

L'épidémiologie, ou la science de l'estimation du risque en santé publique

Arnaud Fontanet

Chaire annuelle de santé publique (2018-2019)

Collège de France

31 janvier 2019



L'épidémiologie au cœur de la prévention



Il y a la même quantité d'alcool dans
un demi de bière, un ballon de vin,
un verre de pastis...



Tous les alcools représentent le même danger.
Pour rester en bonne santé, diminuez votre consommation.



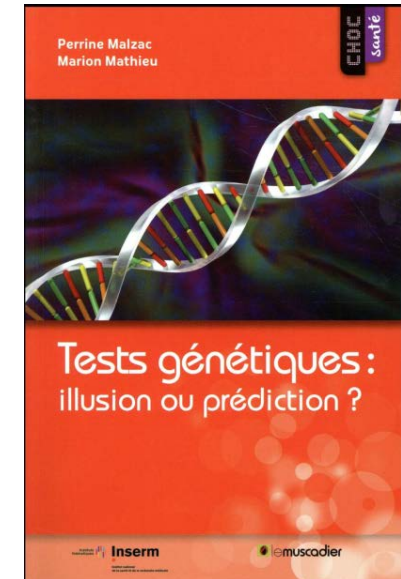
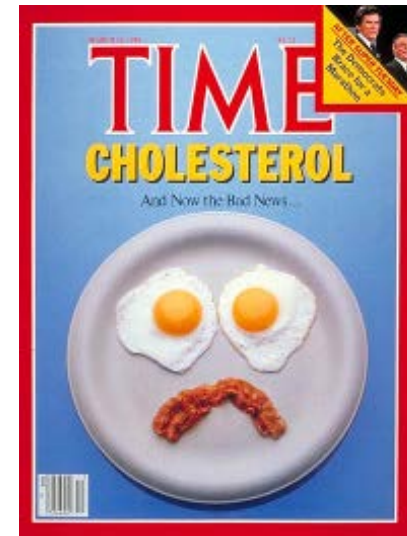
Qu'est-ce que l'épidémiologie?

« L'étude de la **répartition** et des **déterminants** des évènements ou des états de santé dans les populations,

et l'application des résultats au **contrôle** des problèmes de santé ».

(Dictionnaire de l'épidémiologie, Last, 1988)

L'épidémiologie au cœur de nos débats de société



M Pollutions

PLANÈTE POLLUTIONS



ARTICLE SÉLECTIONNÉ DANS LA MATINALE DU 20/06/2016 > Découvrir l'application

La pollution de l'air est responsable de 9 % de la mortalité en France

Une étude de Santé publique France, publiée mardi 21 juin, estime que la pollution aux particules fines provoque 48 000 morts prématurées par an.

LE MONDE | 21.06.2016 à 00h02 • Mis à jour le 21.06.2016 à 11h31 |

Par Laetitia Van Eeckhout



Démarche scientifique

- L'épidémiologie est la science de l'estimation du risque en santé.
- Permet de répondre à deux questions très simples:
 - Quel est le risque d'être (de devenir) malade dans une population donnée?
 - épidémiologie **descriptive**, surveillance des maladies appuyée par la modélisation
 - Quelle est l'augmentation du risque associée à certaines caractéristiques: gène, comportement, environnement, ...?
 - épidémiologie **analytique**, étude des déterminants des maladies

Epidémiologie descriptive

Surveillance des maladies et modélisation

John Snow, médecin anesthésiste, figure emblématique de l'épidémiologie



Carte choléra, Soho, London, 1854
(On the modes of communication
of cholera, Snow, 1855)



(John Snow, 1813-1858)



Mémorial, John Snow,
Londres

Surveillance

- Réalisée par les agences de sécurité sanitaire (Santé Publique France, ANSES, ANSM,...)
- Rôle:
 - Détecter des “signaux”
 - Mesurer le “fardeau des maladies”:
 - Adapter nos moyens de prise en charge des patients
 - Estimer l’impact des mesures de prévention et des mesures curatives

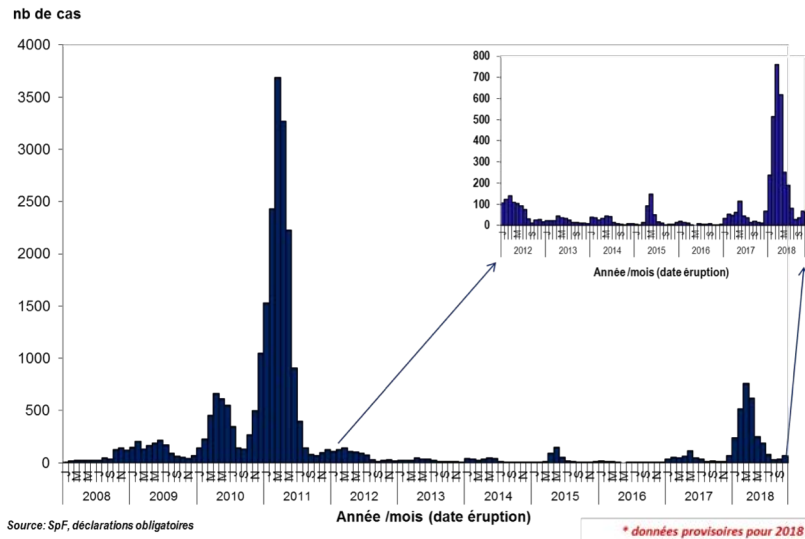
Etat de santé de la population en France, 2017

L'état de santé de la population en France

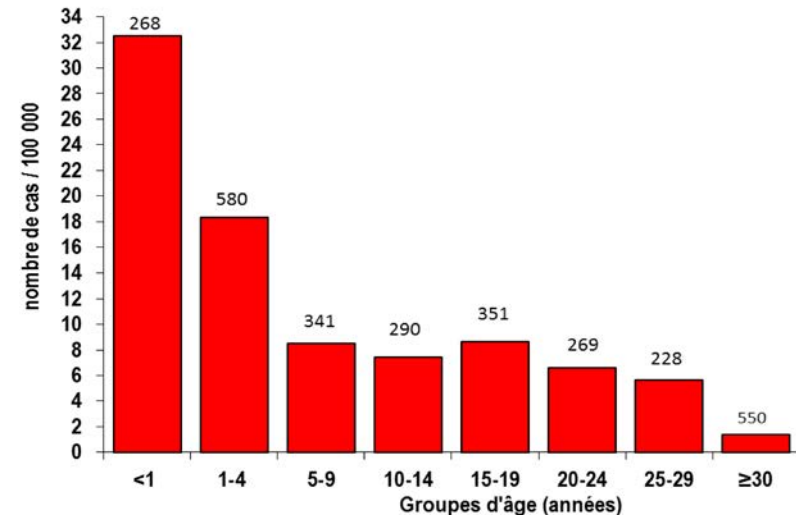
RAPPORT 2017



Surveillance de la rougeole, France (2008-2018)



Nombre de cas, France, 2008-2018



Incidence par âge, France, 2017-18

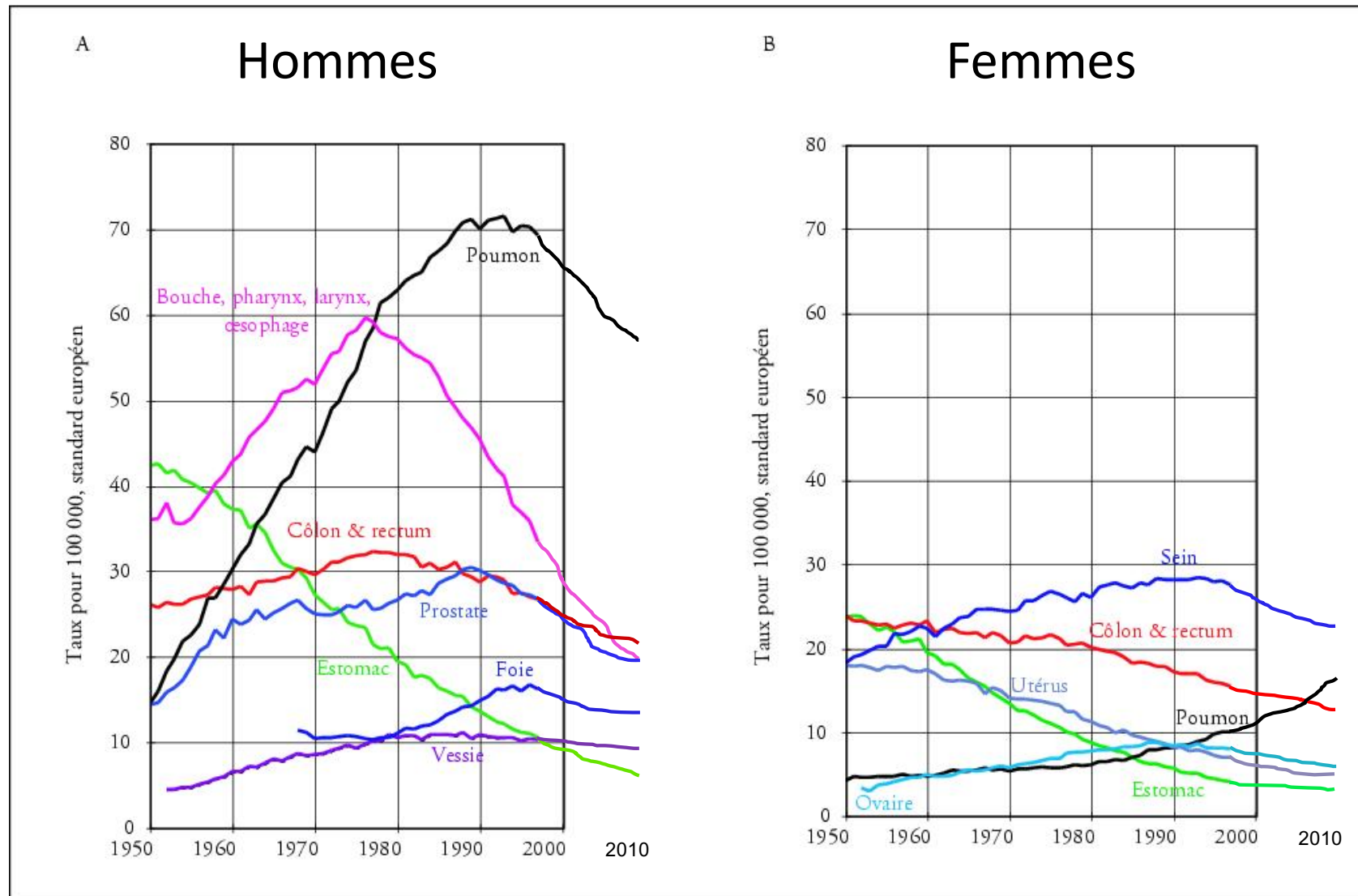
> 27500 cas de rougeole déclarés en France entre 2008 et 2018:

- >1650 pneumopathies graves
- 40 encéphalites
- 23 décès

Couverture vaccinale 2 doses à 24 mois estimée à 80% en 2016

(Données Santé Publique France)

Taux de mortalité par cancer France, 1950-2010



(D'après Hill, Doyon, Bull Cancer, 2005; et Ribassin-Majed et coll., Bull Cancer 2017)

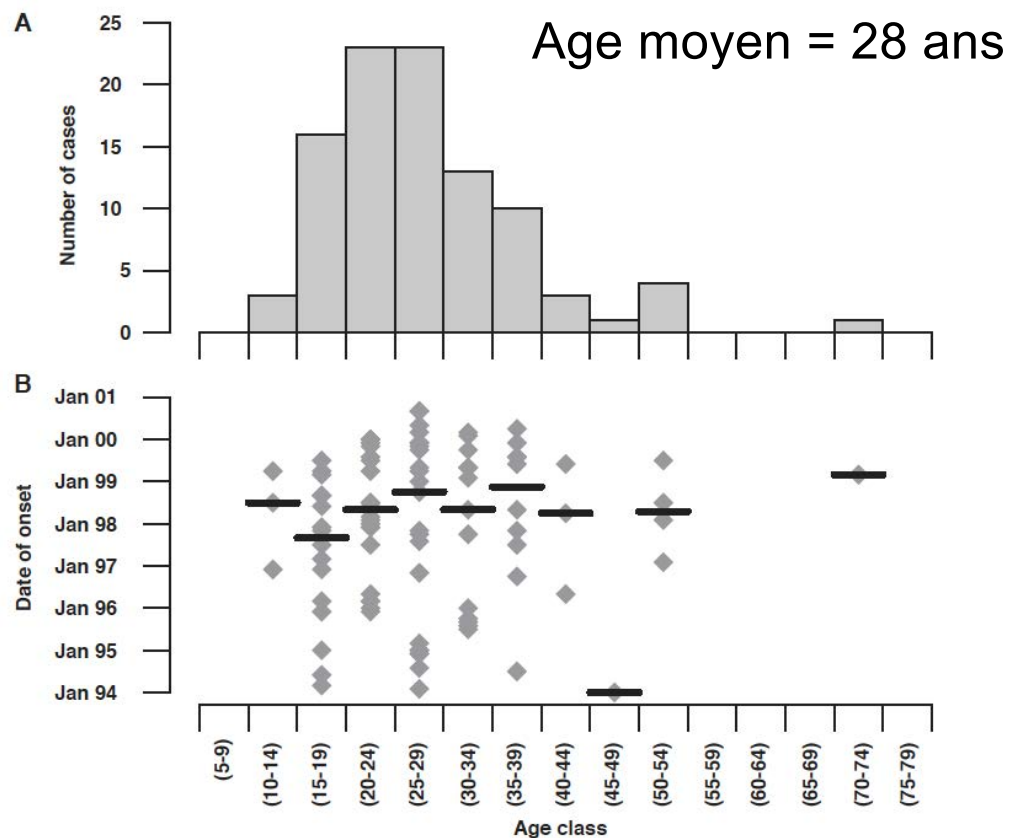
Modélisation de l'incidence de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) au RU

- Années 1980: premiers cas d'encéphalopathie spongiforme bovine au Royaume-Uni
- Années 1990: premiers cas humains
- 2000: prédiction de 70 à 136000 cas au Royaume-Uni
(Ghani et coll, Nature, 2000)

Modélisation de l'incidence de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) au RU



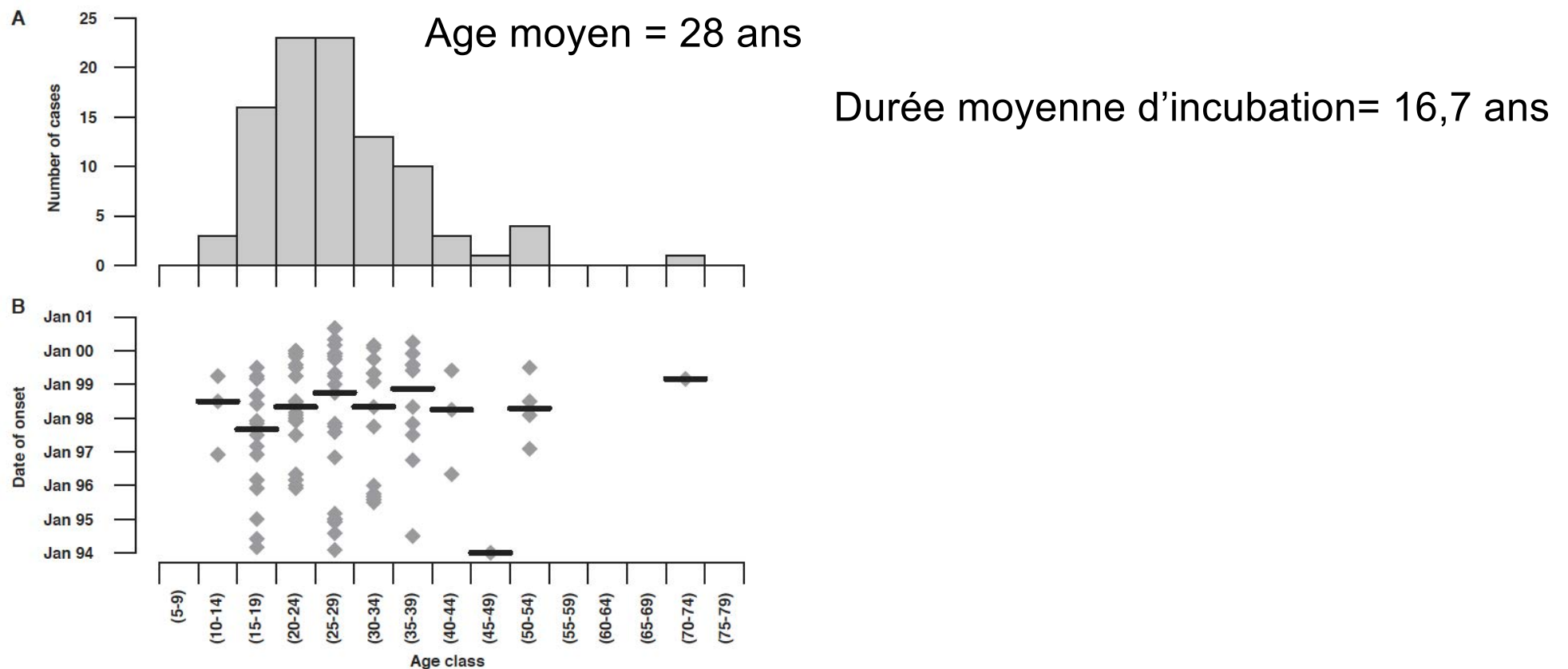
Modélisation de l'incidence de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) au RU



