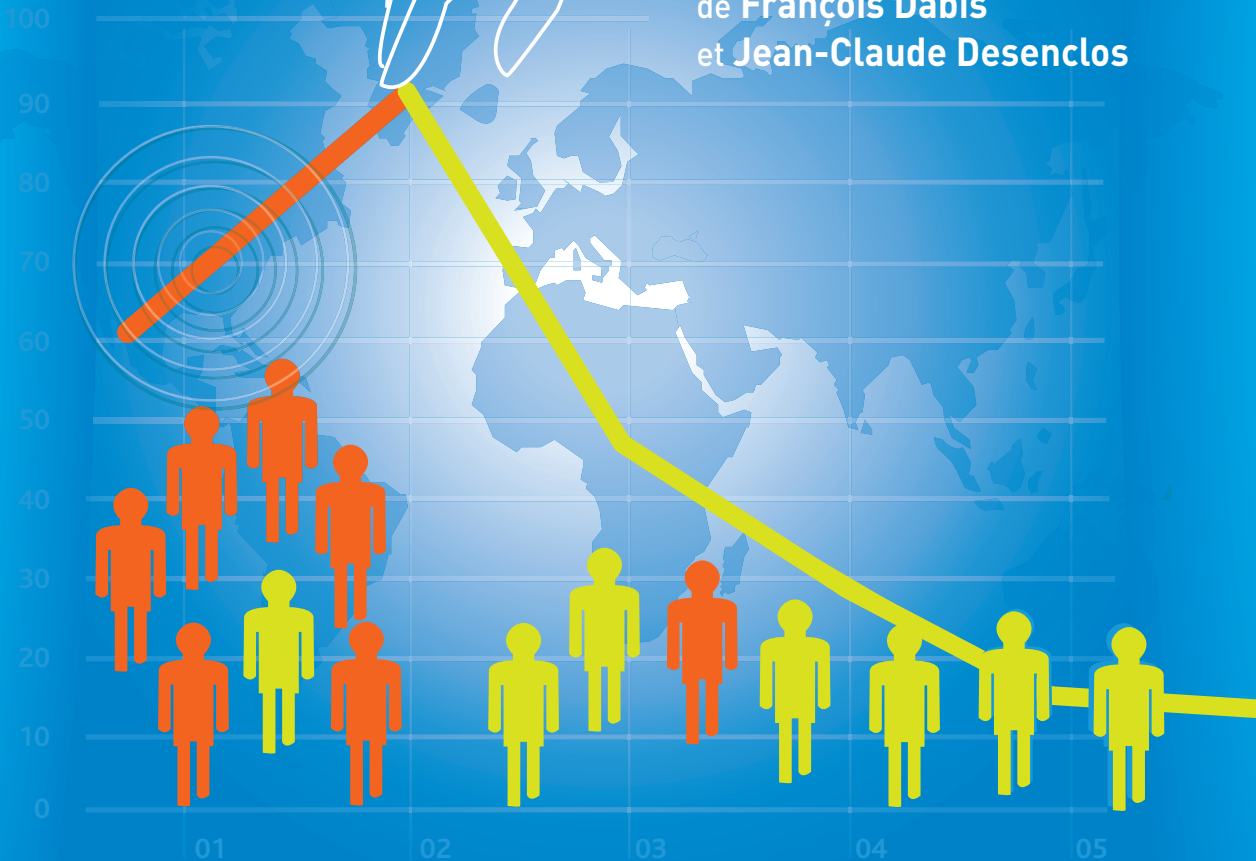


# Épidémiologie de terrain

Méthodes  
et applications

Sous la direction  
de François Dabis  
et Jean-Claude Desenclos



# Épidémiologie de terrain | Méthodes et applications

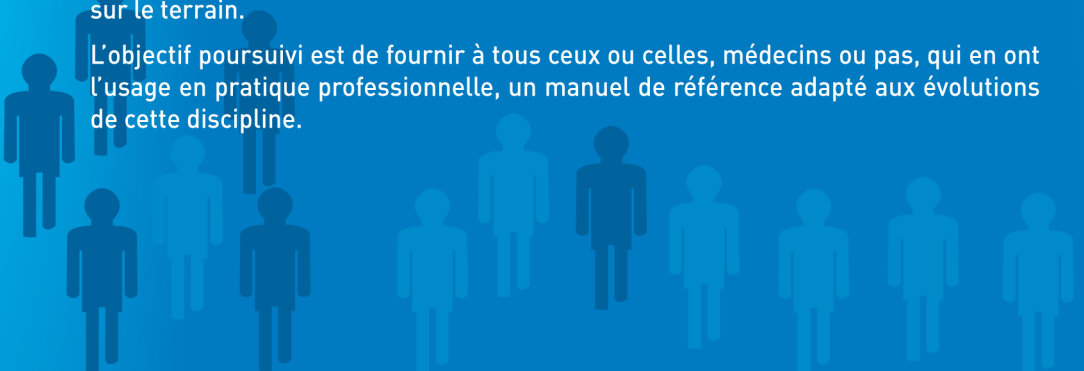
De profonds bouleversements dans le domaine de la santé publique sont survenus au cours de ces vingt dernières années. Ils ont conduit les épidémiologistes à relever de nouveaux défis méthodologiques et techniques liés à la mondialisation et la montée en puissance du secteur de la santé dans les enjeux de sécurité, de développement et de relations internationales, mais aussi à l'émergence de menaces sanitaires planétaires, à la complexité croissante et à l'intrication des déterminants de la santé et, enfin, à la révolution des biotechnologies et des technologies de l'information et de la communication.

Ces nouveaux enjeux et ce paysage rapidement évolutif de la santé publique suscitent, de la part des populations, de la société et des décideurs, des attentes et des exigences vis-à-vis des épidémiologistes pour étayer les décisions politiques et les choix individuels sur la base des meilleures évidences scientifiques et épidémiologiques disponibles.

Dans ce contexte, les épidémiologistes doivent aujourd'hui acquérir et actualiser en permanence leurs connaissances et leurs compétences pour mettre en œuvre, sur le terrain, des méthodes et des outils de plus en plus sophistiqués visant à prendre en compte des phénomènes de santé publique de plus en plus complexes, nécessitant pourtant le plus souvent des décisions et une gestion de plus en plus rapides.

En termes simples et à partir d'exemples réels, les auteurs de ce livre expliquent comment le mode de raisonnement et la méthodologie épidémiologiques s'appliquent sur le terrain.

L'objectif poursuivi est de fournir à tous ceux ou celles, médecins ou pas, qui en ont l'usage en pratique professionnelle, un manuel de référence adapté aux évolutions de cette discipline.



# **Épidémiologie de terrain Méthodes et applications**

ISBN : 978-2-7420-0803-2

---

**Éditions John Libbey Eurotext**

127, avenue de la République,  
92120 Montrouge, France.  
Tél. : 01.46.73.06.60  
Fax : 01.40.84.09.99  
e-mail : [contact@jle.com](mailto:contact@jle.com)  
Site Internet : <http://www.jle.com>

**John Libbey Eurotext**

42-46 High Street  
Esher, Surrey  
KT10 9KY  
United Kingdom

---

© John Libbey Eurotext 2012

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.



# **Épidémiologie de terrain Méthodes et applications**

**Sous la direction de  
François Dabis et Jean-Claude Desenclos**





# SOMMAIRE

PRÉFACE	XI
Gilles Brückner, Jacques Drucker, Jean-François Girard, Roger Salamon	
AVANT-PROPOS	XIII
Françoise Weber, Louis-Rachid Salmi	
PRÉSENTATION GÉNÉRALE	XV
François Dabis, Jean-Claude Desenclos	
Liste des contributeurs	XVII
Liste des relecteurs	XVIII
Remerciements	XIX

Chapitre 1	1
<b>Épidémiologie de terrain. Concepts et définitions</b>	
François Dabis, Jean-Claude Desenclos	

## PARTIE ①

IDENTIFIER, DÉCRIRE, QUANTIFIER EN ÉPIDÉMIOLOGIE DE TERRAIN	
Chapitre 2	12
<b>Exemple introductif : l'infection à VIH en France</b>	
Françoise Cazein, Caroline Semaille	
Chapitre 3	19
<b>Quelles statistiques ? Rapports, proportions, taux et indices</b>	
Marthe-Aline Jutand, Marianne Savès	
Chapitre 4	28
<b>Distributions statistiques et leurs paramètres</b>	
Marthe-Aline Jutand, Marianne Savès	
Chapitre 5	39
<b>Tableaux et figures</b>	
Brigitte Helynck	
Chapitre 6	49
<b>Description des données épidémiologiques : temps, lieux et personnes</b>	
Brigitte Helynck, François Dabis	
Chapitre 7	56
<b>Sources de données</b>	
Anne Doussin, Javier Nicolau, Frantz Thiessard	

## **PARTIE 2**

### **SURVEILLER ET VEILLER**

Chapitre 8	76
<b>Surveillance et veille : concepts, définitions et organisation</b>	
Jean-Claude Desenclos	
Chapitre 9	90
<b>Concevoir et mettre en œuvre un système de surveillance épidémiologique</b>	
Didier Che, Agnès Lefranc, Bertrand Thélot	
Chapitre 10	98
<b>Surveillance par déclaration obligatoire</b>	
Magid Herida, Christine Saura	
Chapitre 11	102
<b>Surveillance sentinelle</b>	
Thierry Blanchon	
Chapitre 12	107
<b>La surveillance non spécifique</b>	
Loïc Josseran, Anne Fouillet	
Chapitre 13	113
<b>Surveillance par enquêtes périodiques</b>	
Anne Fagot-Campagna, Bertrand Thélot	
Chapitre 14	119
<b>Les vigilances en santé</b>	
Frédéric de Bels, Simone Mathoulin-Pélissier, Louis-Rachid Salmi	
Chapitre 15	129
<b>Registres</b>	
Arlette Danzon, Marianne Savès	
Chapitre 16	134
<b>Surveillance des accidents et traumatismes</b>	
Bertrand Thélot, Emmanuel Lagarde	
Chapitre 17	139
<b>Surveillance des troubles de santé mentale</b>	
Christine Chan Chee, Christine Cohidon	
Chapitre 18	145
<b>Surveillance épidémiologique des catastrophes et des grands rassemblements</b>	
Philippe Pirard, Jean-Claude Desenclos	
Chapitre 19	153
<b>La veille internationale : concepts et principes méthodologiques</b>	
Philippe Barboza, Marc Gastellu-Etchegorry	
Chapitre 20	161
<b>Évaluer un système de surveillance épidémiologique</b>	
Magid Herida, Jean-Claude Desenclos	

**PARTIE 3****MÉTHODES D'ENQUÊTE DESCRIPTIVE**

Chapitre 21	174
<b>Exemple introductif : l'Étude nationale nutrition santé</b>	
Katia Castetbon	
Chapitre 22	178
<b>Techniques de sondage et calcul de la taille d'échantillon</b>	
Marthe-Aline Jutand, Yann Le Strat, Jean-Pierre Ferley	
Chapitre 23	191
<b>Recueil des données épidémiologiques lors d'une enquête sur le terrain</b>	
Marthe-Aline Jutand, Anne Fagot-Campagna, Jean-Pierre Ferley	
Chapitre 24	206
<b>Organisation d'une enquête épidémiologique sur le terrain</b>	
Marthe-Aline Jutand, Anne Fagot-Campagna	
Chapitre 25	219
<b>Investiguer un épisode épidémique. Phase descriptive</b>	
Jean-Claude Desenclos	

**PARTIE 4****ANALYSER, COMPRENDRE ET INTERPRÉTER LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES**

Chapitre 26	236
<b>De l'hypothèse épidémiologique au schéma d'étude</b>	
Brigitte Helynck, Karen Leffondré, Rémi Demillac, François Dabis	
Chapitre 27	248
<b>L'inférence statistique</b>	
Marthe-Aline Jutand, Marianne Savès	
Chapitre 28	284
<b>Estimation et interprétation d'une association épidémiologique</b>	
Marianne Savès, Gaëlle Coureau, François Dabis	
Chapitre 29	304
<b>Biais de sélection, d'information et erreur de classification</b>	
Anne Gallay, François Dabis	
Chapitre 30	318
<b>Le bon groupe de comparaison en épidémiologie de terrain</b>	
Karen Leffondré, Jean-Claude Desenclos, François Dabis	
Chapitre 31	331
<b>Confusion, modification de l'effet et analyse stratifiée</b>	
Rodolphe Thiébaud, Ahmadou Alioum, François Dabis	

Chapitre 32	353
<b>Standardisation</b>	
Ahmadou Alioum, Rodolphe Thiébaud	
Chapitre 33	364
<b>Analyse des données d'enquête avec appariement</b>	
Ahmadou Alioum, Rodolphe Thiébaud, Karen Leffondré	
Chapitre 34	375
<b>Modèles de régression en épidémiologie</b>	
Rodolphe Thiébaud, Ahmadou Alioum	
Chapitre 35	390
<b>Mesures d'impact épidémiologique</b>	
François Dabis, Sylvia Medina	
Chapitre 36	408
<b>La méthode capture-recapture appliquée à la surveillance</b>	
Anne Gallay, Pascale Bernillon, Jean-Claude Desenclos	
Chapitre 37	424
<b>Analyse statistique temporelle des données de surveillance</b>	
Yann Le Strat, Alain Le Tertre	
Chapitre 38	437
<b>Analyse statistique spatiale des données de surveillance</b>	
Sarah Gorla, Yann Le Strat	
Chapitre 39	450
<b>Investiguer un épisode épidémique. Phase analytique</b>	
Jean-Claude Desenclos	
Chapitre 40	465
<b>Causalité, incertitude et jugement</b>	
Jean-Claude Desenclos, Rodolphe Thiébaud	
Chapitre 41	473
<b>Le protocole d'enquête en épidémiologie de terrain</b>	
Geneviève Chène, François Dabis	

## **PARTIE 5**

### **DÉCIDER, COMMUNIQUER ET AGIR EN ÉPIDÉMIOLOGIE**

Chapitre 42	484
<b>Conclusions épidémiologiques, recommandations et décisions de santé publique</b>	
Jean-Claude Desenclos, François Dabis	
Chapitre 43	497
<b>Analyse décisionnelle</b>	
Louis-Rachid Salmi, Anne-Catherine Viso, Daniel Lévy-Bruhl	

Chapitre 44	510
<b>La recherche de l'information scientifique en épidémiologie</b>	
Evelyne Mouillet, Corinne Verry	
Chapitre 45	519
<b>Communication écrite en épidémiologie</b>	
Louis-Rachid Salmi, Hélène Therre	
Chapitre 46	530
<b>Communication orale en épidémiologie</b>	
Brigitte Helynck, François Dabis	
Chapitre 47	536
<b>L'épidémiologiste, les média et le public</b>	
Gilles Brücker	
<b>PARTIE 6</b>	
<b>L'ÉPIDÉMIOLOGIE EN ACTION : QUELQUES PARTICULARITÉS</b>	
Chapitre 48	552
<b>Méthodes épidémiologiques en santé au travail</b>	
Ellen Imbernon, Isabelle Baldi, Catherine Buisson	
Chapitre 49	566
<b>Épidémiologie de terrain et environnement</b>	
Daniel Eilstein, Philippe Germonneau, Agnès Lefranc	
Chapitre 50	576
<b>Biomarqueurs en santé environnement</b>	
Clémence Fillol, Georges Salines	
Chapitre 51	582
<b>Apport de la microbiologie à l'épidémiologie de terrain</b>	
Francis Mégraud, Hervé Fleury, Bertrand Xerri	
Chapitre 52	599
<b>Épidémiologie des infections associées aux soins</b>	
Bruno Coignard, Pierre Parneix	
Chapitre 53	612
<b>Spécificités de l'épidémiologie vétérinaire</b>	
Didier Calavas, Pascal Hendrykx, Christian Ducrot	
Chapitre 54	620
<b>Suivi épidémiologique des programmes de vaccination</b>	
Daniel Lévy-Bruhl, Jean-Paul Guthmann	
Chapitre 55	630
<b>Estimation de l'efficacité vaccinale sur le terrain</b>	
Daniel Lévy-Bruhl, Jacques Drucker, Rodolphe Thiébaud	
Chapitre 56	638
<b>Manifestations post-vaccinales indésirables : aspects particuliers et rôle de la surveillance</b>	
Philippe Duclos, Patrick Zuber	

Chapitre 57	644
<b>Modélisation mathématique et épidémiologie de terrain</b>	
Pierre-Yves Boëlle, Benoît Dervaux, Daniel Lévy-Bruhl, Rodolphe Thiébaud	
Chapitre 58	653
<b>Performance des outils et programmes de dépistage</b>	
Louis-Rachid Salmi, Yann Le Strat	
Chapitre 59	667
<b>Méthodes épidémiologiques de l'évaluation d'une intervention de santé publique</b>	
Jean-Claude Desenclos, François Dabis	
Chapitre 60	687
<b>Éthique, déontologie et bonnes pratiques épidémiologiques</b>	
Geneviève Chène, Marcel Goldberg	
<b>ANNEXES</b>	695
Annexe 1 : Tables statistiques usuelles	
Annexe 2 : Exemple de synthèse à l'attention des décideurs	
Annexe 3 : Exemple de rapport d'investigation d'un épisode épidémique	
Bibliographie générale	735
Préparée par Evelyne Mouillet	
Lexique français-anglais	739
Index	749



# Préface

« Vingt ans après ». Ce pourrait être le sous-titre de ce nouvel ouvrage, *Épidémiologie de terrain* qui succède à *Épidémiologie d'intervention*, manuel publié en 1992 !

De profonds bouleversements dans le domaine de la santé publique sont survenus au cours de ces vingt dernières années et ont conduit les épidémiologistes à relever de nouveaux défis méthodologiques et techniques en relation avec la mondialisation et la montée en puissance du secteur de la santé dans les enjeux de sécurité, de développement et de relations internationales, mais aussi l'émergence de menaces sanitaires planétaires, la complexité croissante et l'intrication des déterminants de la santé et, enfin, avec la révolution des biotechnologies et des technologies de l'information et de la communication.

La mondialisation de l'économie et l'émergence de menaces sanitaires pandémiques ont ainsi conduit, aujourd'hui, à la mise en œuvre de politiques de préparation et de réponse à ces menaces, reposant notamment sur une révision profonde de la surveillance épidémiologique mondiale au travers du nouveau Règlement sanitaire international. D'autres enjeux de santé publique, liés à de nouveaux risques environnementaux naturels ou technologiques (changement climatique, pollutions industrielles, catastrophes naturelles, etc.), sont désormais sur l'agenda des instances de gouvernance nationales et internationales. L'amélioration de l'espérance de vie et les conséquences sanitaires du vieillissement des populations suscitent également des préoccupations nouvelles en matière de surveillance et de prévention des maladies chroniques et des handicaps.

Ces nouveaux enjeux et ce paysage rapidement évolutif de la santé publique suscitent, de la part des populations, de la société et des décideurs, des attentes et des exigences vis-à-vis des épidémiologistes pour étayer les décisions politiques et les choix individuels sur la base des meilleures évidences scientifiques et épidémiologiques disponibles.

Par ailleurs, ces vingt dernières années ont été marquées par l'essor exceptionnel des biotechnologies et des technologies de l'information qui apportent désormais aux épidémiologistes de puissants outils de recueil, d'analyse, de modélisation et de communication et ouvrent de nouveaux champs à la surveillance, l'investigation, tous les types d'enquêtes et les dispositifs d'évaluation.

Dans ce contexte, les épidémiologistes doivent aujourd'hui acquérir et actualiser en permanence leurs connaissances et leurs compétences pour mettre en œuvre, sur le terrain, des méthodes et des outils de plus en plus sophistiqués visant à prendre en compte des phénomènes de santé publique de plus en plus complexes, nécessitant pourtant le plus souvent des décisions et une gestion de plus en plus rapides.

L'ouvrage *Épidémiologie de terrain* réunit avec pertinence des chercheurs et des professionnels de Santé publique autour des problématiques clés de la pratique de l'épidémiologie moderne. Il entend ainsi répondre aux besoins actuels des épidémiologistes chargés des actions de surveillance et d'enquête au service du contrôle et de la prévention des maladies et autres problèmes de santé prioritaires.

*Épidémiologie de terrain* répond également à un besoin pressant et légitime des formateurs et des praticiens de santé publique qui travaillent dans un environnement francophone, de disposer d'un ouvrage de référence en langue française leur permettant d'accéder ou de transmettre plus aisément le langage commun et la culture universelle de l'épidémiologie de terrain.

Nous voulons saluer ici cette initiative et féliciter tous les contributeurs de cette remarquable entreprise qui ont partagé dans cet ouvrage leur expertise et leur expérience de l'épidémiologie pour permettre aux épidémiologistes de terrain et plus généralement aux professionnels de santé publique de mieux servir la santé des populations en ce début de nouveau millénaire.

Gilles Brücker<sup>1</sup>, Jacques Drucker<sup>2</sup>, Jean-François Girard<sup>3</sup>, Roger Salamon<sup>4</sup>

1 ● Gilles Brücker est médecin, professeur de santé publique et praticien hospitalier. Il fut directeur de l'Institut national de la veille sanitaire (InVS) de 2002 à 2008. Il est actuellement professeur de santé publique à l'Université Paris Sud-Paris Descartes.

2 ● Jacques Drucker est médecin, professeur de santé publique et praticien hospitalier. Il fut le premier directeur du Réseau national de santé publique (RNSP) de 1992 à 1998 et le premier directeur de l'InVS de 1998 à 2002. Il est actuellement conseiller scientifique et social à l'Ambassade de France à Washington (États-Unis).

3 ● Jean-François Girard est médecin, professeur émérite de néphrologie et praticien hospitalier. Il fut directeur général de la Santé (1986-1997). Il est actuellement président du pôle de recherche et d'enseignement supérieur (PRES) Sorbonne Paris-Cité.

4 ● Roger Salamon est médecin, professeur de santé publique et praticien hospitalier. Il a dirigé l'Institut de santé publique, épidémiologie et développement (ISPED) à l'Université Bordeaux-Segalen de 1997 à 2005. Il dirige actuellement le Centre de recherche Inserm U897 « épidémiologie-biostatistique » à l'ISPED et préside le Haut Conseil de la santé publique.

# Avant-propos

Synthèse remarquable des connaissances méthodologiques et pratiques, acquises aussi bien en France qu'auprès des meilleurs experts et institutions internationales et, en particulier, les *Centers for Disease Control and Prevention*, *Épidémiologie de terrain* présente l'essentiel de ce qui doit être connu par tous ceux dont les métiers, les missions et les engagements s'appuient sur cette pratique.

Car si l'épidémiologie de terrain est une discipline scientifique, c'est bien aussi une pratique, opérationnelle, au service de la décision publique. C'est une pratique de haute exigence scientifique, qui allie une très grande proximité avec la recherche, qu'elle interroge et dont elle se nourrit, et une qualité et une réactivité opérationnelles sans faille. L'ouvrage coordonné par François Dabis et Jean-Claude Desenclos, chercheurs de haut niveau et praticiens de grande expérience, s'inscrit parfaitement et opportunément dans ce cadre. C'est à la fois une somme scientifique rigoureuse et un outil pratique de formation permanente. Cet ouvrage deviendra sans doute le livre de chevet d'un nombre croissant de professionnels de santé publique. C'est aussi le fruit d'une collaboration pleinement réussie entre l'Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement (ISPED), pour le versant académique indispensable à l'excellence des méthodes et à la rigueur pédagogique, et l'Institut de veille sanitaire (InVS), pour la rigueur des applications opérationnelles et la pertinence de l'approche pédagogique, au service de la santé publique. Plus de 70 contributeurs, issus à la fois du monde académique et de la pratique de terrain, ont contribué à la rédaction de ces 60 chapitres. Le contenu et la structure reflètent l'enrichissement mutuel des deux institutions partenaires de l'ouvrage, l'action de santé publique proposant régulièrement de nouveaux défis méthodologiques aux chercheurs et la recherche suggérant de nouvelles méthodes utiles à l'action de terrain et à la décision.

L'intérêt d'un tel ouvrage ne se limite pas aux institutions et épidémiologistes professionnels, nationaux et régionaux. Il apportera à tous les intervenants de la veille sanitaire et de la santé publique de langue française un éclairage essentiel sur des méthodes éprouvées, au bénéfice de leurs actions, leurs interventions et leurs décisions. Il permettra surtout à tous ceux qui participent de près ou de loin à la veille sanitaire et, en particulier, aux professionnels de santé engagés dans les réseaux de surveillance, dans les laboratoires de référence et dans tous les dispositifs du réseau national de santé publique de mieux comprendre et actualiser leurs connaissances sur les fondements des systèmes de surveillance dans lesquels ils s'inscrivent. Les chercheurs en santé y trouveront probablement aussi de nouvelles idées pour développer des méthodes innovantes et interagir avec les professionnels de terrain. Enfin, tous ceux qui souhaitent comprendre les mécanismes d'une veille sanitaire, qui se trouve plus que jamais au cœur des politiques de santé, trouveront ici un outil accessible pour comprendre les principes, les méthodes, les apports et les limites de l'épidémiologie de terrain.

À un moment où la demande de connaissance de la société et des décideurs en matière de connaissance de l'état de santé de la population, d'anticipation des menaces et de réactivité en cas de crise sanitaire est à juste titre de plus en plus pressante, où les questions posées par la santé environnementale, les traumatismes et les maladies chroniques ou l'ampleur des phénomènes infectieux émergents sont de plus en plus complexes, *Épidémiologie de terrain* constitue une référence rare et attendue, qui contribuera sans aucun doute, presque 20 ans après *Épidémiologie d'intervention*, à consolider la qualité des pratiques et à développer les synergies entre les multiples acteurs impliqués, du chercheur au professionnel de santé en passant par le décideur.

Françoise Weber  
Louis-Rachid Salmi



# Présentation générale

Cet ouvrage traite des méthodes et de la pratique de l'épidémiologie de terrain et aborde ainsi les principaux problèmes couramment rencontrés dans la planification, la réalisation, l'analyse et l'interprétation des enquêtes épidémiologiques de terrain ainsi que des dispositifs de veille et de surveillance. L'objectif poursuivi est de fournir un manuel de référence adapté aux évolutions de cette discipline de santé publique qui ont été substantielles au cours des vingt dernières années.

C'est à partir d'exemples réels et souvent de leur expérience que les auteurs expliquent ici comment le mode de raisonnement et la méthodologie épidémiologiques s'appliquent sur le terrain. Les 60 chapitres qui recouvrent l'ensemble de ce panorama ont été regroupés en six grandes parties.

La première partie traite des principes généraux et des outils de base de l'épidémiologie de terrain, avec dans le chapitre 7, un aperçu actualisé sur les sources de données accessibles aux épidémiologistes.

La surveillance et la veille sont traitées dans le détail en 13 chapitres constituant la deuxième partie de l'ouvrage, tant ce champ s'est diversifié et enrichi en méthodes et en applications.

La troisième partie permettra au lecteur de disposer des clefs nécessaires à la pratique de l'épidémiologie descriptive et notamment des enquêtes en population.

L'analyse des données épidémiologiques et la mise en perspective des résultats obtenus sont abordées en 16 chapitres constituant la quatrième partie de l'ouvrage, développant les techniques statistiques modernes d'analyse des données d'enquêtes épidémiologiques comparatives mais aussi celles permettant l'analyse approfondie des données de surveillance, sans oublier la problématique du protocole. Les méthodes d'investigation d'épisodes épidémiques, si précieuses en épidémiologie de terrain, sont finalement abordées, d'abord dans la deuxième partie pour leur phase descriptive, puis dans la quatrième pour leur phase analytique.

L'épidémiologiste a une fonction d'aide à la décision et doit de ce fait communiquer de manière performante envers différents publics cibles, un thème rarement abordé ailleurs dans la littérature scientifique. Cette question est traitée en 6 chapitres dans la cinquième partie de l'ouvrage.

L'épidémiologie de terrain s'est progressivement appliquée à de nombreux champs thématiques. Bien que les parties précédentes les aient indirectement abordés par le développement de nombreux aspects méthodologiques, la sixième et dernière partie regroupe en 13 chapitres ce qu'il est important de connaître aujourd'hui dans la pratique de l'épidémiologie de terrain sur des problématiques aussi diverses que par exemple la santé environnementale, l'épidémiologie vétérinaire ou encore l'évaluation des programmes de santé publique.

Cet ouvrage s'inspire librement de l'enseignement francophone d'épidémiologie donné dès 1984 en France par l'Institut pour le développement de l'épidémiologie appliquée (IDEA) en collaboration avec les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de l'US Public Health Service puis avec le Réseau national de santé publique (RNSP) et enfin l'Institut de la veille sanitaire (InVS). Cet enseignement est lui-même originellement inspiré par l'enseignement d'épidémiologie de l'Epidemic Intelligence Service organisé à Atlanta (Géorgie, USA) par les CDC depuis 1951.

*Épidémiologie de Terrain – Méthodes et Applications* s'inscrit aussi dans la continuité d'*Épidémiologie d'intervention* réalisé sous la direction de François Dabis, Jacques Drucker et Alain Moren, et publié aux éditions Arnette en 1992. Une douzaine de chapitres de l'ouvrage actuel ont d'ailleurs été écrits, souvent par les mêmes auteurs, en reprenant certains éléments des chapitres correspondants de l'ouvrage de 1992. Cette « filiation » sera ainsi retrouvée pour les chapitres 5, 6, 22, 23, 29 à 33, 35, 46, 55 et 58.

L'Institut d'épidémiologie, santé publique et développement (ISPED) de l'Université Bordeaux-Segalen a intégré l'enseignement de l'épidémiologie de terrain au cursus des mastères en épidémiologie depuis 1990 et a contribué également à l'évolution de l'enseignement de cette spécialité en santé publique. Cet ouvrage intègre aussi l'expérience acquise par l'InVS lors des 10 dernières années, notamment dans le contexte de l'élargissement de ses missions et compétences à l'ensemble des champs de la santé humaine. C'est la raison pour laquelle une majorité des auteurs appartiennent à l'une ou l'autre des ces institutions, et on souvent travaillé en binôme.

Enfin, depuis 1984, l'Association pour le développement de l'épidémiologie de terrain (EPITER) a largement contribué en France à la promotion de la discipline et à sa pratique ([www.epiter.org](http://www.epiter.org)) et *une grande partie des auteurs en sont membres*. Nous espérons que cet ouvrage apportera le nouvel outil dont les épidémiologistes de terrain ont besoin en France et à l'international.

François Dabis, Jean-Claude Desenclos

# Liste des contributeurs

La liste des 71 contributeurs à cet ouvrage figure ci-dessous par ordre alphabétique. Chaque chapitre est présenté avec les noms des auteurs et leur affiliation.

Ahmadou Alioum  
Isabelle Baldi  
Philippe Barboza  
Frédéric de Bels  
Pascale Bernillon  
Thierry Blanchon  
Pierre-Yves Boëlle  
Catherine Buisson  
Didier Calavas  
Gilles Brücker  
Katia Castetbon  
Françoise Cazein  
Christine Chan Chee  
Didier Che  
Geneviève Chène  
Christine Cohidon  
Bruno Coignard  
Gaëlle Coureau  
François Dabis  
Arlette Danzon  
Rémi Demillac  
Benoit Dervaux  
Jean-Claude Desenclos  
Anne Doussin  
Jacques Drucker  
Christian Ducrot  
Philippe Duclos  
Daniel Eilstein  
Anne Fagot-Campagna  
Jean-Pierre Ferley  
Clémence Fillol  
Hervé Fleury  
Anne Fouillet  
Anne Gallay  
Marc Gastellu-Etchegorry  
Philippe Germonneau

Marcel Goldberg  
Sarah Gorla  
Jean-Paul Guthmann  
Brigitte Helynck  
Pascal Hendrykx  
Magid Herida  
Ellen Imbernon  
Loïc Josseran  
Marthe-Aline Jutand  
Emmanuel Lagarde  
Karen Leffondré  
Agnès Lefranc  
Yann Le Strat  
Alain Letertre  
Daniel Lévy-Bruhl  
Simone Mathoulin-Pélissier  
Sylvia Medina  
Francis Mégraud  
Evelyne Mouillet  
Javier Nicolau  
Pierre Parneix  
Philippe Pirard  
Georges Salines  
Louis-Rachid Salmi  
Christine Saura  
Marianne Savès  
Caroline Semaille  
Bertrand Thelot  
Hélène Therre  
Rodolphe Thiébaud  
Frantz Thiessard  
Corinne Verry  
Anne-Catherine Viso  
Bertrand Xerri  
Patrick Zuber

# Liste des relecteurs

La liste des 20 relecteurs ayant participé à la préparation de cet ouvrage figure ci-dessous par ordre alphabétique avec leur affiliation. L'astérisque indique que ces personnes sont également auteurs.

