données produites par le système de protection médico-sociale), dans le respect de la loi « Informatique et Libertés » et de l'ensemble du dispositif réglementaire et législatif existant dans notre pays est une priorité. Ces bases médico-administratives, constituées le plus souvent sans objectif épidémiologique initial, ont montré dans un passé récent leur utilité pour détecter ou confirmer des alertes (par exemple mésusage médicamenteux, mais aussi l'émergence d'un phénomène épidémiologique nouveau). Elles pourraient aussi permettre une évaluation mieux argumentée du système de santé du pays (par exemple, quantification des inégalités sociales de santé, évaluation médico-économique des politiques de santé), en particulier par le recoupement de bases de données multiples (Échantillon démographique permanent de l'Insee, Système National Inter régimes de l'Assurance maladie, Causes médicales de décès, bases de données de la Cnav, etc.). Une utilisation plus systématique et une disponibilité plus grande des bases de données existantes doivent être assurées pour faciliter la recherche publique et la surveillance épidémiologique. L'outil technique permettant leur interrogation existe déjà (Plastico). Son utilisation, par exemple au sein d'une plateforme multi-organismes de gestion, en collaboration avec les organismes producteurs de données à destination des chercheurs autorisés après évaluation de leurs projets, permettrait de raccourcir les délais des alertes, et d'améliorer le dispositif de sécurité sanitaire du pays. Son fonctionnement devra être totalement transparent, depuis l'évaluation des demandes jusqu'à la production de résultats. L'Académie a déjà attiré l'attention des pouvoirs publics sur ce problème (R. Ardaillou et R. Henrion. L'utilisation en épidémiologie des bases de données recueillies en population générale. Bull. Acad. Nat Med. 2006; 190: 519-520).

FACILITER L'UTILISATION DU NUMÉRO D'IDENTIFICATION AU RÉPERTOIRE (NIR) DANS LE BUT DE SURVEILLANCE ET DE RECHERCHES EN SANTÉ PUBLIQUE. L'Académie nationale de médecine appuie la demande exprimée à ce sujet dans le courrier du Président de la CNIL au Premier Ministre en date du 12 Août 2010 et qui relève d'une disposition réglementaire (décret-cadre en Conseil d'Etat) qu'il est urgent de mettre en place pour faciliter, entre autres, les recherches épidémiologiques et la surveillance, dans le strict respect de la confidentialité et du secret médical. Cet accès doit permettre notamment le rapprochement de fichiers de natures différentes (par exemple ceux des causes médicales de décès, les données de remboursement de l'Assurance Maladie, les données du Programme médicalisé des systèmes d'information,...) avec les données individuelles de recherches (les cohortes et registres en particulier) lorsque le bénéficiaire n'est pas individuel mais collectif, y compris pour les organismes publics de recherche qui ne sont pas autorisés à utiliser le NIR. La France bénéficie d'une position unique au monde en disposant d'un système national portant sur plus de 60 millions d'assurés sociaux. Les bénéfices que l'on peut espérer de l'utilisation de la base nationale de l'Assurance

¹³ Le cas des bases de données sur des individus issues de la statistique publique est traité ici, de même que les portails qui offrent des recensements (Epigramme-IRESP, Portail Epidémiologique France, etc.) et permettent d'identifier des bases de données individuelles.

Maladie sont très importants. Elle est encore insuffisamment exploitée, en partie du fait de contraintes techniques et réglementaires. Les données inscrites dans les dossiers médicaux personnalisés devront pouvoir être utilisées à l'avenir dans le respect de l'anonymat des personnes. L'ensemble de ces données pourrait éclairer fortement les politiques publiques en matière de santé, faciliter la recherche et la surveillance épidémiologique, l'évaluation médico-économique des choix retenus, permettre de comparer des résultats d'expérimentations ou de quasi-expérimentations conduites sur le territoire, en particulier dans le cadre des dispositions de la loi HPST donnant une plus large autonomie aux initiatives régionales en matière de santé publique. De façon plus large, la question de l'utilisation des Systèmes d'information en santé pour la recherche épidémiologique et en Santé publique doit être traitée, aux niveaux national et régional. L'Académie Nationale de Médecine regrette que, à la suite des restrictions d'accès et possibilités de modifications de son contenu, le Dossier Médical Personnalisé (DMP) ne puisse pas être l'un des outils utilisable pour la surveillance et la recherche épidémiologique.