Distribution de date de début des vMCJ
par âge (n=97; mai 2001)

(Valleron et coll., Science, 2001)

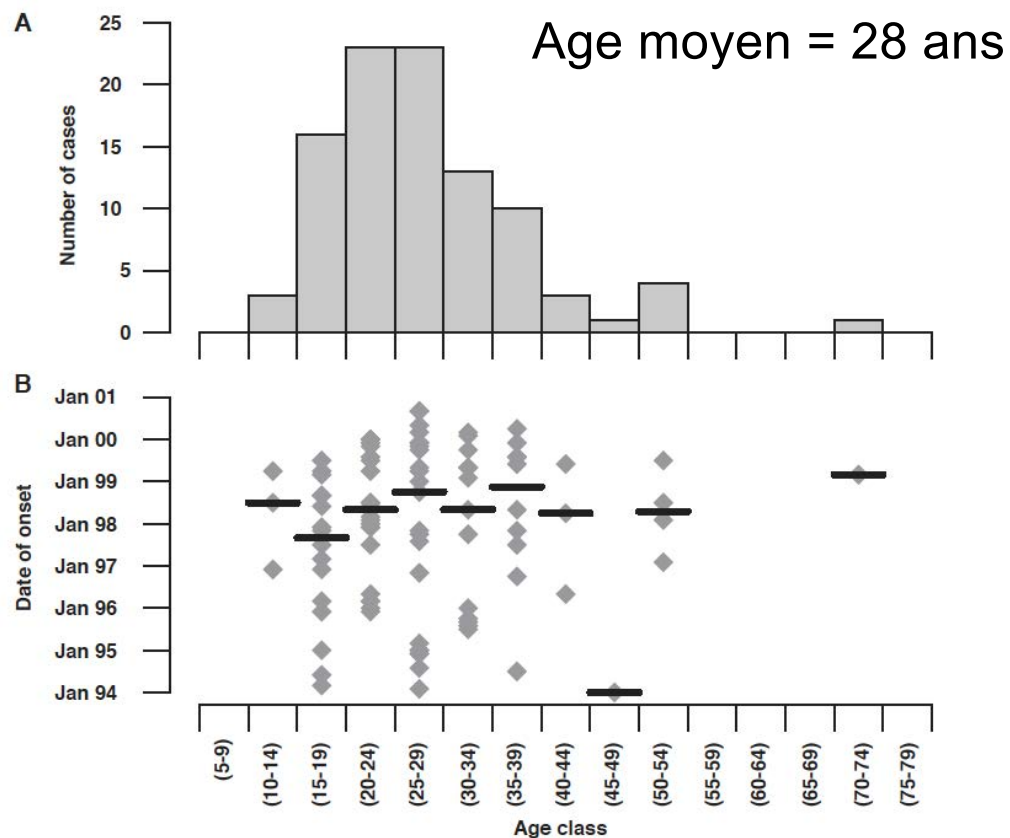
Modélisation de l'incidence de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) au RU



Distribution de date de début des vMCJ
par âge (n=97; mai 2001)

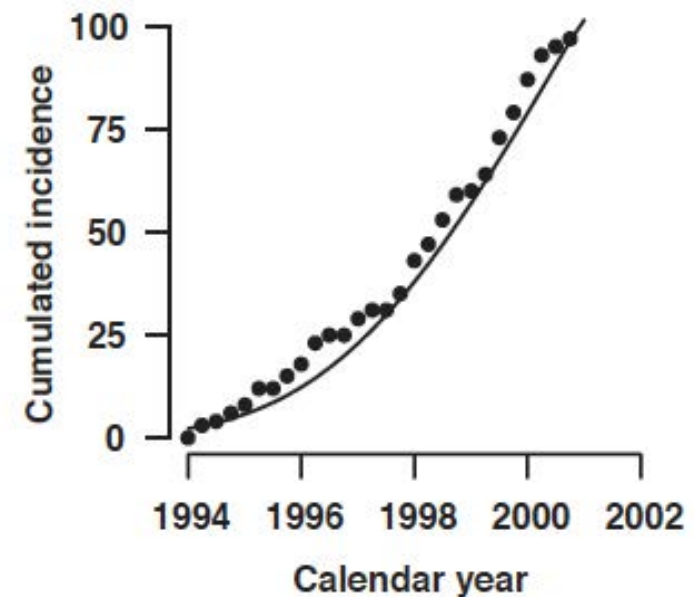
(Valleron et coll., Science, 2001)

Modélisation de l'incidence de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) au RU



Distribution de date de début des vMCJ par âge (n=97; mai 2001)

Durée moyenne d'incubation = 16,7 ans

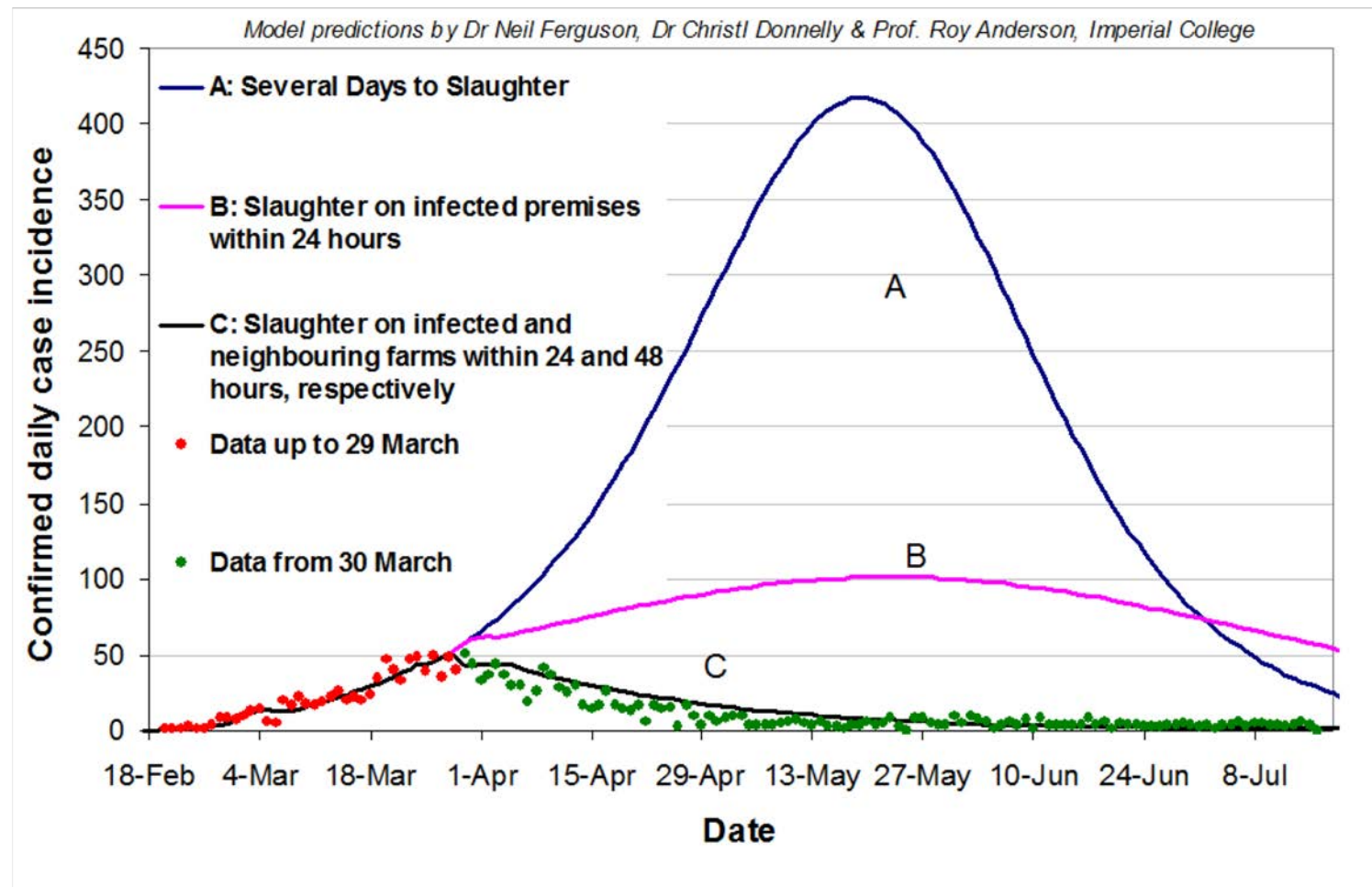


Incidence cumulative des vMCJ

(Valleron et coll., Science, 2001)

La modélisation comme moyen de tester l'efficacité d'interventions

Exemple de la fièvre aphteuse au RU, 2001



(voir Ferguson et coll. Science, 2001)

Epidémiologie analytique

Etude des déterminants des maladies

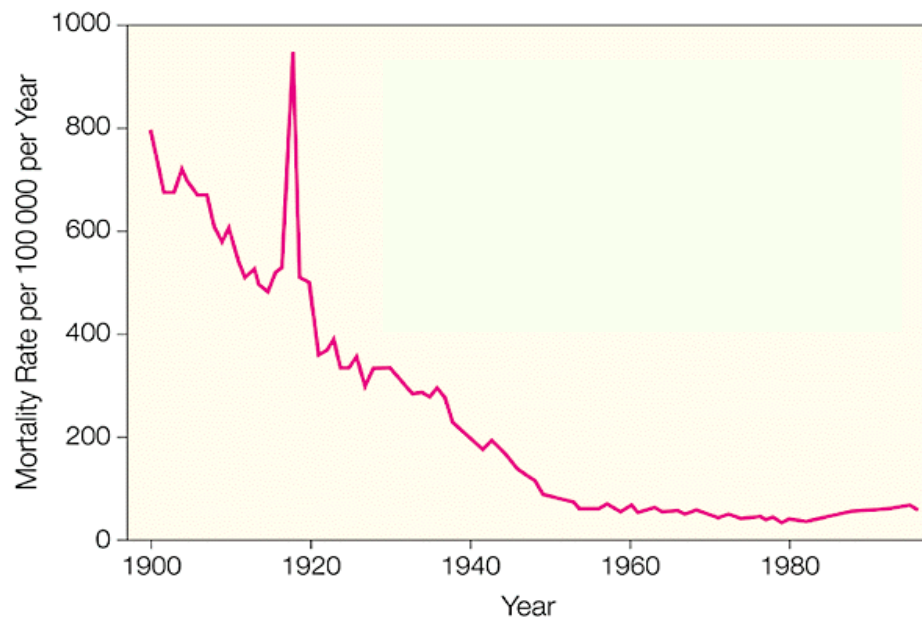
Epidémiologie analytique

Etude des déterminants des maladies



Transition épidémiologique dans les pays industrialisés

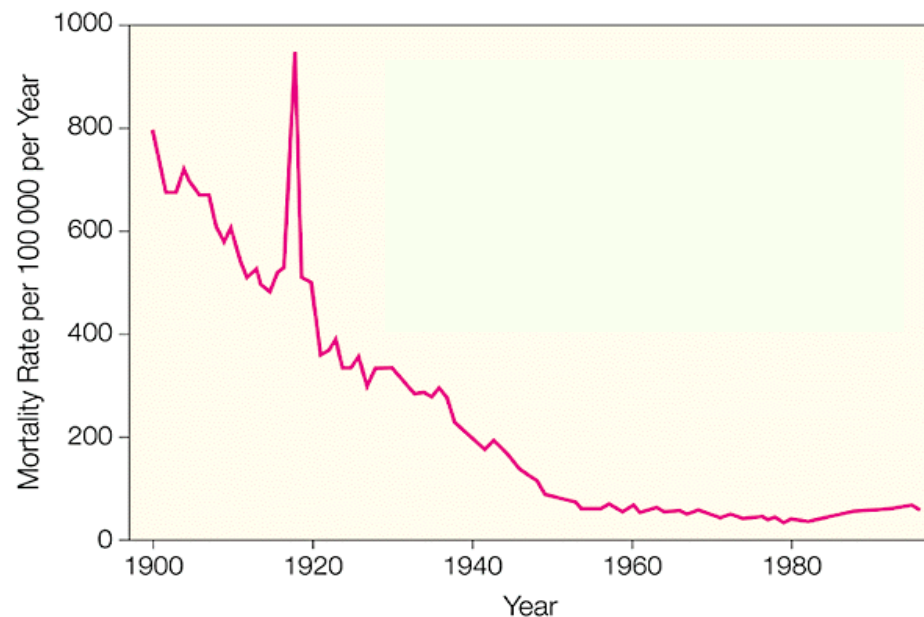
Mortalité par maladies infectieuses
Etats-Unis, 1900-1980



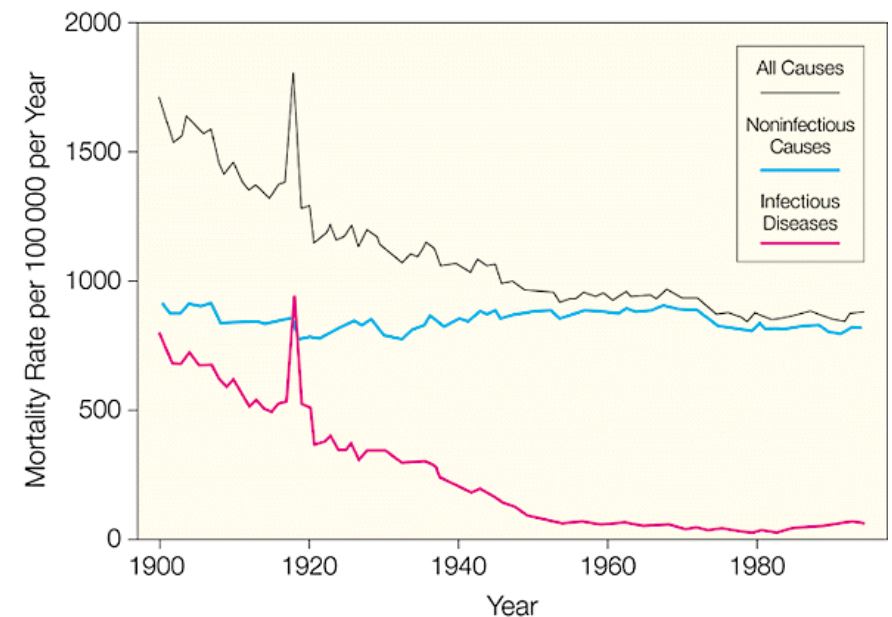
(Armstrong GL et coll. JAMA 1999;281:61-6)