Ahmadou Alioum\*, Institut de santé publique, épidémiologie et développement (ISPED) & Inserm U897, université Bordeaux-Segalen

Thierry Ancelle, faculté de médecine Paris Descartes

Pascal Astagneau, faculté de médecine Pierre et Marie-Curie, Paris

Juliette Bloch, Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA), Paris

Bruno Chomel, School of Veterinary Medicine, University California Davis, Davis, USA

Denis Coulombier\*, European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), Copenhague, Danemark

Henriette de Valk, Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

Philippe Duclos\*, Organisation mondiale de la santé (OMS), Genève

Annie Fourrier-Réglat, département de pharmacologie, université Bordeaux-Segalen

Brigitte Helynck\*, Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

Anne Laporte, Agence régionale de santé Île-de-France, Paris

Martine Ledrans, cellule de l'Institut de veille sanitaire en région (CIRE) Antilles Guyane, Fort-de-France

Karen Leffondré\*, Institut de santé publique, épidémiologie et développement (ISPED) & Inserm U897, université Bordeaux-Segalen

France Lert, Inserm U1018, Villejuif

Evelyne Mouillet\*, Institut de santé publique, épidémiologie et développement (ISPED), université Bordeaux-Segalen

Renée Pomarède, Haut Conseil de la santé publique, Paris

Marianne Savès\*, Institut de santé publique, épidémiologie et développement (ISPED), université Bordeaux-Segalen

Rodolphe Thiébaud\*, Institut de santé publique, épidémiologie et développement (ISPED) & Inserm U897, université Bordeaux-Segalen

Isabelle Trema, Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

Yazdan Yazdanpanah, Inserm U995, université Lille-Nord



# Remerciements

*Épidémiologie de terrain* est écrit dans la filiation directe d'*Épidémiologie d'intervention*, ouvrage publié en 1992 aux Éditions Arnette. Nous tenons donc à remercier les contributeurs suivants à cette publication.

Par ordre alphabétique :

Andrew Agle†, Thierry Ancelle, Nancy Binkin, Anne Boucharlat, Laurent Chambaud, Bruno Chomel, Pierre Claquin, William Dab, Gilles Desvé, Claude Ducos-Miral, Jean Dufriche, Bernard Fabre-Teste, Michael Gregg†, Robert Freund, Frédérick Gay, Catherine Goujon, Nicole Guerin, Martine Hours, Hubert Isnard, Christine Jestin, Bernard Junod, Louis Masse, Alain Moren, Bernard Morinière, Dominique Negrel, Laurent Nguyen Cong Duc, Virgil Peavy†, Bernard Pecoul, John Porter, Robert Remis, Richard Rothenberg, Roger Salamon, Martin Schlumberger, Laurie Scherman, Valérie Schwoebel, Philippe Sudre, Bah Alti Tamboura et Frank Van Loock.

Nous remercions également vivement les personnes suivantes pour leur relecture attentive, critique et constructive ou leur contribution à certains chapitres du présent ouvrage :

Thierry Ancelle, Pascal Astagneau, Juliette Bloch, Bruno Chomel, Denis Coulombier, Elisabeth Cou-turier, Henriette De Valk, Jean-Daniel Flaysakier, Annie Fourier, Anne Laporte, Martine Ledrans, France Lert, René Pomarède, Isabelle Trema, Véronique Vaillant et Yazdan Yazdanpanah.

Enfin, nous souhaitons ici rendre hommage à la mémoire de Michael Gregg et Virgil Peavy qui, par leur enseignement au cours d'épidémiologie appliquée de Veyrier-du-Lac pendant plus de dix ans, ont joué un rôle déterminant dans le développement de l'épidémiologie de terrain en France.

*Épidémiologie de terrain* leur est dédié.



## ● Chapitre 1

# Épidémiologie de terrain

## Concept et définitions

François Dabis<sup>1</sup>, Jean-Claude Desenclos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice



Cet ouvrage participe à la collection, assez vaste en anglais mais beaucoup moins en français, des livres de méthodes en épidémiologie. L'épidémiologie est une discipline scientifique qui a environ 150 ans et s'est progressivement affirmée comme la méthode quantitative de l'étude de la santé des populations et donc comme un des piliers de toute démarche de santé publique, longtemps qualifiée de médecine préventive (<<http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pid%C3%A9miologie>> ; <<http://asp.bdsp.ehesp.fr/Glossaire/>> – date d'accès : 15 octobre 2011).

Nous proposons ici un aperçu des méthodes qui sont actuellement utilisées par les praticiens de l'épidémiologie appliquée à la décision en France et dans les pays francophones, et qui pour beaucoup d'entre elles ont moins de vingt ans. Il ne s'agit pas pour autant d'une encyclopédie épidémiologique, et nous renvoyons le lecteur à d'autres ouvrages pour les questions plus approfondies, tant pour les méthodes que pour les champs spécialisés d'application.

Ce premier chapitre propose de découvrir le cadre conceptuel de l'épidémiologie que nous qualifions de terrain, puis des points de repère historiques sur son développement en tant que discipline. Nous terminerons cette mise en perspective par un exemple très concret devenu « fondateur » en France dans le champ de l'étude épidémiologique sur le terrain d'une maladie infectieuse. La pathologie était rare mais sévère. L'épidémie fut bien réelle, et de sérieuses décisions de santé publique durent être prises (*Encadré*). Cette investigation démarra en l'absence de données et plus généralement de système de surveillance et d'alerte. Elle posa de nombreuses interrogations, tant aux épidémiologistes qu'aux experts auxquels ils étaient associés et enfin aux décideurs en santé publique. Bien que de nombreuses évidences épidémiologiques fussent documentées lors des différentes enquêtes de terrain, elles étaient loin d'être complètement conclusives, comme c'est souvent le cas en épidémiologie. Les responsables de santé publique ont donc eu à gérer une situation épidémiologique complexe et pourtant faire le meilleur usage des données épidémiologiques à leur disposition pour prendre rapidement les décisions qui s'imposaient.

Nous espérons qu'à la fin de ce chapitre, le lecteur sera convaincu que l'épidémiologie de terrain vise bien à la production d'informations scientifiques, certes observationnelles, mais suffisamment rigoureuses et de qualité pour contribuer fortement à la prise de décision et à l'action en santé publique. Et bien sûr, qu'il aura pris goût à la lecture de cet ouvrage dont les 59 chapitres suivants lui donneront un certain nombre des clés utiles à la pratique de l'épidémiologie.

## Épidémiologie, épidémiologie de terrain : concepts et définitions

De très nombreuses définitions de l'épidémiologie ont été proposées au cours des 40 dernières années. Nous voudrions retenir pour cet ouvrage la définition suivante empruntée au Professeur Brian MacMahon de l'École de Santé Publique de Harvard, peut-être ancienne mais certainement toujours juste : « l'épidémiologie est l'étude de la distribution et des déterminants des problèmes de santé dans les populations humaines » [1].

Cette définition d'un des pionniers de l'épidémiologie moderne [2] introduit bien une notion fondamentale, à savoir que l'épidémiologiste s'intéresse à l'étude des questions de santé à l'échelle d'une population, vue comme un ensemble statistique. L'épidémiologiste, qui n'est d'ailleurs pas toujours un médecin, ne s'intéressera pas vraiment aux cas individuels de maladie. C'est bien le rôle d'un praticien dans sa consultation ou dans son service hospitalier d'analyser une plainte individuelle et une symptomatologie mesurable à partir de laquelle il pourra porter un diagnostic différentiel puis positif, confirmé par différents examens para-cliniques. Cette démarche spécifique de la médecine clinique lui permettra de prescrire ce qu'il juge être le traitement le plus adapté pour ce patient et celui-ci exclusivement. L'épidémiologiste essaie quant à lui de comprendre ce qu'est un phénomène de santé au niveau du groupe (qu'il devra définir et caractériser de la manière la plus précise possible), comment il est apparu, comment et pourquoi il évolue, se propage et est susceptible de se modifier naturellement, et si possible, pourra être prévenu ou contrôlé. La similitude entre la démarche clinique et la démarche épidémiologique est donc assez forte, seules les échelles d'observation, les approches, les outils de mesure et bien sûr les solutions préconisées qui vont être mises en œuvre diffèrent.

Initialement, on ne pensait épidémiologie que pour des maladies avérées, mais il est clair depuis MacMahon que les questions de santé sont bien plus diverses que les maladies elles-mêmes telles que les caractérise la médecine, et qu'on peut sans réserve appliquer les méthodes de l'épidémiologie à l'étude des handicaps, des problèmes de santé mentale, des comportements de santé, des expositions aux risques et de beaucoup d'autres perturbations de l'état de santé et de leurs multiples déterminants, qu'ils puissent être prévenus ou pas. Quant aux interventions de santé publique qui intéressent les épidémiologistes (MacMahon ne leur faisait pas explicitement référence), elles peuvent désormais prendre toutes sortes de forme comme nous l'illustrerons dans le bref aperçu historique qui suit. Il serait aussi réducteur de penser que l'épidémiologie ne concerne que la santé de l'homme. Comme nous le verrons dans le chapitre 53, l'épidémiologie vétérinaire partage beaucoup de similarités avec l'épidémiologie humaine.

L'épidémiologie de terrain est-elle soluble dans l'épidémiologie ? Autrement dit, quelle est la spécificité de ce qui sera exposé dans cet ouvrage ? Seuls les spécialistes américains ont introduit clairement cette distinction et publié des ouvrages sur cette approche disciplinaire qu'est l'épidémiologie de terrain [3]. Nous revendiquons ici cette filiation avec l'approche développée par les épidémiologistes des Centers for Disease Control and Prevention américains (CDC) et la spécificité de l'épidémiologie de terrain au sein de l'épidémiologie.

Ce qui caractérise au mieux l'épidémiologie de terrain, c'est :

- qu'elle va tenter en tant que discipline scientifique d'appréhender des problèmes de santé pas toujours attendus au moment où ils surviennent et qu'elle va les étudier sur le terrain même de leur occurrence ;
- que pour ce faire, l'épidémiologiste va accumuler des données qui n'existent pas a priori sous une forme organisée ;
- qu'il va falloir que le praticien de l'épidémiologie apporte rapidement des éléments de réponse de santé publique au décideur, avec des moyens épidémiologiques parfois plus réduits qu'il ne le voudrait ;
- et dans la plupart des cas, que cette mission devra être réalisée avec un certain nombre de contraintes logistiques, temporelles ou autres plus importantes que si l'épidémiologiste avait la possibilité de planifier son enquête sur une longue échelle de temps.

La définition la plus simple que nous proposerons ici c'est que *l'épidémiologie de terrain est un ensemble de méthodes de collecte et de traitement de l'information pour permettre une action de santé publique envers les populations humaines et animales*. Le mot « terrain » ne doit pas être réduit ici à un niveau géographique. Il renvoie à l'environnement géographique et à la population où s'exprime la dynamique d'un phénomène de santé pouvant menacer la santé publique. Ce terrain peut être très circonscrit (une épidémie d'origine alimentaire dans une école par exemple), une entité géographiquement limitée (conséquences sanitaires d'une catastrophe industrielle au sein d'une commune ou d'un canton), ou plus importante (incidence annuelle élevée de la tuberculose dans la région Île-de-France par rapport aux autres régions françaises, recrudescence épidémique de la rougeole en France en 2010-2011 par rapport aux années antérieures), voire un continent (tendances évolutives de la prévalence de l'obésité en Europe au cours des 20 dernières années).

L'épidémiologie de terrain est un outil d'aide à la décision combinant successivement les approches trop méconnues de l'épidémiologie descriptive (première partie de cet ouvrage), de la surveillance et de la veille (deuxième partie) et des enquêtes (troisième partie), mais aussi celles de l'épidémiologie analytique à la recherche des causes et plus généralement des déterminants (quatrième partie) et enfin celles de l'épidémiologie évaluative visant à déterminer si des mesures de prévention et de contrôle sont possibles et si elles donnent les résultats escomptés (chapitres 42, 43, 57 et 59). L'épidémiologiste de terrain devra donc maîtriser de nombreuses connaissances et de nombreux outils pour mener à terme son projet épidémiologique. Il devra travailler en équipe et communiquer ses résultats dans de multiples circonstances et pour des publics divers. Enfin, il sera confronté à de fréquentes contraintes, voire à de réelles pressions dans sa pratique. L'épidémiologiste de terrain est tout sauf un détective médical pratiquant de manière approximative (« *quick and dirty* » selon l'expression anglo-saxonne) mais bien un professionnel et un scientifique travaillant vite et bien (« *quick and appropriate* ») avec une vision de santé publique de son métier. Il exerce donc chaque fois que cela est possible son jugement et n'applique pas de simples recettes techniques [4]. Dans ce contexte, l'épidémiologie de terrain est davantage un outil d'aide à la décision en santé publique qu'une méthode de recherche scientifique même si elle contribue incontestablement à la connaissance des phénomènes de santé et de leur déterminants au niveau populationnel.

## Quelques points de repère historiques

– L'épidémiologie de terrain s'est pratiquée bien avant que le terme existe et que le concept soit explicitement défini. De ce point de vue, la paternité pourrait bien en revenir, comme pour l'ensemble de l'épidémiologie moderne d'ailleurs, à John Snow (1813-1858) et à ses travaux sur le

choléra à Londres [[http://fr.wikipedia.org/wiki/John\\_Snow](http://fr.wikipedia.org/wiki/John_Snow) – date d'accès : 21 juillet 2011]. Snow était un médecin, célèbre à l'époque pour avoir étudié la propagation de l'épidémie de choléra en 1854 et avoir émis l'hypothèse d'une dissémination de cette très grave maladie par l'intermédiaire de la distribution d'eau. Pour rechercher la source de l'épidémie, il utilisa une carte de Londres en représentant la densité des cas (on dirait aujourd'hui l'incidence) sur plusieurs périodes. Cette méthode lui permit de remarquer que les cas se concentraient autour d'une pompe à eau à Broad Street dans le district de Soho. Bien que l'origine microbienne du choléra lui fût inconnue, Snow avait conceptualisé la thèse de l'origine hydrique de l'agent pathogène inconnu et spéculé sur la manière d'enrayer ces épidémies dévastatrices. Il fut écouté mais pas totalement compris. Sans doute faisait-il fort bien de l'épidémiologie descriptive (chapitre 6) mais il lui manquait les approches de l'épidémiologie analytique (chapitre 26) pour appréhender l'analyse des critères de causalité tout en utilisant fort bien son jugement épidémiologique (chapitre 40).

– Joseph Goldberger (1874-1929) a quant à lui beaucoup contribué à la conceptualisation de la démarche épidémiologique en travaillant pour le service de santé publique américaine et en investiguant sur le terrain, sans doute pour la première fois, les épidémies de pellagre dans les états du Sud des États-Unis [[http://en.wikipedia.org/wiki/Joseph\\_Goldberger](http://en.wikipedia.org/wiki/Joseph_Goldberger) – date d'accès : 21 juillet 2011]. Goldberger fut en effet le premier non seulement à émettre l'hypothèse épidémiologique que cette maladie carentielle était d'origine nutritionnelle et non pas infectieuse, mais surtout qu'on pouvait la prévenir en donnant un régime alimentaire adapté : dans un orphelinat du Mississippi, il introduisit un régime alimentaire varié dans une partie de l'établissement alors que l'usage d'un régime très pauvre en produits frais et à base quasi exclusive de farine de blé était conservé dans le reste de l'établissement. Son observation épidémiologique fut sans appel, la prévalence de la maladie passant de 47 % à pratiquement zéro [5]. Goldberger formalise ainsi d'une certaine manière l'analyse de type épidémiologique des problèmes de santé publique et surtout l'évaluation des solutions pour y remédier, comme l'avait fait un siècle plus tôt Ignace Semmelweis pour la prévention des fièvres puerpérales, longtemps récusé par ses pairs [[http://fr.wikipedia.org/wiki/Ignace\\_Philippe\\_Semmelweis](http://fr.wikipedia.org/wiki/Ignace_Philippe_Semmelweis) – date d'accès : 21 juillet 2011].

Nous verrons que le champ de l'intervention en santé publique s'est considérablement développé depuis, et que l'épidémiologiste de terrain est de plus en plus fréquemment impliqué indirectement (chapitre 43) et directement (chapitre 59) dans l'évaluation épidémiologique des grands problèmes de santé.

– Le concept même de surveillance épidémiologique à des fins de santé publique (deuxième partie de cet ouvrage) a mis un certain temps à s'imposer pour dépasser les principes de la mise en quarantaine des individus. Celle-ci visait, au moins depuis le Moyen Âge, à limiter par son organisation de nature administrative la propagation des maladies les plus contagieuses. Le concept de surveillance épidémiologique moderne n'émergera en fait que dans les années 1940, d'abord pour les maladies infectieuses, sous l'impulsion d'Alexander Langmuir (1910-1993) et à la mise en place des CDC américains à Atlanta (Géorgie) [6]. Il sera progressivement étendu à la surveillance de toutes sortes de problèmes de santé [7]. Les principes de l'investigation épidémiologique de terrain seront quant à eux formalisés et diffusés quand on aura pu réaliser des retours d'expérience sur des investigations d'épidémies de maladies infectieuses désormais aussi célèbres que la première épidémie de légionellose à Philadelphie en 1976 [8] et quelques années plus tard la caractérisation dès 1981 des premiers cas de sida et des modes de transmission d'un agent infectieux resté pourtant inconnu jusqu'à 1983, le virus de l'immunodéficience humaine de type 1. Mais aussi au travers de leur vulgarisation pour le grand public par les publications de journalistes américains comme Berton Roueché [9] et très récemment Mark Pendergast [10] et enfin par l'utilisation de ces méthodes pour investiguer des maladies non infectieuses [11].

## Les tâches essentielles d'un épidémiologiste de terrain

On peut finalement les regrouper autour de quatre axes :

- la surveillance épidémiologique et la veille (de la mise en place à l'évaluation des systèmes en passant par la production des indicateurs) ;
- l'analyse des signaux d'alerte, leur mise en perspective décisionnelle et leur diffusion ;
- les enquêtes de terrain incluant l'investigation des phénomènes épidémiques dans toutes leurs composantes descriptives et analytiques ;
- l'évaluation des actions de prévention et de contrôle.

Le tout s'accompagnant de fréquentes actions de communication envers différents publics cibles à qui l'épidémiologiste doit rendre compte et qu'il se doit d'informer des résultats de ses travaux. Enfin, l'épidémiologiste de terrain doit maîtriser d'autres fonctions importantes en santé publique et être capable notamment de travailler avec des experts en biostatistique, biomathématique, gestion, planification, conseil et bien sûr avec des chercheurs et des enseignants. Il existe donc une véritable profession de l'épidémiologie de terrain dont le périmètre est vaste, les compétences enracinées dans une solide méthodologie scientifique et dont la fonction est d'apporter des réponses rapides et concrètes aux problèmes de santé des populations, afin d'éclairer les principales décisions de santé publique.

L'encadré qui suit relate les principales étapes de l'investigation d'une très large épidémie de trichinellose survenue en France en 1985. Ainsi seront illustrés les concepts définis dans ce chapitre et en « lever de rideau » les différentes méthodes exposées en détail dans la suite de cet ouvrage. L'ensemble donnera un aperçu fidèle de l'originalité du métier d'épidémiologiste de terrain.

## | RÉFÉRENCES

- 1 ● Mac Mahon B, Pugh T. *Epidemiology: Principles and Methods*. Boston : Little Brown, 1970, 376 p.
- 2 ● Trichopoulos D, Cole P, Cook EF, Feinleib M, Hoover R, Hsieh CC, *et al.* Brian Mac Mahon (1923-2007): founder of modern epidemiology. *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 329-37.
- 3 ● Gregg MB (ed). *Field Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2008, 572 p.
- 4 ● Goodman RA, Buehler JW, Koplan JP. The epidemiologic field investigation: science and judgment in public health practice. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 : 9-16.
- 5 ● Schults MG. Joseph Goldberger and pellagra. *Am J Trop Med Hyg* 1977 ; 26 [5 Pt 2 Suppl.] : 1088-92.
- 6 ● Langmuir AD. The surveillance of communicable diseases of national importance. *N Engl J Med* 1963 ; 268 : 182-92.
- 7 ● Thacker SB, Stroup DF. Future directions for comprehensive public health surveillance and health information systems in the United States. *Am J Epidemiol* 1992 ; 140 : 383-97.
- 8 ● Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, *et al.* Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977 ; 297 : 1189-97.
- 9 ● Roueché B. *The Medical Detectives*. New York : Plume, 1991, 432 p.
- 10 ● Pendergast M. *Inside the Outbreaks. The Elite Medical Detectives of the Epidemic Intelligence Service*. Boston : Houghton Mifflin Harcourt, 2010, 418 p.
- 11 ● Etzel RA, Forthal DN, Hill RH Jr, Demby A. Fatal parathion poisoning in Sierra Leone. *Bull World Health Organ* 1987 ; 65 : 645-9.



## Épidémie de trichinellose, Paris et sa région, 1985

### Signalement

Le vendredi 16 août 1985, le chef de service de médecine interne de l'hôpital de Melun téléphone au laboratoire de parasitologie de l'hôpital Cochin à Paris. Quatre patients viennent d'être hospitalisés dans son service, présentant une fièvre à 39 °C, d'intenses myalgies, une diarrhée et une hyper-éosinophilie sanguine dépassant 1 000 éléments par mm<sup>3</sup>. Trois de ces patients sont issus de la même famille. Aucun des malades n'avait voyagé hors de France. Le parasitologue conseille alors à son collègue clinicien de lui envoyer des sérums pour pratiquer les sérodiagnostics de distomatose, de trichinellose et de toxocarose.

### L'alerte

Au début de la semaine suivante, un couple de patients, habitant le 14<sup>e</sup> arrondissement de Paris est hospitalisé à l'hôpital Cochin : il présente les mêmes symptômes que les patients de Melun et habite le quartier Plaisance. La même prescription d'examen est demandée, et le 22 août, les six sérums sont testés en même temps. Tous les sérodiagnostics sont négatifs à l'exception d'un seul sérum de Melun, fortement positif pour la trichinellose. Apprenant que d'autres cas semblables ont été vus par des médecins généralistes de Melun, le parasitologue décide le 23 août de porter lui-même les résultats à l'hôpital de cette ville et d'interroger les malades. À son arrivée, il apprend alors que deux nouveaux cas viennent d'y être hospitalisés et que 21 détenus de la centrale pénitentiaire de Melun souffrent également des mêmes symptômes.

### La maladie

La trichinellose est une helminthiase qui se contracte par ingestion de viande parasitée mal cuite provenant d'animaux eux-mêmes infestés par « carnivore ». L'incubation de la maladie varie de quelques jours à quelques semaines. Après une première phase de troubles digestifs où la diarrhée prédomine, les larves pondues par les vers matures passent dans le sang et vont s'encapsuler dans les cellules musculaires provoquant fièvre, myalgies, asthénie, œdème de la face et conjonctivite. Les larves entraînées dans la circulation cérébrale peuvent provoquer une forme neurologique grave, la neurotrichinellose. Les signes biologiques sont dominés par l'hyper-éosinophilie sanguine et l'augmentation des taux sériques des enzymes musculaires. Le diagnostic positif est affirmé par la biopsie musculaire qui révèle les larves de trichine dans les muscles et par le sérodiagnostic. L'épidémiologie de cette maladie est en fait mal connue, et les descriptions dans la littérature scientifique sont rares, le plus souvent en rapport avec des expositions alimentaires inhabituelles (consommation de viande d'origine sauvage, souvent sur des lieux et dans des circonstances inhabituels — repas de chasse, banquets, etc.).

### L'investigation : phase descriptive

Pendant les jours suivants, un plan d'enquête a été établi en partenariat avec les autorités de santé. Il a été décidé de contacter tous les laboratoires de Melun et



du 14<sup>e</sup> arrondissement de Paris et de s'y limiter alors puisque aucun cas n'avait encore été signalé ailleurs. Les laboratoires ont été invités à signaler tous les cas d'hyper-éosinophilie. Dans un deuxième temps, il a été décidé de contacter tous les médecins de Melun et de Paris 14<sup>e</sup> en commençant par les prescripteurs de numération formule sanguine montrant une hyper-éosinophilie.

Une définition de cas à des fins d'enquête épidémiologique (chapitre 25) a été proposée comme suit, avec trois niveaux distincts.

— Cas certain : toute personne présentant soit une biopsie musculaire positive (larves de trichine présentes), soit un sérodiagnostic positif en immunofluorescence et des signes cliniques récents évocateurs de trichinellose.

— Cas probable : toute personne présentant la combinaison de trois au moins des symptômes ou signes suivants survenus récemment (myalgies, fièvre, œdème de la face et hyper-éosinophilie supérieure à 500 cellules/mm<sup>3</sup>).

— Cas suspect : toute personne présentant un signe ou symptôme (ou deux) évocateur(s) de trichinellose, survenu(s) récemment et associé(s) à un diagnostic de trichinellose porté par le médecin traitant ou à une hyper-éosinophilie inexpliquée. On a considéré exclusivement les signes et symptômes apparus après le 15 juillet 1985 chez des patients habitant la région de Melun et Paris.

Les patients ont été interrogés soit directement par les enquêteurs, soit par l'intermédiaire de leur médecin traitant. Les données ont été recueillies sur un questionnaire comportant l'identification du patient, les signes cliniques et biologiques, leur date de survenue, leur durée et les principales habitudes alimentaires.

#### **La maladie est fréquente, sérieuse et peut être caractérisée en fonction du temps, du lieu et des caractéristiques individuelles**

Quatre cent trente et un patients ont ainsi été identifiés entre le 15 juillet et le 15 septembre 1985, dont 343 cas certains ou probables, tous résidents habituels de Melun ou du quartier Plaisance (note : on a ainsi plus d'informations sur cette maladie au cours de cet épisode que dans la quasi-totalité de la littérature scientifique). Tous, sans exception, y résidaient à la fin du mois de juillet, et le caractère épidémique de l'événement ne fait alors plus aucun doute. Quatre cas présentaient une forme compliquée de neuro-trichinellose et deux patients âgés de 65 et de 86 ans décédèrent. Quatre femmes contractèrent la trichinellose pendant leur grossesse et une avorta.

Les premiers entretiens semi-directifs évoquèrent une fréquence anormalement élevée de consommation de viande de cheval et très peu de consommation des viandes habituellement incriminées dans la trichinellose humaine (porc et sanglier notamment).

#### **Les méthodes de l'épidémiologie analytique sont rapidement très évocatrices de la source et leurs résultats sont très cohérents**

Deux enquêtes cas témoins furent conduites à Melun : l'une menée à l'intérieur des familles des patients, l'autre dans la prison. Les témoins familiaux furent

définis comme étant tous les sujets appartenant aux familles des cas, ou partageant habituellement les mêmes repas et n'ayant présenté aucun symptôme évocateur de trichinellose pendant les deux mois précédents. Le recrutement de 63 témoins a ainsi été réalisé et a permis de comparer leurs réponses à celles des 111 cas familiaux. Les témoins prisonniers furent des volontaires recrutés par l'infirmière de la prison, incarcérés depuis au moins le 1<sup>er</sup> juin 1985. Ils furent définis comme témoins par l'absence de signes cliniques dans les deux mois précédents et par un sérodiagnostic de trichinellose négatif. Dans la prison, 19 témoins furent recrutés et 14 cas sur les 21 initiaux purent être interrogés.

Tous les cas, quelle que soit leur origine — familiale ou carcérale —, ont déclaré avoir consommé de la viande de cheval contre 81 % des témoins familiaux et 68 % des témoins prisonniers. Bien que la consommation de viande de cheval fût loin d'être rare chez les témoins, ces résultats apportèrent de solides arguments épidémiologiques en faveur de la viande de cheval comme source de contamination.

Une investigation rapide par les services vétérinaires permit alors en moins de 48 heures de remonter la chaîne de distribution jusqu'à sa source. Cependant, afin de confirmer avec le maximum de certitude les résultats de cette investigation qui étaient surprenants du point de vue de la plausibilité (le cheval n'est pas réputé carnivore !), il fut décidé de mener une troisième enquête en prenant comme témoins des échantillons représentatifs des populations de Melun et de Paris 14<sup>e</sup>, sélectionnés de façon aléatoire dans un annuaire téléphonique. Un total de 790 sujets fut interrogé et les réponses furent comparées aux données collectées chez tous les malades de ces deux villes. Les résultats concernant la consommation de viande de cheval et sa fréquence de consommation confirmèrent les résultats précédents avec 99 % de consommateurs parmi les cas, 44 % parmi les témoins et une relation dose effet marquée en fonction de la fréquence de consommation.

### **L'hypothèse de la viande de cheval se confirme**

Tous les patients interrogés avaient consommé de la viande de cheval fraîche, sans congélation préalable, au maximum dans les 24 heures suivant la date de l'achat, effectué dans la même boucherie dans chacun des deux foyers épidémiques. Le 22 juillet, au matin, un boucher chevalin de Melun a reçu une demi-carcasse de cheval qu'il a commencé à débiter et à vendre le jour-même. Ce boucher était également le fournisseur exclusif en viande de cheval des détenus de la prison de Melun. Ce même jour du 22 juillet, un boucher chevalin de Paris 14<sup>e</sup> a également reçu une demi-carcasse de cheval qu'il a commencé à débiter. Les deux demi-carcasses provenaient du même grossiste importateur à Paris et faisaient partie d'un lot de 10 carcasses qui avaient été importées le 21 juillet par avion en soute réfrigérée, mais non congelée, en provenance des abattoirs de la ville de Plainfield, Connecticut, États-Unis. Aucune enquête n'a pu être menée en amont de l'abattoir. En raison de la durée d'incubation de la trichinellose et des habitudes de consommation, toute la viande suspecte avait déjà été consommée et aucun échantillon de viande parasitée ne put être récupéré au moment de l'enquête de terrain.

Quelques semaines plus tard, le 3 octobre, de nouveaux cas se déclaraient à Vitry-sur-Seine, dans la banlieue parisienne et dans les semaines qui suivirent 642 nouveaux cas de trichinellose furent diagnostiqués dans 13 foyers disséminés cette fois dans toute la France. Tous les malades étaient des consommateurs de viande de cheval. Les enquêtes menées auprès des bouchers chevalins incriminés dans chaque foyer permirent à nouveau d'identifier une seule carcasse de cheval provenant du même grossiste parisien. Cette carcasse provenait cette fois d'un lot de 30 tonnes importé par camion frigorifique le 11 septembre des abattoirs de Hambourg en Allemagne.

### La réponse

Le 9 octobre 1985, un décret signé par le ministre français de l'Agriculture a imposé un contrôle trichinoscopique de toutes les viandes de cheval abattues en France et a exigé ce contrôle de la part de tous les pays exportateurs. Compte tenu de l'absence de plausibilité biologique et du coût de ces mesures, ces pays demandèrent alors à la France de les justifier.