SÉPARER L'ÉVALUATION DE LA GESTION DES RISQUES, EN GARANTIR L'INDÉPENDANCE. Le modèle de l'expertise collective (en particulier celle produite par l'Inserm), tel qu'il a été mis en place au sein de différents organismes (CIRC à l'OMS-Lyon, et Anses en France, « Environmental protection agency » ou EPA aux USA) présente de nombreux atouts. Il produit une approche contradictoire, pluridisciplinaire, indépendante par la diversité des opinions. Sans être la seule approche pertinente, une expertise collective confiée à un groupe ou une cellule interdisciplinaire, permet aux gestionnaires de la crise d'adosser leurs décisions sur une réflexion collégiale fondée sur les résultats des recherches existantes et disponibles. Si l'expertise collective peut proposer d'éventuelles recommandations, y compris dans le domaine des recherches à mobiliser pour combler des lacunes ou réduire l'incertitude, cette cellule en charge de l'expertise ne doit pas être en charge de la gestion concomitante des risques. Elle doit donc rester totalement indépendante des administrations, organes politiques et opérateurs privés chargés de la gestion des risques, ainsi que des organismes privés. L'ensemble du processus d'évaluation des risques doit être réalisé dans une transparence totale et en respectant des procédures de qualité validées, seule garantie d'une absence de conflits d'intérêts.

Les faits scientifiques disponibles pour alimenter la décision publique ne sont pas toujours pris en compte comme on pourrait espérer qu'ils le soient. Des analyses *ex-post* et des retours d'expérience concernant les politiques publiques dans le domaine de la santé devraient être réalisées de façon systématique.

RECOMMANDATION 2 – RENFORCER LES CAPACITES EN EPIDEMIOLOGIE DANS LE PAYS

Si l'alerte sanitaire relève le plus souvent de l'examen de cas particuliers à partir de circonstances diverses (séries de cas, événements isolés, signaux résultant d'hypothèses émanant de la recherche fondamentale, intuitions d'experts ou de professionnels, lanceurs d'alertes,...), la validation de ces alertes relève toujours d'une approche scientifique spécialisée, mettant en jeu des compétences spécifiques en épidémiologie.

GARANTIR LA VALIDITÉ DES DÉCISIONS PAR UNE GESTION EFFICACE DES CONFLITS D'INTÉRÊTS. Les décisions en matière de santé publique sont fréquemment prises en situation d'incertitude. L'épidémiologie permet de réduire cette incertitude, de suivre les conséquences de la décision, et de permettre d'éventuels réajustements. Mais la situation d'incertitude commande particulièrement de justifier la décision en donnant toutes garanties en matière d'indépendance et de transparence vis-à-vis des potentiels conflits d'intérêts (intérêts économiques et financiers, intérêts professionnels, exercices plus ou moins explicites du devoir de réserve liés à l'autorité de l'Etat ou de l'institution de rattachement, idéologies ou croyances,...). L'Académie de médecine souhaite que des dispositifs adéquats de publicité et de transparence permettent de prévenir et de rendre publics ces éventuels conflits d'intérêts.

FORMER LES PROFESSIONNELS, LES POLITIQUES, LES JOURNALISTES, LE PUBLIC AUX RAISONNEMENTS PROBABILISTES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES. Trop souvent les prévisions épidémiologiques réalisées à partir de modèles mathématiques, mais aussi les résultats énoncés avec une mesure de l'incertitude (intervalles de confiance, tests statistiques), sont incompris ou mal utilisés par les récepteurs et utilisateurs de l'information. Or si « gouverner, c'est prévoir », c'est moins le manque d'intérêt ou la faible utilité de ces travaux qui seraient en question que l'apprentissage d'une culture commune de la variabilité, du risque et de son incertitude qu'il devient nécessaire de mettre en place plus efficacement dans le pays, et cela dès l'apprentissage scolaire et universitaire généraliste. L'épidémiologie ou, tout au moins, le raisonnement probabiliste doivent être enseignés dès le plus jeune âge, au même titre que les langues, l'histoire ou la physique et les mathématiques. L'Académie de médecine souhaite que, dans la mesure des contraintes qui existent, une sensibilisation à la variabilité biologique dans le monde vivant, aux notions de base de statistique, à l'épidémiologie et à la santé publique soit incluse dans les programmes scolaires et de formation initiale et continue.

FACILITER LE RECRUTEMENT D'UNIVERSITAIRES ÉPIDÉMIOLOGISTES NON MÉDECINS. Seules les disciplines universitaires médicales disposent aujourd'hui d'une section (CNU 46), à l'intitulé vaste, recouvrant l'épidémiologie. Les recrutements concernent de façon très majoritaire des médecins, pharmaciens et odontologistes. Or dans la plupart des pays développés, les universitaires épidémiologistes sont de formation scientifique non nécessairement médicale. Des personnes formées notamment en mathématique, physique, statistique, biologie, sciences sociales, sciences de l'ingénieur concourent au développement de l'épidémiologie. Une plus grande diversification des parcours dans les recrutements en France permettrait le renforcement des capacités en épidémiologie du pays. Les écoles doctorales forment aujourd'hui de futurs enseignants-chercheurs en épidémiologie non médecins et non pharmaciens qu'il faudrait pouvoir recruter dans les universités qui créeraient des postes en épidémiologie, à l'école des hautes études en santé publique (au statut de Grand établissement, basé à Rennes) ou à l'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (UFR non médicale de l'Université Bordeaux II) qui ne peuvent pas recruter d'hospitalo-universitaires, et donc de professeurs titulaires en épidémiologie. **Une priorité est la création d'une nouvelle section du CNU en épidémiologie pour les disciplines non médicales.**