Transition épidémiologique dans les pays industrialisés

Mortalité par maladies infectieuses
Etats-Unis, 1900-1980

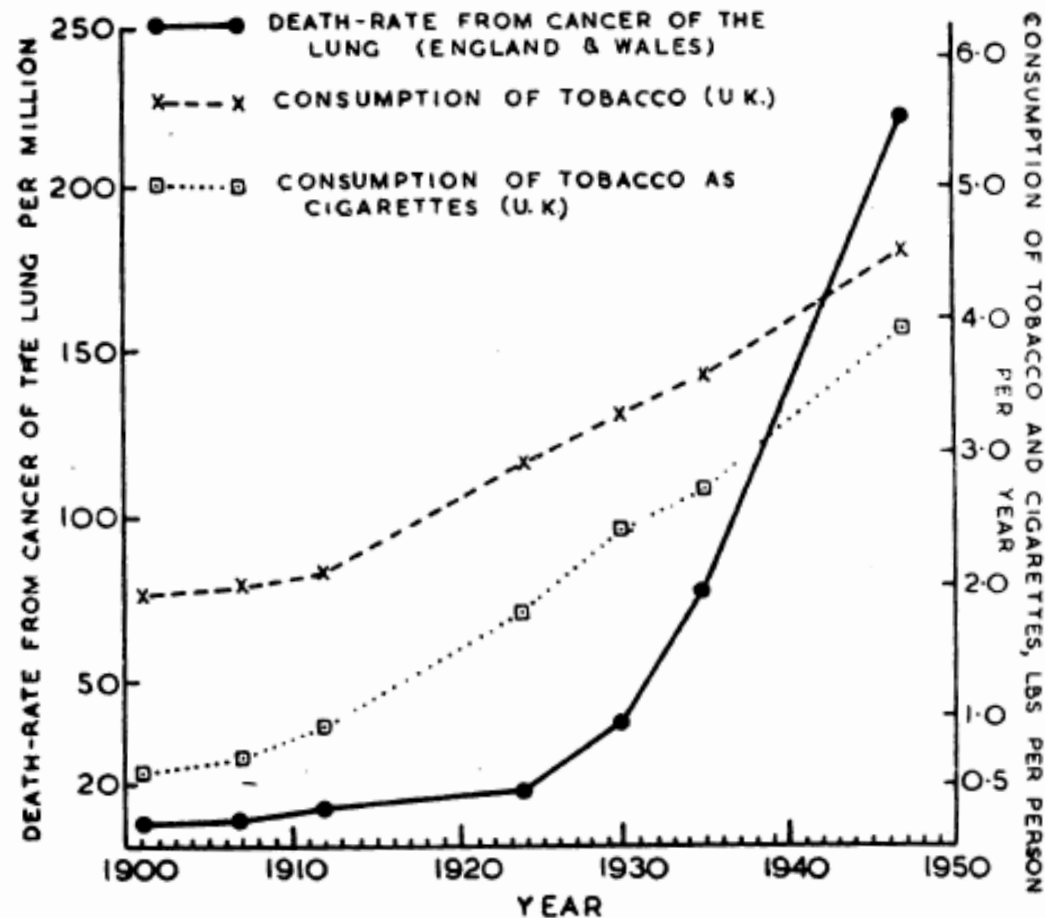


Mortalité toutes causes
Etats-Unis, 1900-1980



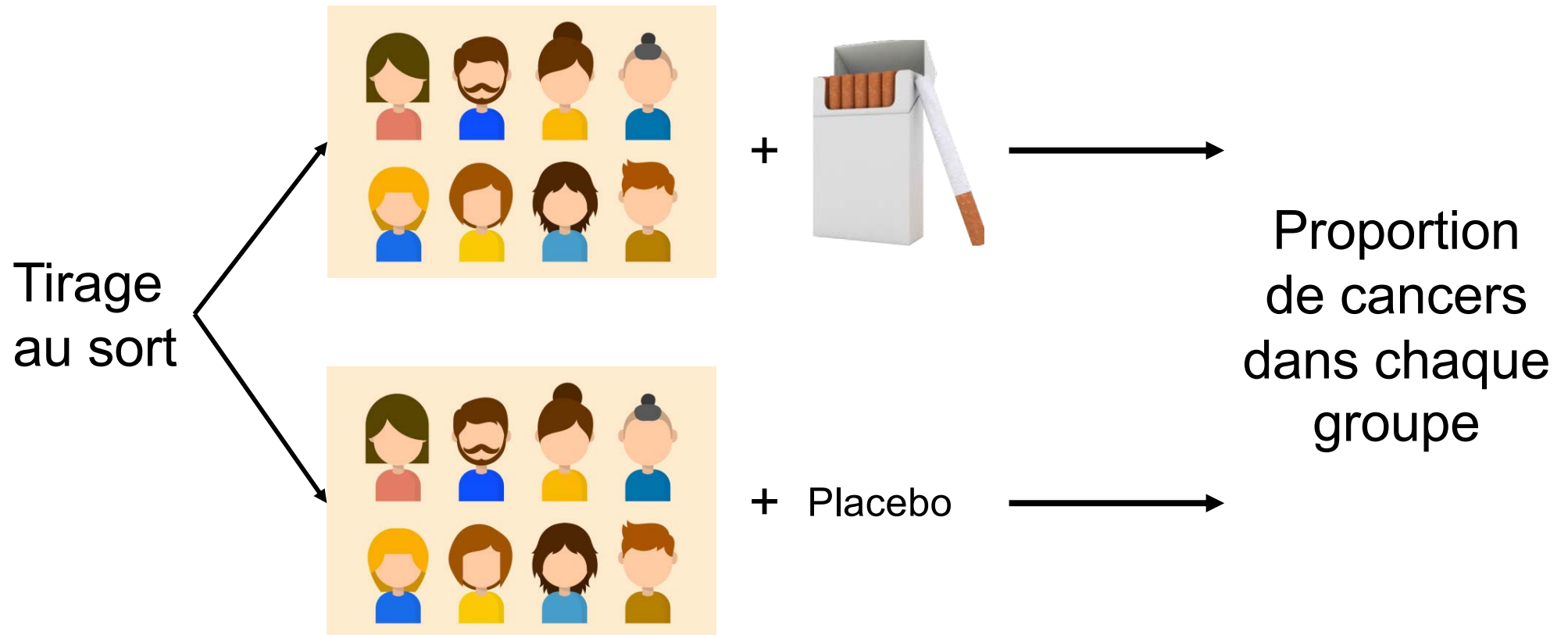
(Armstrong GL et coll. JAMA 1999;281:61-6)

Consommation de tabac et mortalité par cancer du poumon, Angleterre et Pays de Galles, 1900-1950

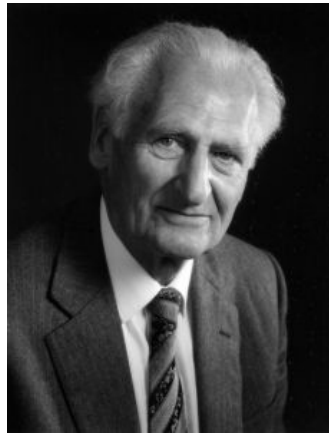


(Doll & Hill, BMJ, 1950)

Essai randomisé

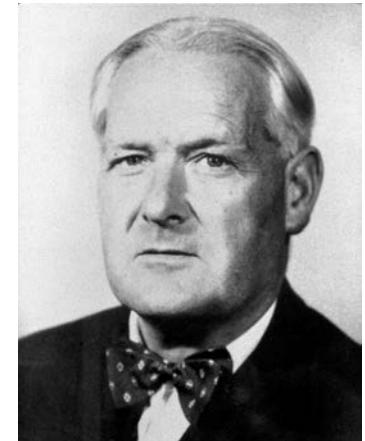


Etude cas-témoin sur l'association tabac et cancer du poumon, Londres, 1948



Richard Doll
(1912-2005)

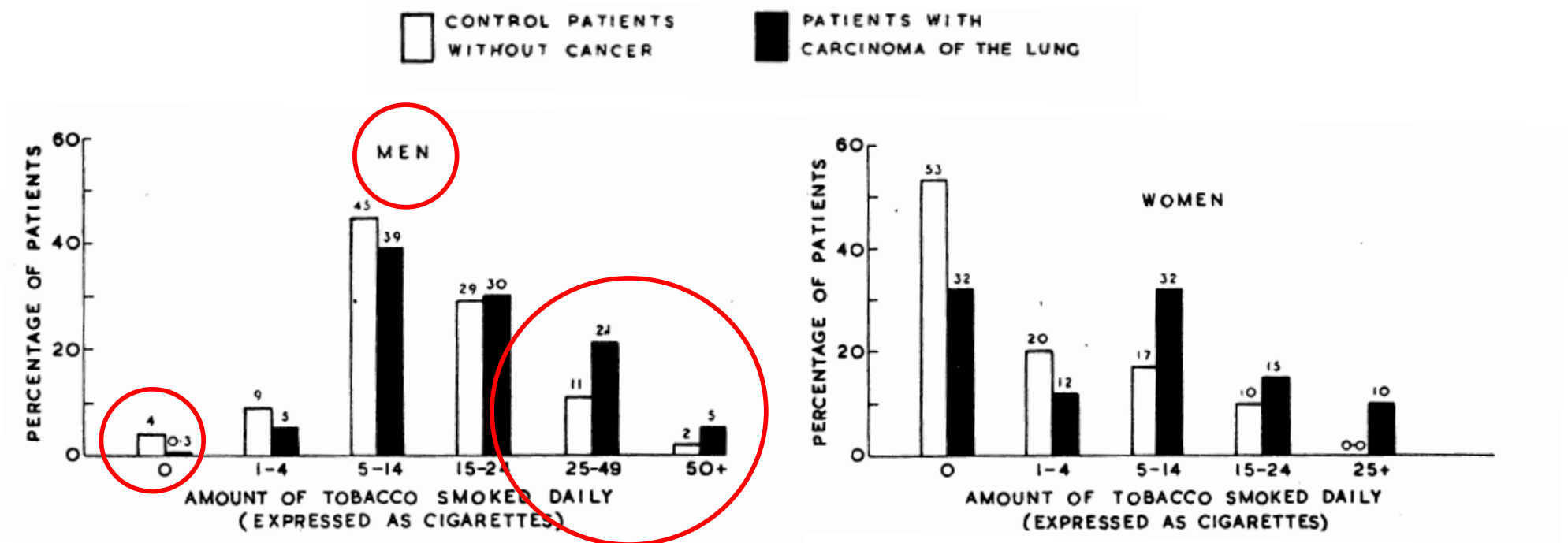
Austin Bradford Hill
(1897-1991)



Idée:

- Comparer la consommation passée de tabac chez des sujets hospitalisés avec et sans cancer du poumon

Etude cas-témoin sur l'association tabac et cancer du poumon, Londres, 1948



- Différence statistiquement significative (test du χ^2)
- Proportion de non-fumeurs très faible chez les hommes!

(Doll & Hill, BMJ, 1950)

Franklin D. Roosevelt et la prise de conscience du risque cardio-vasculaire

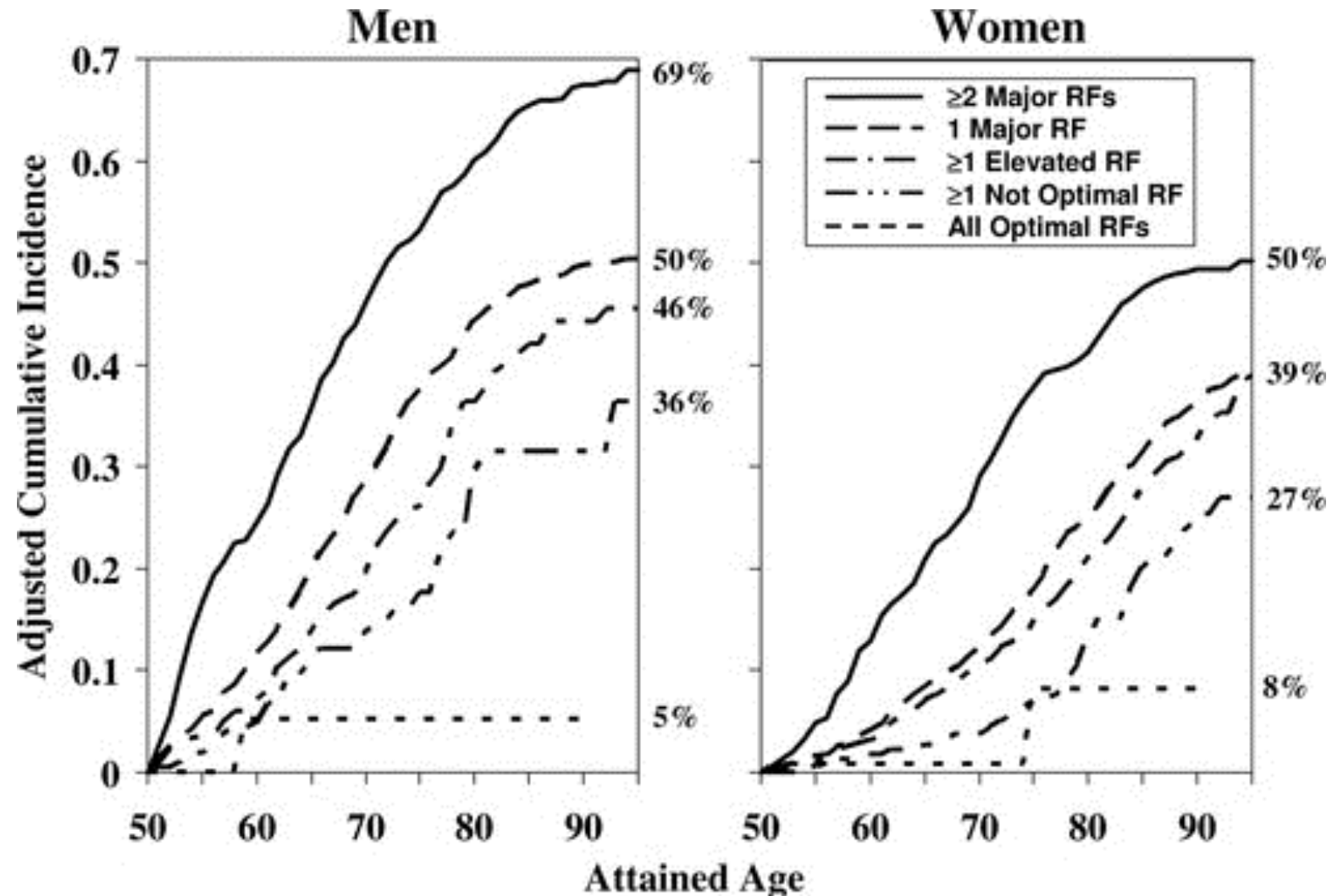


Cohorte de Framingham

- 1948: Début du suivi longitudinal de 5209 hommes et femmes âgés de 30 à 62 ans résidant à Framingham, dans le Massachusetts



Risque cumulatif de maladie cardio-vasculaire selon la présence de facteurs de risque à 50 ans Cohorte de Framingham



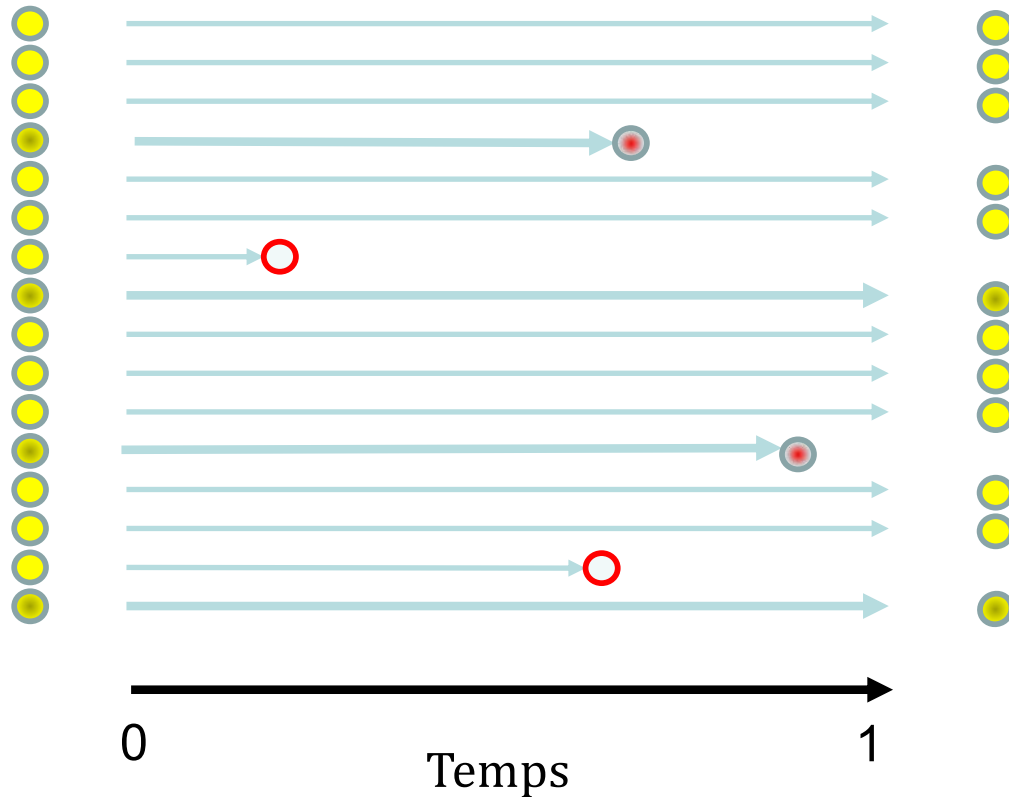
Hypertension
Tabagisme
Diabète
Obésité
Hypercholestérolémie