### Conclusions et enseignements de ces épidémies

Ces épidémies de trichinellose furent exceptionnelles pour trois raisons :

- leur ampleur, puisqu'en France depuis 1878 pas plus de 150 cas autochtones n'avaient été observés jusqu'à cette série d'épisodes épidémiques ;
- leur cause : en général, la trichinellose est due à la consommation de porc ou de sanglier : la viande de cheval n'avait été jusqu'alors responsable que de trois petites épidémies non confirmées (dont une en France en 1975) ;
- enfin, la survenue de ces deux épisodes épidémiques majeurs à un intervalle de temps si rapproché et à partir de deux carcasses transitant par le même grossiste mais provenant de deux continents différents.

Malgré les contrôles trichinoscopiques des carcasses mis en place et a priori adoptés par les professionnels de la filière chevaline, de nouvelles épidémies liées à la viande de cheval se sont à nouveau déclarées en France en 1991, 1993, 1994 et à deux reprises en Midi-Pyrénées en 1998. Il aura fallu attendre les épidémies de 1998 pour disposer pour la première fois de la preuve parasitologique apportée par la découverte de larves de *Trichinella* dans un échantillon de viande de cheval saisie chez un patient. D'autres épidémies sont survenues en Italie pendant cette même période. Ainsi, la viande de cheval, responsable de plus de 3 000 cas en une vingtaine d'années, est devenue la plus grande cause de cas humains de trichinellose en Europe occidentale. Une des conséquences fut en 2002, la création en France d'un Centre national de référence des *Trichinella* pour la surveillance de cette maladie (chapitre 51).

De nombreuses hypothèses ont été soulevées pour expliquer comment le cheval, animal réputé herbivore, a pu s'infester. À partir de la souche isolée d'un malade lors de la première épidémie, une infestation expérimentale a pu être réussie chez neuf chevaux ; mais cette expérience a seulement prouvé l'adaptabilité de cette souche de trichine au cheval dans des conditions expérimentales. L'hypothèse la plus probable est la consommation de rongeurs

broyés dans le fourrage de chevaux élevés dans des zones de forte endémie de trichinellose sauvage.

Depuis le décret du 9 octobre 1985, plusieurs millions de carcasses de chevaux provenant de nombreuses régions d'Amérique et d'Europe ont été examinées, et l'infestation par des larves de trichine est restée exceptionnelle mais bien réelle. En effet, depuis le renforcement de la qualité technique des contrôles en 1998, plusieurs carcasses de chevaux parasités ont été identifiées avant leur distribution et ont ainsi pu être retirées du circuit alimentaire par les services vétérinaires. Aucune nouvelle épidémie liée à cette cause ne s'est déclarée depuis.

Le mystère de la source de contamination des deux chevaux ayant provoqué ces deux épidémies de 1985 en France reste entier. Si la contamination possible du cheval par *Trichinella spiralis* est maintenant admise par la communauté scientifique, la plausibilité biologique était difficile à affirmer à cette époque. Les autres critères de causalité (chapitre 40), s'ils étaient très convaincants, n'étaient pas tous présents (absence de la preuve de la contamination de la viande de cheval) ou remettaient en cause le « postulat » que la trichinellose ne pouvait pas toucher un animal réputé non carnivore. Cependant, le jugement de l'épidémiologiste exercé sur l'analyse des données qu'il avait collectées sur le terrain de survenue de l'épidémie et traitées de manière systématique et rigoureuse n'a jamais été mis en défaut, permettant une prise de décision de santé publique que l'on peut qualifier de juste a posteriori.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ancelle T, Dupouy-Camet J, Heyer F, Faurant C, Lapierre J, Parham G, *et al.* Horsemeat-associated trichinosis – France. *MMWR* 1986 ; 35 : 291-8.
- Ancelle T, Dupouy-Camet J, Bougnoux ME, Fourestie V, Petit H, Mougeot G, *et al.* Two outbreaks of trichinosis caused by horsemeat in France in 1985. *Am J Epidemiol* 1988 ; 127 : 1302-11.
- Ancelle T. La trichinose du cheval : une énigme à rebondissements. *Cahiers Santé* 1991 ; 1 : 144-54.
- Beytout J, Mora M, Laurichesse H. Émergence en Auvergne d'une épidémie de trichinose : identification de l'épidémie et de son origine. *Bull Epidem Hebd* 1991 ; (13) : 53.
- Ancelle T. Historique des épidémies de trichinellose liées à la consommation de viande chevaline, 1975-1998. *EuroSurveillance* 1998 ; 3 : 86-9.
- Ancelle T, Dupouy-Camet J, Desenclos JC, Maillot E, Savage-Houze S, Charlet F, *et al.* A multifocal outbreak of trichinellosis linked to horse meat imported from North America, France, 1993. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 : 615-9.
- Heymann DL (ed). Trichinellosis. In : Heymann DL (ed). *Control of Communicable Diseases Manual, 19th edition*. Washington : American Public Health Association, 2008, pp. 622-625.
- Herida M, Saura C. Maladies infectieuses. In : Astagneau P, Ancelle T (eds). *Surveillance épidémiologique : principes, méthodes et applications en santé publique*. Paris : Lavoisier, 2011, pp. 115-130.

PARTIE ❶

# IDENTIFIER, DÉCRIRE, QUANTIFIER EN ÉPIDÉMIOLOGIE DE TERRAIN

● Chapitre 2

# Exemple introductif : l'infection à VIH en France

Françoise Cazein, Caroline Semaille

Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses,  
Saint-Maurice



Ce chapitre introductif illustre, au travers de l'exemple de la surveillance de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en France, qui est basée sur la déclaration obligatoire, comment les données de surveillance sont décrites. Les principes méthodologiques de la description des données épidémiologiques sont traités chapitre 6.

## Organisation et recueil des données

La déclaration obligatoire de l'infection par le VIH, mise en place en France en 2003, présente plusieurs particularités par rapport aux autres déclarations obligatoires (chapitre 10) :

- des exigences de sécurité importantes, en raison de la nature sensible des données recueillies ;
- une même personne peut avoir plusieurs sérologies positives dans des laboratoires différents, et faire l'objet de plusieurs déclarations : il est indispensable de pouvoir détecter ces doublons pour ne pas compter plusieurs fois la même personne ;
- l'infection par le VIH peut rester plusieurs années non diagnostiquée : le nombre de diagnostics ne représente pas l'incidence.

La déclaration est initiée par le biologiste, sur la base de la définition de cas suivante : « Toute sérologie VIH confirmée positive pour la première fois dans votre laboratoire, même si le second prélèvement nécessaire à la validation de la séropositivité n'a pu être obtenu et même si une sérologie positive a pu être réalisée auparavant pour la même personne dans un autre laboratoire ». La déclaration est complétée par le clinicien pour recueillir les données médicales et repérer les séropositivités déjà connues. Elle est envoyée à l'Agence régionale de santé (ARS) puis à l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui alimente et gère la base de données nationale. La sécurité des données est assurée par une double anonymisation : l'une réalisée par le biologiste, qui inscrit sur la déclaration un code d'anonymat calculé au moyen d'un logiciel spécifique, l'autre réalisée par l'InVS au moment de la saisie dans la base de données.

## Données brutes et données corrigées

Les *données brutes* sont obtenues en comptant le nombre de déclarations de diagnostics pendant une année N, et en soustrayant le nombre de celles qui ne vérifient pas la définition de cas et le

nombre de doublons (plusieurs déclarations pour la même personne). Le résultat de ce calcul représenterait le nombre réel de cas diagnostiqués si tous les diagnostics étaient déclarés (c'est-à-dire si l'exhaustivité du système était de 100 %) et en l'absence de délais de déclaration (si la transmission des déclarations était instantanée).

Pour estimer le nombre réel de découvertes de séropositivité, les données de surveillance du VIH doivent être *corrigées* de ces deux facteurs (sous déclaration, délais de déclaration). La sous-déclaration est estimée chaque année par comparaison avec une enquête menée auprès des biologistes sur leur activité de dépistage du VIH. La correction pour les délais de déclaration (délai entre la date de diagnostic et la date d'arrivée de la déclaration à l'InVS) tient compte de la distribution des délais observée les années précédentes et fait l'hypothèse que cette distribution est constante au cours du temps. Les résultats obtenus sont donc des estimations, assorties d'une variance et d'un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

À partir des données ainsi obtenues, différents indicateurs vont être utilisés pour permettre de décrire la situation épidémiologique de l'infection par le VIH.

## Indicateurs

Pour savoir combien de personnes découvrent leur séropositivité VIH chaque année, les données sont présentées par *effectifs*. En 2009, environ 6 700 (IC 95 % : 6 417 – 6 908) personnes ont découvert leur séropositivité VIH en France. Le nombre de découvertes en région Île-de-France était de 3 086 (IC 95 % : 2 939 – 3 224). En Guyane, il était de 316 (IC 95 % : 259 – 372).

Pour interpréter ces effectifs, par exemple pour faire des comparaisons entre régions, il est utile de les rapporter aux populations considérées pour obtenir des *taux par nombre d'habitants*. Des taux peuvent aussi être calculés par âge, par sexe, par pays de naissance, par population exposée, etc. Les taux de découverte de séropositivité rapportés aux populations montrent que la Guyane (1 378 cas par million d'habitants en 2009) est beaucoup plus touchée que l'Île-de-France (263 cas par million).

Les *proportions* permettent de rapporter les effectifs par catégories à l'effectif total, et les *ratio* permettent de rapporter entre eux les effectifs des différentes catégories : en France, parmi les 6 663 personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2009, 33 % étaient des femmes. Le sexe ratio hommes/femmes augmente régulièrement depuis 2003, il est passé de 1,3 : 1 en 2003 à 2,0 : 1 en 2009.

L'âge peut être présenté par *classes d'âge* sous la forme d'une *distribution de fréquences* : en France, parmi les 6 663 personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2009, 10 % étaient âgées de 15 à 24 ans, 73 % étaient âgées de 25 à 49 ans et 17 % étaient âgées de 50 ans et plus.

On peut aussi décrire la distribution des âges en calculant la *moyenne*, la *médiane* et les *percentiles*. Les personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en France en 2009 avaient un âge moyen de 38,2 ans et un âge médian de 37 ans. La moitié des cas avait un âge compris entre 30 ans (25<sup>e</sup> percentile) et 46 ans (75<sup>e</sup> percentile). Seuls 1 % des cas avaient plus de 70 ans (99<sup>e</sup> percentile).

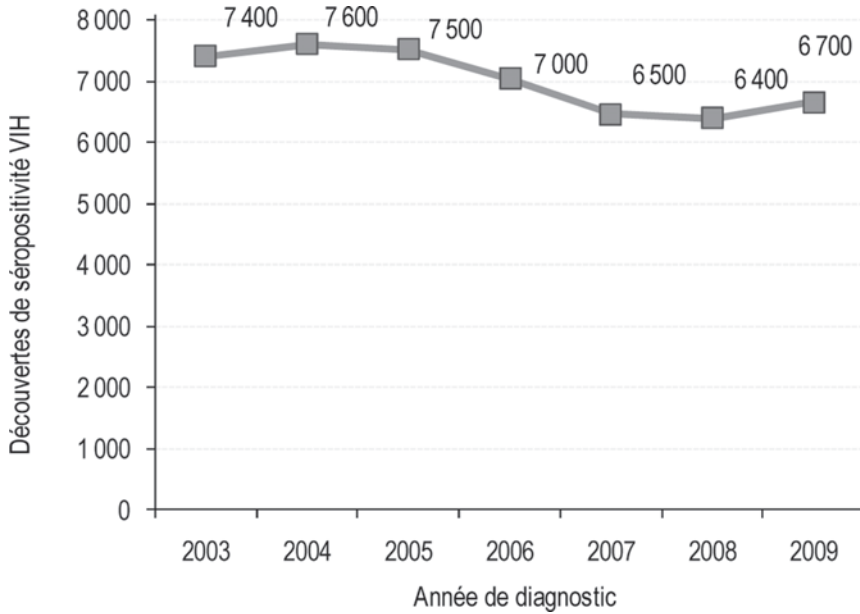
## Représentation des indicateurs

La représentation par *graphique* est adaptée pour montrer une évolution au cours du temps. Le *graphique en ligne* de la *Figure 1* montre que le nombre de découvertes de séropositivité VIH a diminué entre 2004 et 2007.

Les *histogrammes* peuvent prendre la forme particulière d'une *pyramide d'âge*, qui permet de visualiser sur une même figure la répartition par sexe et par classe d'âge d'une population. La *Figure 2* montre que les hommes sont majoritaires parmi les personnes qui ont découvert leur séropositivité en 2009 et que les femmes sont plus jeunes que les hommes.

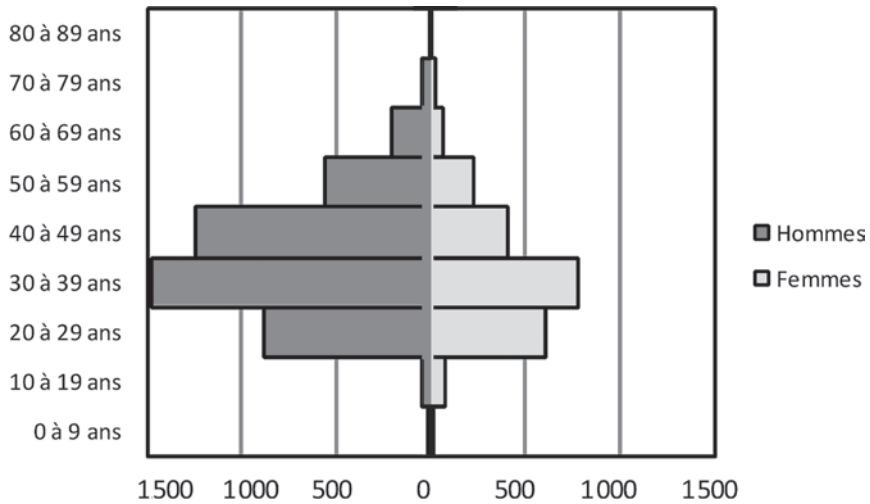
**Figure 1 ● Découvertes de séropositivité VIH par année de diagnostic, 2003-2009, France**

Source : InVS, déclaration obligatoire du VIH, données au 31/03/2010, corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration



**Figure 2 ● Découvertes de séropositivité VIH en 2009 par sexe et classe d'âge, France**

Source : InVS, déclaration obligatoire du VIH, données au 31/03/2010, corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration





Un *tableau croisé* permet de représenter la relation entre deux ou trois variables. Le *Tableau I*, qui croise stade clinique et année de diagnostic, montre l'évolution depuis 2003 du nombre de découvertes de séropositivité et de sa répartition par stade clinique. La part des découvertes précoces (primo-infection) a augmenté entre 2003 et 2006, et la part des découvertes tardives (stade sida) a diminué entre 2003 et 2008.

**Tableau I ● Découvertes de séropositivité VIH selon le stade clinique et par année de diagnostic, 2003-2009, France**

Source : InVS, déclaration obligatoire du VIH, données au 31/03/2010, corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration

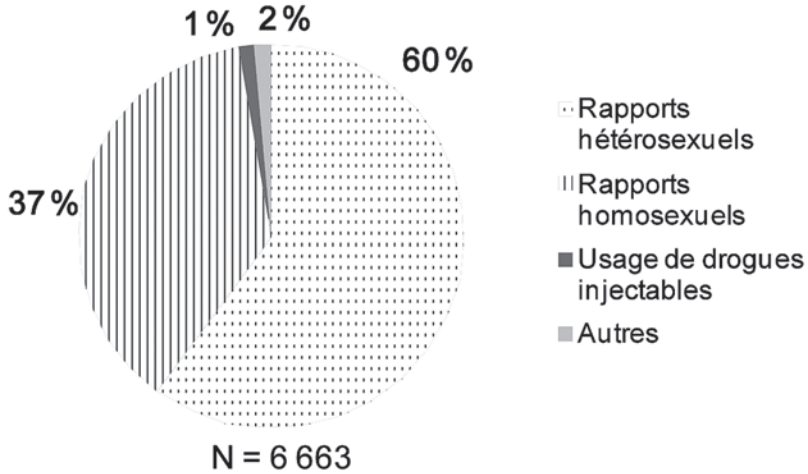
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
<b>Primo-infection VIH</b>							
N	517	604	663	746	714	679	674
%	7 %	8 %	9 %	11 %	11 %	11 %	10 %
<b>Asymptomatique</b>							
N	4 373	4 568	4 559	4 279	3 927	3 997	4 243
%	59 %	60 %	61 %	61 %	61 %	63 %	64 %
<b>Symptomatique non sida</b>							
N	1 051	1 101	1 009	912	855	845	800
%	14 %	14 %	13 %	13 %	13 %	13 %	12 %
<b>Stade sida</b>							
N	1 461	1 335	1 287	1 104	961	870	945
%	20 %	18 %	17 %	16 %	15 %	14 %	14 %
<b>TOTAL</b>							
N	<b>7 402</b>	<b>7 608</b>	<b>7 518</b>	<b>7 041</b>	<b>6 456</b>	<b>6 391</b>	<b>6 663</b>
%	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

Les *diagrammes en secteurs* mettent en évidence la répartition d'un ensemble en plusieurs catégories : dans la *Figure 3*, la répartition par mode de contamination des personnes ayant découvert leur séropositivité en 2009.

Le *diagramme en barres* est approprié pour comparer des données entre elles. Il est utilisé, dans la *Figure 4*, pour comparer des taux de découverte de séropositivité par mode de contamination, rapportés aux populations exposées à ce mode de contamination. Pour établir ces taux, il est nécessaire de disposer d'estimations de la taille de ces différentes populations : ici, la population des homosexuels masculins a été estimée à 1,6 % de la population masculine de 18 à 69 ans (sources : enquête Comportements sexuels des Français [CSF] 2006 et Institut national de la statistique et des études économiques [Insee], données de population au 1<sup>er</sup> janvier 2009) soit environ 330 000, celle des usagers de drogues injectables (UDI) à environ 90 000 (source Observatoire des drogues et toxicomanies [OFDT]) et celle des hétérosexuels de 18-69 ans sexuellement actifs à 37,3 millions (Insee, données de population au 1<sup>er</sup> janvier 2009, desquelles sont sous-traitées les deux populations précédentes).

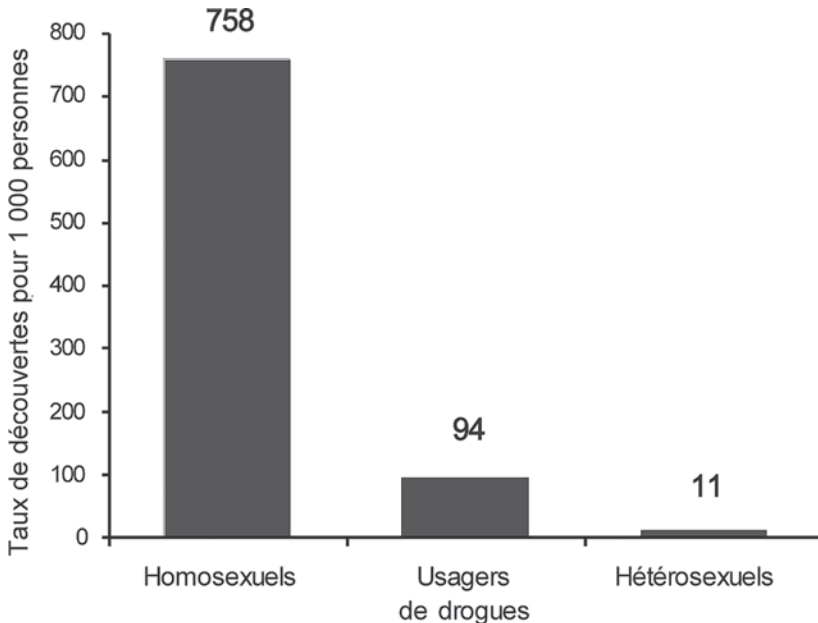
**Figure 3 ● Découvertes de séropositivité VIH en 2009 par mode de contamination, France**

Source : InVS, déclaration obligatoire du VIH, données au 31/03/2010, corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration



**Figure 4 ● Taux de découverte de séropositivité VIH en 2009 par mode de contamination pour 100 000 personnes, France**

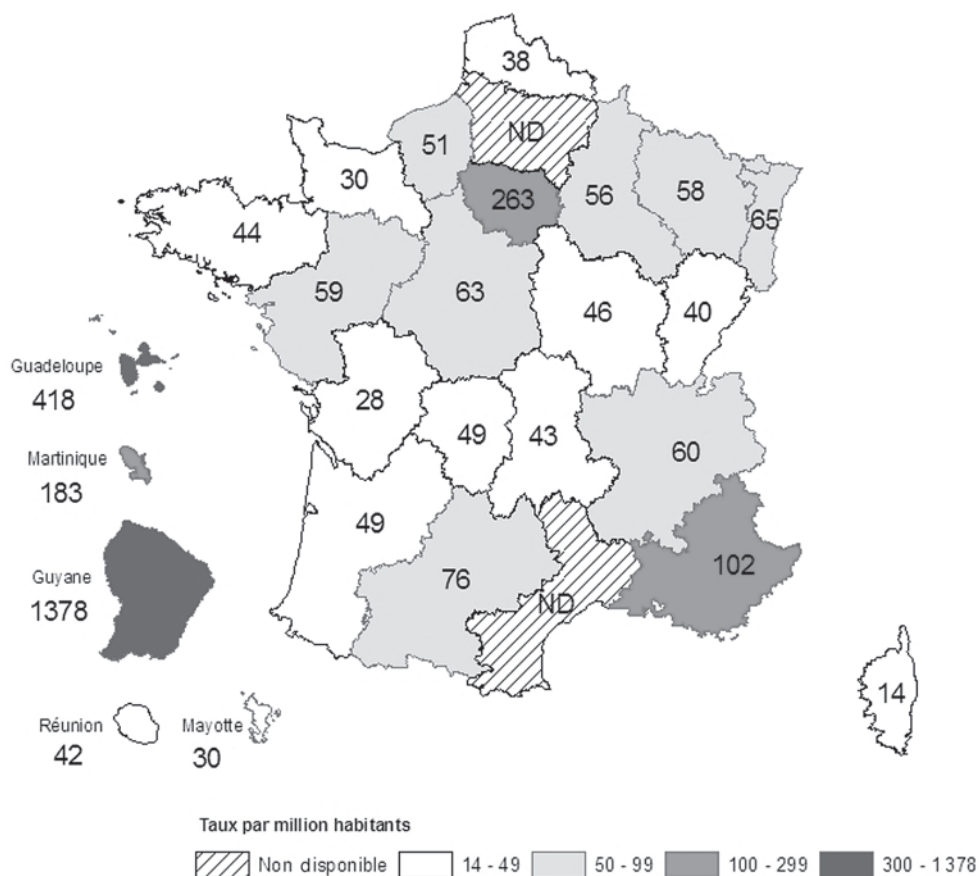
Source : InVS, DO VIH, données au 31/03/2010, corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration



Les *cartes* permettent de visualiser la répartition géographique de la maladie étudiée. On peut représenter sur des cartes des effectifs, des proportions ou des taux. La carte présentée sur la *Figure 5* montre que certaines régions françaises sont beaucoup plus touchées que d'autres par les diagnostics de séropositivité VIH : les départements français d'Amérique et, notamment, la Guyane et, en métropole, l'Île-de-France.

### Figure 5 ● Taux de découvertes de séropositivité VIH en 2009 par million d'habitants, France

Source : InVS, DO VIH, données au 31/03/2010 corrigées pour les délais de déclaration et la sous-déclaration



## CONCLUSION

**Ce chapitre introductif illustre, à partir d'un exemple concret, l'importance de la phase descriptive dans l'exploitation des données épidémiologiques en général et en particulier en matière de surveillance épidémiologique (chapitre 8). Par des représentations tabulaires et graphiques d'indicateurs clairement définis, on peut ainsi et facilement caractériser la population touchée par un phénomène de santé en termes de caractéristiques de temps de lieu et de personne (chapitre 6) et cibler les actions de prévention prioritaires à mettre en œuvre et les suivre dans le temps (chapitres 8 et 9).**

## BIBLIOGRAPHIE

- Cazein F, Lot F, Pillonel J, Bousquet V, Le Strat Y, Bernillon P, *et al.* Surveillance de l'infection à VIH-Sida en France, 2009. *Bull Epidemiol Hebdo* 2010 ; (45-46) : 467-72.

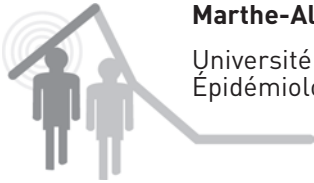
## ● Chapitre 3

# Quelles statistiques ?

## Rapports, proportions, taux et indices

Marthe-Aline Jutand, Marianne Savès

Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Pour résumer les informations concernant un groupe de sujets, on peut utiliser, en épidémiologie, soit des effectifs bruts (nombres absolus), c'est-à-dire dénombrer le nombre de fois que l'événement est apparu, soit utiliser des fractions :  $\frac{\text{numérateur}}{\text{dénominateur}}$ , appelées *rapports* et permettant de décrire la fréquence de l'événement.

Après avoir défini les principaux rapports utilisés en épidémiologie, ce chapitre présente les mesures permettant d'exprimer la fréquence d'un événement de santé, les principaux indicateurs démographiques, ainsi que la notion de probabilité.

## Définitions

### Proportion

Une proportion est un rapport dont le numérateur correspond à un sous-effectif du dénominateur. Elle s'exprime sous la forme d'un nombre compris entre 0 et 1, ou sous la forme d'un pourcentage si le résultat est multiplié par 100. Dans l'exemple qui suit : « Parmi les 319 899 sérologies pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) réalisées dans les consultations de dépistage anonyme et gratuit, hors prison, en 2009 en France, 1 040 étaient positives (711 chez des sujets masculins, 329 chez des sujets féminins) » [1], la proportion de sérologies concernant des sujets masculins parmi l'ensemble des sérologies positives, est égale à :  $\frac{711}{1\,040} = 0,68$  ou 68 %.

### Ratio

Un ratio est un rapport dont le numérateur ne correspond pas à un sous-effectif du dénominateur. C'est, par exemple, le rapport des effectifs de deux catégories d'une même variable. Il s'exprime sous la forme d'un nombre compris entre 0 et l'infini. Dans l'exemple précédent, le sexe ratio « hommes : femmes » était égal à :  $\frac{711}{329} = 2,16$ . En toute rigueur, il faudrait écrire « 2,16 : 1 », c'est-à-dire 2,16 hommes pour 1 femme.

## Cote

La cote (*odds* en anglais) est une forme particulière de ratio calculée pour une variable ayant uniquement deux catégories. Il s'agit du rapport entre la probabilité d'observer un événement et celle d'observer l'événement contraire. Cette notion sera très utile lorsque nous étudierons l'association entre deux variables qualitatives telles que la maladie et l'exposition (chapitre 28). À titre d'exemple, supposons que la probabilité d'être atteint de la maladie M soit égale à 0,2. La probabilité de ne pas en être atteint est donc égale à 0,8.

La cote de maladie est donc :  $\frac{0,2}{0,8} = \frac{1}{4} = 0,25$ , soit une cote de maladie de 1 pour 4 ou 0,25.

## Taux

Un taux mesure la vitesse de survenue d'un événement au cours du temps, à partir d'informations recueillies sur un période de temps, pour un lieu géographique et un groupe de personnes bien définis. Chaque sujet participe au calcul du taux pour la période d'observation pendant laquelle il était susceptible (« à risque ») de développer l'événement étudié. L'unité de cette période est exprimée en *Personnes-Temps (PT)*. Par exemple, un sujet suivi 6 ans jusqu'à la survenue d'un événement comptera pour 6 personnes-années, alors qu'un sujet perdu de vue après 1 an et demi sans que l'événement ne soit survenu pendant la période d'observation comptera pour 1,5 personne-années.

Le numérateur d'un taux est le nombre de nouveaux événements (décès, maladie, handicap) survenus au cours de la période de suivi. Le dénominateur représente la somme des périodes à risque de la population étudiée. Dans l'exemple suivant : « En France, parmi les 187 938 hommes sujets masculins nés en France métropolitaine après 1890 et déclarés actifs à au moins un recensement de population, on a enregistré, jusqu'en 1999, 1 114 décès par suicide pour un total de 3 534 883 personnes-années » [2], le taux de mortalité par suicide est égal à :  $\frac{1\ 114}{3\ 534\ 883} = 0,000\ 3$ , soit un taux de 0,3 décès par suicide pour 1 000 personnes-années.

Le dénominateur d'un taux est une quantité souvent difficile à calculer de façon exacte. Nous reviendrons plus tard dans ce chapitre sur son calcul, notamment pour mesurer la densité d'incidence.

En pratique, le terme « taux » est parfois utilisé de manière abusive pour des indicateurs qui ne sont pas réellement des taux tels que le taux de prévalence ou le taux de létalité qui sont seulement des proportions, ces deux indicateurs ne mesurant pas par ailleurs une vitesse de survenue. Ces notions seront revues dans la suite de ce chapitre.

## Indice

Un indice est un paramètre de mesure servant à estimer un taux dans le cas où le dénominateur de ce dernier ne peut être correctement mesuré. Par exemple, ce que l'on appelle communément un *taux de mortalité maternelle* est en fait un indice. En effet, le numérateur est ici le nombre de décès maternels attribuables à la grossesse, l'accouchement et ses suites, au cours d'une période d'étude. Le dénominateur devrait en toute rigueur être constitué par toutes les grossesses survenues au cours de cet intervalle dans la même population. Dans la pratique, on ne peut pas estimer facilement ce nombre d'événements, et on utilise comme dénominateur le nombre de naissances vivantes déclarées pendant la période. La quantité ainsi obtenue en divisant le numérateur par le dénominateur n'est pas à proprement parler un taux mais un indice donnant cependant une certaine idée du risque de décès associé à la survenue d'une grossesse dans une population donnée au cours d'une période.

## Mesures de fréquence

La fréquence d'un événement de santé peut être appréhendée par des *mesures de prévalence* et par des *mesures d'incidence*. Quelle que soit la mesure utilisée, *il faudra toujours veiller à préciser les caractéristiques de temps, lieu et personnes à laquelle elle se rapporte.*

## Mesures de prévalence

Elles prennent en compte *l'ensemble des cas* d'un événement observés à un instant donné ou dans une période donnée dans une population donnée. Elles permettent de connaître l'état de santé d'une population (en ce qui concerne l'événement étudié) à un instant donné. On distingue la prévalence absolue de la prévalence relative.

### Nombre de cas prévalents (ou prévalence absolue)

C'est le nombre de cas d'un événement observés à un instant donné, par exemple, « en 2008, on estime que, dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, 1,4 million de femmes vivaient avec le VIH » [3].

### Prévalence (ou prévalence relative)

Elle se définit ainsi :  $P = \frac{\text{nombre de cas prévalents}}{\text{nombre de sujets observés}}$  à un instant donné.

La prévalence est une proportion (et non un taux) et n'a pas d'unité. En cas de prévalence faible, il est plus pratique de multiplier le rapport obtenu par une puissance de 10 pour présenter les résultats.

Dans l'exemple suivant, « selon le rapport de situation de l'Organisation mondiale de la santé, on estime qu'en 2008, 45 % des femmes enceintes séropositives pour le VIH ont reçu une prophylaxie antirétrovirale pour la prévention de la transmission mère-enfant (PTME) du VIH, alors qu'on en comptait 35 % en 2007 et 10 % seulement en 2004 » [3], les valeurs 45 %, 35 % et 10 % représentent des prévalences estimées à des périodes différentes.

## Mesures d'incidence

Elles prennent en compte *les nouveaux cas* d'un événement observés au cours d'une période d'étude dans une population donnée. On ne peut donc les estimer que lorsqu'il est possible de distinguer les nouveaux cas de ceux survenus avant le début de la période d'étude. Les différentes mesures d'incidence sont le nombre de cas incidents, l'incidence cumulée et le taux d'incidence ou densité d'incidence. Il faut noter que le décès n'est qu'un événement particulier et que les mesures de mortalité correspondent donc à des mesures d'incidence.