RECOMMANDATION 3 – RENFORCER LA PRESENCE ET LA VISIBILITE DE L'EPIDEMIOLOGIE FRANCAISE EN EUROPE ET A L'INTERNATIONAL

Alors que le rang de la France dans la production scientifique internationale en épidémiologie est tout à fait honorable, en se plaçant au 3^{ème} rang mondial avec 6,7% de la production mondiale, derrière les Etats-Unis (36%) et le Royaume-Uni (9,7%), mais devant l'Allemagne (6,1%), le Canada (5,2%) et l'Italie (5,1%) dans *WebofScience*, octobre 2011, alors que le modèle social et sanitaire français est souvent fortement apprécié (et bien classé) au niveau international, alors que le rôle de la France a été déterminant dans les fondements mêmes de la mise en place de l'Organisation Mondiale de la Santé, alors que la France est le second contributeur du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, les épidémiologistes français restent encore trop peu présents dans les instances supranationales et lors des grands forums européens et internationaux (OMS, mais aussi Davos, Gastein, *World Health Summit*, Conférence Européenne de Santé Publique,...). Ils sont peu actifs, et peu présents, à la Commission Européenne ou au bureau régional de l'OMS à Copenhague, y compris dans les ONG qui militent pour une meilleure prise en compte de résultats des recherches épidémiologiques dans les politiques publiques. Ils n'entourent pas suffisamment de leur expertise les diplomates français dans les actions multilatérales (Fonds Mondial, G8, G20,...). L'épidémiologie et la santé publique françaises devraient être présentes auprès des diplomates et des instances politiques nationales et internationales parce que la santé publique et l'épidémiologie sont des enjeux politiques, au même titre que la recherche scientifique (qui bénéficie de nombreux attachés diplomatiques) ou la francophonie.

3. L'Académie médecine appelle les autorités sanitaires (Ministère de la santé, Ministère des Affaires Européennes et Etrangères) à **se doter d'un bureau dédié au développement de la présence française d'experts épidémiologistes et en santé publique dans les instances européennes et internationales** et à encourager la présence et l'activité de ces experts. La prise en compte effective de ce type d'activité dans l'évaluation des chercheurs et enseignants chercheurs doit devenir une réalité.

RECOMMANDATION 4 – FACILITER LES INTERFACES ENTRE L'ÉPIDÉMIOLOGIE HUMAINE ET ANIMALE

On l'a vu dans le rapport, l'importance du rôle de l'animal dans la survenue de maladies humaines n'est plus à souligner (nous rappelions que 60 à 70% des maladies émergentes infectieuses sur la planète avaient l'animal pour origine). Pour être efficaces, la recherche épidémiologique et la veille sanitaire doivent porter non seulement sur l'homme, mais en amont sur l'animal, qu'il soit sauvage ou domestique¹⁴. Cependant, les cloisonnements demeurent trop importants entre les disciplines et au sein d'une même discipline comme l'épidémiologie, entre le secteur en charge de la santé humaine et celui en charge de la santé animale. L'Agence qui est responsable de la surveillance et du contrôle de la qualité et de la sécurité de l'alimentation (ANSES) emploie des épidémiologistes qui viennent des deux « mondes ». Il convient d'amplifier ce mouvement qui s'est amorcé et de recommander la création de partenariats plus importants et plus visibles en matière de recherche et d'enseignement entre les épidémiologistes humains et animaux (unités mixtes de recherche, masters conjoints, doctorats à l'interface).

¹⁴ Bull Acad Natle Med, 2003, 187 (6), 1201

ANNEXE : COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

FLAHAULT Antoine et SPIRA Alfred : coordination

AURENGO André

BEGUE Pierre

BLAUDIN de THE Guy

BOREL Thomas

BREART Gérard

CABANIS Emmanuel

COSTAGLIOLA Dominique

DUBOIS Gérard

DURAND ZALESKI Isabelle

GOLDBERG Marcel

GREMY François

JUILLET Yves

LANG Thierry

MEYER Laurence

PACCAUD Fred

RAVAUD Philippe

SANCHO-GARNIER Hélène

VALLERON Alain-Jacques

VERT Paul

Auditions : Didier TABUTEAU, Jean-Paul MOATTI, Jean-François DELFRAISSY

Avec la participation de Barbara Dufour et Bernard Toma (épidémiologie animale)