(Lloyd-Jones, Circulation, 2006)

Estimation du risque relatif

Etude de cohorte

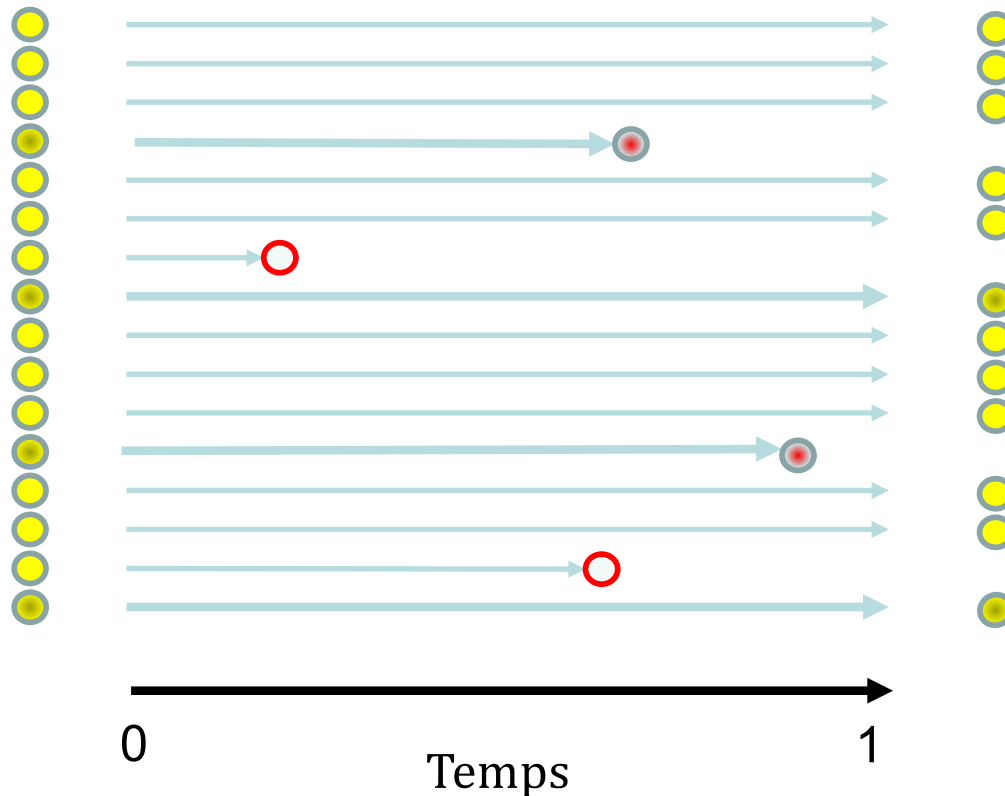
- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés



Estimation du risque relatif

Etude de cohorte

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés



	Cas	Personne-temps
Exposés	2	3,6
Non-exposés	0	0,7 + 0,9 = 1,6

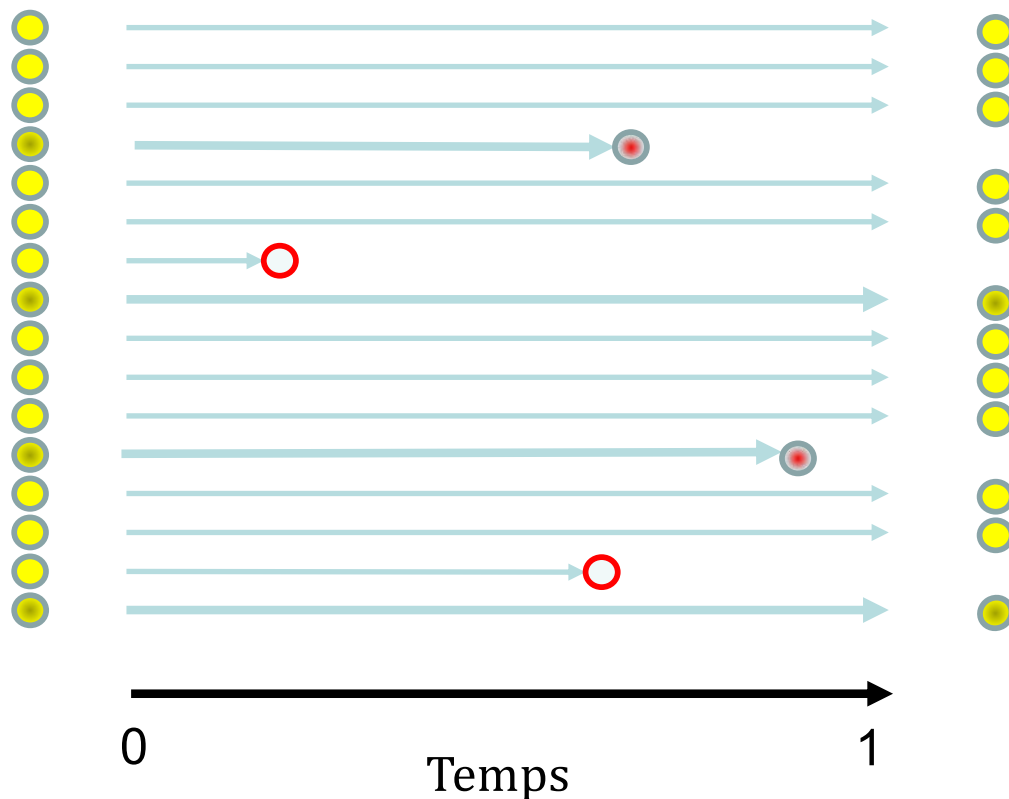
Taux d'incidence chez les exposés =

$$\frac{2}{(2 + (0,7 + 0,9))} = \frac{2}{3,6}$$

Estimation du risque relatif

Etude de cohorte

- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés



	Cas	Personne-temps
Exposés	2	3,6
Non exposés	2	10,8

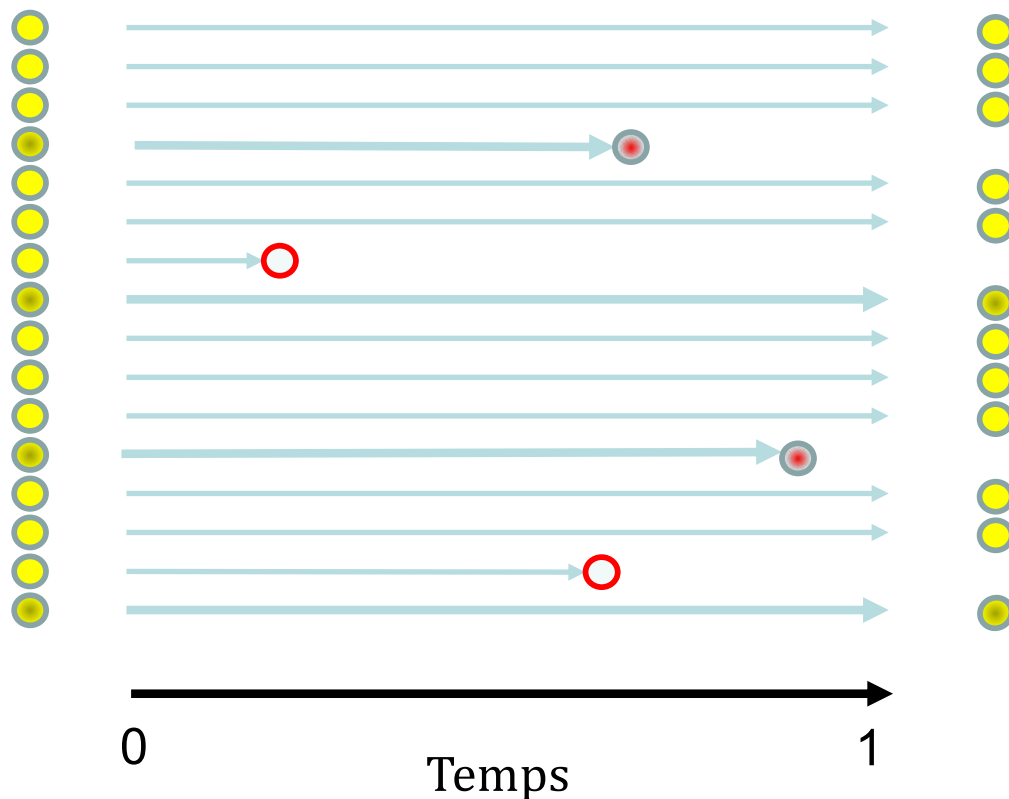
$$\text{Taux d'incidence chez les exposés} = \frac{2}{(2 + (0,7 + 0,9))} = \frac{2}{3,6}$$

$$\text{Taux d'incidence chez les non - exposés} = \frac{2}{(10 + (0,2 + 0,6))} = \frac{2}{10,8}$$

Estimation du risque relatif

Etude de cohorte

- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés



	Cas	Personne-temps
Exposés	2	3,6
Non exposés	2	10,8

$$\text{Taux d'incidence chez les exposés} = \frac{2}{(2 + (0,7 + 0,9))} = \frac{2}{3,6}$$

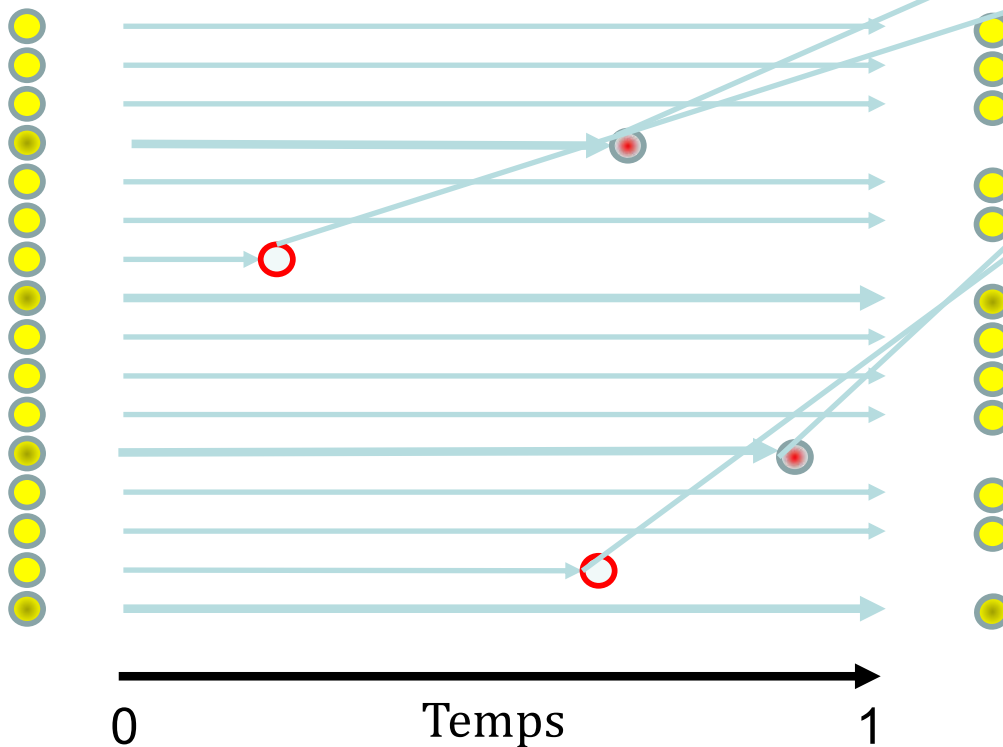
$$\text{Taux d'incidence chez les non - exposés} = \frac{2}{(10 + (0,2 + 0,6))} = \frac{2}{10,8}$$

$$\text{Ratio des taux d'incidence} = \frac{2/3,6}{2/10,8} = 3$$

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés

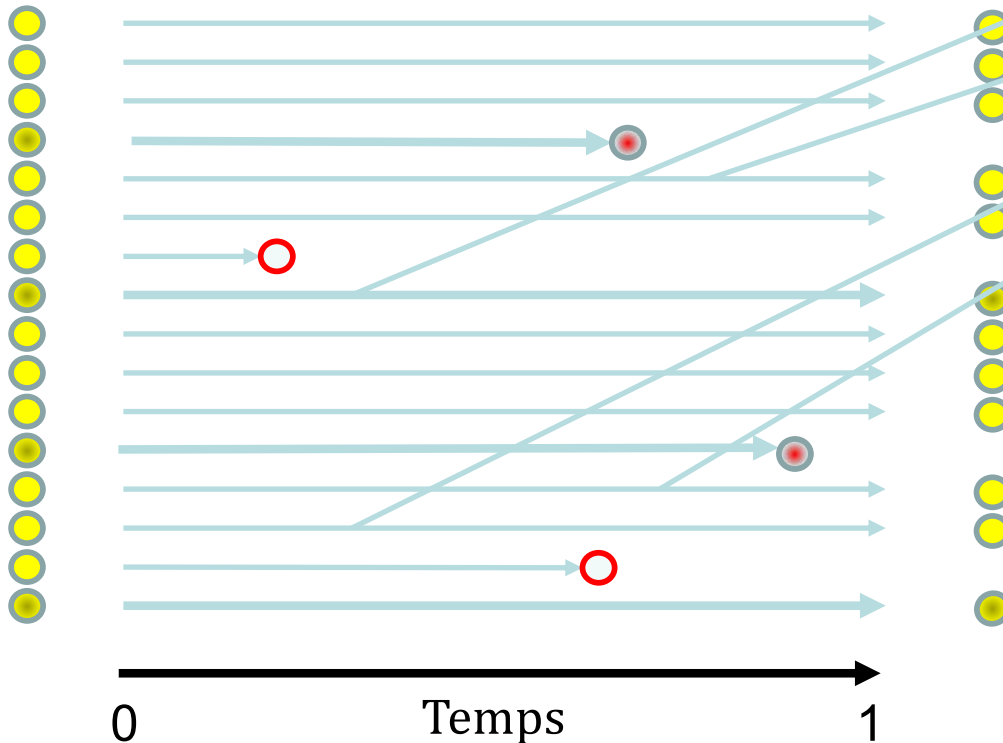


	Cas
Exposés	2
Non exposés	2

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés

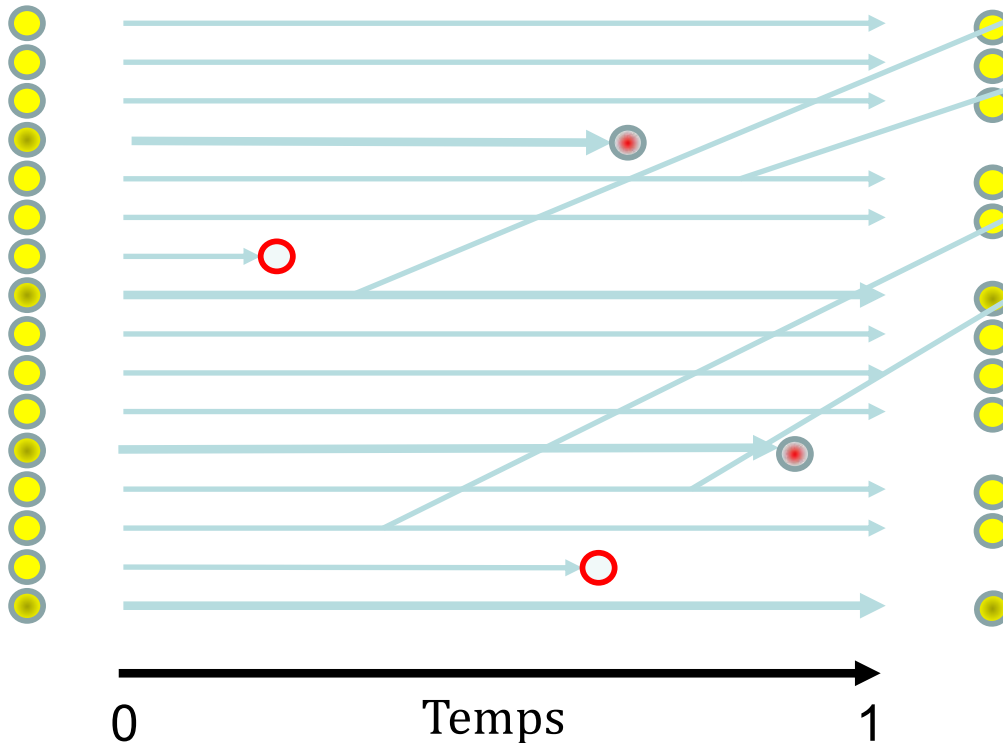


	Cas	Témoins
Exposés	2	?
Non exposés	2	?