### Nombre de cas incidents ou incidence absolue

C'est le nombre de nouveaux cas au cours de la période d'étude. Par exemple : « selon les dernières données disponibles, on estime qu'en 2008 il y a eu environ 430 000 nouvelles infections par le VIH chez l'enfant » [3]. Dans cet exemple, le nombre de cas incidents chez les enfants en 2008 est donc de 430 000. Dans l'exemple de la *Figure 1*, le nombre de cas incidents est 2 (sujet 3 et sujet 4) parmi un groupe de 10 sujets, indemnes initialement de l'événement étudié, inclus sur une période de 4 mois, et suivis pendant 12 mois.

### Incidence cumulée (ou risque)

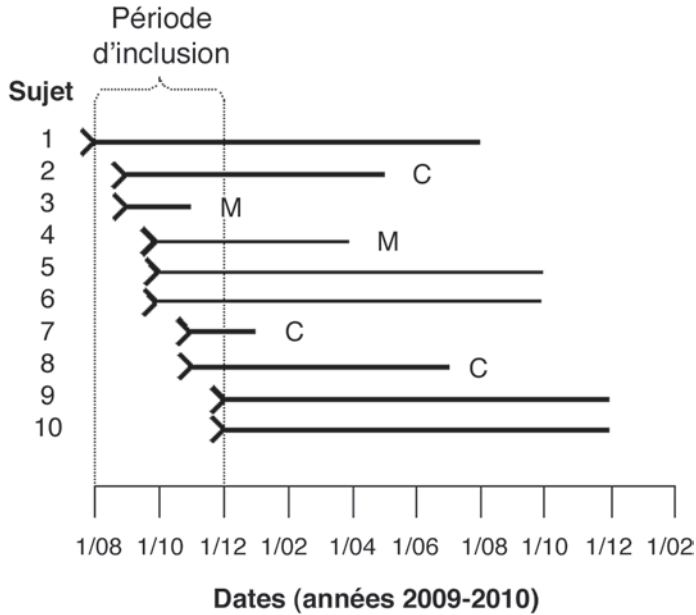
Elle se définit ainsi : incidence cumulée =  $\frac{\text{nombre de cas incidents}}{\text{nombre de personnes à risque}}$  au cours de la période d'étude.

L'incidence cumulée mesure la probabilité moyenne (ou le risque moyen) qu'ont les sujets d'une population donnée de développer la maladie au cours de la période d'étude. C'est une proportion et elle n'a pas d'unité. Pour faciliter la lecture, il est souvent utile de présenter le résultat en le multipliant par un facteur 100 ou 1 000...

### Figure 1 ● Suivi pendant un an d'un groupe de 10 sujets inclus sur une période de 4 mois

Les numéros en ordonnée correspondent aux différents sujets suivis et les dates en abscisse aux mois (unité d'intervalle de temps de 2 mois).

> Entrée dans la cohorte ; M : survenue de l'événement ; C : sujet perdu de vue ou décédé (si le décès n'est pas l'événement étudié)



#### Calcul du nombre de personnes à risque

Il existe deux cas de figure :

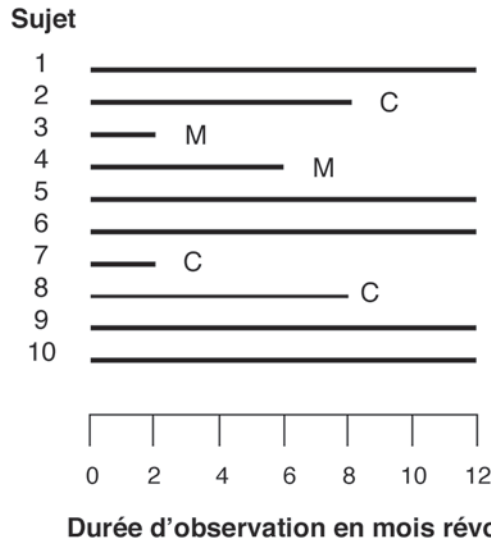
- soit la composition de la population étudiée n'est pas renouvelée pendant la période d'étude, l'inclusion des sujets se déroulant au cours d'une période limitée dans le temps, de durée inférieure à la durée totale du suivi de l'ensemble des sujets : on parle de *cohorte fermée* ou *fixe*. Le nombre de personnes à risque est alors noté  $P_0$  et correspond à l'effectif de la cohorte pris en compte au début de la période d'étude. Si le nombre d'événements, de perdus de vue ou de décès au cours de la période d'étude est important par rapport à  $P_0$ , le nombre de personnes à risque à la fin de la période,  $P_1$ , est nettement inférieur à  $P_0$ , et on estimera le nombre de personnes à risque pendant la période d'étude par le rapport  $\frac{P_0 + P_1}{2}$ . Ce calcul repose sur l'hypothèse que les événements étudiés, les perdus de vue et les décès se distribuent de manière uniforme au cours de la période d'étude. Dans l'exemple utilisé précédemment (*Figure 1*) et correspondant à une cohorte fermée, on peut représenter le suivi des 10 sujets pendant les 12 mois selon la *Figure 2*. Le nombre de personnes à risque sur la période de suivi de 12 mois est égal à :

$$\frac{10 + 5}{2} = 7,5. \text{ Comme le nombre de cas incidents est égal à 2, l'incidence cumulée est égale à : } \frac{2}{7,5} = 0,267, \text{ soit } 26,7 \%$$



**Figure 2 ● Durée d'observation des 10 sujets de la cohorte fixe de la Figure 1**

M : survenue de l'événement ; C : sujet perdu de vue ou décédé (si le décès n'est pas l'événement étudié)



- soit la composition de la population étudiée change au cours du temps du fait de l'inclusion de nouveaux sujets tout au long de la durée totale du suivi de l'ensemble des sujets : on parle alors de *cohorte ouverte* ou de *cohorte dynamique*. Dans ce cas, il existe d'autres formules permettant de calculer le nombre de personnes à risque, en tenant compte du nombre de personnes qui, durant la période d'étude, étaient toujours présentes, ont rejoint ou quitté la population, ou ont présenté l'événement. Par exemple, notons :  $P_0$  : effectif de la cohorte au début de la période d'observation,  $P_1$  : effectif de la cohorte à la fin de la période d'observation,  $P_t$  : effectif de la cohorte suivi pendant toute la période d'observation,  $P_e$  : effectif de la cohorte entré après le début de la période d'observation,  $P_s$  : effectif de la cohorte sorti pendant la période d'observation sans avoir présenté l'événement, et  $m$  : effectif de la cohorte présentant l'événement.

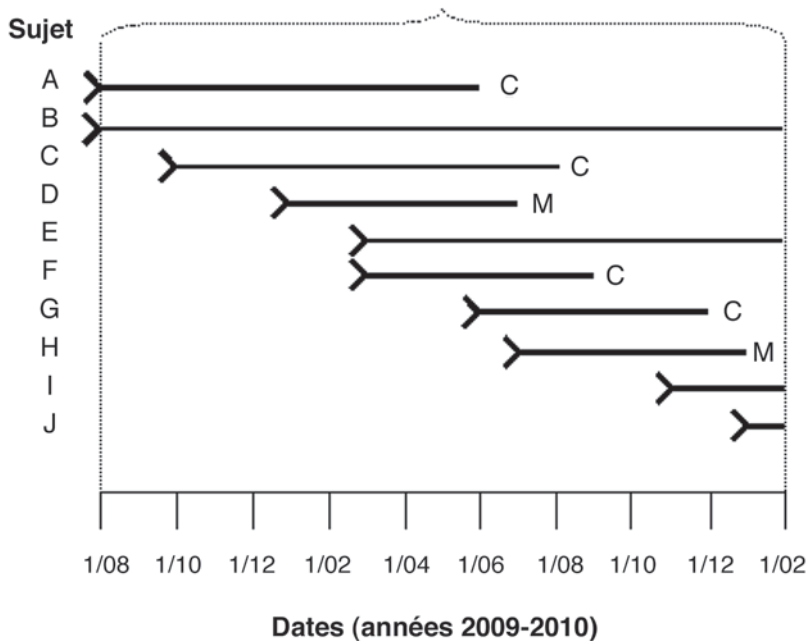
Le nombre de personnes à risque est égal à :  $\frac{2 \times P_t + P_e + P_s + m}{2}$ .

La Figure 3 présente l'exemple d'une cohorte dynamique correspondant à la file active (c'est-à-dire l'ensemble des patients vus au moins une fois pendant la période d'étude) de sujets infectés par le VIH dans un service hospitalier, d'août 2009 à février 2010. Le nombre de personnes à risque sur la période d'étude du 1<sup>er</sup> août au 1<sup>er</sup> février de l'année suivante est égal à :  $\frac{2 \times 1 + 8 + 4 + 2}{2} = 8$ .

Comme le nombre de cas incidents est égal à 2, l'incidence cumulée est égale à :  $\frac{2}{8} = 0,25$ , soit 25 %.

**Figure 3 ● Suivi d'une cohorte dynamique sur la période d'étude du 01/08/2008 au 01/02/2010. Les lettres en ordonnée correspondent aux différents sujets suivis et les dates en abscisse aux mois (avec une unité d'intervalles de temps de 2 mois)**

> Entrée dans la cohorte ; M : survenue de l'événement ; C : sujet perdu de vue ou décédé (si le décès n'est pas l'événement étudié)



### Taux d'incidence (ou densité d'incidence)

Il se définit ainsi : 
$$\frac{\text{nombre de cas incidents}}{\text{(nombre de personne - temps à risque)}}$$
 au cours de la période d'étude.

Cette mesure doit être privilégiée lorsque la durée de la période à risque est variable selon les sujets. Elle permet de mesurer la *vitesse de propagation* d'une maladie. Le taux d'incidence a pour unité les personnes-temps. Dans ce cas aussi, il est utile de présenter le résultat en le multipliant par un facteur 100 ou 1 000.

### Calcul du nombre de personnes-temps à risque

Selon les informations dont on dispose, on peut calculer un nombre de personnes-temps à risque :

- le calcul *exact* est possible lorsque l'on connaît la durée exacte de la période à risque de chacun des sujets étudiés. Si on reprend l'exemple précédent (*Figure 2*), le nombre de personnes-temps est égal à  $12 + 8 + 2 + 6 + 12 + 12 + 2 + 8 + 12 + 12 = 86$  personnes-mois, soit une densité d'incidence égale à  $2/86 = 0,023$ , soit 2,3 pour 100 personnes-mois. Dans l'exemple de la *Figure 3*, le nombre de personnes-temps est égal à environ 81 personnes-mois, soit une densité d'incidence égale à  $2/81 = 0,025$ , soit 2,5 pour 100 personnes-mois ;
- le nombre de personnes-temps à risque est *estimé*, lorsqu'on ne connaît pas la durée exacte de la période à risque de chacun des sujets étudiés. Celle-ci est alors estimée

pour le groupe dans son ensemble. Le nombre de personnes-temps dépend alors de la durée de la période d'étude et sera alors égal à : (nombre de personnes à risque x période d'étude). Si on reprend l'exemple de la cohorte fixe de la *Figure 2*, le nombre de personnes à risque est égal à 7,5 et la période d'étude est égale à 12 mois, soit un nombre de personnes-temps estimé à :  $7,5 \times 12 = 90$  personnes-mois. Le nombre de cas incidents étant égal à 2, la densité d'incidence est égale à  $\frac{2}{90} = 0,022$  cas pour une personne-mois, soit 2,2 pour 100 personnes-mois. Dans l'exemple de la cohorte dynamique (*Figure 3*), le nombre de personnes à risque est égal à 8 et la période d'étude est de 18 mois, soit un nombre de personnes-temps estimé à :  $8 \times 18 = 144$  personnes-mois. Avec un nombre de cas incidents égal à 2, la densité d'incidence est égale à  $\frac{2}{144} = 0,014$  cas pour une personne-mois, soit 1,4 pour 100 personnes-mois. On peut remarquer que, pour une période longue, l'estimation peut différer beaucoup de la valeur exacte.

Selon l'unité choisie, le nombre de personnes-temps à risque et donc le taux d'incidence sera numériquement différent. L'unité est donc à mentionner systématiquement. Par exemple, 600 personnes-jours correspondent à  $600/30,4375 = 19,7$  personnes-mois, ou encore à  $600/365,25 = 1,65$  personne-année.

Si la densité d'incidence d'une affection est faible ou si la période d'observation est courte (en d'autres termes, si le risque est faible) l'incidence cumulée est approximativement égale au produit du taux d'incidence multiplié par la durée de la période d'étude.

$$\text{Incidence cumulée} \approx \text{densité d'incidence} \times \text{période d'étude.}$$

## Taux d'attaque

Le taux d'attaque est une incidence cumulée calculée sur une très courte période de temps  $\Delta t$ . Le terme « taux d'attaque » est communément utilisé dans les investigations d'épidémies (chapitre 25).

## Relation entre mesures de prévalence et mesures d'incidence

La relation entre les mesures de prévalence et d'incidence peut être exprimée par différentes formules. En cas d'incidence et de prévalence constantes, dans une population stable et avec une prévalence faible ( $< 0,1$ ), la relation suivante est retrouvée :

$$\text{Prévalence} \approx \text{densité d'incidence} \times \text{durée moyenne de la maladie.}$$

Une prévalence élevée peut donc correspondre à une incidence élevée ou à une durée moyenne de la maladie longue (maladie chronique, létalité faible). À l'inverse, une prévalence faible peut correspondre à une incidence faible ou à une durée moyenne de la maladie courte (maladie aiguë, taux de guérison élevé, létalité élevée).

## Indicateurs démographiques

L'épidémiologie s'appuie sur le calcul d'un certain nombre d'indicateurs démographiques.

Le *taux de natalité* est le nombre de naissances vivantes rapporté à la population totale moyenne au cours de la même période de temps. Il s'agit d'un indicateur portant sur l'ensemble de la population et qui, de ce fait, dépend en partie de la structure par âge de la population. Il permet de mesurer la contribution des naissances à la croissance de la population [4]. Le taux de natalité peut s'exprimer en *taux brut* ou en *taux spécifiques* par tranches d'âge, classes socio-économiques, etc.

Le *taux de fécondité* rapporte le nombre de naissances vivantes au nombre moyen de femmes en âge de procréer (15-50 ans) au cours de la même période de temps.

Le *taux de mortalité* est le nombre de décès rapporté à la population totale moyenne au cours de la même période de temps. Comme le taux de natalité, il dépend en partie de la structure par âge de la population. Il permet de mesurer la contribution des décès à l'évolution de la population. On parle de *taux brut* lorsqu'il s'agit du taux de mortalité toutes causes confondues quels que soient l'âge, le sexe, etc. On peut également calculer des taux de mortalité toutes causes confondues mais *spécifiques* par sexe, race, tranches d'âge, etc., ou des taux *spécifiques* d'une cause pour l'ensemble d'une population ou pour certains sous-groupes. Certains taux de mortalité (mortalité périnatale, néonatale, infantile, etc.) ont des définitions précises que l'on peut trouver sur le site Web de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) [5].

Un autre indicateur de mortalité couramment utilisé est la *part de mortalité (ou mortalité proportionnelle ou rapport proportionnel de mortalité)*. Il correspond au nombre de décès dus à une cause rapporté au nombre de décès toutes causes au cours de la même période de temps.

La *léthalité* décrit la survenue des décès chez des personnes atteintes d'une maladie donnée. Elle se calcule comme le nombre de décès pour une certaine cause rapporté au nombre de nouveaux cas de cette maladie survenus au cours de la même période de temps. Le terme « taux de léthalité » souvent utilisé est un abus de langage car la léthalité est une proportion, pas un taux.

## Notion de probabilité

En épidémiologie, on utilise fréquemment la notion de risque. Par exemple, on définit une personne comme étant à risque (personne à risque) si elle a une probabilité non nulle de présenter l'événement, donc de devenir un cas incident. Les seules femmes à risque de cancer de l'utérus sont celles qui possèdent un utérus. Celles nées sans utérus ou ayant subi une ablation de cet organe ne sont pas à risque de ce type de cancer.

La notion de probabilité intervient lorsque nous sommes dans des situations d'incertitude. Quelle chance avons-nous de réussir à un examen ? Quel risque avons-nous d'être atteints d'une certaine maladie ? Dans ces deux cas, on ne peut pas fournir de réponse avec certitude, car elle peut dépendre de facteurs que l'on ne maîtrise pas totalement. En revanche, on peut énumérer, dans chaque cas, les différents résultats possibles : réussite ou échec pour le premier cas, malade ou non malade pour le second.

Dans une expérience aléatoire, l'inventaire des résultats possibles est connu sans que l'on sache évidemment quel sera le résultat finalement obtenu et à chacun des résultats est attribuée une probabilité d'apparition. Par exemple, si on lance une pièce de monnaie une fois, les résultats possibles sont pile ou face et la probabilité d'obtenir pile est 1/2.

La définition de *la probabilité d'un événement* est la proportion de fois où cet événement se produirait si on répétait à l'infini les conditions dans lesquelles il peut se produire. À titre d'exemple, on considère un groupe de 1 000 sujets parmi lesquels on dénombre 250 malades et 750 non malades. La proportion de malades dans ce groupe est égale à  $(250/1\ 000) = 0,25 = 25\ %$ . Si on choisit une personne au hasard dans ce groupe, on dira que la probabilité de sélectionner un malade est de 25 %. Dire qu'on choisit « au hasard » suppose implicitement que chacune des personnes dans ce groupe a la même chance d'être choisie (notion d'*équiprobabilité*).

## CONCLUSION

Les notions de rapports, taux et proportion sont essentielles à la pratique de l'épidémiologie et répondent à des définitions précises qui influent directement leurs modalités de calcul ou d'estimation. Au-delà d'une présentation descriptive des données d'un échantillon, il sera souvent nécessaire de pouvoir généraliser les valeurs estimées des rapports, taux ou proportions à la population (inférence statistique, chapitre 27). Pour ce faire, l'épidémiologie fait appel à des modèles statistiques ou mathématiques qui s'appuient sur les probabilités. Ces aspects seront développés dans plusieurs chapitres de cet ouvrage (notamment chapitres 4, 27, 28, 34 et 35).

## RÉFÉRENCES

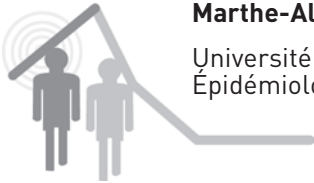
- 1 ● Cazein F, Le Vu S, Pillonel J, Le Strat Y, Couturier S, Basselier B, *et al.* Dépistage de l'infection par le VIH en France, 2003-2009. *Bull Epidémiol Hebd* 2010 ; (45-46) : 451-4.
- 2 ● Cohidon C, Santin G, Geoffroy-Perez B, Imbernon E. Suicide et activité professionnelle en France. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2010 ; 58 : 139-50.
- 3 ● Organisation mondiale de la santé. *Nouvelles recommandations : prévenir la transmission mère-enfant, novembre 2009* ; [http://www.who.int/hiv/pub/mtct/mtct\\_key\\_mess\\_fr.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/mtct/mtct_key_mess_fr.pdf) (consulté le 16/10/2011).
- 4 ● Institut national de la statistique et des études économiques. *Sources et méthodes. Indicateurs démographiques*. Paris : Insee, 2011 ; [http://www.insee.fr/fr/methodes/sources/pdf/indicateurs\\_demographiques.pdf](http://www.insee.fr/fr/methodes/sources/pdf/indicateurs_demographiques.pdf) (consulté le 16/10/2011).
- 5 ● Institut national de la statistique et des études économiques. *Définitions*. Paris : Insee, 2011 ; <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/liste-definitions.htm> (consulté le 16/10/2011).

## ● Chapitre 4

# Distributions statistiques et leurs paramètres

Marthe-Aline Jutand, Marianne Savès

Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Dès l'instant où une série de données est recueillie et que les données sont trop nombreuses pour être présentées de manière exhaustive, il est nécessaire d'en faire la synthèse. Comment peut-on et doit-on transmettre et communiquer cette information sans la dénaturer ? Pour choisir la meilleure synthèse possible des données, il est nécessaire d'en définir correctement le type et d'utiliser des outils de statistique descriptive adaptés. Ce chapitre est consacré aux distributions des variables quantitatives ainsi qu'à leurs paramètres de position (ou tendance centrale) et de dispersion.

## Différents types de variables

En épidémiologie, les informations recueillies auprès des sujets au cours d'une enquête ou par l'intermédiaire d'un système de surveillance le sont souvent à partir d'un questionnaire. Cependant, ce n'est pas tant la formulation de la question qui est primordiale pour le statisticien que le type de réponse recueillie. À chaque question, une *variable*, ou plus selon les cas, sera définie. Par exemple, lorsqu'on pose la question « quel est votre âge ? » lors d'une enquête, on recueille l'information pour chaque sujet interrogé et on définit la variable ÂGE dont la valeur varie d'un sujet à l'autre. Les valeurs prises par ces variables peuvent être de nature quantitative ou qualitative, et il sera nécessaire de savoir distinguer les différents types de variables afin de les analyser correctement.

### Variable quantitative

Une variable est dite quantitative si un calcul mathématique (somme, moyenne) peut être réalisé à partir des réponses d'un groupe de sujets à cette question. Ces variables sont souvent accompagnées d'une unité de mesure et peuvent être continues ou discrètes.

Les *variables quantitatives discrètes* sont issues d'informations ne prenant qu'un nombre fini de valeurs entre deux bornes. Par exemple, le nombre d'enfants d'une famille est une variable quantitative discrète qui peut prendre les valeurs : 0, 1, 2, 3, 4, 5... Une famille ne peut pas avoir 1,4 enfant, ni 2,5 enfants.

Les *variables quantitatives continues* peuvent prendre un nombre infini de valeurs entre deux bornes : âge, poids, taille, etc. La mesure exacte ne peut pas être retranscrite puisque les instruments de mesure tronquent l'information : si la mesure du poids se fait au moyen d'un pèse-personne, cette mesure est arrondie à la centaine de grammes près.

## Variable qualitative

Une variable dite qualitative est issue d'une information ne répondant pas aux critères de variables quantitatives vus précédemment et ayant un certain nombre de propositions de réponses, appelées *modalités*, qui doivent répondre aux propriétés suivantes :

- *modalités exhaustives* car toutes les modalités possibles sont citées (si l'exhaustivité est impossible, une modalité « autre » est proposée englobant l'ensemble des modalités non citées en clair) ;
- *modalités mutuellement exclusives* car chaque sujet peut être classé dans une catégorie et une seule.

Si le nombre de catégories est de deux, il s'agit d'une variable dite *binaire* ou *dichotomique*. Un exemple usuel est celui de la variable « genre » ; les deux modalités considérées sont : « homme » et « femme ».

Si les modalités de réponses peuvent être ordonnées, la variable est dite *ordinaire* ; il s'agit, par exemple, des questions sur la satisfaction qui proposent souvent les modalités telles que très satisfait, satisfait, moyennement satisfait, peu satisfait, pas satisfait du tout, ou les questions sur la fréquence d'un comportement : très souvent (au moins une fois par semaine), souvent (au moins une fois par mois), rarement (au moins une fois par an), jamais.

Si la variable peut se décrire en plus de deux modalités non ordinales (par exemple, couleur des cheveux avec quatre modalités : blond, châtain, roux, brun), on parle de variable *nominale*.

## Éléments de statistique descriptive

### Distribution de fréquences

Lorsque l'information a été recueillie auprès d'un nombre important de sujets, il s'agit de décrire la répartition de ces valeurs. Une *distribution de fréquences* est la représentation d'un ensemble d'observations en fonction de leur fréquence d'apparition.

Si la variable est quantitative discrète ou qualitative, on notera  $f_i$  la fréquence d'apparition de la  $i^{\text{ème}}$  modalité, c'est-à-dire : 
$$f_i = \frac{\text{nombre de réponses à la } i^{\text{ème}} \text{ modalité}}{\text{nombre de répondants}}$$
.

Si la variable est quantitative continue, on définira des intervalles de valeurs de la forme  $[a_i ; b_i]$  et, donc,  $f_i = \frac{\text{nombre de réponses incluses dans } [a_i ; b_i]}{\text{nombre de répondants}}$ .

On peut représenter graphiquement la distribution de fréquences en indiquant en abscisses les valeurs des observations et en ordonnées les fréquences ou les effectifs (chapitre 5).

La représentation de la distribution de fréquences pour les variables quantitatives ou ordinales permet de mettre en évidence si la répartition des données est symétrique ou asymétrique.

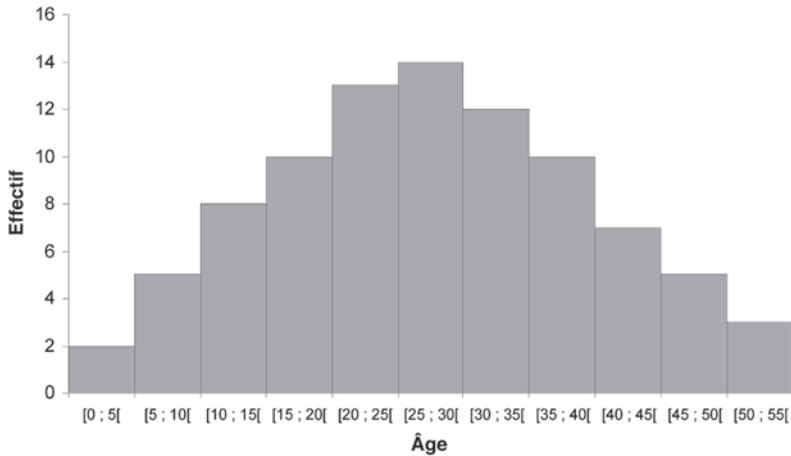
On verra par la suite qu'une distribution symétrique a certaines propriétés concernant ses paramètres.

Dans la suite de ce chapitre, on s'intéressera uniquement aux distributions des variables quantitatives et à leurs paramètres de position (ou tendance centrale) et de dispersion.

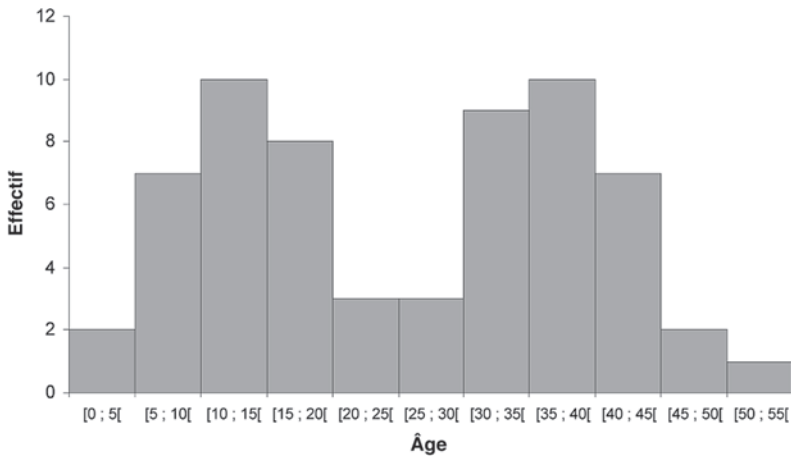
## Exemples de distribution de l'âge qui seront utilisés pour la suite de ce chapitre

Les *Figures 1a* et *1b* représentent des distributions quasi symétriques de la variable âge observées sur deux populations différentes.

**Figure 1a ● Distribution symétrique de l'âge (ans), N = 89**



**Figure 1b ● Distribution symétrique de l'âge (ans), N = 62**



Les *Figures 2a* et *2b* représentent des distributions asymétriques de la variable âge observées sur deux populations différentes.



Figure 2a ● Distribution asymétrique à droite de l'âge (ans), N = 95

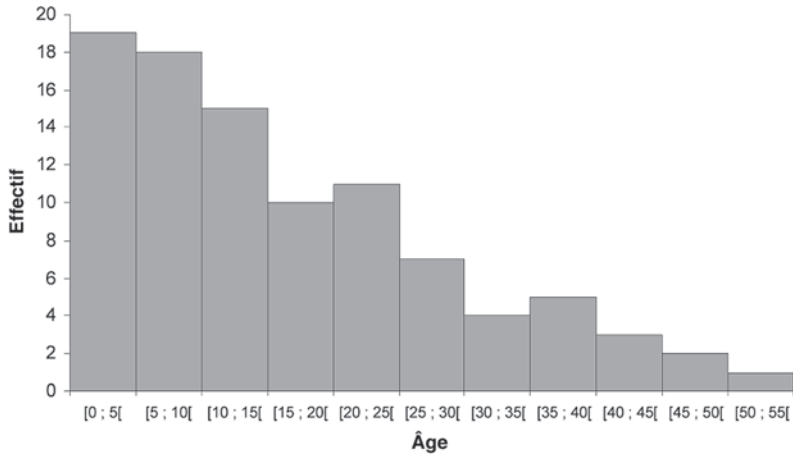
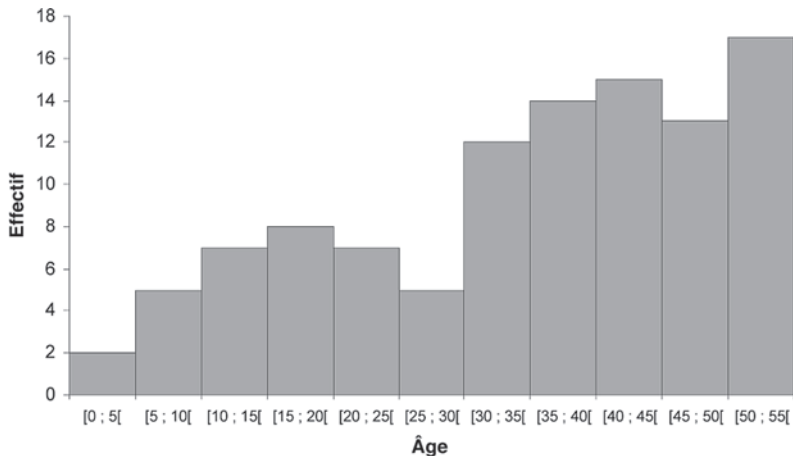


Figure 2b ● Distribution asymétrique à gauche de l'âge (ans), N = 105



## Paramètres de position

Les paramètres de position, appelés aussi *paramètres de tendance centrale*, caractérisent le centre d'une distribution. Cependant, la notion de centre peut être définie de diverses façons ce qui va induire trois paramètres de position couramment utilisés : le mode, la médiane et la moyenne arithmétique.

### Mode

On appelle *mode* la valeur prise le plus fréquemment par la variable, ayant donc le plus grand effectif. Si plusieurs valeurs de la variable ont l'effectif maximal, on dit que la distribution est *plurimodale*. On parle de distribution *bimodale* si elle possède deux modes.

L'exemple suivant dénommé « fréquence cardiaque » est utilisé comme illustration pour le mode (il sera aussi utilisé dans la suite du chapitre pour illustrer d'autres paramètres). Dans un échantillon de 15 jeunes hommes, la mesure de la fréquence cardiaque pour une minute (nombre de

battements cardiaques par minute) a donné les résultats suivants : 80, 60, 90, 65, 50, 75, 75, 80, 85, 65, 70, 65, 70, 60 et 65. Ces données sont présentées dans le *Tableau I*. La variable « battements cardiaques par minute » est une variable quantitative discrète.

**Tableau I ● Répartition de 15 jeunes hommes en fonction du nombre de battements cardiaques par minute**

Valeurs	50	60	65	70	75	80	85	90
Fréquences = $f_i$	1	2	4	2	2	2	1	1

Le mode de cette distribution est égal à 65 battements par minute.

Dans l'exemple précédent des distributions de l'âge, on ne peut pas déterminer la valeur de l'âge qui représente le mode à partir des *Figures 1a, 1b, 2a et 2c*, mais la classe la plus fréquente ; on parlera alors de « *classe modale* » :

- *Figure 1a* : la classe modale est [25 ; 30[ ;
- *Figure 1b* : la distribution est bimodale et les classes modales sont [10 ; 15[ et [35 ; 40[ ;
- *Figure 2a* : la classe modale est [0 ; 5[ ;
- *Figure 2b* : la classe modale est [50 ; 55[.