Monsieur Jacques Louis BINET
Secrétaire perpétuel
Académie nationale de Médecine
16 rue Bonaparte
75006 PARIS



Paris, le 21 juin 2010

Réf. : O2010.62

OFFICE
PARLEMENTAIRE
D'EVALUATION
DES CHOIX
SCIENTIFIQUES
ET
TECHNOLOGIQUES

LE PRÉSIDENT

LE PREMIER
VICE-PRÉSIDENT

Monsieur le Perpétuel,

Nous avons l'honneur de porter à votre connaissance la confirmation de notre saisine sur l'épidémiologie. Le contenu en a été précisé, d'un commun accord, lors du déjeuner de travail du 16 juin dernier, auquel ont participé vos collègues, les Professeurs Blandin de Thé, Bégué et Cabanis.

Trois thèmes pourraient être abordés : présentation de l'épidémiologie en France, étude de cas (OGM, nanotechnologies, fréquences et radiations, vaccinations,...), obstacles au savoir épidémiologique et recommandations pour les lever (accès bases de données, cohortes, formations...). Ces thèmes résultent de nos débats, centrés sur les difficultés rencontrées lors de l'élaboration des rapports de l'OPECST.angoisses sociétales, difficultés de communication entre science et politique et incertitudes épistémologiques constituent le plus souvent l'essentiel de ces difficultés.

Si vous y aviez convenance, nous avons envisagé un déjeuner d'étape, à mi parcours du processus, pour le début de l'année 2011. Il serait l'occasion de faire le point sur les travaux réalisés afin, le cas échéant, d'infléchir la trajectoire retenue initialement. Le rapport définitif de l'Académie nationale de médecine ferait ensuite l'objet d'une présentation à la presse sous la forme d'une audition publique commune Académie-OPECST. Cet événement pourrait avoir lieu au deuxième trimestre 2011.

En vous exprimant à nouveau l'honneur qui est le nôtre de travailler avec l'Académie nationale de médecine, nous vous prions de croire, Monsieur le Perpétuel, en l'assurance de nos sentiments les meilleurs.

Bien à vous,

Claude BIRRAUX
Député de Haute-Savoie
Président

Jean-Claude ETIENNE
Sénateur de la Marne
1^{er} Vice-Président



Monsieur Roger HENRION
Président
Académie nationale de Médecine
16 rue Bonaparte
75006 PARIS



Paris, le 21 juin 2010

Réf. : O2010.61

OFFICE
PARLEMENTAIRE
D'EVALUATION
DES CHOIX
SCIENTIFIQUES
ET
TECHNOLOGIQUES

LE PRÉSIDENT

LE PREMIER
VICE-PRÉSIDENT

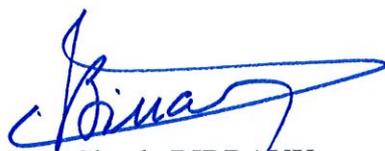
Monsieur le Président,

Nous avons l'honneur de porter à votre connaissance la confirmation de notre saisine sur l'épidémiologie. Le contenu en a été précisé, d'un commun accord, lors du déjeuner de travail du 16 juin dernier, auquel ont participé vos collègues, les Professeurs Blandin de Thé, Bégué et Cabanis.

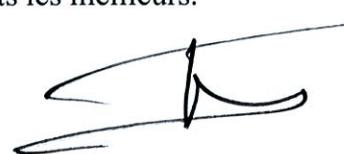
Trois thèmes pourraient être abordés : présentation de l'épidémiologie en France, étude de cas (OGM, nanotechnologies, fréquences et radiations, vaccinations,...), obstacles au savoir épidémiologique et recommandations pour les lever (accès bases de données, cohortes, formations...). Ces thèmes résultent de nos débats, centrés sur les difficultés rencontrées lors de l'élaboration des rapports de l'OPECST. Angoisses sociétales, difficultés de communication entre science et politique et incertitudes épistémologiques constituent le plus souvent l'essentiel de ces difficultés.

Si vous y aviez convenance, nous avons envisagé un déjeuner d'étape, à mi parcours du processus, pour le début de l'année 2011. Il serait l'occasion de faire le point sur les travaux réalisés afin, le cas échéant, d'infléchir la trajectoire retenue initialement. Le rapport définitif de l'Académie nationale de médecine ferait ensuite l'objet d'une présentation à la presse sous la forme d'une audition publique commune Académie-OPECST. Cet événement pourrait avoir lieu au deuxième trimestre 2011.

En vous exprimant à nouveau l'honneur qui est le nôtre de travailler avec l'Académie nationale de médecine, nous vous prions de croire, Monsieur le Président, en l'assurance de nos sentiments les meilleurs.



Claude BIRRAUX
Député de Haute-Savoie
Président



Jean-Claude ETIENNE
Sénateur de la Marne
1^{er} Vice-Président