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés

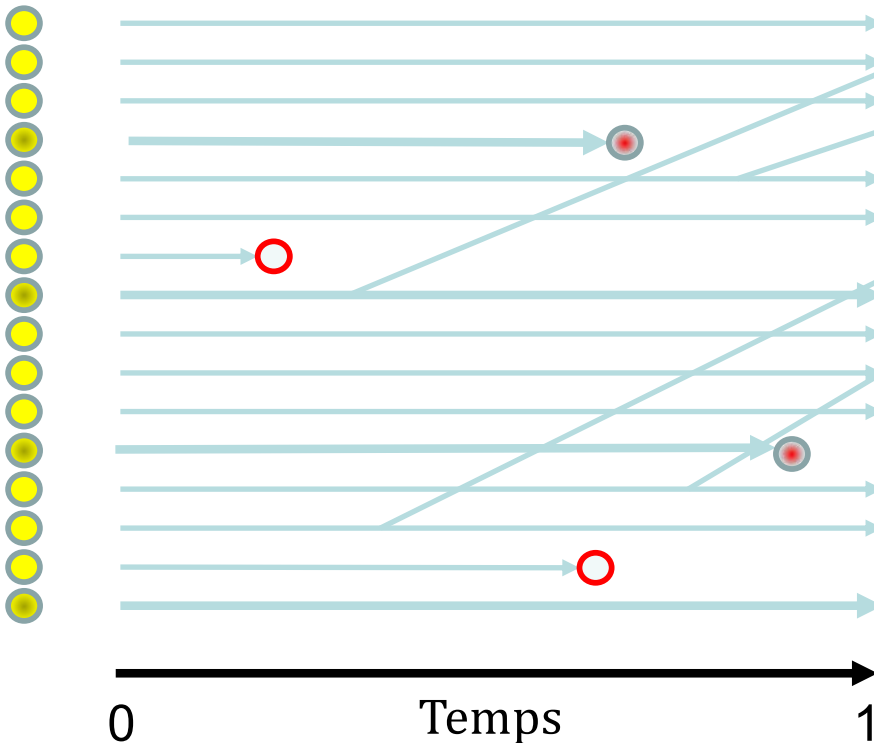


	Cas	Témoins
Exposés	2	$f \cdot PT_{exp}$
Non exposés	2	$f \cdot PT_{non-exp}$

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés



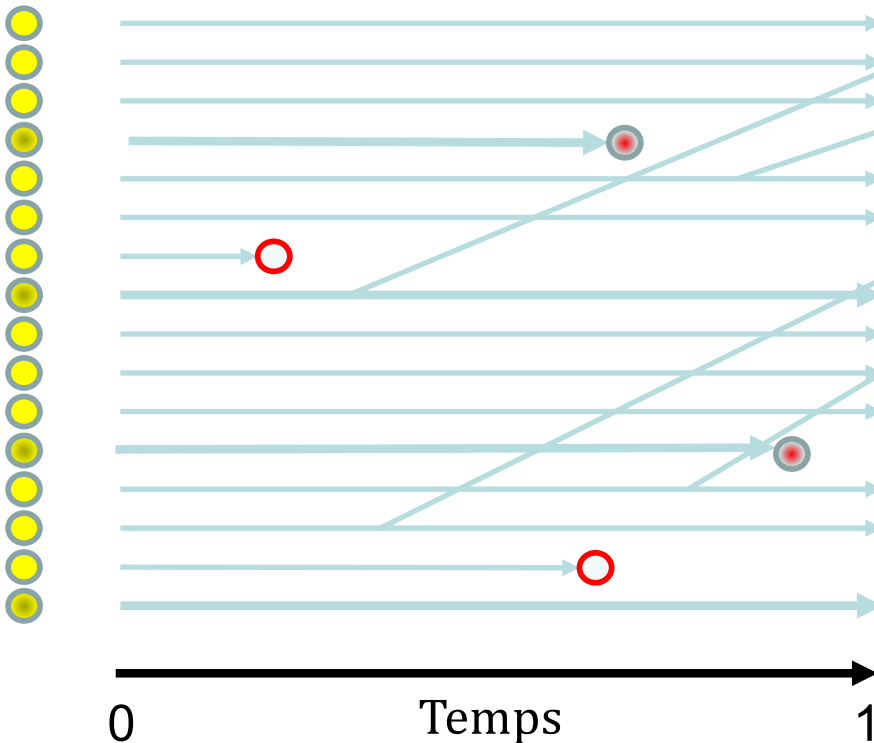
	Cas	Témoins
Exposés	2	$f * PT_{exp}$
Non exposés	2	$f * PT_{non-exp}$

$$Odds - ratio = \frac{2 * (f * PT_{non - exp})}{(f * PT_{exp}) * 2}$$

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

-  Exposés
-  Non-exposés
-  Cas chez les exposés
-  Cas chez les non-exposés



	Cas	Témoins
Exposés	2	$f \cdot PT_{exp}$
Non exposés	2	$f \cdot PT_{non-exp}$

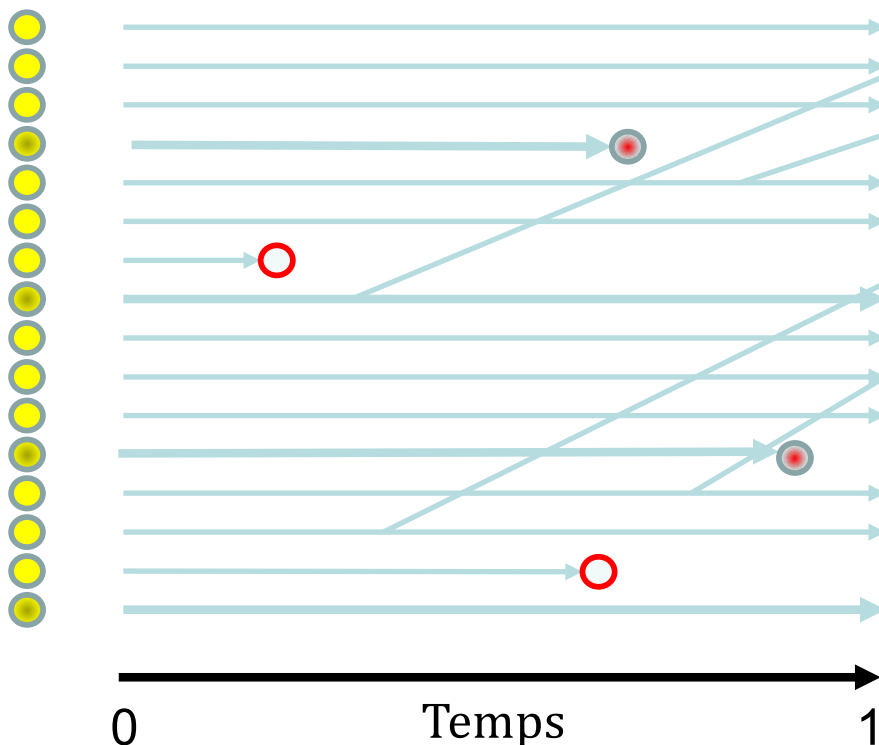
$$Odds - ratio = \frac{2 * (f * PT_{non - exp})}{(f * PT_{exp}) * 2}$$

$$Odds - ratio = \frac{2 / (PT_{exp})}{2 / (PT_{non - exp})}$$

Estimation du risque relatif

Etude cas-témoins

- Exposés
- Non-exposés
- Cas chez les exposés
- Cas chez les non-exposés



	Cas	Témoins
Exposés	2	$f * PT_{exp}$
Non exposés	2	$f * PT_{non-exp}$

$$Odds - ratio = \frac{2 * (f * PT_{non - exp})}{(f * PT_{exp}) * 2}$$

$$Odds - ratio = \frac{2 / (PT_{exp})}{2 / (PT_{non - exp})}$$

$$Odds - ratio = ratio \text{ des taux d'incidence}$$

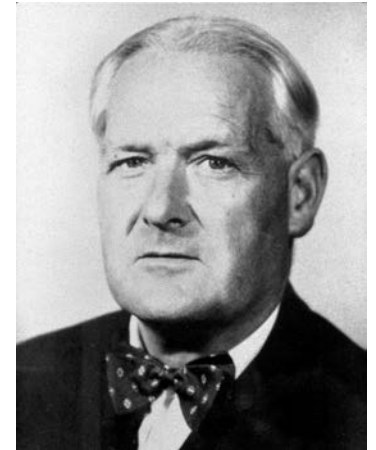
Causalité

Contribution de l'épidémiologie

Causalité

Critères de Bradford Hill

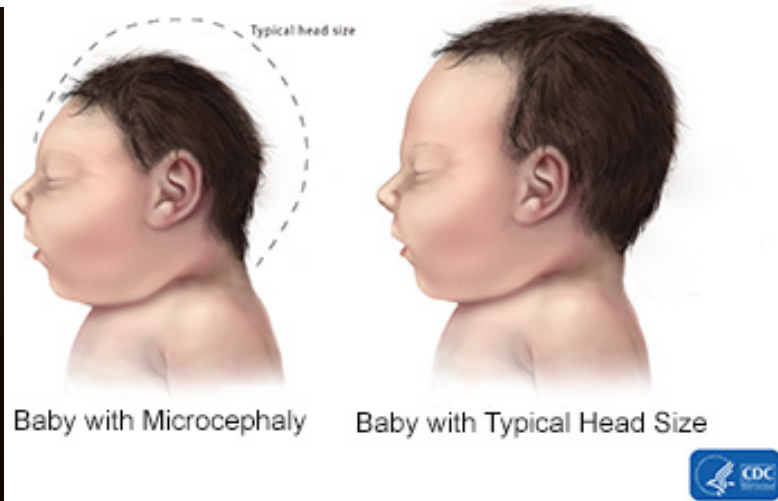
1965



- **Force de l'association**
- **Reproductibilité**
- Spécificité
- **Temporalité**
- Gradient biologique
- **Plausibilité**
- Cohérence
- Preuve expérimentale
- Analogie

(Hill AB, Proc R Soc Med, 1965)

Maladies infectieuses émergentes: exemple du virus Zika



Novembre 2015

- Virus Zika détecté
- Notifications de cas de microcéphalie au Brésil

Février 2016

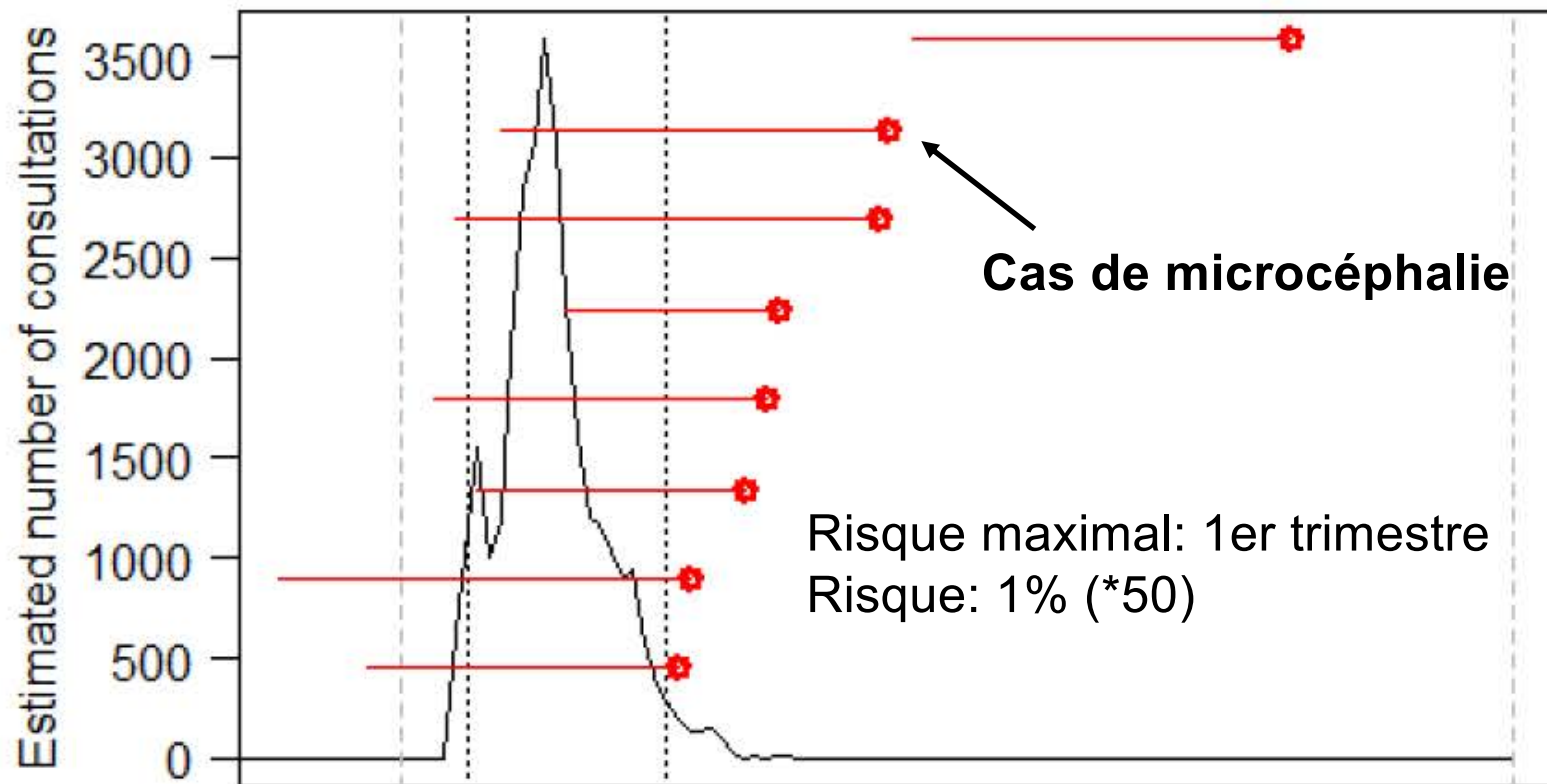
OMS: Urgence de santé publique de portée internationale

Photograph: Felipe Dana/AP

Zika et microcéphalie

Polynésie française, 2013-14

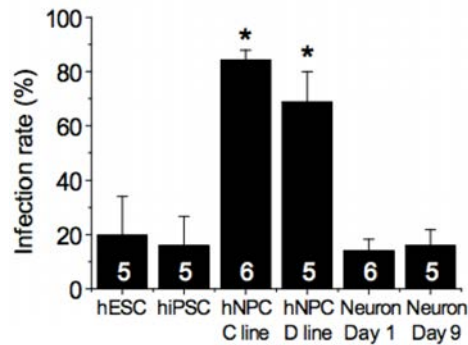
Etude rétrospective: diagnostic prénatal d'anomalies congénitales et dossiers médicaux à la naissance



(Cauchemez *et al.* The Lancet 2016)

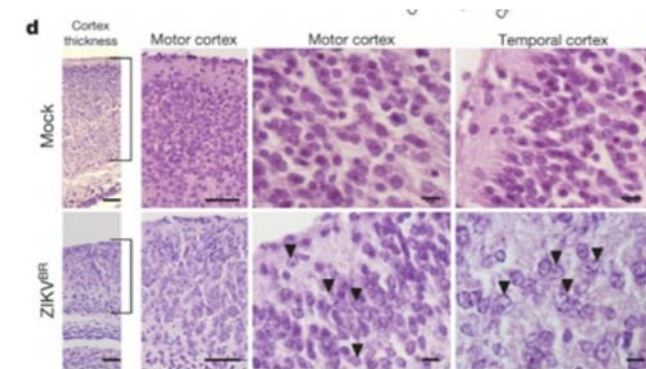
Modèles cellulaires, organoïdes, et animaux