## Médiane

La *médiane* est la valeur de la variable pour laquelle 50 % des valeurs de l'étude sont inférieures à cette valeur et 50 % sont supérieures. Pour déterminer la médiane, il faut ordonner les N valeurs de la plus petite à la plus grande ; la plus petite valeur aura le rang 1 et la plus grande valeur aura le rang N. Si N est un nombre impair, la valeur de l'individu classé à la position  $(N+1)/2$  représentera la médiane ; si N est pair, on considère que la médiane se situe entre la valeur du sujet classé  $N/2$  et celle du sujet classé  $(N+2)/2$ .

Par exemple : « Au cours de la période 2003-2007, chez l'homme, l'âge médian de décès pour cause de cancer des patients est de 72 ans et varie entre 45 et 80 ans selon les localisations cancéreuses. Chez la femme, l'âge médian est de 76 ans et varie de 64 à 81 ans » [1]. On interprète l'information de la manière suivante : 50 % des hommes décédant pour cause de cancer décèdent avant 72 ans alors que, pour les femmes, 50 % décèdent après 76 ans.

Dans l'exemple « fréquence cardiaque » du *Tableau I*, la valeur médiane correspond à la mesure effectuée chez le huitième homme, après avoir ordonné les valeurs de la plus petite à la plus grande, donc cela correspond à la valeur 70 battements par minute. Autrement dit, il y a 50 % des jeunes hommes de l'étude qui ont un nombre de battements à la minute inférieur ou égal à 70.

Dans les exemples illustrés par les graphiques de distributions d'âge :

- *Figure 1a* : la médiane est comprise dans l'intervalle [25 ; 30[ ;
- *Figure 1b* : la médiane est comprise dans l'intervalle [25 ; 30[ ;
- *Figure 2a* : la médiane est comprise dans l'intervalle [10 ; 15[ ;
- *Figure 2b* : la médiane est comprise dans l'intervalle [35 ; 40[.

## Moyenne

La moyenne correspond à la valeur qui serait prise par chaque élément d'un ensemble si le total des valeurs de ces éléments était équitablement réparti. On notera que le total d'un ensemble de valeurs ne se calcule pas toujours en réalisant la somme de ces valeurs. Par exemple, si la prévalence d'une maladie a augmenté de 30 % entre 2002 et 2003 puis de 70 % entre 2003 et 2004, il sera inexact de dire que la progression sur les 2 années est de 100 %. La progression *totale* sera obtenue en calculant  $1,3 \times 1,7 = 2,21$  et sera donc de 121 %, donc la progression *moyenne* pour une année sera de 49 % par an car  $\sqrt{2,21} = 1,49$ .

Pour cette raison, il n'y a pas une seule formule pour le calcul de la moyenne. Abusivement, lorsqu'on parle de « moyenne », on comprend souvent « moyenne arithmétique », mais il s'agit d'un abus de langage.

### Moyenne arithmétique

Pour une variable X, on calcule la moyenne arithmétique, notée m ou  $\bar{X}$ , en divisant la somme de

N observations par le nombre d'observations :  $\bar{X} = m = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}$  avec  $\bar{X} = m =$  moyenne arithmétique ;  $x_i =$  observation du sujet i ;  $\sum_{i=1}^N x_i =$  somme des N valeurs observées de X ; N : nombre d'observations.

Si on a observé k valeurs différentes  $x_i$  (i variant de 1 à k) parmi les N observations, la moyenne

arithmétique est égale à :  $\bar{X} = m = \frac{\sum_{i=1}^k (n_i \cdot x_i)}{N}$  avec  $n_i$  : le nombre de fois que la valeur  $x_i$  a été observée.

Si les informations sont connues après regroupement en classes, les valeurs de  $x_i$  qui seront utilisées dans le calcul correspondront aux centres des classes. Par exemple, au cours de la période 2003-2007, le cancer a représenté la première cause de décès en France chez l'homme (33 % de l'ensemble des décès masculins) et la deuxième cause chez la femme (23 % de l'ensemble des décès féminins). Ainsi, 147 800 décès par cancer en *moyenne* ont été enregistrés chaque année en France dont 88 200 chez l'homme et 59 600 chez la femme [1]. Cela signifie que, si on comptabilise le nombre de décès par cancer et par an pendant cinq ans par exemple, le calcul de la moyenne arithmétique de ces cinq valeurs sera égal à 147 800.

Dans l'exemple « fréquence cardiaque » du *Tableau 1*, la moyenne arithmétique est obtenue par le

calcul :  $\bar{X} = m = \frac{\sum_{i=1}^k (n_i \cdot x_i)}{N} = \frac{50 + 2 \times 60 + 4 \times 65 + 2 \times 70 + 2 \times 75 + 2 \times 80 + 85 + 90}{15} = \frac{1\ 055}{15} = 70,33$ .

Le nombre moyen de battements cardiaques par minute est égal à 70,33.

Dans l'exemple « graphiques de distributions d'âge », pour calculer les moyennes arithmétiques des différents exemples, on utilise les centres des classes et les effectifs de chaque classe : *Figure 1a* : la moyenne est égale à 27,56 ans en appliquant la formule suivante :

$$\begin{aligned} \bar{X} = m &= \frac{\sum_{i=1}^N (n_i \cdot x_i)}{N} \\ &= \frac{2,5 \times 2 + 7,5 \times 5 + 12,5 \times 8 + 17,5 \times 10 + 22,5 \times 13 + 27,5 \times 14 + 32,5 \times 12 + 37,5 \times 10 + 42,5 \times 7 + 47,5 \times 5 + 52,5 \times 3}{89} \\ &= 27,56 \end{aligned}$$

On obtient les moyennes des autres exemples avec la même méthode :

- *Figure 1b* : la moyenne est égale à 25,56 ans ;
- *Figure 2a* : la moyenne est égale à 16,60 ans ;
- *Figure 2b* : la moyenne est égale à 34,55 ans.

Si on soustrait la moyenne arithmétique à chaque observation, la somme algébrique de toutes ces différences est égale à zéro. C'est la propriété de centrage : la moyenne arithmétique est le centre de gravité de la distribution.

### Moyenne géométrique

Pour une variable X, on calcule la moyenne géométrique, notée G, en mettant à la puissance (1/N) le produit des N observations :

$$G = \left( \prod_{i=1}^N x_i \right)^{1/N} \text{ avec } \prod_{i=1}^N x_i : \text{produit des N valeurs observées de X.}$$

Cette moyenne n'est calculable que pour des valeurs strictement positives.

Le calcul de la moyenne géométrique correspond à l'exponentielle de la moyenne arithmétique des données transformées en leur logarithme népérien (ln), ou à la puissance 10 de la moyenne arithmétique des données transformées en leurs logarithmes décimaux (log) :

$$G = \sqrt[N]{\prod_{i=1}^N x_i} = \left( \prod_{i=1}^N x_i \right)^{1/N} = e^{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \ln x_i} = 10^{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \log x_i} .$$

S'il y a k valeurs différentes de x et que chaque valeur  $x_i$  est observée  $n_i$  fois, on peut alors noter :

$$G = \sqrt[N]{\prod_{i=1}^k (x_i)^{n_i}} = \left( \prod_{i=1}^k (x_i)^{n_i} \right)^{1/N} = e^{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^k n_i \ln x_i} = 10^{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^k n_i \log x_i} .$$

La moyenne géométrique peut être utilisée :

- lorsque l'évolution que l'on étudie ne correspond pas à une relation additive mais à une relation multiplicative (c'était le cas de la progression de la prévalence qui a été présentée au début de la section sur la moyenne) ;
- lorsque la distribution de fréquences est asymétrique à droite (*Figure 2a*). C'est le cas de la distribution de la charge virale plasmatique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à l'ère des traitements antirétroviraux au cours de laquelle la réplication virale est contrôlée (et donc la charge virale indétectable) chez la majorité des personnes traitées.

À titre d'exemple, on étudie la dilution d'une substance x dosée dans un liquide biologique de 206 patients. Les 206 observations sont présentées dans le *Tableau II*.

La distribution de fréquences de ces données étant asymétrique à droite, on calcule la moyenne géométrique, qui représente ici la moyenne géométrique de l'inverse de la dilution :  $G = (20 \times 40^9 \times 80^{51} \times 160^{85} \times 320^{52} \times 640^4 \times 1280^3 \times 2560)^{1/206} = 160,54$ .

La moyenne géométrique du titre de dilution est donc  $1/160,5 = 0,006$ . On peut aussi utiliser la

formule :  $G = e^{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^k n_i \ln x_i}$  en utilisant la colonne « ln xi » du *Tableau II* :

$$G = e^{-\frac{1}{206} [2,996+9*3,689+51*4,382+85*5,075+52*5,768+4*6,461+3*7,155+7,848]} = 160,54 \text{ ou la formule :}$$

$$G = 10^{-\frac{1}{N} \sum_{i=1}^k n_i \log_{10} x_i}$$

en utilisant la colonne « log<sub>10</sub> xi » du *Tableau II* :

$$G = 10^{-\frac{1}{206} [1,301+9*1,602+51*1,903+85*2,204+52*2,505+4*2,806+3*3,107+3,408]} = 160,54.$$

**Tableau II • Distribution de 206 observations de dilution pour une substance x dosée dans un liquide biologique**

Dilution	Inverse de la dilution xi	Nombre d'observations ni	ln xi	log <sub>10</sub>
0,100 00	10	0	2,303	1,000
0,050 00	20	1	2,996	1,301
0,025 00	40	9	3,689	1,602
0,012 50	80	51	4,382	1,903
0,006 25	160	85	5,075	2,204
0,003 13	320	52	5,768	2,505
0,001 56	640	4	6,461	2,806
0,000 78	1 280	3	7,155	3,107
0,000 39	2 560	1	7,848	3,408
		<b>206</b>		

## Paramètres de dispersion

Deux séries de données peuvent avoir des tendances centrales semblables et pourtant avoir des dispersions très différentes. Il est donc nécessaire d'indiquer, en plus des paramètres de position, les paramètres de dispersion.

### Étendue ou intervalle de variation

L'étendue est la différence entre la valeur la plus élevée et la valeur la plus petite. Il est en réalité plus fréquent de donner la valeur minimale et la valeur maximale de cet intervalle. Un inconvénient de cette mesure est qu'elle ne considère que les extrêmes. Dans l'exemple « fréquence cardiaque » du *Tableau I*, l'étendue du nombre de battements cardiaques par minute est égale à 90 – 50 = 40. On peut également dire que la valeur minimale est 50 et la valeur maximale 90.

### Percentiles

Il est souvent intéressant de décrire la distribution d'une variable en déterminant les percentiles qui sont les valeurs pour lesquelles un pourcentage défini de sujets (10 %, 40 %, 50 %, etc.) a une valeur inférieure à celle-ci. Le 50<sup>e</sup> percentile a déjà été introduit puisqu'il s'agit de la médiane, c'est-à-dire la valeur pour laquelle environ 50 % des sujets ont une valeur inférieure à celle-ci. Le 25<sup>e</sup> percentile est aussi appelé 1<sup>er</sup> quartile et correspond à la valeur pour laquelle environ 25 % des sujets ont une valeur inférieure à celle-ci. Le 75<sup>e</sup> percentile représente le 3<sup>e</sup> quartile et correspond à la valeur pour laquelle environ 75 % des sujets ont une valeur inférieure à celle-ci.

L'intervalle compris entre le 1<sup>er</sup> quartile et le 3<sup>e</sup> quartile est appelé *intervalle interquartiles*, et correspond donc à l'intervalle à l'intérieur duquel sont situés 50 % des données centrales. Dans l'exemple « fréquence cardiaque », le 1<sup>er</sup> quartile correspond à la valeur du  $(N+1)/4 = (15 + 1) / 4 = 4^{\text{e}}$  sujet donc à 65 ; le 3<sup>e</sup> quartile correspond à la valeur  $3(N+1)/4 = 3 \times (15 + 1) / 4 = 12^{\text{e}}$  sujet donc à 80. L'intervalle interquartiles, noté IQ, correspond à toutes les valeurs comprises entre 65 et 80.

### Variance et écart-type

La valeur de la moyenne arithmétique permet de déterminer la tendance centrale d'une série de données. Cependant, deux séries peuvent avoir la même moyenne arithmétique et avoir pourtant des distributions très différentes. Il est donc important d'évaluer l'hétérogénéité de la distribution des valeurs.

La *variance*, notée  $\sigma^2$ , mesure la somme des distances élevées au carré entre les valeurs et leur moyenne. La variance est définie comme la moyenne des écarts à la moyenne élevée au carré. Cette mesure n'ayant pas la même unité que les données, on utilise la racine carrée de celle-ci qui est appelée *écart-type* :

- variance :  $\sigma^2 = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2$  ;
- écart-type :  $\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{X})^2}$

Si on a observé k valeurs différentes de  $x_i$  (i variant de 1 à k) parmi les N observations :

- variance :  $\sigma^2 = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^k n_i \cdot (x_i - \bar{X})^2$  ;
- écart-type :  $\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^k n_i \cdot (x_i - \bar{X})^2}$

Les formules précédentes ne sont pas toujours faciles à utiliser pour les calculs manuels. On leur préfère souvent la formule ci-dessous :

$$\sigma^2 = \overline{X^2} - \bar{X}^2 = \frac{T_2 - T_1^2 / N}{N}$$

avec  $T_2 = \sum_{i=1}^k n_i \cdot x_i^2$

et  $T_1 = \sum_{i=1}^k n_i \cdot x_i$

Dans l'exemple « fréquence cardiaque », la variance est obtenue par le calcul :

$$\begin{aligned}\sigma^2 &= \frac{\sum_{i=1}^k (n_i \cdot x_i^2) - \left( \sum_{i=1}^k (n_i \cdot x_i) \right)^2 / N}{N} \\ &= \frac{(50^2 + 2 \times 60^2 + 4 \times 65^2 + 2 \times 70^2 + 2 \times 75^2 + 2 \times 80^2 + 85^2 + 90^2) - 1055^2 / 15}{15} \\ &= \frac{75775 - 1055^2 / 15}{15} = 104,89\end{aligned}$$

La variance du nombre de battements cardiaques par minute est égale à 104,89.

L'écart-type du nombre de battements cardiaques par minute est égal à 10,24 et s'exprime dans la même unité que sa moyenne.

Dans l'exemple « graphiques de distributions d'âge » (*Figures 1 et 2*), on calcule les écarts-types pour les différents exemples en prenant les centres des classes et les effectifs de chaque classe, comme pour calculer les moyennes arithmétiques :

- *Figure 1a* : l'écart type est égal à 12,14 ans ;
- *Figure 1b* : l'écart type est égal à 13,43 ans ;
- *Figure 2a* : l'écart type est égal à 12,63 ans ;
- *Figure 2b* : l'écart type est égal à 14,30 ans.

### Coefficient de variation

Le coefficient de variation (CV) est calculé à partir de la formule suivante :  $CV = \frac{\text{écart-type}}{\text{moyenne}} = \frac{\sigma}{\bar{m}}$

Le coefficient de variation est utile pour comparer la dispersion de plusieurs distributions de données. Lorsque les données sont exprimées dans des unités différentes, on ne peut pas comparer leur distribution en termes *absolus*. Le coefficient de variation permettra de comparer leur dispersion *relative*.

À titre d'exemple, supposons que l'on mesure le poids d'un groupe de sujets et que leur poids moyen soit de 63 kg avec un écart-type de 10 kg. Supposons que l'on ait également mesuré la taille de chacun de ces individus et que l'on ait obtenu une taille moyenne de 171 cm avec un écart-type de 13 cm.

Pour les poids :  $CV = (10/63) \times 100 = 15,9 \%$ .

Pour les tailles :  $CV = (13/171) \times 100 = 7,6 \%$ .

On peut comparer les coefficients de variation et conclure que, pour l'échantillon d'individus dont on a mesuré le poids et la taille, la variabilité des poids est plus importante que celle des tailles.

## CONCLUSION

**Une bonne interprétation des données épidémiologiques passe par une bonne compréhension et une maîtrise des notions abordées dans ce chapitre. Celles-ci sont tout à fait fondamentales pour la compréhension de nombreux chapitres de cet ouvrage, mais aussi et surtout pour être en mesure de comprendre une situation sanitaire d'une population et de savoir l'analyser.**

## RÉFÉRENCE

1 ● Institut national de la santé et de la recherche médicale. *Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. Plan Cancer 2009-2013, Mesure 6*. Paris : Inserm, 2010.



## ● Chapitre 5

# Tableaux et figures

**Brigitte Helynck**Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique et de la qualité,  
Saint-Maurice

Qu'il s'agisse des données d'une investigation, des résultats d'une enquête planifiée ou de données de surveillance, la première étape de l'analyse épidémiologique va être descriptive. L'organisation des données et leur représentation sous forme de tableaux ou de figures va faciliter leur interprétation. Cette exploration graphique des données, en offrant un résumé visuel, est utile à la fois pour l'analyse descriptive mais aussi pour la communication des résultats.

S'il n'existe pas de règles intangibles à la réalisation des tableaux et des figures, certains principes généraux, basés sur la simplicité et la rigueur, sont à connaître et font l'objet de ce chapitre. Le chapitre 2 a illustré l'application de ces principes aux données de surveillance de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

## Règles communes aux tableaux et aux figures

Tableaux et figures doivent être aussi simples que possible. Ils doivent s'attacher à fournir l'information essentielle et éviter tout détail superflu ou surcharge de style. Plusieurs tableaux ou figures simples, présentant deux ou trois variables au maximum, sont souvent plus lisibles et préférables à un seul tableau ou figure surchargés de détails.

Tableaux et figures doivent comporter toutes les informations nécessaires à leur compréhension sans que le lecteur ait besoin de consulter un texte d'explication : le titre doit être clair et fournir des informations sur le sujet, le temps, le lieu et la population concernée ; il est nécessaire de préciser en note la source des données ou la signification de sigles ou d'abréviations utilisés.

Tableaux et figures illustrent et détaillent l'information fournie dans le texte sans la dupliquer, ils doivent être appelés dans le texte et placés au bon endroit pour faciliter la lecture et la compréhension.

## Les tableaux

Un tableau présente des données chiffrées. Il permet de détailler des résultats et donne la possibilité aux lecteurs de vérifier les informations fournies. Le tableau peut être un simple dénombrement (*Tableau I*) ou présenter, selon diverses catégories, plusieurs indicateurs (*Tableau II*). Un tableau peut être plus complexe en présentant les résultats d'une analyse (*Tableau III*).

Pour de petits tableaux, les traits verticaux et horizontaux séparant les lignes ou les colonnes ne sont pas nécessaires ou doivent être utilisés avec parcimonie.

**Tableau I ● Nombre de nouveaux cas de tuberculose notifiés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2008**

Source : OMS. Statistiques sanitaires mondiales 2010

	Nombre de cas notifiés*
Région Afrique	595 184
Région Amériques	119 810
Région Asie du Sud-Est	1 007 382
Région Europe	105 240
Région Méditerranée orientale	166 542
Région Pacifique occidental	660 252
<b>Total</b>	<b>2 654 410</b>

\* Cas de tuberculose à frottis positifs.

**Tableau II ● Nombre de cas déclarés de tuberculose et taux d'incidence en fonction des principales caractéristiques des cas, région Limousin (France), 2008**Source : Données des maladies à déclaration obligatoire. *Bulletin de veille sanitaire* N° 2-Lim septembre 2010

	Nb de cas	(%)	Incidence des cas déclarés pour 100 000 habitants
Total	47		6,4
Hommes	27	(57 %)	7,6
Femmes	20	(43 %)	5,2
5-9 ans	1	(2 %)	2,7
10-14 ans	0	-	-
15-24 ans	8	(17 %)	9,8
25-39 ans	7	(15 %)	5,6
40-59 ans	13	(28 %)	6,2
60-74 ans	9	(19 %)	7,6
≥ 75 ans	9	(19 %)	9,6
Nés en France	32	(68 %)	4,5
Nés à l'étranger	15	(32 %)	54,9
<i>Nés en Europe (hors France)</i>	2		
<i>Nés en Afrique sub-saharienne</i>	7		
<i>Nés en Afrique du Nord</i>	3		
<i>Nés en Asie</i>	2		
<i>Nés au Moyen-Orient</i>	1		

**Tableau III ● Taux d'attaque et risques relatifs en fonction des aliments consommés, toxi-infection alimentaire collective au collège X, 2005**

Source : IDEA — Étude de cas « Un invité venu du froid »

	Ont consommé			N'ont pas consommé			Risque relatif	IC** 95 %
	Malades	Total	TA*	Malades	Total	TA*		
Pomelos	31	<b>113</b>	27,4	47	<b>138</b>	34,1	0,81	0,55 – 1,18
Bœuf en daube	57	<b>187</b>	30,5	22	<b>68</b>	32,4	0,94	0,63 – 1,41
Pâtes	81	<b>254</b>	31,9	1	<b>4</b>	25,0	1,28	0,23 – 7,03
Fromage blanc	64	<b>186</b>	34,4	15	<b>66</b>	22,7	1,51	0,93 – 2,46
Framboises	74	<b>201</b>	36,8	7	<b>52</b>	13,5	2,73	1,34 – 5,58

\* TA : taux d'attaque. \*\* IC : intervalle de confiance.

## Les figures

Une figure permet l'appréhension visuelle d'un grand nombre de données. Cette représentation ne doit pas être trompeuse pour le lecteur, il est donc essentiel de libeller clairement les axes en précisant leur unité, de mettre l'origine à zéro, de choisir une échelle appropriée et de présenter une légende si besoin. Si on veut comparer deux graphiques, on veillera à garder la même échelle. Dans un souci de clarté, on évitera les options souvent offertes par défaut par les logiciels graphiques : cadres, grilles, graphiques en 3D. Sauf exception, on ne fera pas figurer de données chiffrées (si des données précises sont nécessaires, il faut sans doute préférer un tableau).

Nous présenterons ici les graphiques en lignes, les histogrammes, les diagrammes en barre et en secteur, les boîtes à moustaches ainsi que les cartes.

### Les graphiques en lignes

Les graphiques en lignes sont utilisés pour représenter une variable quantitative, en ordonnées, en fonction d'une autre variable quantitative, en abscisses. Les graphiques en lignes sont le plus souvent utilisés pour représenter un taux en fonction du temps (*Figure 1*).

#### Graphiques en lignes à échelle arithmétique ou semi-logarithmique

Pour les graphiques en lignes, on peut utiliser en ordonnée une échelle arithmétique ou une échelle logarithmique (les abscisses restant en échelle arithmétique) :

- une échelle arithmétique permet de visualiser des valeurs absolues : chaque intervalle représente une quantité égale ;
- une échelle logarithmique visualise le facteur multiplicatif : chaque intervalle représente un multiple de 10.

Les avantages des graphiques semi-logarithmiques sont les suivants :

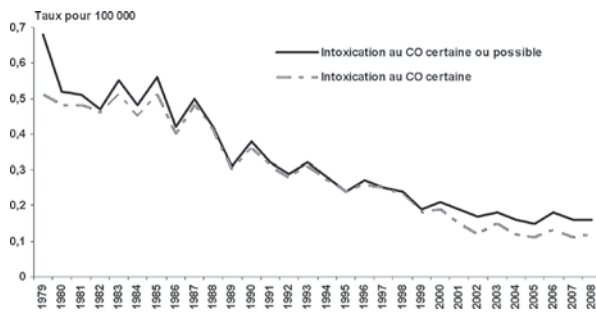
- une droite indique un taux d'évolution constant (augmentation ou diminution) de l'indicateur qu'elle représente et la pente de la droite mesure cette évolution ;

- deux droites ou lignes parallèles décrivent une variation identique des indicateurs qu'elles représentent ;
- une échelle logarithmique permet de suivre l'évolution de l'indicateur représenté même sur une étendue de valeur importante.

La *Figure 2* illustre l'intérêt de l'utilisation de l'échelle semi-logarithmique pour comparer l'évolution parallèle de deux phénomènes d'amplitudes très différentes.

**Figure 1 ● Taux de mortalité (pour 100 000) liée aux intoxications au monoxyde de carbone (CO) certaines ou possibles, France, 1979-2008**

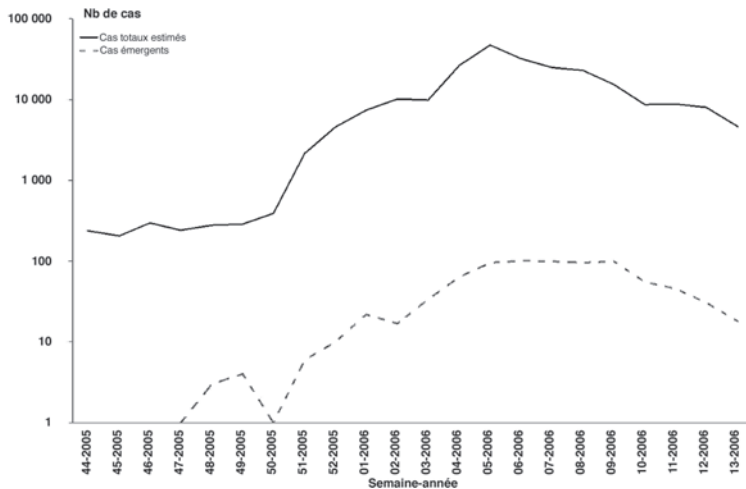
Source : Institut de veille sanitaire



**Figure 2 ● Nombre total de cas de chikungunya estimés dans la population et nombre de cas émergents hospitaliers (définis comme les formes cliniques sévères et ou inhabituelles), La Réunion, semaines 44-2005 à 13-2006 (échelle semi-logarithmique)**

Source : Institut de veille sanitaire. *Surveillance active des formes émergentes hospitalières*

*de chikungunya. La Réunion, avril 2005-mars 2006.* Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2007 : 101 p.



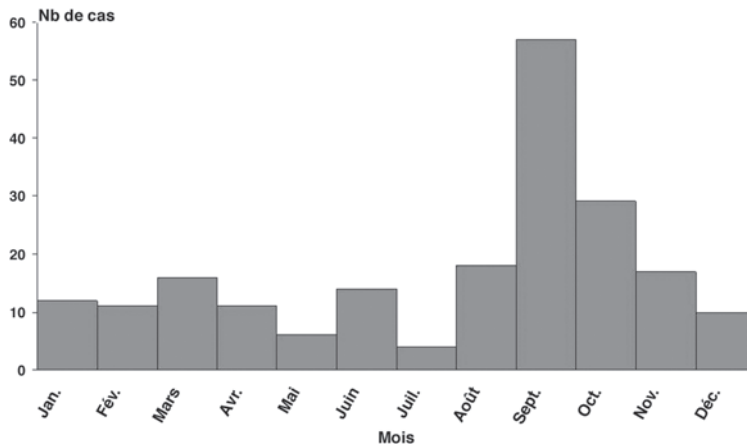
## Les histogrammes

Un histogramme représente la distribution de fréquence d'une variable quantitative à l'aide de barres verticales contiguës. La surface de chaque barre de l'histogramme est proportionnelle à la valeur qu'elle représente. Un histogramme ne doit pas être confondu avec un diagramme en barres bien que certains logiciels ne fassent pas la distinction entre histogramme et diagramme en barres (c'est alors à l'utilisateur de fixer l'intervalle entre les barres). On utilise habituellement un histogramme pour représenter le nombre de cas d'une maladie au cours du temps (Figure 3).

Lors d'une épidémie, la distribution des cas au cours du temps est représentée par un histogramme appelé courbe épidémique : lorsque le nombre de cas le permet, l'idéal est alors de représenter chaque cas par un carré, permettant de faire figurer des informations complémentaires (pour l'ensemble ou certains cas) utiles à la compréhension du mode de transmission (Figure 4).

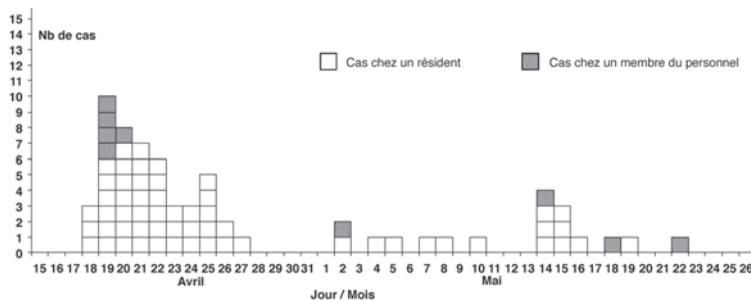
**Figure 3 ● Nombre de cas d'hépatite A notifiés par mois (déclaration obligatoire) en 2006 en Île-de-France (n = 205)**

Source : Institut de veille sanitaire — MDO Infos Île-de-France 2009



**Figure 4 ● Distribution des cas de gastro-entérite aiguë par date de survenue des premiers symptômes, dans un établissement hébergeant des personnes âgées dépendantes, Alpes-Maritimes, avril-mai 2008**

Source : Institut de veille sanitaire



## Les diagrammes

Un diagramme permet de représenter des données qualitatives (chapitre 4) distribuées sur une seule coordonnée.

### Le diagramme en barres

Ce diagramme est composé de différentes barres de même largeur espacées les unes des autres. Ce type de diagramme est utilisé pour représenter des données qualitatives, chaque barre représentant une catégorie de la variable et la hauteur de la barre en indiquant la valeur. Les barres peuvent être horizontales ou verticales. Le diagramme en barres verticales est utilisé pour des données qualitatives ordinales (*Figure 5*). Il faut noter que, dans le cas d'une représentation par classes d'âge, l'âge (variable quantitative continue) ayant été discrétisé, les classes, d'amplitudes différentes, sont alors considérées comme les catégories d'une variable qualitative ordinale.

Le diagramme en barres horizontales est utilisé pour des données qualitatives nominales (chapitre 4) et on ordonne alors les barres par effectifs croissants ou décroissants pour en faciliter l'interprétation (*Figure 6*).

### Le diagramme en secteurs

Le diagramme en secteurs ou « camembert » (*pie chart*) est utilisé pour représenter la division d'un ensemble en plusieurs sous-groupes. Par convention, on commence en position 12 heures et on ordonne les sous-groupes, par ordre croissant ou décroissant, en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre (*Figure 7*).

### La « boîte à moustaches »

La « boîte à moustaches » (*box plot*) est utilisée pour représenter les paramètres de distribution d'une variable quantitative continue. Sur un axe vertical, on figure la médiane ; la dispersion de la distribution est figurée par la boîte de l'espace interquartile, qui contient 50 % des valeurs de la distribution, et par les moustaches qui représentent les valeurs situées à une fois et demie l'espace interquartile au-delà du premier et du troisième quartile respectivement. Le cas échéant, les valeurs extrêmes sont représentées individuellement (*Figure 8*).

Ce type de figure, qui permet de représenter non seulement la valeur centrale mais aussi la dispersion d'une distribution, est aussi très utile pour comparer des distributions (*Figure 9*).

## Les cartes

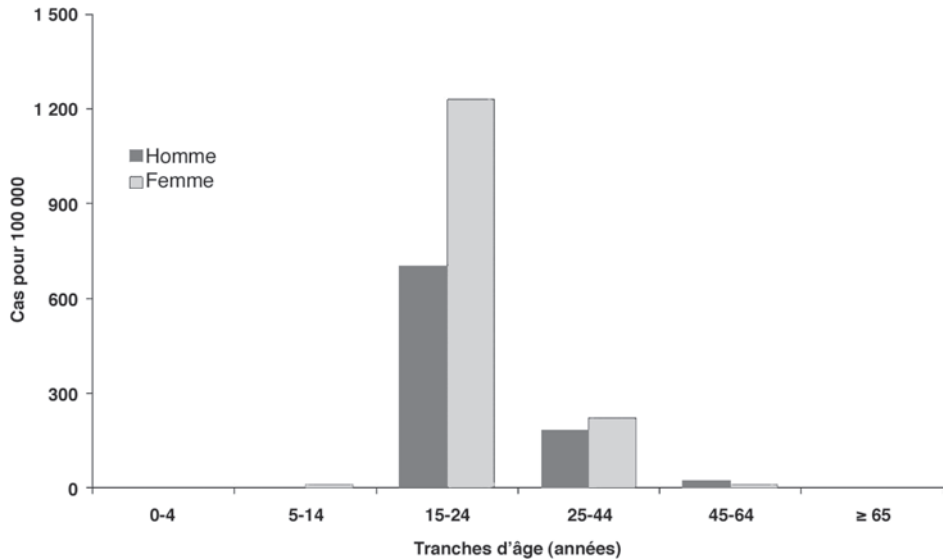
Les cartes sont la meilleure façon de représenter la distribution géographique de données. De nombreux développements ont été réalisés ces dernières années dans le domaine de la cartographie et des systèmes d'information géographiques (SIG) que nous n'aborderons pas ici. Nous ne présenterons que quelques principes simples permettant de décrire des données en termes de caractéristiques de lieu. Le chapitre 38 abordera les méthodes statistiques de l'analyse spatiale en épidémiologie.