Cellules progénitrices neurales



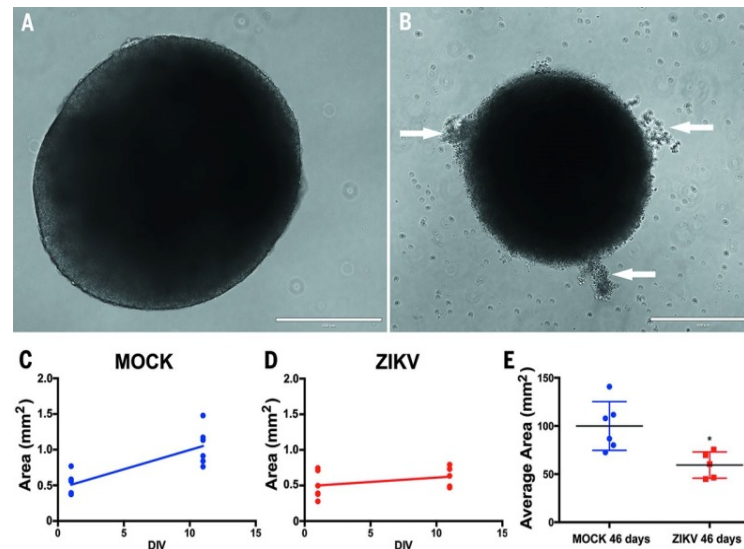
(Tang *et al.*, Cell Stem Cell 2016)

Modèles animaux



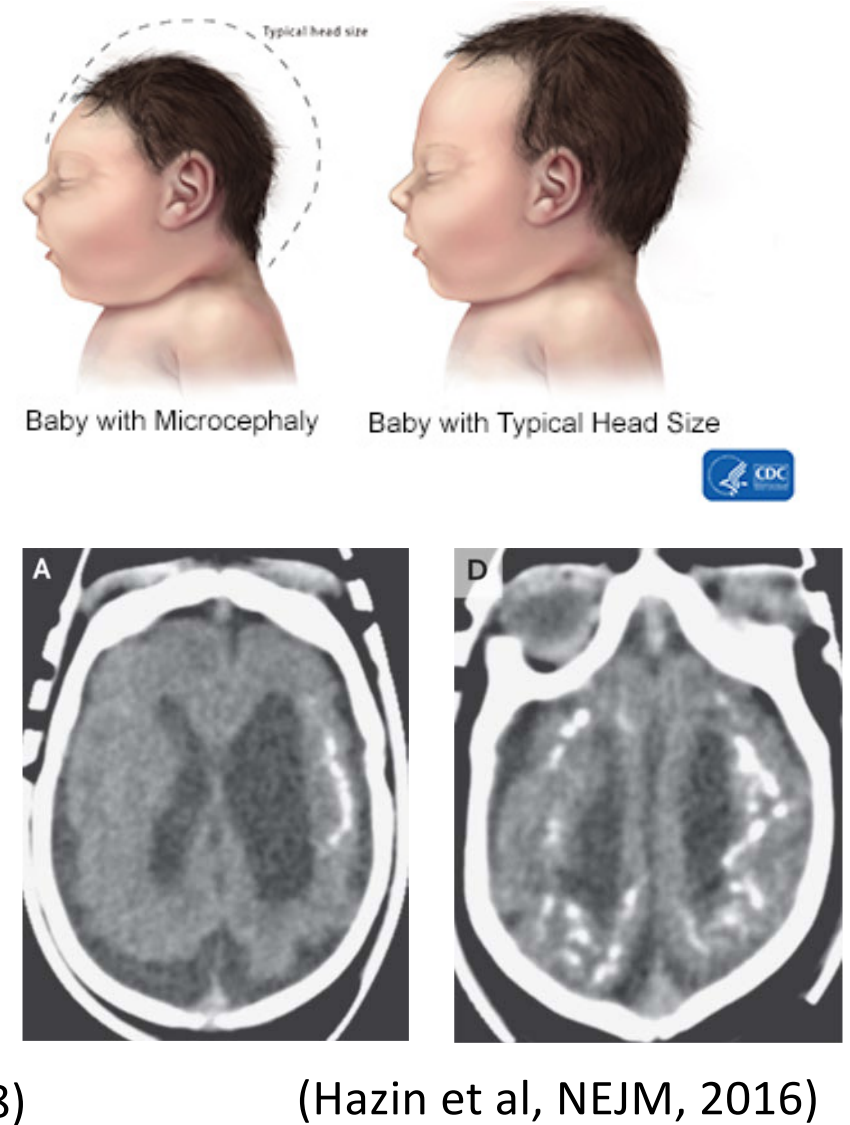
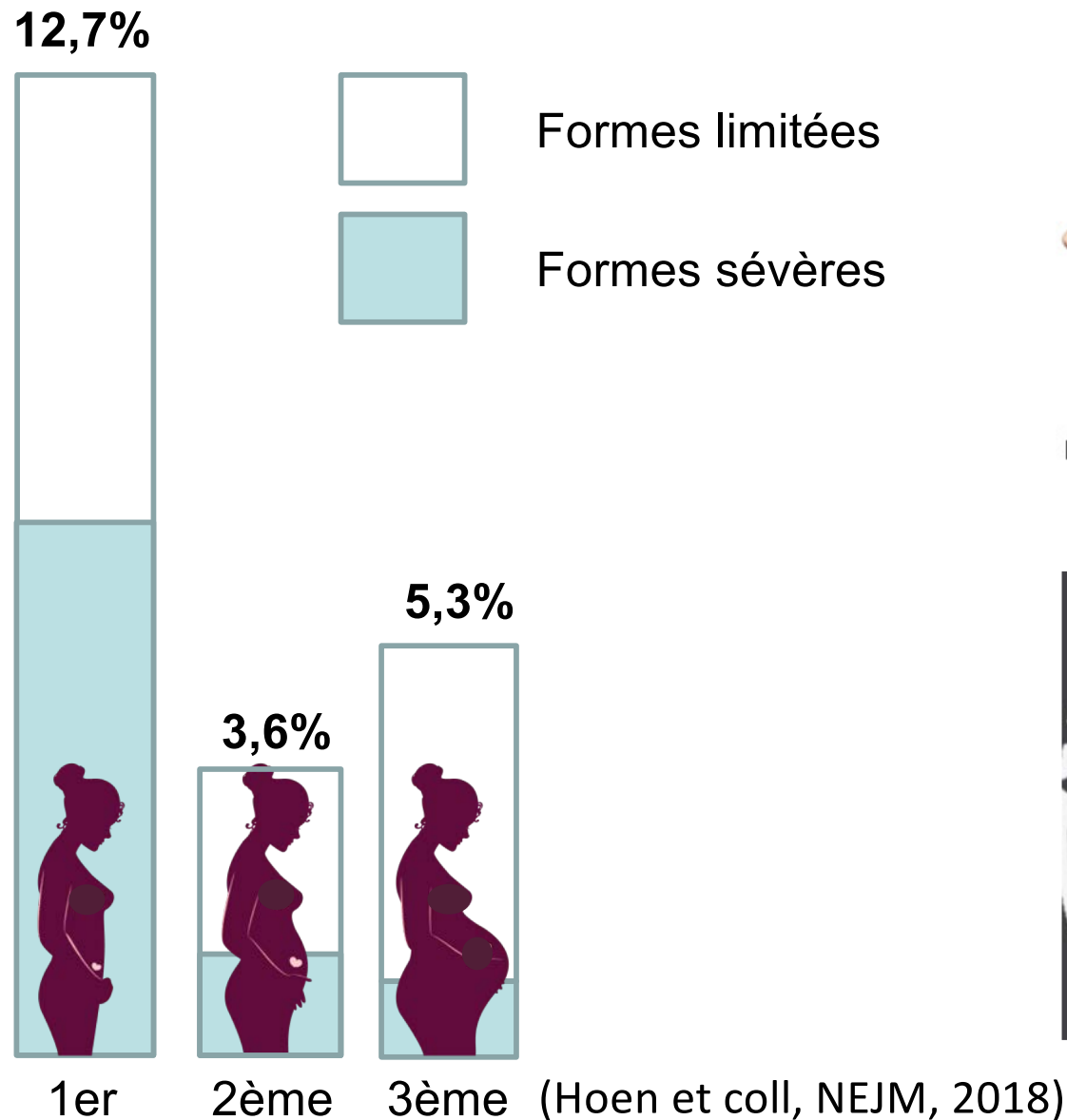
(Cugola, Nature, 2016)

Organoïdes



(Garcez PP *et al.* Science 2016)

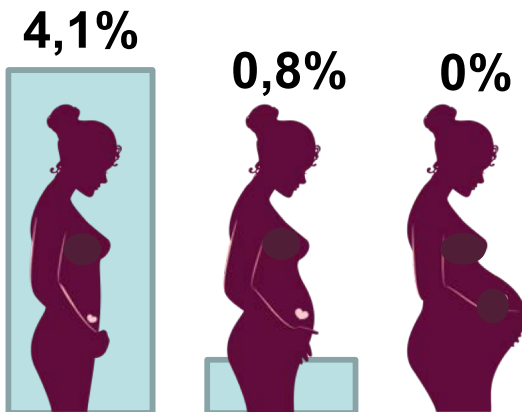
Anomalies neurologiques congénitales liées au virus Zika, Territoires français des Amériques, 2016-2017 (n=555 foetus et enfants)



Anomalies neurologiques congénitales liées au virus Zika, Territoires français des Amériques, 2016-2017



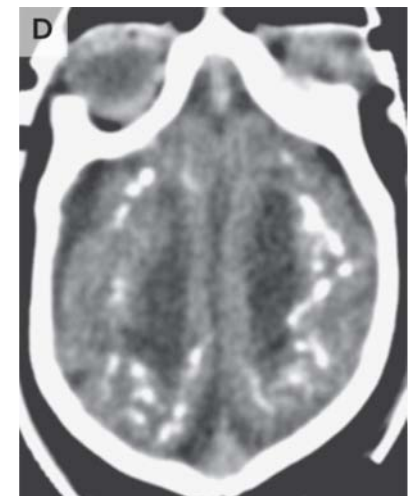
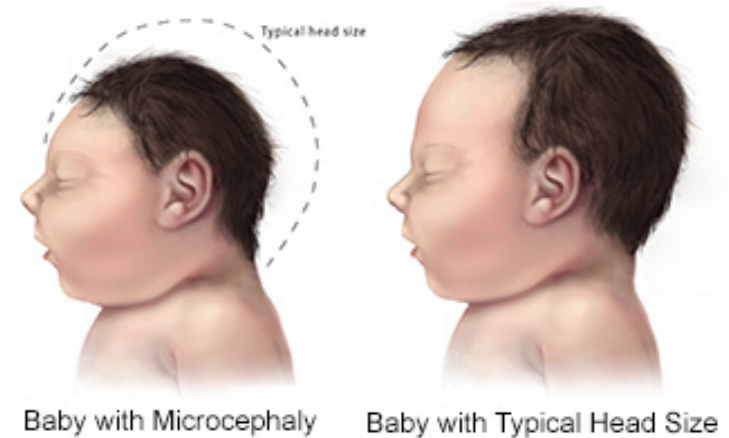
Formes sévères



1er

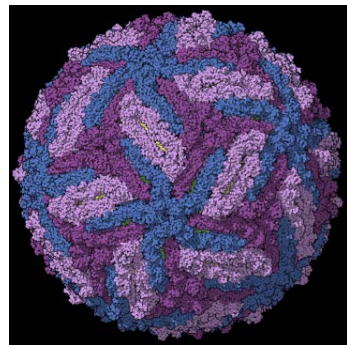
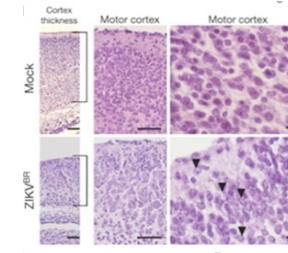
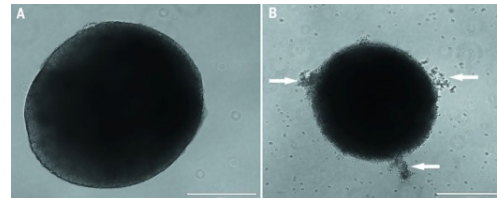
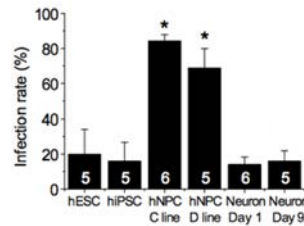
2ème

3ème (Funk et coll., soumis)



(Hazin et al, NEJM, 2016)

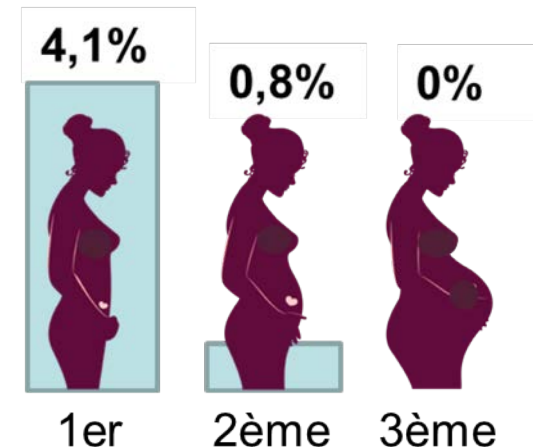
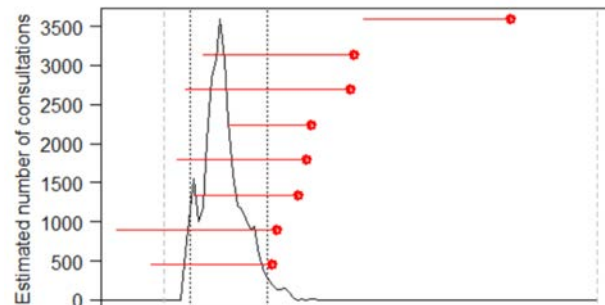
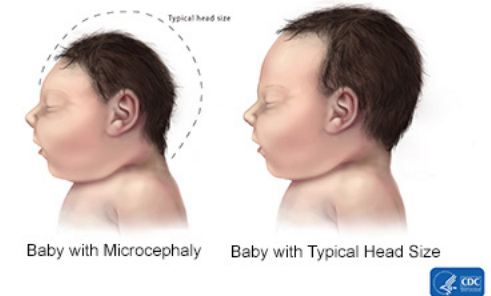
2 approches complémentaires



(Sirohi et coll. Science, 2016)

Mécanistique

Populationnelle



Grandes contributions de l'épidémiologie

« Nurses' Health Study »

Etats-Unis

NHS 1:
121700
inclusions
30 à 55 ans

NHS II:
116430
inclusions
25 à 42 ans

NHS 3:

en cours
19 à 46 ans



1976

1989

2010



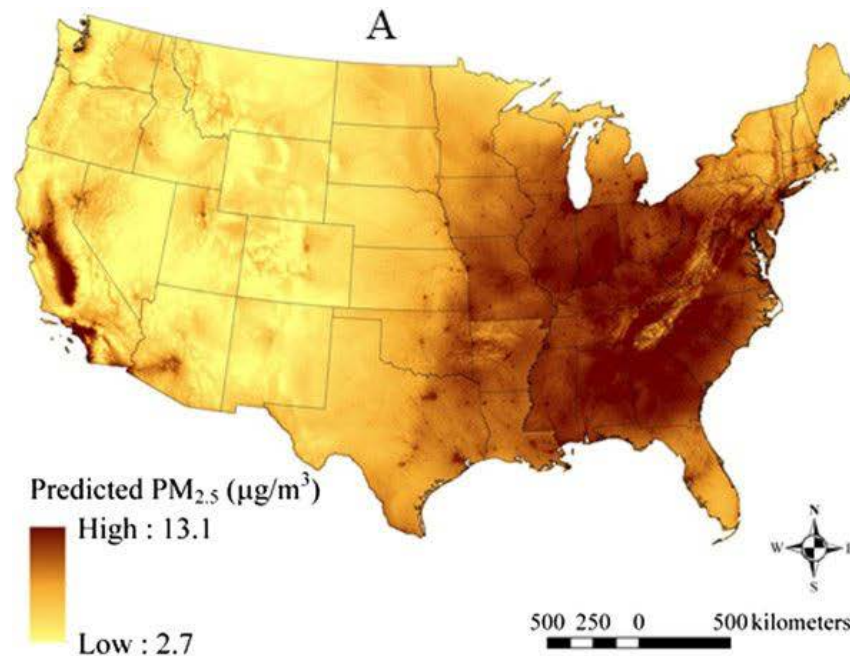
« Nurses' Health Study »

- **50% des cancers pourraient être évités chez les femmes avec les recommandations suivantes:**
- Ne pas fumer
 - Pratiquer une activité physique régulière
 - Avoir un poids raisonnable et limiter la prise de poids une fois adulte
 - Avoir une nourriture riche en fruits, légumes, céréales complètes et fibres alimentaires, et pauvre en acides gras saturés et trans
 - Prendre des multi-vitamines quotidiennement
 - Limiter la durée du traitement hormonal post-ménopause

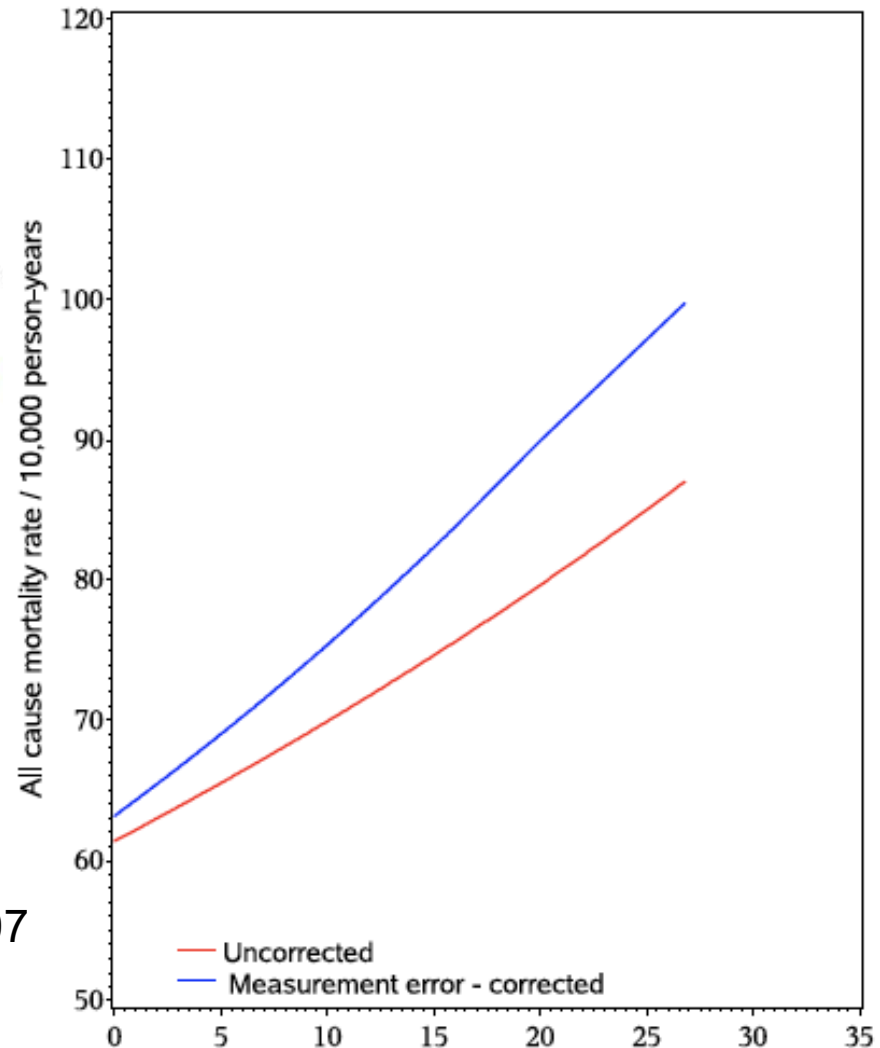
(Colditz & Hankinson, Nature Reviews Cancer, 2005)

Mortalité toute cause confondue associée à une exposition à des particules fines (PM_{2.5})

Nurses Health Study, 2000-6 (n=108,767)



Concentration PM_{2.5} (µg/m³), 6km², 1999-2007



Concentration moyenne sur 12 mois PM_{2.5} (µg/m³)

(Yanosky, Environmental Health, 2014)

(Hart, Environmental Health, 2015)

Etudes cas-témoins

Tabagisme passif et cancer du poumon

Etudes cas-témoins

Tabagisme passif et cancer du poumon

Epouses de fumeurs, Grèce, 1978-80



*2,4



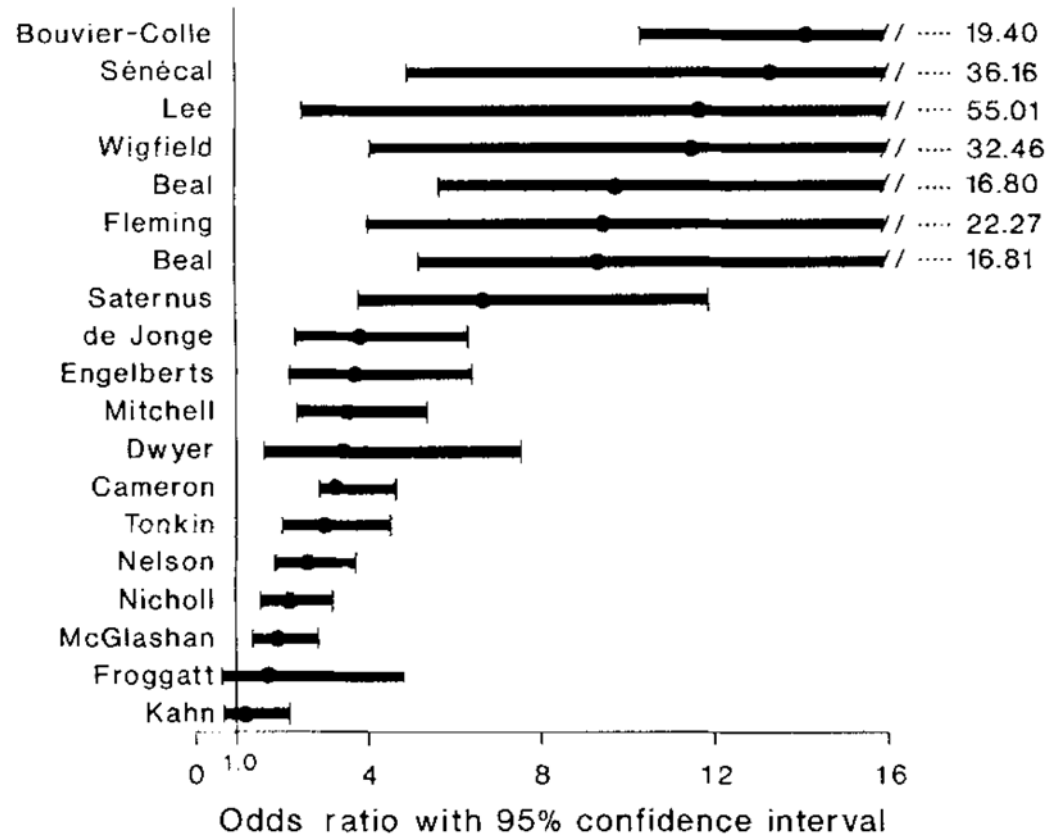
*3,4



→ Impact sur la législation concernant le tabagisme dans les lieux publics

(Trichopoulos, Int J Cancer, 1981)

Mort subite du nourrisson



(Beal et al. J Paediatr Child Health, 1991)

Autres contributions de l'épidémiologie

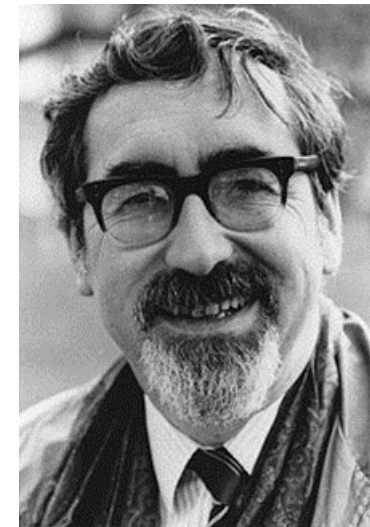
- Santé au travail:
 - Amiante et mésothéliome pleural
 - Benzène et leucémies
 - Amines aromatiques (colorants) et cancer de la vessie
- Santé environnementale:
 - Pollution atmosphérique et mortalité (« 6 cities study » aux Etats-Unis)
- Epidémiologie génétique
 - Déterminants génétiques de l'autisme
- Maladies infectieuses:
 - Modes de transmission des agents infectieux
 - Liens entre maladies infectieuses et cancer

La période du doute en épidémiologie

« Black box epidemiology »

- Multiples études épidémiologiques:
 - Nombreuses associations:
 - Amplitude faible
 - Parfois contradictoires
 - Absence de plausibilité biologique

→ « Riskfactorologists »



Petr Skrabanek
(1940-1994)

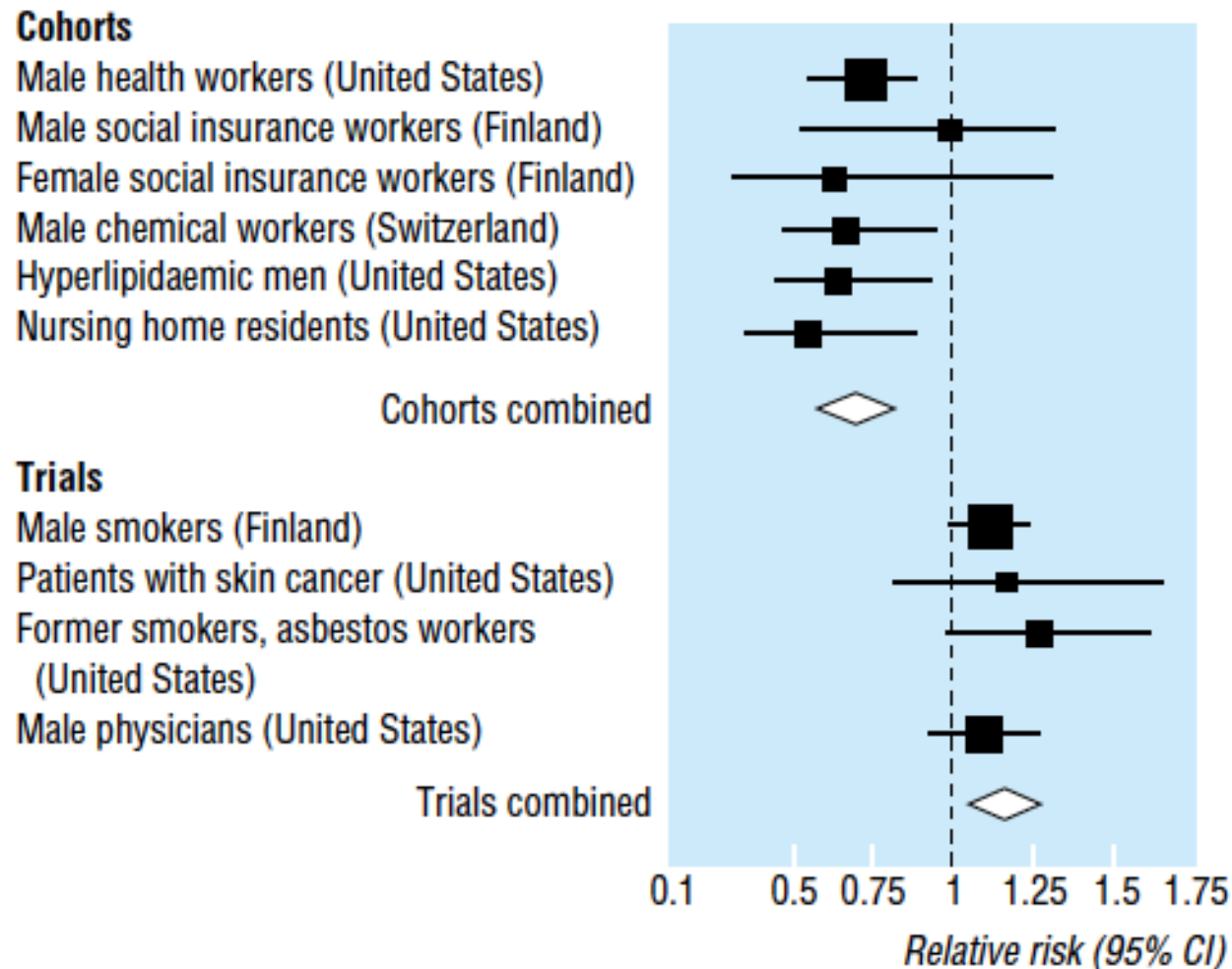
Open access, freely available online

Essay

Why Most Published Research Findings Are False

(Ioannidis, PLoS Med, 2005)

Beta-carotène et risque cardio-vasculaire: protection non confirmée par les essais randomisés



(Egger et coll., BMJ, 1998)

Expositions environnementales

- Que représentent-elles?
 - Très difficiles à mesurer
 - Multiples et simultanées
 - Latence de l'effet
 - Effet faible
- Limites de l'épidémiologie

Déterminants de la santé et objet de l'épidémiologie

Génétiques

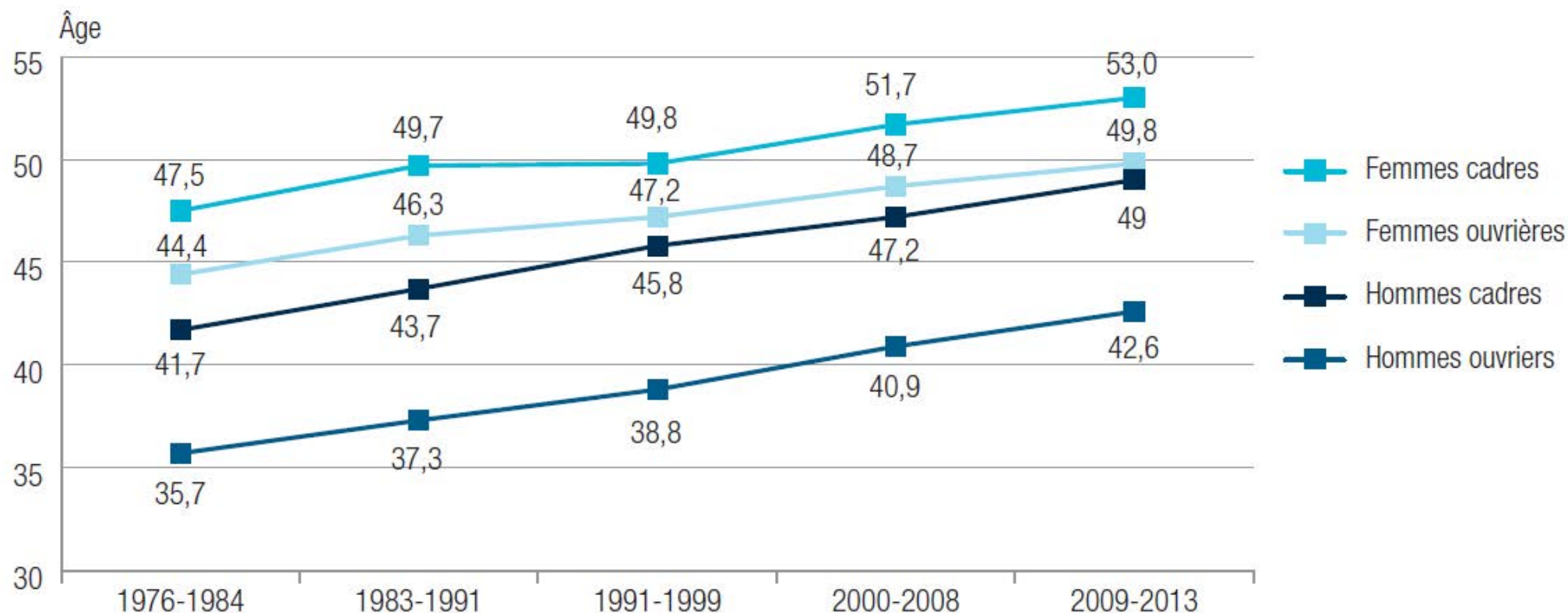
Environnementaux



Comportementaux

Sociaux

Espérance de vie à 35 ans par sexe pour les cadres et les ouvriers, France métropolitaine, 1976-2013



(Etat de santé de la France, Rapport 2017, Santé Publique France, DREES)

Futur de l'épidémiologie

Le défi des big data

Recueillir des données de nature très différente



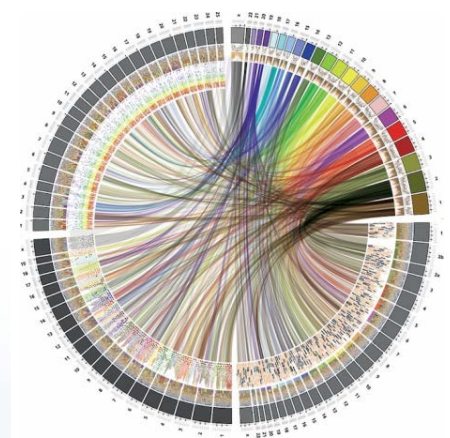
Nettoyage, validation, transformation



Stockage et partage



Analyse et visualisation



(Martin Krzywinski/EMBO)

UK Biobank



500 000 individus
âgés de 40 à 69 ans
recrutés en 2006-2010



Cohortes françaises

- Historique: GAZEL (1989: 20 000)
- e-cohortes:
 - NutriNet-Santé (>250 000)
 - Maladies chroniques: ComPaRe (objectif: 100 000)
- Représentative: CONSTANCES (200 000)
- Pédiatriques: Eden (2 000), Elfe (18 000)
- Maladies infectieuses:
 - VIH (>180 000),
 - Hepather (>20 000)
- Plan « Médecine France Génomique 2025 »

Résultats ?