On utilise les cartes en points pour représenter la répartition géographique de cas (*Figure 10*) et les cartes en aires pour des taux (*Figure 11*).

Il est important de préciser si les points sont positionnés aléatoirement dans l'espace géographique (*dot map*) ou s'ils représentent les coordonnées exactes des cas, ce qui est maintenant possible avec le géo positionnement (*spot map*).

**Figure 5 ● Exemple de diagramme en barres verticales : taux de notification (pour 100 000 habitants) des cas d'infections à chlamydia par âge et sexe dans les pays de l'Union européenne, 2008 (n = 326 186)**

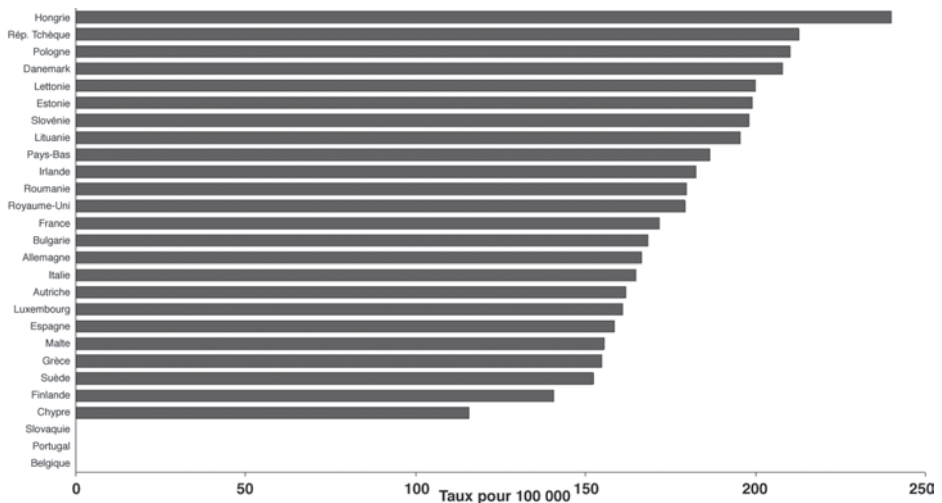
Source : ECDC Surveillance Report — Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe, 2010



**Figure 6 ● Cancres, tous âges, pour 100 000 habitants, États membres de l'Union européenne, 2006**

\* Données non disponibles

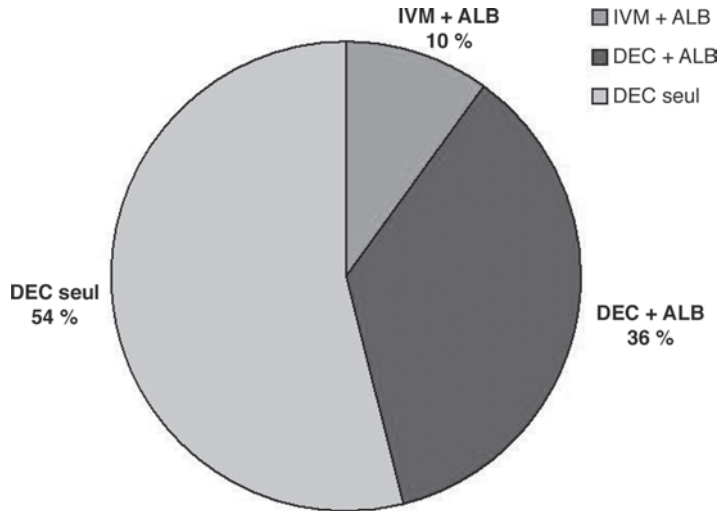
Source : WHO/Europe, European HFA Database, July 2010



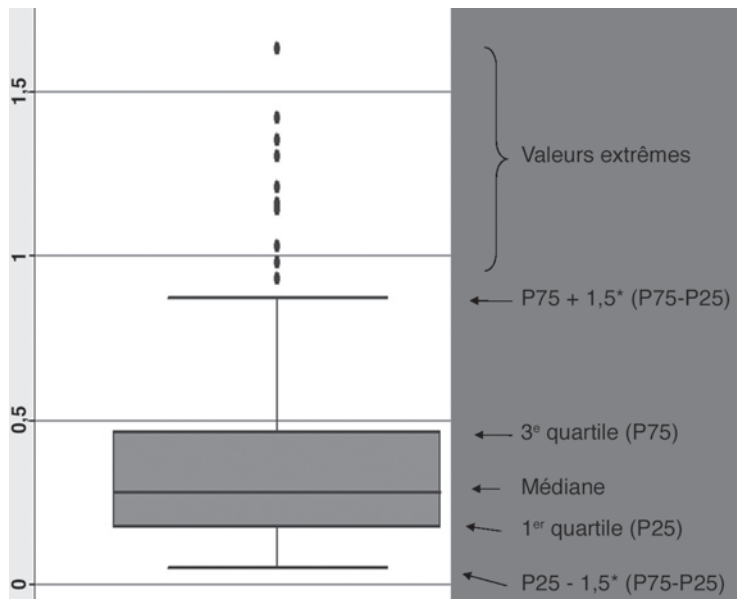
**Figure 7 ● Proportion de la population à risque couverte par les unités de mise en œuvre au cours de l'administration de masse de médicaments contre la filariose lymphatique, par médicament ou associations médicamenteuses, 2008**

IVM + ALB = ivermectine plus albendazole ; DEC + ALB = diethylcarbamazine plus albendazole ; DEC seul = diethylcarbamazine seul

Source : WHO — Weekly Epidemiological Record, no. 42, 16 October 2009



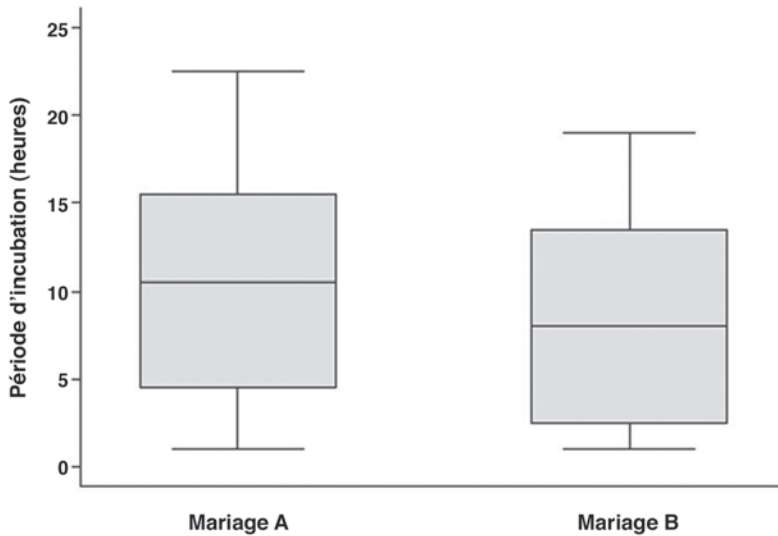
**Figure 8 ● Principe de construction de la « boîte à moustaches »**





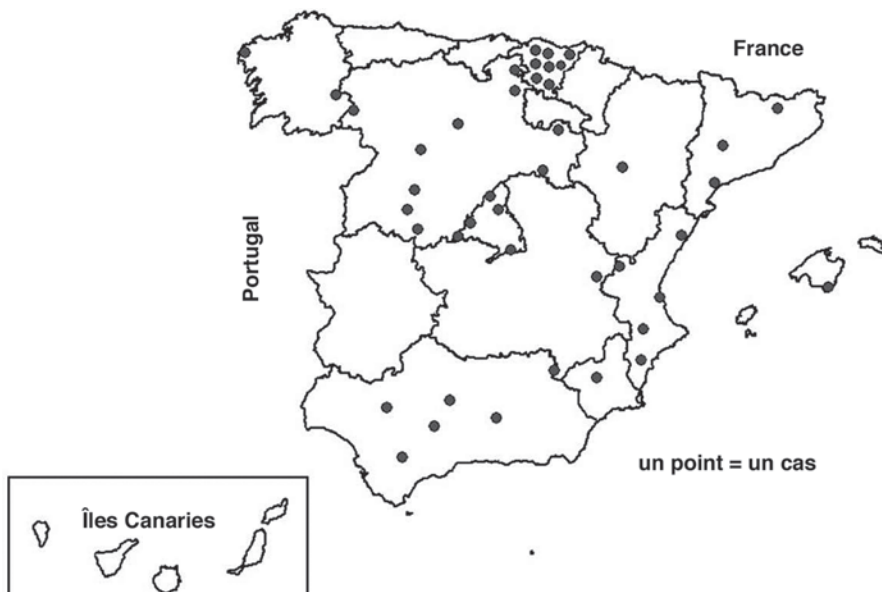
### Figure 9 ● Période d'incubation, épidémie de gastro-entérite lors de deux mariages (A et B), Londres, juillet 2009 (n = 91)

Source : Eurosurveillance. Eriksen J, Zenner D, Anderson SR, Grant K, Kumar D. Clostridium perfringens in London, July 2009: two weddings and an outbreak. *Euro Surveill* 2010 ; 15(25) : pii=19598



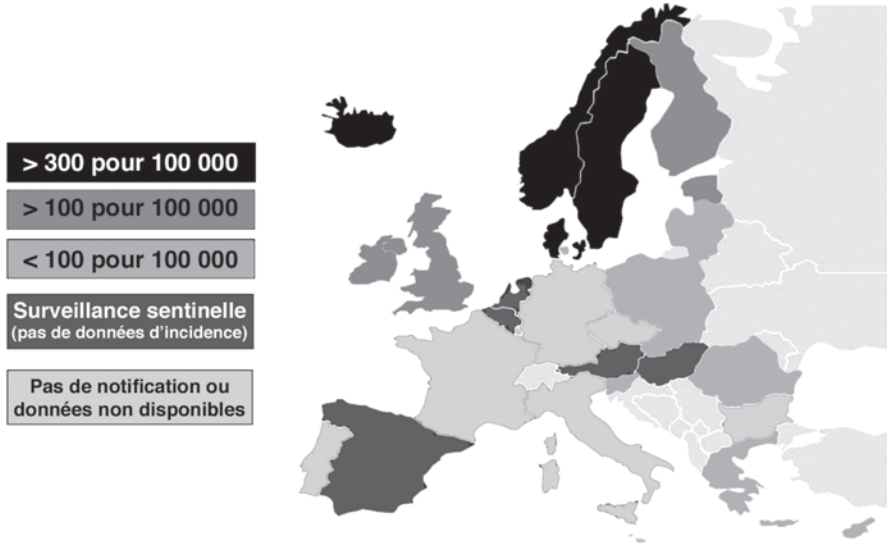
### Figure 10 ● Cas de *Salmonella* Kedougou par région, Espagne 2008 (n = 42)

Source : Eurosurveillance. Rodríguez-Urrego J, Herrera-León S, Echeita-Sarriondia A, Soler P, Simon F, Mateo S, Investigation team. Nationwide outbreak of *Salmonella* serotype Kedougou associated with infant formula, Spain, 2008. *Euro Surveill* 2010 ; 15(22) : pii=19582



### Figure 11 ● Incidence (pour 100 000 habitants) des cas notifiés de chlamydia dans l'Union européenne en 2007

Source : ECDC/The European Surveillance System (TESSy)



## CONCLUSION

Les tableaux, graphiques, diagrammes et cartes sont des outils permettant de synthétiser les informations scientifiques. Cette exploration graphique, première étape de l'analyse des données, permet une appréhension visuelle de l'information épidémiologique en termes de temps, de lieu et de caractéristiques de personnes. Le choix de la représentation dépend du type de données et du message à communiquer et, bien souvent, un bon graphique est beaucoup plus utile que plusieurs lignes de texte.

## BIBLIOGRAPHIE

- Fontaine RE, Goodman RA. Describing the findings: descriptive epidemiology. In : Gregg MB (ed). *Field Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2008, pp. 156-98.

## ● Chapitre 6

# Description des données épidémiologiques : temps, lieux et personnes

Brigitte Helynck<sup>1</sup>, François Dabis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique et de la qualité, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



L'approche épidémiologique d'une situation sanitaire doit toujours débiter par une phase descriptive. Celle-ci a pour but de déterminer comment la maladie ou l'événement de santé se distribuent en fonction du temps, ainsi que dans l'espace, et quelles sont les caractéristiques des individus qui en sont atteints. Les données brutes sur les cas eux-mêmes, mais aussi les rapports et taux qui peuvent en être dérivés et dont le mode de calcul et la signification ont été développés dans les chapitres 3 et 4, vont ainsi être organisés et décrits selon leurs caractéristiques temporelles, géographiques et individuelles. Cette description permettra d'identifier, dans la population, des sous-groupes particulièrement affectés et de générer ainsi des hypothèses pour expliquer la nature, la source et le mode de dissémination de la maladie ou, plus généralement, de survenue du phénomène de santé étudié. Ces trois caractéristiques de temps, lieu et personnes (d'où l'acronyme parfois donné à ce type de description des données : TLP) constituent le trépied de l'épidémiologie descriptive. Les techniques de représentation des données exposées chapitre 5 prennent ici tout leur sens épidémiologique.

## Le temps

La description des données épidémiologiques en fonction du temps repose sur l'interprétation de graphiques représentant soit la distribution d'une maladie au cours d'un épisode épidémique de durée limitée, soit les tendances à plus long terme (parfois appelées tendances saisonnières ou séculaires) du phénomène de santé au cours du temps.

### Épisode épidémique

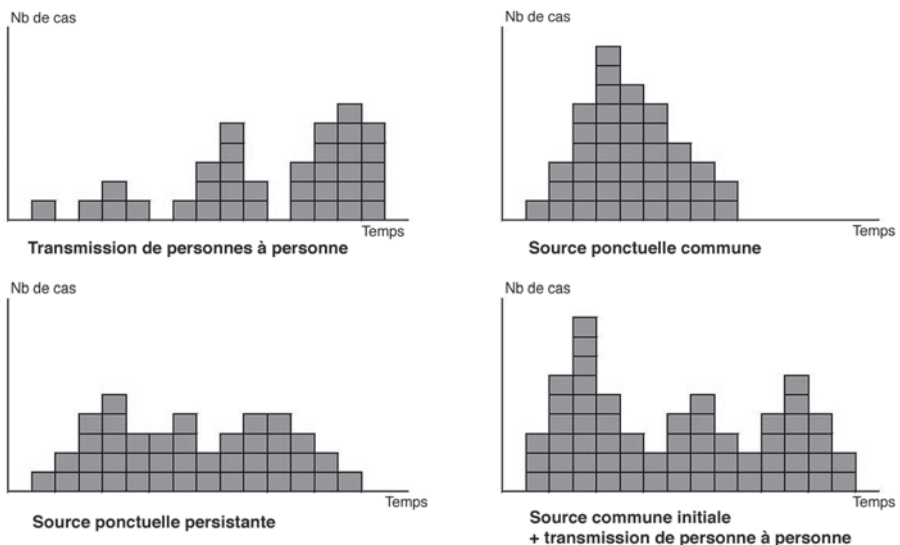
Comme nous l'avons vu dans le chapitre 5, la courbe épidémique décrit la survenue des cas d'un épisode épidémique en fonction du temps. Il s'agit, le plus souvent, d'un histogramme (ou d'une courbe si les données peuvent être exprimées en taux d'attaque) sur lequel le nombre de cas figure sur l'axe des ordonnées et le temps figure sur l'axe des abscisses. Le temps est ici exprimé en jours

ou heures de survenue des cas. Par convention, on choisit souvent une unité de temps proche du quart de la période d'incubation de la maladie lorsque celle-ci est connue. En effet, une unité de temps plus restreinte ou plus large aurait tendance à rendre le phénomène plus difficile à interpréter, par dilution des tendances dans le premier cas et en écrasant les détails dans le second. L'interprétation de la courbe épidémique vise à développer des hypothèses sur la nature de l'agent causal de l'épidémie, sa source et son mode de transmission (chapitre 25).

L'allure générale de la courbe oriente souvent sur le mode de transmission de l'agent causal (Figure 1) :

- la transmission interhumaine ou transmission de personne à personne concerne surtout les agents infectieux et se traduit par une ascension progressive, avec plusieurs vagues de transmission allant en s'amplifiant, suivies d'une décroissance lente. L'intervalle entre deux pics est fonction de la durée d'incubation de la maladie et, donc, du temps nécessaire pour qu'une génération de cas en produise une nouvelle et ainsi de suite jusqu'à, en général, épuisement de la population des individus susceptibles, modification des conditions d'exposition et, enfin, prise de mesures de contrôle ou de prévention (chapitre 57) ;
- un mode de transmission de type source commune ponctuelle se traduit par des cas regroupés sur une période de temps assez courte, correspondant à la durée d'incubation moyenne de la maladie, avec une ascension rapide et une décroissance plus lente ; l'allure typique de la courbe est la conséquence de la contamination de nombreux individus à la même origine au cours d'une période d'exposition brève ;
- une source commune persistante entraîne la survenue de cas pendant une période de temps assez longue avec une allure plus complexe à décrire et à interpréter, comme cela peut être le cas lors d'épisodes épidémiques d'origine hydrique, par exemple (chapitre 25) ;
- une épidémie de source commune peut être suivie par une transmission de personne à personne, le pic initial étant alors suivi de plusieurs pics de cas secondaires.

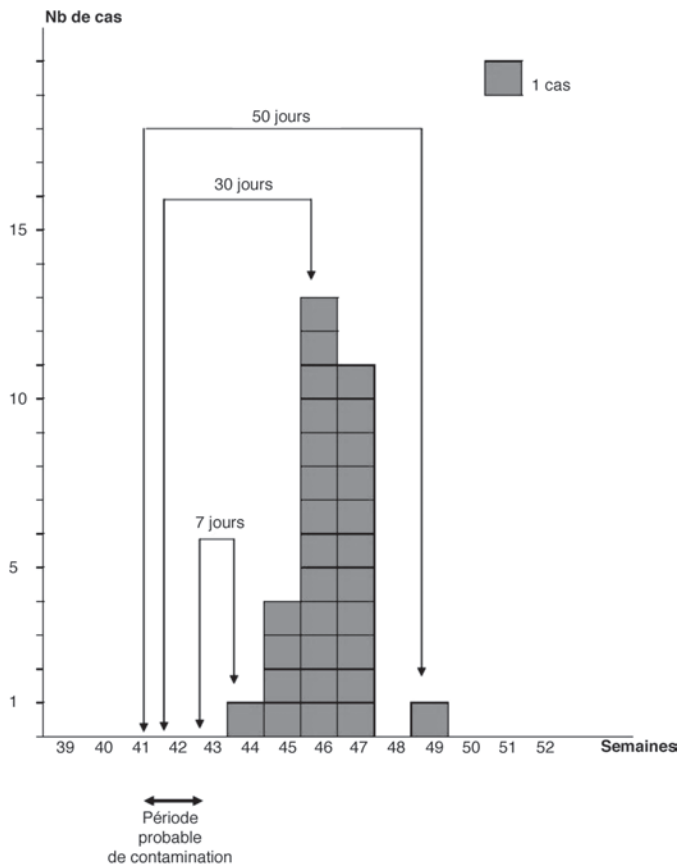
**Figure 1 ● Différents types de courbes épidémiques selon le mode de transmission**



La *Figure 2* illustre comment l'analyse de la courbe épidémique peut orienter vers le type de transmission et la période de contamination. Dans cette épidémie d'hépatite A dont l'étiologie avait été rapidement confirmée, la courbe épidémique évoque une source commune. On peut préciser la période probable de contamination, connaissant ce qu'est habituellement la période d'incubation de l'hépatite A : à partir de la date de survenue du cas médian (semaine 46) que l'on peut considérer comme typique et pour une période d'incubation moyenne de 30 jours, la date présumée de l'exposition se situe en semaine 42 ; en supposant que le premier cas de l'épidémie, survenu en semaine 44, a eu une période d'incubation minimum (7 jours), par exemple parce qu'il a ingéré un *inoculum* plus important ou qu'il est plus fragile, la date présumée de son exposition se situe en semaine 43 ; en supposant que le dernier cas, survenu en semaine 49, a eu une période d'incubation maximum (50 jours) parce que, par exemple, il a ingéré une dose plus faible ou que sa susceptibilité était moindre, la date présumée de son exposition se situe en semaine 41. La période d'exposition présumée se situe donc entre la semaine 41 et la semaine 43 ; l'investigation doit donc se focaliser dans un premier temps sur les sources possibles de contamination pendant cette période.

### Figure 2 ● Épidémie d'hépatite A, Villette d'Anthon, Isère, 2000

Source : Rey S, Perra A, Valenciano M. *Cas groupés d'hépatites A sur une commune de l'Isère*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2000, 16 p.



## Les tendances au cours du temps

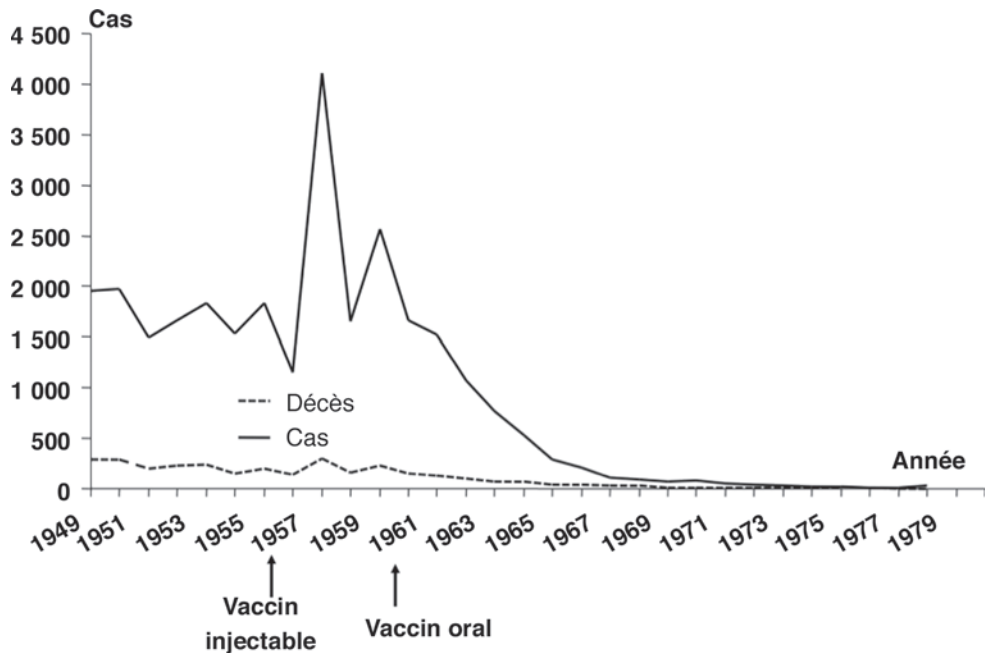
La distribution des cas d'une maladie ou d'un phénomène de santé au cours du temps apporte des informations sur son évolution dans le moyen ou le long terme. Quand l'observation se fait sur des périodes très longues, on préférera utiliser le taux d'incidence plutôt que le nombre absolu de cas, pour prendre en compte les modifications temporelles éventuelles du dénominateur. L'évolution du taux d'incidence d'une maladie sur de longues périodes de temps sera facilement visualisée par un graphique en lignes, comme on l'a vu chapitre 5. En choisissant un pas de temps adapté, on pourra ainsi mettre en évidence les tendances évolutives à long terme (pas de temps annuel, tendances séculaires) et d'éventuelles variations cycliques (pas de temps mensuel, tendances saisonnières). Ces tendances séculaires et phénomènes cycliques peuvent également être mis en évidence par un lissage de données hebdomadaires ou journalières par des moyennes mobiles (chapitre 37).

De nombreux événements peuvent influencer les tendances d'une maladie au cours du temps (évolution des conditions socio-économiques de la population, migrations, nouvelles mesures thérapeutiques ou préventives). Les deux figures qui suivent permettent de visualiser l'impact de la prévention vaccinale sur les tendances temporelles des deux maladies cibles. La *Figure 3* illustre les tendances séculaires du taux d'incidence de la poliomyélite en France sur plus d'un demi-siècle. On peut y voir l'impact de la vaccination obligatoire sur l'incidence. La *Figure 4* illustre les tendances du taux d'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* en France de 1991 à 2006. On peut y voir l'impact spectaculaire sur l'incidence de la vaccination introduite en 1992.

La *Figure 5* permet de visualiser l'influence d'un facteur saisonnier sur un longue période de temps (25 ans). Le taux d'incidence des syndromes grippaux obéit à des variations saisonnières régulières en France de 1985 à 2010 alors que l'incidence tend à diminuer sous l'effet du programme vaccinal.

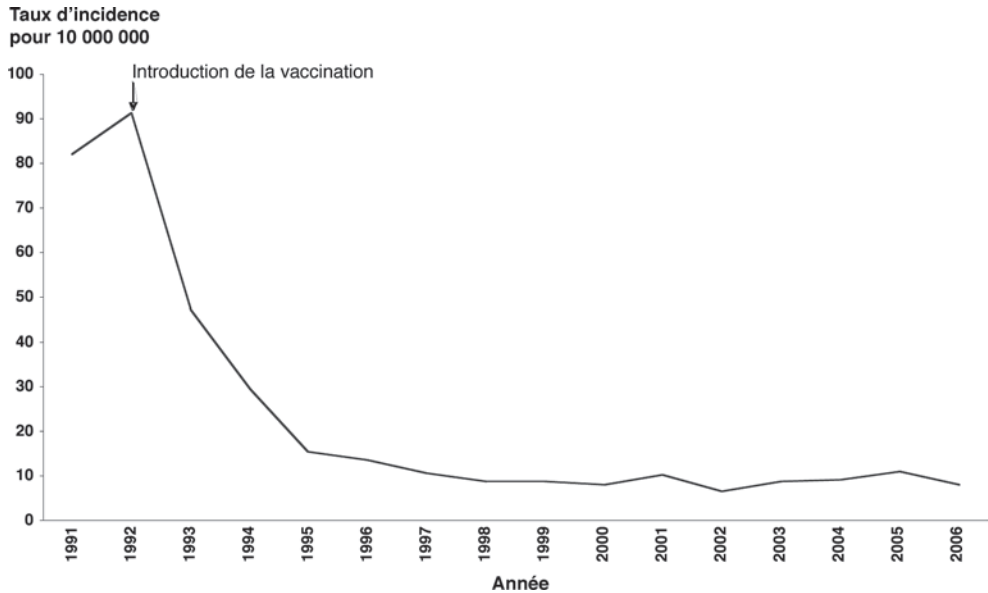
**Figure 3 ● Incidence absolue de la poliomyélite et mortalité en France, 1949-1979**

Source : Institut de veille sanitaire — Données de la déclaration obligatoire



**Figure 4 ● Taux d'incidence annuelle (pour 10 millions d'habitants) des méningites à *Haemophilus influenzae* en France, 1991-2006**

Source : Institut de veille sanitaire — Données du Réseau Epibac

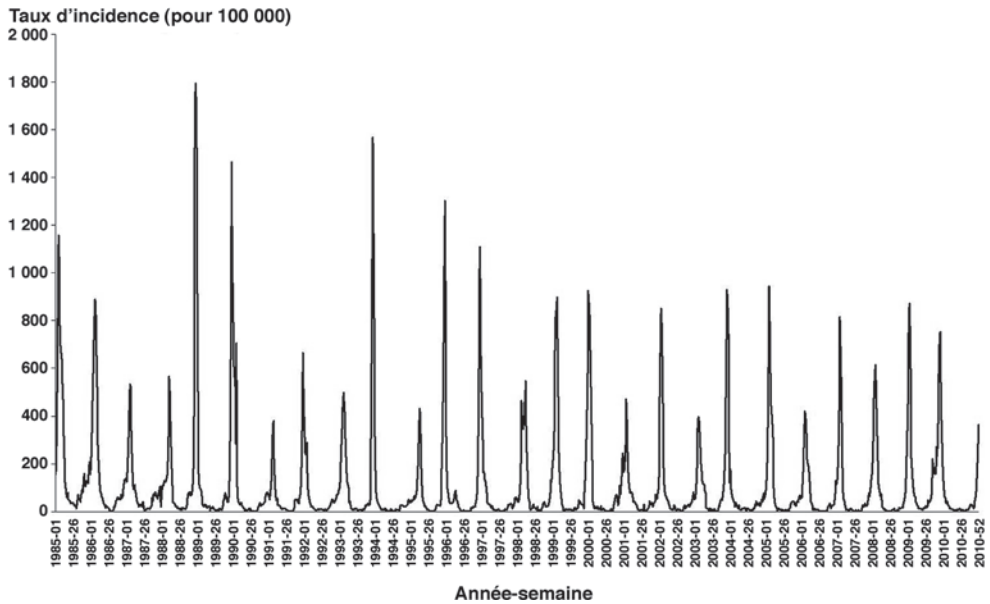


## Le lieu

Qu'il s'agisse du nombre de cas lors d'un épisode épidémique ou du taux annuel d'incidence d'une maladie, leur représentation et leur calcul en fonction du lieu va permettre de repérer un regroupement spatial de cas, d'identifier des zones à risque ou de mettre en évidence des disparités géographiques. Décider de prendre un lieu particulier en considération dans la description des cas dépend du type de données : il pourra s'agir du lieu de résidence, du lieu de survenue de la maladie ou de tout autre lieu en fonction de l'étude et de l'événement de santé en cause. La comparaison des risques entre des zones géographiques ne peut pas se faire sur la seule base du nombre brut de cas, mais implique de calculer des taux d'incidence, voire des taux standardisés (chapitre 32). Le calcul de taux nécessite de disposer de dénominateurs fiables qui ne sont souvent disponibles que selon un découpage administratif. Lorsque les taux d'incidence de plusieurs lieux (régions, par exemple) sont comparés de façon graphique (diagramme en barres par exemple), il est important de conserver la même échelle pour l'axe des ordonnées de chaque lieu, afin de ne pas fausser l'impression visuelle lors de la comparaison. Comme on l'a vu chapitre 5, la représentation cartographique est la façon la plus adaptée pour l'interprétation des données selon les caractéristiques de lieu (chapitre 5, *Figures 10 et 11* ; chapitre 25, *Figures 9 et 10*).

**Figure 5 ● Taux d'incidence hebdomadaire des syndromes grippaux pour 100 000 habitants, France métropolitaine, 1985-2010**

Source : Réseau Sentinelles



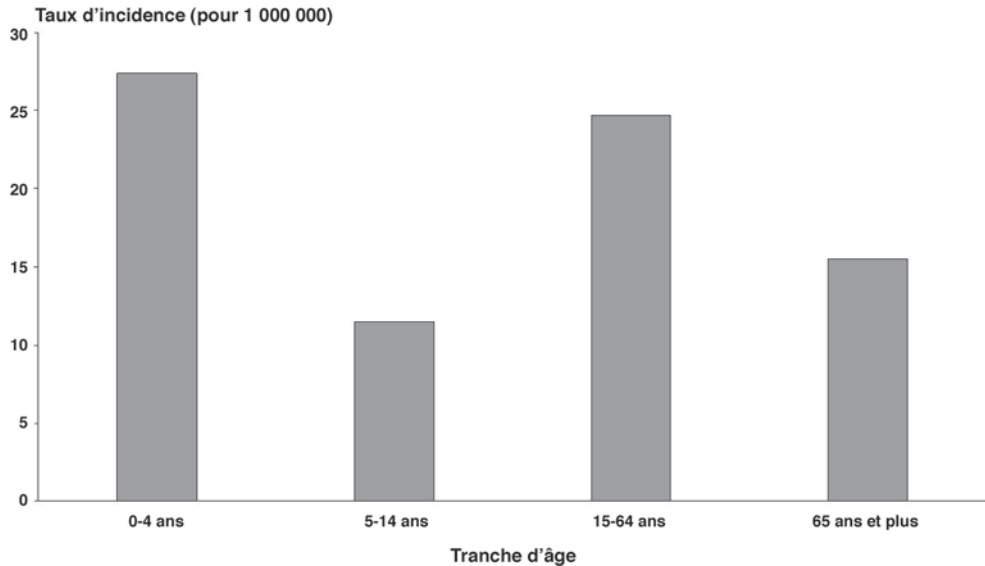
## Les caractéristiques des personnes

La description des caractéristiques individuelles des cas aide à développer des hypothèses concernant les caractéristiques de l'hôte qui peuvent être des facteurs de risque. L'âge et le sexe sont les deux caractéristiques les plus systématiquement prises en compte mais d'autres caractéristiques individuelles comme le niveau d'éducation, les antécédents médicaux, le tabagisme, le statut vaccinal ou d'autres variables encore devront être prises en compte en fonction de l'étude épidémiologique et, bien sûr, si elles sont disponibles pour la majorité des personnes étudiées. Les caractéristiques de personnes peuvent être présentées sous forme de tableaux ou de graphiques. Ici aussi, c'est l'existence de données fiables pour les dénominateurs qui va déterminer la possibilité de calculer des taux et permettre leur comparaison. La *Figure 6* présente le taux d'incidence des cas graves de grippe par tranche d'âge en France, de la semaine 18-2009 à la semaine 17-2010.



**Figure 6 ● Taux d'incidence des cas graves de grippe par million d'habitants et par tranche d'âge, France, semaines 18-2009 à 17-2010**

Source : Institut de veille sanitaire



## CONCLUSION

La description des données d'une maladie ou d'un événement de santé en fonction du temps, du lieu et des caractéristiques individuelles est la première étape de toute analyse épidémiologique. En pratique, elle est souvent négligée, bien que faisant appel à des techniques statistiques et de représentation relativement conventionnelles et faciles à utiliser. L'expérience en épidémiologie de terrain montre cependant que cette phase d'épidémiologie descriptive est souvent décisive pour la suite des investigations. Elle doit donc être aussi complète, systématique et précise que possible, afin d'appréhender au mieux le phénomène de santé étudié. Le plus souvent, quelques tableaux et graphiques permettront assez facilement de représenter et de comparer les données en termes de caractéristiques de temps, de lieu et de personnes, et de dégager des hypothèses concernant la nature, la source et le mode de transmission d'une maladie, hypothèses qui seront ensuite testées au cours de la phase analytique de l'investigation (chapitre 39) et plus généralement de toute enquête épidémiologique (chapitre 26).

## BIBLIOGRAPHIE

- Fontaine RE, Goodman RA. Describing the findings: descriptive epidemiology. In : Gregg MB (ed). *Field Epidemiology*, 3<sup>ed</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2008, pp. 156-98.

## ● Chapitre 7

# Sources de données

Anne Doussin<sup>1</sup>, Javier Nicolau<sup>1</sup>, Frantz Thiessard<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Les informations nécessaires à la surveillance ainsi qu'aux enquêtes épidémiologiques sont en premier lieu celles relatives à l'état de santé des individus au sens large (morbidité, recours aux soins et prise en charge, comportements dits de santé, facteurs de risque connus, etc.). Mais les épidémiologistes sont également à la recherche des caractéristiques socio-démographiques des individus, de celles relatives à leur activité professionnelle et à leur environnement pour comprendre les faits qu'ils ont collectés.

Les sources de données existantes que l'on peut mobiliser en épidémiologie sont multiples, mais il faut bien avoir à l'esprit qu'elles ont souvent été conçues et organisées avec d'autres finalités. Il peut s'agir, en effet, de sources de données individuelles, relatives à la santé, recueillies dans un cadre juridique ou administratif, par enquête ou à l'occasion de la prise en charge de malades. D'autres sources de données, qui ne sont pas relatives à des individus mais peuvent également être utilisées, sont les données du domaine environnemental : données météorologiques, de pollution atmosphérique, de pollution de l'eau, etc. (chapitre 49). Les données de vente des médicaments (en France, par exemple les données du Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques [GERS] ainsi que celles des déclarations de vente auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé [Afssaps]) et les données relatives à l'usage de tabac et d'alcool ([http://www.ofdt.fr/BDD\\_len/Bd\\_stats](http://www.ofdt.fr/BDD_len/Bd_stats) [consulté le 28/07/2011]) sont des sources d'informations complémentaires précieuses pour certains travaux épidémiologiques.

Seules les sources de données relatives aux individus seront détaillées dans ce chapitre. Après une description succincte des sources de la statistique publique fournissant des données de cadrage démographique indispensables à l'épidémiologie descriptive et à la production des indicateurs généraux de suivi de l'état de santé de la population (*Encadré 1*), sont abordées dans ce chapitre les principales sources de données individuelles nationales et pérennes (faisant l'objet d'un recueil continu ou périodique) actuellement mobilisables. Sont ainsi traitées successivement les principales sources de données à vocation exhaustive, les enquêtes en population générale et les sources de données produites lors de la prise en charge de patients. Ce chapitre s'appuie, entre autres, sur le rapport du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur les systèmes d'information pour la santé publique publié en France en novembre 2009 [1, 2], notamment son annexe décrivant les sources de données.



## ENCADRÉ 1

### Définition des principaux indicateurs démographiques de santé

#### Mortalité brute et mortalité spécifique

Le taux brut de mortalité est le rapport du nombre de décès de l'année à la population totale moyenne de l'année.

Les taux de mortalité calculés par sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle, etc. sont appelés « taux de mortalité spécifiques ».

#### Mortalité standardisée

Afin de comparer la mortalité de populations différentes, on utilise les taux de mortalité standardisés c'est-à-dire calculés par rapport à une population de référence (France, Europe, Monde, chapitre 32).

#### Mortalité prématurée

Il s'agit du taux brut de mortalité avant 65 ans, c'est-à-dire du nombre de décès au cours de l'année d'individus âgés de moins de 65 ans, rapportés à la population totale des moins de 65 ans.

#### Mortalité de la période fœto-infantile

Six indicateurs permettent de caractériser la mortalité jusqu'au premier anniversaire.

— La mortalité infantile correspond aux décès de la première année de vie. Le taux de mortalité infantile se calcule comme le nombre d'enfants de moins d'un an décédés pour 1 000 enfants nés vivants.

— Le taux de mortalité néonatale précoce est le rapport du nombre d'enfants décédés à moins de sept jours à l'ensemble des enfants nés vivants.

— Le taux de mortalité néonatale est le rapport du nombre d'enfants décédés à moins de 28 jours à l'ensemble des enfants nés vivants.

— Le taux de mortalité post-néonatale est le rapport du nombre d'enfants décédés à plus de 28 jours mais moins d'un an à l'ensemble des enfants nés vivants.

— Le taux de mortinatalité est le rapport du nombre de mort-nés à l'ensemble des enfants nés vivants et mort-nés.

— Le taux de mortalité périnatale est calculé comme le rapport du nombre d'enfants mort-nés et d'enfants nés vivants décédés avant le 7<sup>e</sup> jour à l'ensemble des naissances (mort-nés et naissances vivantes).

#### Espérance de vie

L'espérance de vie est le nombre moyen d'années que peut encore espérer vivre un individu s'il reste soumis toute sa vie aux conditions de mortalité de l'année d'étude.

L'espérance de vie à la naissance (ou à l'âge 0) représente la durée de vie moyenne — autrement dit l'âge moyen au décès — d'une génération fictive

soumise aux conditions de mortalité de l'année. Elle caractérise la mortalité indépendamment de la structure par âge. L'espérance de vie peut bien sûr s'estimer à tout âge donné. Elle est fréquemment calculée à partir de 65 ans, âge correspondant dans beaucoup de pays à la cessation d'activité professionnelle.

#### **Espérance de vie sans incapacité ou en bonne santé**

L'espérance de vie en bonne santé (généralement calculée à la naissance), ou années de vie en bonne santé (AVBS), représente le nombre d'années en bonne santé qu'une personne peut s'attendre à vivre (depuis sa naissance). Une bonne santé est définie par l'absence de limitations d'activités (dans les gestes de la vie quotidienne) et l'absence d'incapacités.

#### **Années potentielles de vie perdues**

Les années potentielles de vie perdues (APVP) mesurent le nombre d'années qui ont été perdues du fait d'un décès prématuré avant un âge limite choisi en fonction de l'objectif de l'étude (l'âge de 75 ans est le plus souvent utilisé en France pour calculer les APVP). Cette statistique représente une alternative à la mesure du taux de mortalité qui renforce le poids relatif des décès de personnes jeunes.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Institut National de la Statistique et des Études Économiques (Insee). *Définitions* ; <http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/liste-definitions.htm> (consulté le 08/082011).
- Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc). *Principaux indicateurs de mortalité* ; [http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/pages/Principaux\\_Indicateurs\\_fr.htm](http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/inserm/html/pages/Principaux_Indicateurs_fr.htm) (consulté le 08/08/2011).

## **Les sources des statistiques d'état civil, le recensement et l'échantillon démographique permanent (EDP)**

Le recensement et les statistiques de l'état civil, réalisés en France par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), fournissent des données de cadrage et d'évolution démographiques sur la population vivant en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer. Ces données sont particulièrement utiles pour le calcul des taux d'incidence ou de prévalence quand on dispose de données sur les cas à partir de systèmes de surveillance (chapitre 8).

Depuis 2004, des enquêtes de recensement non exhaustives sont réalisées tous les ans. Auparavant, le recensement était exhaustif mais réalisé tous les 10 ans environ, le dernier datant de 1999. Les données mises à disposition par l'Insee annuellement décrivent donc une situation moyenne calculée à partir des cinq dernières enquêtes annuelles de recensement (<http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=definitions/recensement-de-la-population.htm>) [consulté le

09/08/2011]). Outre les effectifs de populations par différentes circonscriptions administratives, le recensement fournit des données statistiques sur les caractéristiques des personnes et des logements, y compris sur des zones géographiques de petite dimension : sexe, âge, activité, profession exercée, modes de transports, déplacements domicile-travail, caractéristiques des ménages, taille et type de logement, etc.

Les mairies enregistrent tous les événements relatifs à l'état-civil survenus dans leur commune (naissances, mariages, décès et reconnaissances). Pour certains de ces actes, un bulletin statistique d'état civil nominatif est transmis à l'Insee, notamment pour établir les statistiques d'état civil (<http://www.insee.fr/fr/methodes/default.asp?page=sources/sou-adm-etat-civil.htm> [consulté le 09/08/2011]). Compte tenu de leur intérêt pour l'épidémiologie descriptive, les paragraphes suivants traitent plus en détail des bulletins de naissance et de décès.

Toute naissance vivante fait l'objet d'un bulletin de naissance établi par la mairie de la commune de naissance et comportant des données socio-démographiques sur les parents. Si l'enfant est sans vie au moment de la déclaration et s'il n'est pas établi qu'il est né vivant et viable, on utilise un bulletin d'enfant sans vie qui, depuis 2008, peut être rempli sur production d'un certificat médical d'accouchement quels que soient le poids de naissance et la durée de la gestation.

Le décès est enregistré dans la commune où a eu lieu le décès. L'acte de décès est constitué de deux bulletins. Un bulletin nominatif (bulletin 7 bis) est adressé directement à l'Insee. Un bulletin anonyme (bulletin 7) est envoyé au Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) via l'Agence régionale de santé (ARS). Ce bulletin 7 accompagne le certificat médical confidentiel rédigé et clos par le médecin qui a constaté le décès (voir ci-dessous).

L'Insee a mis en place, en 1968, l'Échantillon démographique permanent (EDP) afin de constituer de façon passive une base de données longitudinale concernant un échantillon ouvert et représentatif de la population vivant en France. Les personnes sont incluses dans l'EDP soit dès leur naissance (bulletin de naissance), soit à l'occasion des recensements (pour les personnes nées hors de France). Puis, toutes les informations issues des bulletins d'état-civil (mariage, naissance des enfants, décès) et des recensements les concernant viennent alimenter la base de données. L'EDP représente aujourd'hui 1 % de la population vivant en France et devrait évoluer pour atteindre 4 % [3]. Les avantages de l'EDP sont sa taille et son caractère représentatif de la population générale française, ce qui permet des analyses fines qui peuvent notamment prendre en compte les effets de génération et les caractéristiques socioprofessionnelles des individus, les caractéristiques de leurs ménages...

Recensements et statistiques d'état-civil fournissent les chiffres bruts de population, de nombres de naissances et de décès, des indicateurs démographiques tels que les taux de natalité, de fécondité, de mortalité, de mortalité infantile, de mortalité prématurée, l'espérance de vie et le nombre d'années potentielles de vie perdues [Encadré 1]. L'EDP permet le calcul d'indicateurs comme la mortalité et l'espérance de vie par catégorie socioprofessionnelle, la mobilité sociale et la mobilité professionnelle. Croisé avec les causes médicales de décès, l'EDP permet d'étudier les inégalités sociales par cause de décès ou les causes de décès par catégorie professionnelle [4, 5].

## Les sources de données à vocation exhaustive

Les principales sources de données individuelles à vocation exhaustive décrites ici reposent sur des obligations légales ou administratives. Il s'agit, d'une part, des certificats médicaux de décès, des certificats de santé de l'enfant, de la déclaration obligatoire de certaines maladies et, d'autre part, des données des caisses d'Assurance maladie et du Programme de médicalisation des systèmes d'information hospitalier (PMSI). Les premiers ont une vocation « sanitaire », de santé

publique, les seconds ont une vocation initiale médico-économique. Leur caractère obligatoire et administratif associé à leur finalité leur confère à la fois leur intérêt (exhaustivité, même théorique, pérennité, disponibilité) mais aussi leurs limites qu'il importe de connaître et de toujours prendre en considération lors de leur exploitation. Les registres de maladies ont aussi une vocation exhaustive mais peu d'entre eux sont nationaux. De plus, ils constituent déjà des systèmes de surveillance reposant pour la plupart sur plusieurs sources de données. Ils ne seront donc pas abordés ici puisque décrits par ailleurs (chapitre 15).

## Les principales sources de données sanitaires obligatoires à vocation exhaustive

Certificats de décès, certificats de santé de l'enfant et dispositifs de surveillance des maladies à déclaration obligatoire (MDO) relèvent d'une obligation légale avec une double vocation, la première d'intervention relative aux cas eux-mêmes et parfois à leur entourage, l'autre de surveillance épidémiologique. Cette double vocation impacte les informations collectées et, donc, les données disponibles à des fins épidémiologiques. Le dispositif de surveillance des MDO (chapitre 10) répond bien à cette dualité puisqu'il vise, d'une part, à l'action pour prévenir et limiter la survenue de nouveaux cas et, d'autre part, à la surveillance épidémiologique afin d'adapter les actions de santé publique aux évolutions à plus ou moins long terme de ces maladies.

### Certificats de décès

La statistique des causes médicales de décès permet d'étudier l'évolution de la mortalité par cause médicale en France et de faire des comparaisons internationales. En France, contrairement à d'autres pays comme le Royaume-Uni, les informations sur les causes de décès sont strictement confidentielles. Ces informations sont traitées par le CépiDc (<http://www.cepiddc.vesinet.inserm.fr> [consulté le 08/08/011]). Elles proviennent du certificat de décès, qui est obligatoirement rempli par le médecin ayant constaté le décès. Les finalités de ce certificat sont triples : permettre ou non l'inhumation d'un point de vue médico-légal, prendre les mesures sanitaires adaptées si la cause de décès constitue un danger avéré ou potentiel pour la santé publique et, enfin, fournir des statistiques de décès par cause.

Il existe deux types de certificats, le certificat général et le certificat néonatal réservé aux enfants décédés de moins de 28 jours mais avec un âge gestationnel d'au moins 22 semaines d'aménorrhée ou un poids de naissance d'au moins 500 grammes [6]. Le contenu du certificat de décès est fixé par arrêté et, pour la partie sur les causes de décès, il répond à des recommandations internationales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les causes de décès comprennent, d'une part, les maladies ou affections morbides ayant provoqué directement le décès (cause initiale) et, d'autre part, les autres états morbides et facteurs, ayant contribué au décès (causes associées). D'autres informations complémentaires, comme le lieu du décès, la notion de grossesse, sont également collectées.

La codification des causes est effectuée avec la 10<sup>e</sup> édition de la Classification internationale des maladies (CIM-10) depuis 2000. Quand plusieurs causes sont notifiées, la CIM-10 fixe les règles de sélection de la cause initiale de décès, c'est-à-dire celle qui a déclenché le processus morbide conduisant directement au décès. C'est cette cause qui est retenue pour la production des statistiques de causes de décès permettant ainsi les comparaisons internationales.

Les données relatives aux décès sont conservées en France depuis 1968. En 2000, outre le passage à la CIM-10, le CépiDc a mis en œuvre un système automatique de codage. À la suite de ces changements, des modifications de tendance importantes ont pu être observées pour certaines causes de décès [7]. Pour certaines pathologies, en particulier chroniques comme le diabète qui peut être indirectement responsable du décès du fait de ses complications, des analyses en causes multiples (prenant en compte la cause initiale mais aussi les causes associées) sont plus

informatives [8] : en 2006, par exemple, le diabète est « cause initiale de décès » pour 2,2 % des certificats mais « a contribué » au décès pour 6,1 % des certificats (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/default.htm> [consulté le 08/08/2011]).

La base nationale des causes de décès comporte certaines limites. Par exemple, il n'y a pas d'information sur les décès à l'étranger, certains instituts médico-légaux ne transmettent pas leurs données, le recueil de la profession ne concerne que les actifs. Les délais de production des bases de données consolidées sur les décès sont actuellement de deux ans. Depuis 2006, la certification électronique des décès se met en place. Elle permet au médecin de remplir le certificat sur son ordinateur et de transmettre la partie médicale dans les 48 heures *via* une interface sécurisée. Cette évolution majeure permettra ainsi de disposer de ces informations de plus en plus rapidement et de faire évoluer cette base de données pour la rendre plus réactive et, donc, utile pour l'alerte. Cependant, la généralisation du système de certification électronique est encore limitée (en 2011 elle ne concerne environ que 5 % des certificats des décès en France).

### **Certificats de santé de l'enfant**

Les certificats de santé de l'enfant sont établis par un médecin lors de l'examen préventif obligatoire dans les huit jours suivant la naissance (CS8) et des examens du 9<sup>e</sup> mois (CS9) et du 24<sup>e</sup> mois (CS24) (<http://www.sante.gouv.fr/les-certificats-de-sante-aux-8e-jour-9e-mois-et-24e-mois.html> [consulté le 08/08/2011]).

Ces certificats, obligatoires depuis 1970, ont actuellement une double vocation. Pour la Protection maternelle et infantile (PMI) au niveau local, le traitement de ces certificats permet le repérage des familles susceptibles de recevoir une aide personnalisée, sur la base de critères médico-sociaux. Aux niveaux départemental et national, ces certificats alimentent la surveillance sanitaire et sociale.

Les certificats nominatifs sont transmis au service de PMI départemental. Depuis 2004, les données sont ensuite transmises annuellement et de façon anonyme au ministère de la Santé (Direction de la recherche et des études sanitaires et sociales [DRESS]). Bien que le remplissage de ces certificats soit obligatoire, le taux de couverture de la base nationale n'est que d'environ 65 % pour les CS8, et de 30 % pour le CS9 et le CS24 mais tend à s'améliorer depuis quelques années [1]. Les informations recueillies concernent les parents (nombre d'enfants, profession, niveau d'étude de la mère, etc.), la grossesse, l'accouchement, l'état de santé de l'enfant à la naissance puis durant les premiers mois. L'exploitation de la base de données du CS8 renseigne, par exemple, sur les évolutions de l'âge de la mère à la naissance et de nombreux paramètres : âge gestationnel, poids de l'enfant à la naissance, nombre de consultations pendant la grossesse, pratique de la césarienne, etc. Les deux autres certificats sont, quant à eux, exploités pour la surveillance de la couverture vaccinale (chapitre 54).

### **Les sources de données nationales exhaustives à finalité médico-économique**

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information hospitalier (PMSI) et le Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) sont les deux systèmes d'information nationaux anonymes ayant une vocation initiale médico-économique mais de plus en plus fréquemment utilisés à des fins épidémiologiques.

L'objectif principal du PMSI est de décrire l'activité des établissements hospitaliers à des fins d'allocation budgétaire. Il concerne donc potentiellement toute la population vivant en France. Le PMSI est géré par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Les données de l'Assurance maladie sont collectées et traitées au niveau local par les différents régimes d'Assurance maladie (régime général, agricole, travailleurs indépendants, etc.) pour assurer le

remboursement des dépenses médicales. Elles sont ensuite centralisées sous forme anonyme au niveau du SNIIRAM qui concerne donc l'ensemble de la population assurée sociale. Le SNIIRAM est géré par la Caisse nationale d'assurance maladie de travailleurs salariés (CNAMTS). L'utilisation de ces données à des fins de surveillance épidémiologique est relativement récente et nécessite un investissement important, notamment pour comprendre les données, le contexte de leur recueil et d'alimentation du système d'information et *in fine* de constitution de la base de données.

## Le PMSI

Dans le cadre du PMSI, tout séjour dans un établissement de santé, public ou privé, fait l'objet d'un enregistrement systématique et minimal d'informations médico-administratives (<http://www.atih.sante.fr> [consulté le 08/08/2011]). Le PMSI couvre les hospitalisations en court séjour et les hospitalisations de jour en médecine, chirurgie et obstétrique (MCO), en soins de suite et réadaptation (SSR), en psychiatrie (RIM-PSY), et les hospitalisations à domicile (HAD). Le PMSI MCO a été généralisé en 1997, les trois autres systèmes postérieurement (de 2000 à 2007). On a peu de recul sur l'utilisation en épidémiologie de ces derniers, les descriptions ci-dessous concernent principalement le PMSI MCO.

Les enregistrements relatifs à chaque séjour sont télétransmis par les établissements sous la forme de résumé de sortie anonyme (RSA) sur la plateforme ePMSI (gérée par l'ATIH), ce qui permet la constitution *in fine* des bases nationales anonymes. Un système de validation autorise, via la plateforme ePMSI, la visibilité des données entre les différents niveaux : établissement, régional (ARS) et national. Chaque RSA contient des informations médicales (le diagnostic principal et les diagnostics reliés à l'hospitalisation, les actes médicaux réalisés, etc.) ainsi que des informations sur le séjour lui-même (identification de l'établissement, durée de séjour, mode d'entrée et de sortie dont, éventuellement, le décès) et sur le patient (sexe, âge, code géographique de résidence basé sur le code postal de résidence).

Depuis 2001, tout patient est identifié par un numéro anonyme, irréversible et unique construit, entre autres, à partir du numéro d'inscription au répertoire national d'identification des personnes physiques (NIR) de l'ouvrant droit. Toutes les hospitalisations d'un patient peuvent donc être reliées entre elles. Ce numéro est aussi utilisé dans le SNIIRAM (voir ci-dessous). Le PMSI permet de dénombrer des hospitalisations, et de calculer des taux d'hospitalisation et de personnes hospitalisées pour une pathologie ou un événement de santé, au niveau national, régional et infrarégional. Le PMSI permet également la description des patients hospitalisés. Il s'agit donc désormais d'une source de données très utile pour la surveillance en France, notamment des pathologies graves donnant lieu à une hospitalisation.

D'un point de vue épidémiologique, le PMSI présente cependant des limites [10, 11], notamment liées à sa finalité initiale médico-économique. Parmi ces limites, on peut citer la disparité du codage entre établissements, malgré des consignes nationales, des possibles stratégies de codage pour une meilleure valorisation des séjours. Enfin, les évolutions de ce système d'information sont encore fréquentes, notamment des définitions importantes comme celle du diagnostic principal d'hospitalisation. Mais, globalement, les évolutions de ce système d'information depuis sa création vont dans le sens d'une amélioration de sa qualité en tant qu'outil épidémiologique. L'adoption du numéro unique de patient en 2001, l'introduction de la notion de diagnostic relié, la définition en 2009 du diagnostic principal comme problème de santé ayant motivé l'admission dans l'unité médicale, déterminé à la sortie de celle-ci en sont des exemples. Des études de validation régulières et comparatives avec d'autres sources de données (registres, dossiers médicaux), quand elles sont possibles, permettent d'évaluer la qualité du PMSI en tant qu'outil de surveillance. Le couplage avec d'autres sources de données est aussi une voie d'amélioration (voir ci-dessous).



## Le SNIIRAM

Le SNIIRAM rassemble, à partir des systèmes d'information de liquidation des prestations de tous les régimes d'Assurance maladie, toutes les données individuelles anonymes nécessaires au remboursement des soins de tous les bénéficiaires de l'Assurance maladie en France [9]. Ces données concernent les prestations présentées au remboursement (codes des médicaments, dispositifs médicaux, actes de biologie, actes médicaux techniques), les prescripteurs, professionnels de santé ou établissements de santé, qui ont délivré les soins, le patient concerné (sexe, âge, département et commune de résidence, bénéficiaire de la couverture maladie universelle [CMU] et de la CMU complémentaire [CMUC]), la notion d'affections de longue durée (ALD), de maladie professionnelle et d'invalidité. Les pathologies sont codées selon la CIM-10. Grâce à l'utilisation du même numéro d'anonymat irréversible du bénéficiaire, les bases de données du PMSI sont incluses dans le SNIIRAM, ce qui permet de relier les séjours hospitaliers aux soins ambulatoires d'un même patient.

Les informations exhaustives du SNIIRAM sont conservées actuellement 3 ans au-delà de l'année en cours. Un échantillon du SNIIRAM a été constitué, l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB), afin de suivre sur le long terme les parcours de soins, les évolutions et effets de prise en charge. Il s'agit d'un échantillon représentatif des bénéficiaires (initialement du régime général, étendu aux trois principaux régimes d'Assurance maladie depuis 2011) avec un taux de sondage proche du 100°. L'échantillon comporte actuellement environ 600 000 individus. Les informations disponibles sont celles issues du SNIIRAM et seront conservées 20 ans.

Le SNIIRAM permet de repérer des pathologies, processus morbides ou événements de santé à travers les ALD, les diagnostics associés à un séjour hospitalier ou des traitements ou actes médicaux, en particulier quand ces derniers sont spécifiques d'une pathologie, comme les antidiabétiques par exemple (il est, cependant, le plus souvent nécessaire de définir un algorithme de repérage des cas combinant plusieurs informations). Il permet d'en apprécier la prise en charge, d'évaluer certaines actions de prévention ou de dépistage telles que la couverture vaccinale (chapitre 54), les mammographies ou le dosage de l'antigène prostatique spécifique (PSA). La base de données du SNIIRAM est aussi utilisée en pharmaco-épidémiologie, par exemple pour tester l'association entre la prise d'un médicament et la survenue d'une pathologie, comme récemment dans l'étude de l'association entre la prise de benfluorex et le diagnostic de valvulopathie cardiaque par régurgitation (chapitre 40).

Les données du SNIIRAM, dont l'utilisation en épidémiologie se développe de plus en plus, ont des limites qu'il faut bien connaître [10, 11]. Ces données, parce qu'elles sont issues des bases de gestion de l'Assurance maladie, ne concernent que la morbidité prise en charge avec des soins présentés au remboursement. Elles évoluent en permanence, notamment en fonction des politiques de remboursement. Les soins ambulatoires délivrés à l'hôpital ne sont pas, pour l'instant, inclus. La morbidité diagnostiquée et le motif de recours aux soins ne sont pas directement renseignés (aucun motif de consultation ni de résultat des examens) sauf pour les hospitalisations et les ALD. Pour ces dernières, le codage est imprécis et la fréquence de la pathologie en ALD ne peut être directement assimilée à la fréquence réelle de la pathologie pour de multiples raisons : le « refus » du patient pour des raisons personnelles, l'évolution des critères de prise en charge, les attitudes variables des médecins demandeurs et des médecins conseils, la variabilité du codage, etc.

Mais, comme pour le PMSI, ce système s'améliore en permanence du point de vue des possibilités d'utilisation à des fins épidémiologiques, le développement d'études de validation régulières, comparatives avec d'autres sources de données (registres, dossiers médicaux) est nécessaire et le couplage avec d'autres sources de données est aussi une voie d'amélioration (voir ci-dessous).

## Perspectives en matière de bases de données à finalité non épidémiologique

Malgré leurs limites, SNIIRAM et PMSI sont, avec les certificats de décès, les principales sources de données médicalisées nationales, permanentes, quasi exhaustives et disponibles à un niveau géographique relativement fin. De plus, elles permettent un suivi passif de cohortes exposées, repérables, par exemple, du fait de la prise d'un médicament, d'un acte médical ou d'un événement de type environnemental sur une zone géographique (catastrophe naturelle ou industrielle...). Ces atouts leur confèrent un intérêt propre pour l'épidémiologie descriptive quand il n'existe pas ou peu de source de données spécifiques ou en complément de celles-ci.

Un autre intérêt majeur est de pouvoir croiser au niveau individuel ces bases de données médico-économiques avec d'autres sources comme les enquêtes ou d'autres bases de données de nature administrative [10, 11] et de créer ainsi de nouveaux systèmes d'information dits systèmes multi-sources. L'une des conditions est, toutefois, de disposer dans les différentes sources concernées des informations individuelles, en particulier le NIR, permettant le calcul du numéro d'anonymat irréversible déjà commun au SNIIRAM et au PMSI. Cela reste en pratique très complexe dans un pays comme la France car l'utilisation du NIR, notamment à des fins épidémiologiques nécessite, un décret, pris en Conseil d'État après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

Croisées avec des données issues d'enquêtes transversales, voire de cohortes, les données du SNIIRAM et du PMSI vont permettre d'enrichir et de contrôler les données épidémiologiques, notamment déclaratives (sujettes aux biais de mémoire). Ces données permettront aussi un suivi passif par un recueil des consommations de médicaments ou autres produits de santé sans interroger directement les patients. Elles faciliteront le recueil des informations sur les non-répondants et les perdus de vue dans les cohortes. Elles permettront ainsi l'analyse des biais de participation et, éventuellement, d'opérer des redressements. L'enquête ENTRED qui concerne les patients diabétiques traités illustre ce croisement entre les données recueillies au sein d'une enquête et les données issues du SNIIRAM (chapitre 13).

L'appariement avec d'autres sources de données administratives permet aussi d'accéder à des informations sociales, économiques et professionnelles qui ne sont pas disponibles dans les sources de données sanitaires et sont difficilement récupérables par enquêtes même de cohortes, du fait en général de la lourdeur et du coût de la collecte mais aussi à cause des risques de biais de mémoire. C'est le cas, par exemple, des données de carrière professionnelle des salariés détenues par la Caisse nationale d'assurance vieillesse (CNAV). Les cohortes Constances [<http://www.constances.fr/> [consulté le 09/08/2011]] et Coset [<http://www.coset.fr/> [consulté le 09/08/2011]] prévoient d'apparier des données collectées par questionnaires et examen clinique à celles du SNIIRAM et de la CNAV (chapitre 48).

## Les enquêtes en population générale

Outre les enquêtes construites pour répondre à des besoins épidémiologique spécifiques, il existe, dans la plupart des pays, des dispositifs d'enquêtes en population générale visant à la surveillance globale de l'état de santé de la population, des comportements de soins et de prévention et de leur liens avec les caractéristiques socio-économiques des individus et des ménages. Ces dispositifs visent à guider les politiques de santé au sens large, notamment de prévention et de protection sociale. Ils relèvent le plus souvent des programmes nationaux de statistique publique.