Effets faibles
Polygéniques
Epigénétique

Résultats ?



Effets faibles
Polygéniques
Epigénétique

Risque relatif ≥ 3	% population
Maladie coronarienne	8,0
Fibrillation auriculaire	6,1
Diabète type 2	3,5
Maladie inflammatoire de l'intestin	3,2
Cancer du sein	1,5

Scores
polygéniques

(Khera et al.
Nature Genetics, 2018)

Médecine de précision et prévention

[OUR SERVICES ▾](#)[HOW IT WORKS ▾](#)[REPORTS](#)[STORIES](#)[SHOP](#)[SIGN IN](#)[REGISTER KIT](#)[HELP ▾](#)

Find out what your DNA
says about your health,
traits and ancestry.

[add to cart](#)

\$199

[see all reports](#)

It's just saliva.
No blood. No needles.

Our home-based saliva collection kit is all you need to
send your DNA to the lab. We have made the process as
simple as possible.

[shop now](#)

MEETS FDA REQUIREMENTS

Genetic Health Risks*

Learn how your genetics can influence your risk
for certain diseases.



NOW WITH 150+ REGIONS

Ancestry

Discover where your DNA is from out of 150+
regions worldwide - and more.



Wellness

Learn how your genes play a role in your well-
being and lifestyle choices.



MEETS FDA REQUIREMENTS

Carrier Status*

If you are starting a family, find out if you are a
carrier for certain inherited conditions.



Traits

Learn how your DNA influences your facial
features, taste, smell and other traits.



<https://www.23andme.com/dna-health-ancestry/>

Méthodes d'analyse

- Intelligence artificielle versus méthodes d'analyses statistiques classiques

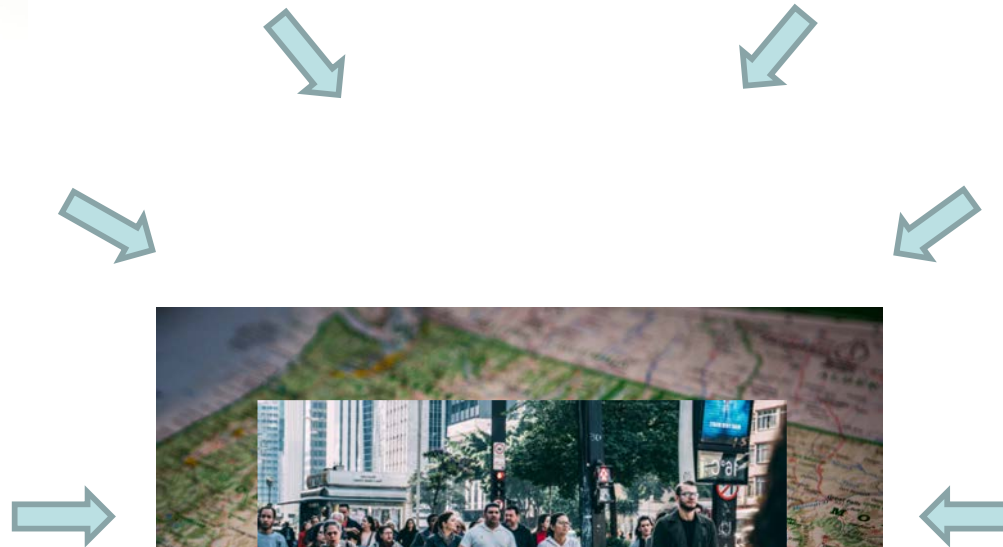
Méthodes d'analyse

- Intelligence artificielle versus méthodes d'analyses statistiques classiques
- Prédiction

Méthodes d'analyse

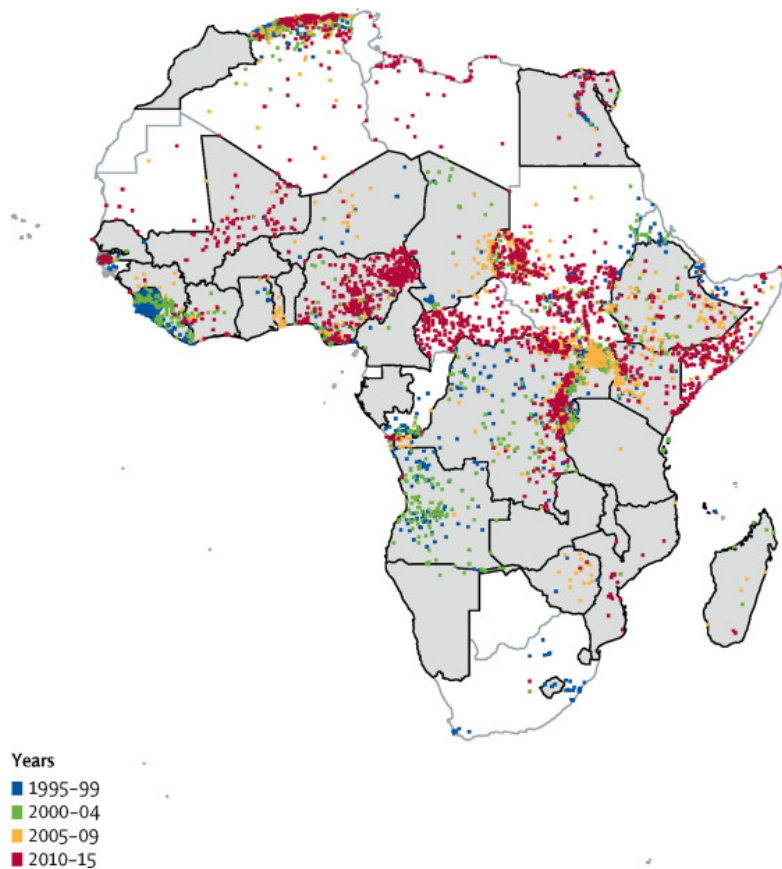
- Intelligence artificielle versus méthodes d'analyses statistiques classiques
- Prédiction
- Inférence causale

Santé publique de précision

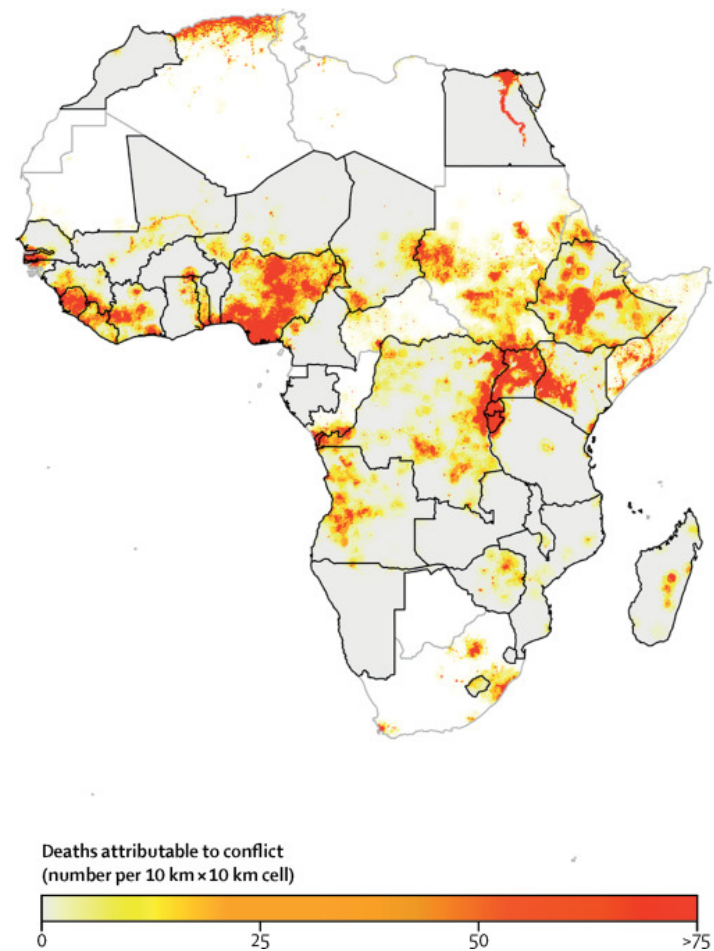


Conflits armés et mortalité infantile

Conflits armés, Afrique, 1995-2015



Décès des moins de 1 an
attribuables aux conflits armés

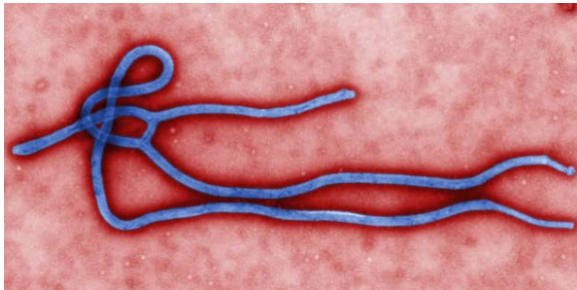


(Wagner et coll. Lancet 2018)

Santé publique de précision

Applications à l'épidémie d'Ebola

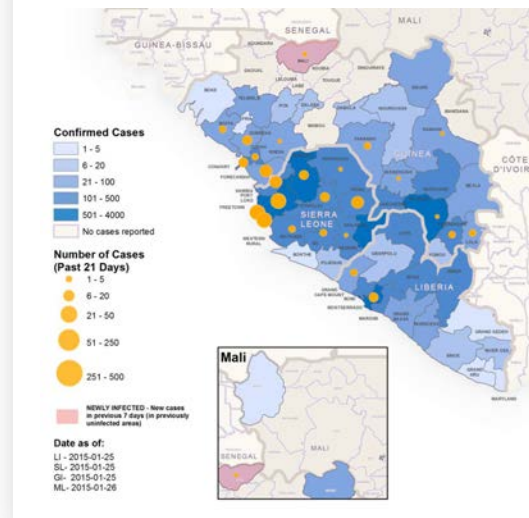
<https://youtu.be/j4Ut4krp8GQ>



(AFP)

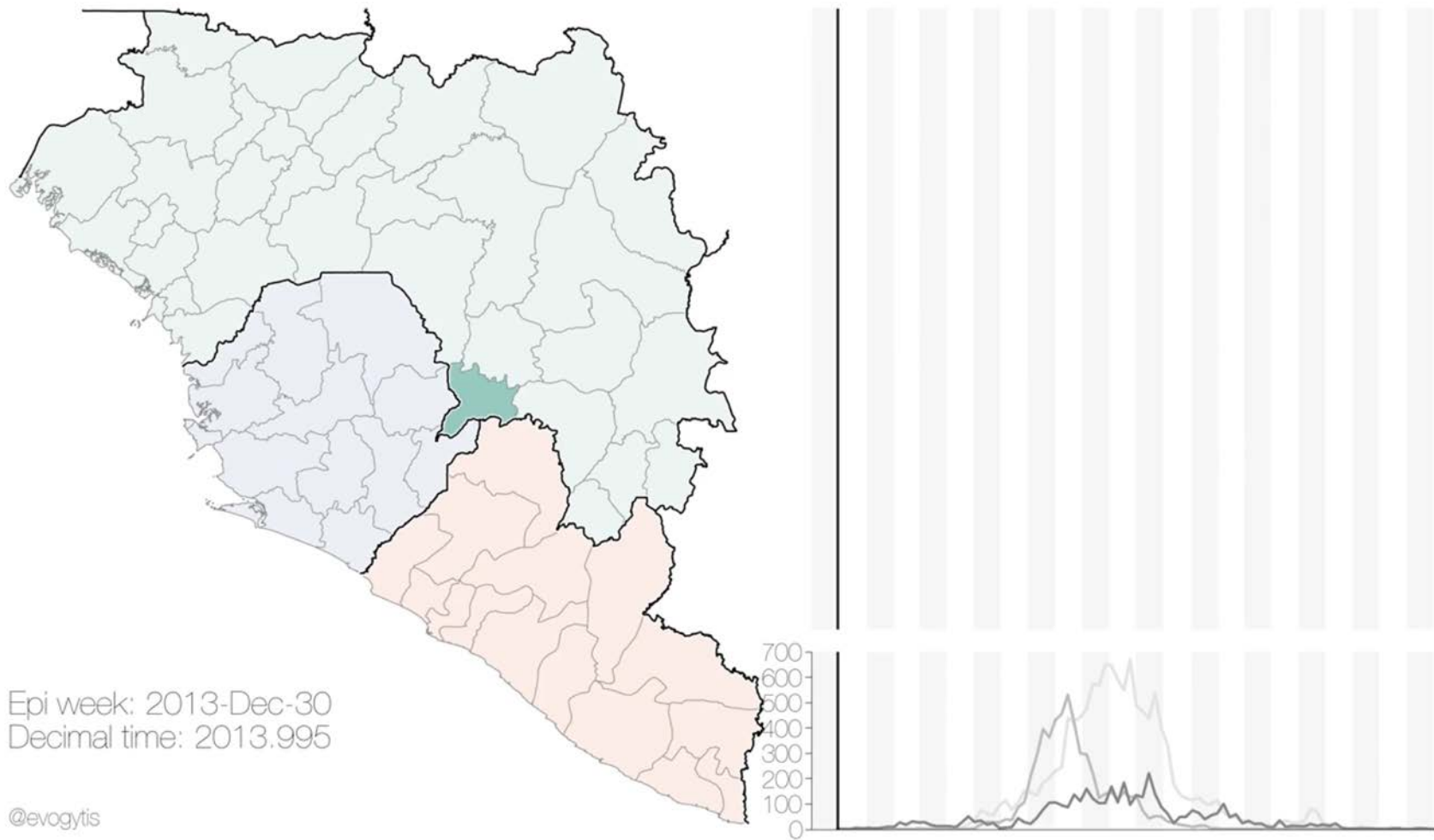


(Getty / John Moore)



(CIBU et K. Victoir)

Epidémie d'Ebola, Afrique de l'Ouest, 2014-2015



Futur de l'épidémiologie



Liste des cours et séminaire

Cours 1

- 4 février 2019
- 11 février 2019
- 18 février 2019
- 4 mars 2019
- 11 mars 2019
- 18 mars 2019

Les pandémies

Naissance d'une pandémie

Impact des pandémies

Coronavirus du SRAS : le virus venu de nulle part

Hépatite C en Egypte: l'élimination, à quel prix ?

Zika : le pacte du moustique et du virus

Ebola : une épidémie après l'autre

Cours 2

- 25 mars 2019

Histoire de l'épidémiologie

Succès et limites de l'épidémiologie

Séminaire

- 24 mai 2019

Le futur de l'épidémiologie à l'ère des « big data »