L'exemple type est le dispositif en place aux États-Unis qui repose principalement sur trois types d'enquête : (1) une enquête sur la santé, nationale, déclarative par entretien téléphonique conduite annuellement auprès de 90 000 personnes (*National Health Interview Survey* [NHIS], <http://www.cdc.gov/nchs/nhis.htm> [consulté le 09/08/2011]) ; (2) une enquête sur la santé et la nutrition,

avec examens cliniques et biologiques, conduites auprès de 5 000 personnes par an (*National Health And Nutrition Examination Survey*, [NHANES], <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> [consulté le 09/08/2011]) ; et (3) une enquête déclarative par interview téléphonique sur la morbidité et, surtout, les comportements à risque et de prévention avec 430 000 personnes interrogées chaque année (*Behavioral Risk Factor Surveillance System* [BRFSS], <http://www.cdc.gov/BRFSS/> [consulté le 09/08/2011]).

En France il existe deux enquêtes de santé déclaratives nationales à visée généraliste, l'enquête Santé et l'enquête Santé et protection sociale (ESPS). Le Baromètre santé peut, quant à lui, être considéré comme un dispositif d'enquête proche du BRFSS américain (chapitre 13). Mais il n'existe pas encore d'enquête santé nationale régulière avec examens cliniques et biologiques comme NAHNES. Ce type de dispositif existe déjà dans plusieurs pays d'Europe, notamment en Finlande depuis les années 1970, et en Angleterre depuis 1991. L'évolution du dispositif national va maintenant s'inscrire dans un cadre européen qui vise à permettre les comparaisons entre les pays membres. L'*Encadré 2* décrit les avantages et limites des enquêtes de santé avec examen de santé et des enquêtes déclaratives.



## ENCADRÉ 2

### Avantages et limites des deux types d'enquêtes de santé à vocation généraliste et conduites en population générale

Les enquêtes avec examens cliniques et biologiques permettent de repérer des pathologies ou processus morbides non déclarés ou inconnus. La mesure de la morbidité est donc fiable et précise. Mais ces enquêtes sont complexes à mettre en œuvre et ont un coût important. Les effectifs de ces enquêtes doivent donc être le plus souvent limités. De plus, elles recueillent généralement peu d'informations hors du champ de la santé.

Les enquêtes déclaratives sont moins coûteuses, moins complexes et leurs effectifs peuvent être plus importants. Cependant, par nature, seuls les processus morbides symptomatiques et/ou diagnostiqués et connus des individus peuvent être rapportés. Ces pathologies peuvent en fait être sur- ou sous-déclarées et les biais de mémoire potentiellement importants. L'utilisation de questionnaires standardisés relatifs à un problème de santé peut compenser, au moins partiellement, l'imprécision de la simple déclaration, notamment dans le domaine de la santé mentale. Ces questionnaires sont, cependant, relativement lourds et posent des problèmes de reproductibilité et de comparabilité. Ces enquêtes permettent, en revanche, un recueil plus riche d'informations sur les habitudes de vie, les comportements de santé et les variables sociodémographiques et économiques.

Dans ces enquêtes en population, quelle qu'en soit la modalité déclarative ou par examen, les personnes les plus malades ou en situation de handicap, notamment les personnes âgées, sont souvent exclues de l'échantillon, notamment parce qu'elles vivent en institution. Ces groupes peuvent également être sous-représentés avec beaucoup de non-répondants du fait même de leur état de santé. Le choix des méthodes d'échantillonnage et des modalités de recrutement peut limiter ces problèmes. L'appariement avec les données de l'Assurance maladie permet aussi de contrôler cette sous représentation. Il permet aussi de réduire le temps de passation des questionnaires, donc la charge des enquêtés et le coût de l'enquête.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aromaa A, Koponen P, Tafforeau J, Vermeire C. Les enquêtes santé. *Adsp* 2003 ; 42 : 27-32.
- Haut Conseil de la Santé Publique. *Les systèmes d'information pour la santé publique. Rapport*. Paris : La Documentation Française, 2009, 39 p. ; [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091111\\_sisp.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091111_sisp.pdf) [consulté le 09/08/2011].
- Haut Conseil de la Santé Publique. *Les systèmes d'information pour la santé publique. Annexe*. Paris : La Documentation Française, 2009, 288 p. ; [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091111\\_sisp\\_src.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091111_sisp_src.pdf) [consulté le 09/08/2011].

## Les enquêtes de santé généralistes et déclaratives

### Les enquêtes Santé et Handicap santé

L'enquête Santé est une enquête en population générale (ménages), déclarative, transversale, répétée tous les 10 ans environ depuis le début des années 60. La dernière (2008-2009) a été associée à une enquête sur le handicap pour faire suite à une enquête spécifique sur ce thème réalisée 10 ans auparavant, l'enquête Handicaps incapacités dépendance (HID). Cette dernière enquête de 2008-2009, intitulée Handicap-santé (<http://www.sante.gouv.fr/handicap-sante.html> [consulté le 09/08/2011]) comprenait un volet pour les personnes vivant en ménage (Handicap santé ménage [HSM]) et un volet pour celles résidant en institution (HSI). Le volet HSM a été précédé d'une enquête filtre par auto-questionnaires postaux (l'enquête Vie quotidienne et santé) auprès d'environ 270 000 individus afin de constituer une base de sondage permettant de surreprésenter les personnes en situation de handicap vivant en ménage ordinaire. L'enquête Handicap santé a été réalisée principalement par entretien en face à face. Le nombre de personnes interrogées est très important, 28 500 personnes en ménages ordinaires et 9 000 en institutions. Une enquête sur les aidants informels complète le dispositif [12]. Outre les informations relatives à la situation de handicap, le module sur la santé (santé perçue, morbidité déclarée, recours aux soins, prévention) correspond au module européen élaboré par Eurostat (voir ci-dessous). Cette enquête a bénéficié d'un appariement individuel avec les données de l'Assurance maladie.

### L'enquête Santé et protection sociale (ESPS)

L'enquête ESPS (<http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/Enquetes/ESPS/index.html> [consultée le 09/08/2011]) concerne des problématiques liant consommation de soins, état de santé, couverture par l'Assurance maladie et Assurances complémentaires santé [13]. La base de sondage est constituée des assurés sociaux des trois principaux régimes de l'Assurance maladie. Depuis 2010, il s'agit de l'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB). C'est une enquête déclarative en ménages ordinaires (hors institution), par interview et auto-questionnaire, en particulier pour la santé et le recours aux soins. Cette enquête existe depuis 1988, elle est actuellement bisannuelle mais interroge les mêmes échantillons de ménages tous les quatre ans. ESPS est enrichie des données de consommation de l'Assurance maladie en routine depuis 1995. En 2008, plus de 8 000 ménages et 22 000 individus ont ainsi été interrogés. Un autre atout de cette enquête est sa périodicité rapprochée et un questionnement récurrent relativement court permettant d'introduire, lors de chaque édition, de nouvelles thématiques, notamment en matière d'évaluation de politiques publiques (CMU, déremboursement de certains médicaments, vaccinations, dépistage, etc.).

## Les enquêtes de santé généralistes avec examen de santé

Une enquête avec examen de santé aura lieu en France en 2013. Elle devrait ensuite être répétée régulièrement et s'inscrire dans le cadre du programme européen détaillé ci-dessous. Cette enquête sera associée à une enquête de biosurveillance et comprendra également un volet nutritionnel. Elle constituera ainsi la seconde édition de l'Enquête nationale nutrition santé (ENNS, chapitre 21) réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2006-2007.

## Les Baromètres santé

Les Baromètres santé (<http://barometre-sante.inpes.fr/> [consulté le 09/08/2011]) ont essentiellement pour objectifs de décrire les connaissances, opinions, représentations, attitudes et comportements des Français en matière de santé et de système de santé et d'étudier les liens entre ces différents facteurs et les évolutions d'indicateurs-clés (chapitre 13). Les Baromètres santé n'ont pas pour objectif de décrire l'état de santé lui-même. Ils contribuent à la définition et l'évaluation des programmes nationaux de prévention et, plus largement, des politiques publiques. Sur le plan méthodologique, ils reposent sur des échantillons représentatifs de la population résidant en France. Depuis 1992, 15 enquêtes ont été réalisées en population générale et 6 auprès de médecins généralistes, la moitié sur des thèmes spécifiques comme le cancer, la nutrition, l'environnement ou la dépression, tandis que les autres étaient multithématiques. Les deux dernières enquêtes multithématiques en population datent de 2005 et 2010 et ont concerné environ 30 000 individus. Les informations sont recueillies par entretien téléphonique après tirage aléatoire des numéros puis des individus au sein du ménage. L'échantillon inclut les individus issus de ménages inscrits en liste rouge auprès de leur fournisseur de services téléphoniques, ceux ne disposant que d'un téléphone portable pour être joints, ainsi que ceux ayant fait le choix d'un dégroupage total de leur ligne téléphonique. Les principaux thèmes abordés sont la vaccination, la perception des maladies, des accidents, le dépistage des cancers, les violences physiques et les conduites à risque, la santé mentale, les habitudes alimentaires, les comportements sexuels et la consommation de cigarettes, d'alcool ou de drogues illicites.

## Le programme européen d'enquêtes Santé

Afin de produire des indicateurs sur l'état de santé et ses déterminants comparables au niveau européen, deux organismes de la Commission européenne, Eurostat et la Direction générale santé et consommateur (DG SANCO), développent un système européen d'enquêtes de santé (*European Health Survey System* [EHSS], [http://ec.europa.eu/health/data\\_collection/tools/mechanisms/index\\_en.htm#fragment0](http://ec.europa.eu/health/data_collection/tools/mechanisms/index_en.htm#fragment0) [consulté le 11/08/2011]) qui comprend :

- une enquête européenne par interview (EHIS) : il s'agit en fait d'un questionnement commun (*European Core Health Interview Survey* [ECHIS]) qui peut être réparti dans plusieurs enquêtes. Ce dispositif d'enquête piloté par Eurostat est quinquennal, et devrait être obligatoire à partir de 2014 dans le cadre du règlement statistique européen. Une première version a été mise en œuvre dans plusieurs pays de 2006 à 2008, notamment en France lors de l'enquête Handicap santé (voir ci-dessus) ;
- une enquête européenne avec examens de santé (*European Health Examination Survey* [EHES], [http://www.ehes.info/national\\_hes.htm](http://www.ehes.info/national_hes.htm) [consulté le 11/08/2011]). Quatorze pays ont participé en 2010-2011 à la phase pilote de ce dispositif standardisé qui devrait être généralisé à partir de 2013 sans toutefois devenir obligatoire ;
- un minimodule de trois questions sur la santé introduit dans l'enquête annuelle obligatoire sur les revenus et les conditions de vie [dispositif SRCV en France et SILC à l'échelle européenne]. Ce minimodule est inclus dans les enquêtes EHIS et EHES. On dispose ainsi de données permettant le calcul de l'espérance de vie en bonne santé dans les différents pays européens.

## D'autres enquêtes « santé » de la statistique publique

Il existe d'autres enquêtes régulières relatives à la santé développées dans le cadre du programme statistique national français qui concernent soit une population spécifique, soit un thème particulier et qui constituent donc des sources de données utilisables à des fins épidémiologiques.

Dans ce cadre, le cycle triennal d'enquêtes sur la santé des enfants et adolescents scolarisés (chapitre 13) est particulièrement intéressant pour la surveillance des maladies chroniques, des traumatismes et de la prévention (<http://www.sante.gouv.fr/cycle-triennal-d-enquete-sur-la-sante-des-enfants-et-adolescents-scolarises.html> [consulté le 11/08/2011]). Il est organisé par les ministères en charge de la Santé et de l'Éducation nationale. La population d'enquête correspond aux élèves des classes de grande section de maternelle, cours moyen 2<sup>e</sup> année (CM2) et classe de troisième (dernière classe du collège). Mise en place pour la première fois en 1999-2000, l'enquête est conduite depuis alternativement sur l'une de ces trois classes au cours d'une année scolaire. Les données sont recueillies par les médecins ou infirmiers de l'Éducation nationale. Elles comprennent des données de l'interrogatoire des élèves ou de leurs parents pour les élèves de grande section de maternelle (habitudes de vie, accidents de la vie courante, problèmes de santé respiratoire, etc.), des données d'examen clinique (poids, taille, examen bucco-dentaire, de l'audition et de la vision, etc.) et des données du carnet de santé de l'enfant (vaccinations, poids à la naissance).

## Remontées d'informations des professionnels de santé

Nombre de systèmes de surveillance reposent sur une remontée de données récoltées dans le cadre de la prise en charge de patients. À quelques exceptions près, ces systèmes relèvent le plus souvent du volontariat de professionnels ou établissements de santé (chapitre 8), éventuellement organisés en réseau, et ils sont peu automatisés. Le recueil est le plus souvent spécifique, c'est-à-dire mis en œuvre pour répondre aux objectifs du système de surveillance. C'est le cas pour les MDO décrites par ailleurs (chapitre 10). Pour l'enquête permanente sur les accidents de la vie courante (EPAC), les services d'urgences de 10 hôpitaux remplissent un questionnaire spécifique pour tout passage aux urgences et répondant à une définition précise d'un accident de la vie courante (chapitre 16). Le réseau sentinelle (chapitre 11) est un autre exemple de ce type de recueil au niveau d'un échantillon de médecins.

Des données en provenance des laboratoires de biologie alimentent certains systèmes de surveillance. Elles sont de plus en plus souvent extraites directement des logiciels métiers des professionnels. Toutefois, ces extractions sont encore le plus souvent actives, c'est-à-dire non automatisées et, quand elles le sont, le processus d'extraction et de traitement des données doit à chaque fois être adapté au logiciel du professionnel. Le développement de systèmes de surveillance avec extraction automatique des données de biologie est une perspective particulièrement intéressante pour l'avenir, une fois résolues les questions techniques et de thésaurus (voir ci-dessous et *Encadré 3*).



### ENCADRÉ 3

#### Terminologies médicales : une mine d'information

L'utilisation de terminologies validées, si possible internationales, est maintenant très ancrée dans les habitudes des épidémiologistes et imposée par certains organismes de recherche, de statistique publique et aussi de surveillance épidémiologique. Son principal bénéfice est de permettre un codage de l'information de façon non ambiguë et commune pour un ensemble d'acteurs et

d'utilisateurs des bases de données et de pouvoir faire des regroupements *a posteriori* si la terminologie est hiérarchisée. Certaines terminologies ne traitent que d'un seul domaine — on dit alors qu'elles sont mono-axiales. C'est le cas, par exemple, de la Classification internationale des maladies, 10<sup>e</sup> révision (CIM10) pour les diagnostics, du système de classification Anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) pour les médicaments, de la Classification commune des actes médicaux (CCAM). D'autres terminologies sont multi-axiales et permettent de coder plusieurs des domaines précédents. C'est le cas, par exemple, des *Medical Subject Headings* (MeSH) et de la nomenclature internationale des termes médicaux (*Systematized Nomenclature of Medicine* [SNOMED]). Lorsque ces terminologies sont reconnues au plan international, chaque code peut être rattaché à des libellés dans plusieurs langues, permettant de partager l'information dont la saisie initiale a éventuellement été faite dans des langues différentes. Cependant, certaines collaborations internationales peuvent nécessiter d'utiliser des sources d'information codées suivant des terminologies différentes du point de vue de leur spécificité, de leur organisation, etc. Dans ce cas, il est nécessaire de réaliser une correspondance (*mapping*) entre les différentes terminologies employées qui permet de relier au mieux chaque code d'une terminologie avec un code de l'autre terminologie. Ce travail important requiert une forte expertise dans chacune des terminologies utilisées.

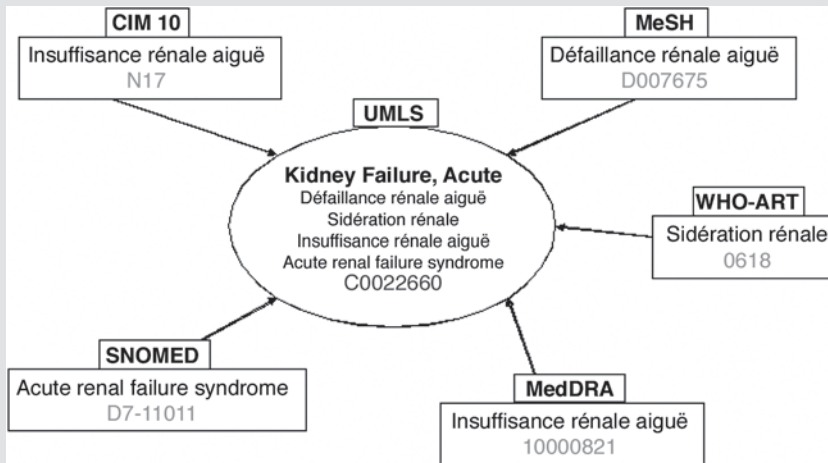
Sur ce modèle mais à grande échelle, la *National Library of Medicine* (NLM) aux États-Unis a engagé ce type de démarche depuis 1996 pour créer l'UMLS (*Unified Medical Language System*) [1] qui est constitué actuellement de trois sources de connaissances principales.

### Le Metathesaurus

Le Metathesaurus est la partie centrale de l'UMLS et comprend plus de 2,4 millions de concepts biomédicaux, représentés par près de 9 millions de dénominations différentes qui proviennent de 160 terminologies dans la version 2011AA. Parmi eux, on retrouve notamment la CIM-10 (utilisé en particulier pour le codage des diagnostics en France pour le PMSI), les MeSH (utilisés pour indexer la littérature biomédicale dans la base MEDLINE), le DSM-IV (pour le codage spécialisé dans le domaine des diagnostics psychiatriques), LOINC (pour le codage des analyses de laboratoire), WHOART (codage OMS des effets indésirables médicamenteux), *Gene Ontology* (standardisation de la représentation des gènes et des produits des gènes).

Le Metathesaurus est organisé autour de concepts, qui sont des regroupements (*clusters*) de termes synonymes issus de terminologies différentes et exprimés dans de multiples langues. Par exemple, dans la *Figure A*, un concept commun (*Kidney Failure, Acute*) permet de rapprocher des libellés et des codes différents issus de cinq terminologies mais ayant pourtant le même sens. Tous les termes qui représentent un même concept sont donc regroupés et manipulés suivant un identifiant unique : le CUI (*Concept Unique Identifier*), C0022660 dans cet exemple. Cela permet de gérer les notions de variantes lexicales, de synonymes, ainsi que la traduction en diverses langues de façon automatique.

**Figure A ● Interconnexion des termes et codes utilisés dans cinq terminologies différentes ayant la même signification, autour d'un concept unique de l'UMLS**



Le Metathesaurus préserve les libellés et les relations entre termes présents dans les terminologies d'origine. Cette interconnexion entre les différentes terminologies permet également de faire hériter, pour chaque concept, l'ensemble des hiérarchies des terminologies intégrées. Ainsi, une terminologie qui ne serait pas hiérarchisée peut profiter de classes de regroupement normalement disponibles uniquement dans une autre terminologie.

### Le réseau sémantique

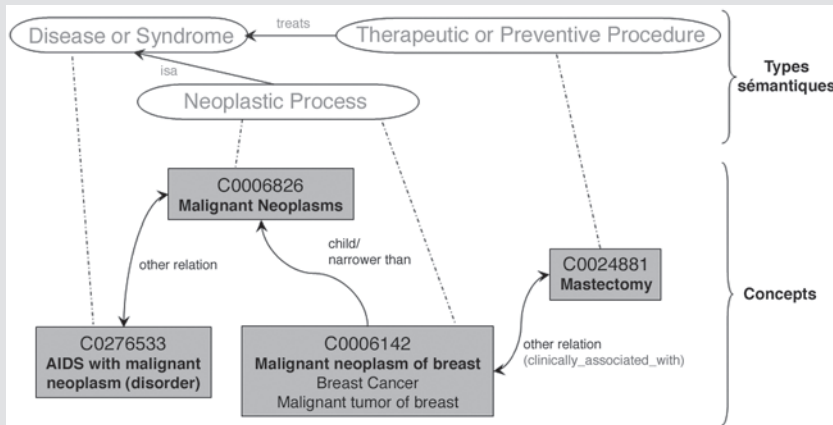
Le réseau sémantique ajoute une catégorisation des concepts utilisés dans le Metathesaurus. Chaque concept est associé à au moins un type sémantique (Figure B). Dans ce graphe, chaque nœud est un type sémantique et les liens sont les relations entre ces types. Le réseau sémantique de l'UMLS comporte actuellement 133 types sémantiques et 49 relations. Les types sémantiques sont hiérarchisés (c'est-à-dire reliés *via* la relation « *is\_a* » ou « *est\_un* ») et regroupés en grandes catégories (par exemple, organisme, produit chimique, fonction biologique...).

### La base de connaissances lexicales (SPECIALIST Lexicon)

L'UMLS comporte également des outils d'analyse et de traitement automatique des langues, avec notamment des informations orthographiques (« *fœtus* » et « *fœtus* », « *syndrome de Sézary* » et « *Sezary (syndrome de)* »), morphologiques (« *parles* » et « *parleras* » sont en relation avec le verbe « *parler* ») et syntaxiques (détermination de la fonction des mots ou des groupes de mots et de leurs relations) qui permettent de rapprocher les formes fléchies d'un mot au mot de base non conjugué et non accordé, mais également d'analyser la fonction de chaque terme dans une phrase. Notons que ces outils ne sont disponibles qu'en anglais.



**Figure B • Exemples de types sémantiques rattachés à des concepts de l'UMLS**



### L'utilisation de l'UMLS par l'épidémiologiste

L'UMLS était initialement destiné à être utilisé principalement par les développeurs de systèmes en informatique médicale, mais il est bien sûr également intéressant pour les organismes de surveillance qui ont recours aux bases de données préexistantes et les équipes de recherche désirant partager leurs données mais qui ont été codées différemment. Il est maintenu par la NLM avec des mises à jour biennuelles des sources de connaissances. Son utilisation (permettant notamment l'installation de vocabulaires onéreux à titre individuel) est gratuite dans le cadre de l'enseignement et de la recherche (chaque utilisateur doit signer une licence d'utilisation qui spécifie de façon très stricte le périmètre d'utilisation) (<http://www.nlm.nih.gov/research/umls/> [consulté le 11/08/2011]).

Pour l'épidémiologiste, l'UMLS permet un transcodage automatique et multilingue entre des terminologies différentes (à condition que chaque terminologie soit présente dans le Metathesaurus), de trouver des liens entre des axes distincts (par exemple, retrouver un « cancer du sein » grâce à l'acte « mastectomie »), mais aussi de regrouper des termes suivant un sens plus général, même si cette hiérarchie n'existait pas dans le vocabulaire initial. Il facilite enfin la recherche bibliographique (chapitre 44) dans PubMed/MEDLINE en traduisant automatiquement les concepts choisis avec les termes MeSH correspondants.

Une des limites de l'UMLS est l'absence de certaines terminologies telles que l'ATC qui permettrait pourtant de fournir une hiérarchisation aux autres vocabulaires concernant les médicaments. Cependant, la NLM ajoute régulièrement de nouvelles terminologies et celles-ci, ainsi que d'autres, seront probablement intégrées dans de futures versions. D'une façon générale, les terminologies incluses dans le Metathesaurus et les outils linguistiques sont majori-

tairement anglophones. Ainsi, certaines terminologies très utilisées en France sont absentes de l'UMLS (la CCAM, par exemple). Le projet de recherche InterSTIS (<http://www.interstis.org/a-propos-dinterstis/> [consulté le 11/08/2011]) soutenu par l'Agence nationale de la recherche (ANR) grâce au programme TecSan2007 réunit neuf partenaires industriels et publics spécialistes dans l'informatique médicale et le traitement du langage. Il tente ainsi de pallier à ce problème, son objectif étant de rendre interopérables au sein d'un « serveur terminologique multi sources » (STMS) les terminologies médicales francophones usuelles comme la SNOMED pour le codage d'informations cliniques, la CIM-10 et la CCAM pour le codage médico-économique, la CISP utilisée par les médecins libéraux, les MeSH pour la bibliographie, et d'autres terminologies propriétaires.

## ■ RÉFÉRENCE

1 ● Lindberg DA, Humphreys BL, McCray AT. The Unified Medical Language System. *Methods Inf Med* 1993 ; 32 : 281-91.

Un système de surveillance peut aussi être alimenté, de façon séquentielle ou continue, par des données extraites d'un système d'information existant, ayant pour finalité première la description de l'activité, voire sa gestion. Le système SURSAUD, par exemple, reçoit quotidiennement les résumés de passage aux urgences d'environ 300 hôpitaux (sur 600), et de 58 associations « SOS Médecins » sur un total de 62 (chapitre 12)

À l'étranger, de nombreux observatoires épidémiologiques reposent déjà sur l'extraction automatisée de données des logiciels métiers des médecins généralistes, en particulier en Angleterre : la *General Practice Research Database* (GPRD) a plutôt pour vocation la pharmaco-épidémiologie tandis que le *Weekly Return Service du Royal College of General Practitioners* a été créé pour la surveillance épidémiologique des maladies à potentiel épidémique dans la communauté [15]. Ces systèmes d'information sont donc assez complets en termes d'information disponible sur un patient donné, puisque qu'on y dispose à la fois des motifs de recours aux soins ambulatoire et des diagnostics portés.

En France, il existe quelques observatoires privés reposant sur l'extraction automatisée de données des logiciels métiers de médecins volontaires et permettant un suivi des consultants d'un médecin [14]. Certains sont développés par l'industrie pharmaceutique et ont pour principal objectif la description de la prescription médicale et de ses motifs. L'Observatoire de la médecine générale (OMG) de la Société française de médecine générale (SFMG) (<http://omg.sfmfg.org/> [consulté le 11/08/2011]) est plus axé sur la problématique du diagnostic avec le codage du résultat de la consultation. Ces observatoires ne sont cependant pas représentatifs des médecins exerçant en France. Ils ne sont pas actuellement utilisés pour la surveillance épidémiologique.

Les principales difficultés rencontrées pour mettre en place des systèmes de surveillance reposant sur les informations médicales produites dans le cadre de la prise en charge de malades sont liées à l'hétérogénéité des systèmes d'information sous-jacents avec absence de structuration et de standardisation des informations et de cadre d'interopérabilité.

Le Dossier médical personnalisé (DMP) a été instauré en France par le législateur en 2004 mais il n'est disponible que depuis fin 2010. Il est accessible au patient à qui il appartient et aux professionnels de santé autorisés par le patient. Il n'est pas obligatoire. La finalité du DMP est de favoriser

la coordination et la continuité des soins. Il n'a pas de finalité épidémiologique. Cependant, le DMP doit faciliter les échanges sécurisés d'informations médicales et devrait contribuer au développement de systèmes de surveillance. En effet, sa mise en œuvre, confiée à l'Agence des systèmes d'information partagés de santé (ASIP santé) (<http://esante.gouv.fr/> [consulté le 09/08/2011]) s'accompagne du développement d'un cadre d'interopérabilité des systèmes d'information de santé, c'est-à-dire de règles et référentiels qui leur permettront de communiquer entre eux. Ces référentiels devraient être intégrés progressivement aux logiciels métiers des professionnels pour que ceux-ci deviennent DMP compatibles. Ces évolutions devraient faciliter le développement de systèmes de surveillance d'envergure nationale.

## CONCLUSION

**Les sources de données existantes et mobilisables pour l'épidémiologie de terrain et, en particulier, la surveillance épidémiologique, sont multiples, chacune ayant des avantages mais aussi des limites qu'il faut maîtriser pour interpréter correctement les résultats de leur analyse. L'utilisation des bases médico-administratives, en particulier le SNIIRAM, doit se développer, d'autant que leurs évolutions devraient les rendre de plus en plus accessibles pour l'épidémiologie. Croiser ces différentes sources entre elles ou avec des données d'enquêtes ou d'autres sources administratives permet désormais de créer des systèmes multi-sources plus riches et plus performants. La mise en œuvre de tels systèmes, encore peu développés à ce jour, constitue une perspective de progrès épidémiologique à relativement court terme. La mise en commun de différentes sources de données, avec des terminologies propres, la plupart du temps, à des champs spécifiques, soulève des problèmes de transcodage automatique entre ces terminologies. L'utilisation de l'UMLS (*Unified Medical Language System*) pour l'épidémiologie facilite ce transcodage ainsi que le regroupement de termes et de concepts sémantiques (Encadré 3).**

**Dans une perspective à plus long terme, le développement du DMP et, surtout, du cadre d'interopérabilité qui lui est associé pourrait être une opportunité pour faire des systèmes d'informations de santé des outils et des sources de données utiles pour la surveillance.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Haut Conseil de la Santé Publique. *Les systèmes d'information pour la santé publique. Rapport*. Paris : La Documentation Française, 2009, 39 p. ; [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091111\\_sisp.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091111_sisp.pdf) (consulté le 09/08/2011).
- 2 ● Haut Conseil de la Santé Publique. *Les systèmes d'information pour la santé publique. Annexe*. Paris : La Documentation Française, 2009, 288 p. ; [http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091111\\_sisp\\_src.pdf](http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20091111_sisp_src.pdf) (consulté le 09/08/2011).
- 3 ● Couet C. L'échantillon démographique permanent de l'Insee. *Courrier des Statistiques* 2006 ; 117-119 : 5-14.
- 4 ● Geoffroy-Perez B. *Analyse de la mortalité et des causes de décès par secteur d'activité de 1968 à 1999 à partir de l'Échantillon démographique permanent. Étude pour la mise en place du programme Cosmop : Cohorte pour la surveillance de la mortalité par profession*. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, 2006, 162 p. ; [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=4391](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=4391) (consulté le 18/10/2011).

- 5 ● Saurel-Cubizolles MJ, Chastang JF, Menvielle G, Leclerc A, Luce D. Social inequalities in mortality by cause among men and women in France. *J Epidemiol Community Health* 2009 ; 63 : 197-202.
- 6 ● Pavillon G, Laurent F. Certification et codification des causes médicales de décès. *Bull Épidémiol Hebd* 2003 ; 30-31 : 134-8.
- 7 ● Pavillon G, Boileau J, Renaud G, Lefèvre H, Jouglu E. Conséquences des changements de codage des causes médicales de décès sur les données de mortalité en France, à partir de l'année 2000. *Bull Épidémiol Hebd* 2005 ; 4 : 13-6.
- 8 ● Romon I, Jouglu E, Balkau B, Fagot-Campagna A. The burden of diabetes-related mortality in France in 2002 : an analysis using both underlying and multiple causes of death. *Eur J Epidemiol* 2008 ; 23 : 327-34.
- 9 ● Lenormand F. Le système d'information de l'assurance maladie, le SNIIRAM et les échantillons de bénéficiaires. *Courrier des Statistiques* 2005 ; 113-114 : 33-51.
- 10 ● Goldberg M, Quantin C, Guéguen A, Zins M. Bases de données médico-administratives et épidémiologie : intérêt et limites. *Courrier des Statistiques* 2008 ; 124 : 59-70.
- 11 ● Goldberg M. Les bases de données d'origine administratives peuvent-elles être utiles pour l'épidémiologie ? *Rev Epidemiol Santé Publique* 2006 ; 54 : 297-303.
- 12 ● Bouvier G. L'approche du handicap par les limitations fonctionnelles et la restriction globale d'activité chez les adultes de 20 à 59 ans. In : Insee (ed). *France : portrait social, 2009. Vue d'ensemble – Consommation et conditions de vie*. Paris : Insee, 2009, pp. 125-42 ; [http://www.insee.fr/fr/ffc/docs\\_ffc/ref/FPORSOC09K.PDF](http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/ref/FPORSOC09K.PDF) (consulté le 18/10/2011).
- 13 ● Allonier C, Dourgnon P, Rochereau T. *Enquête sur la santé et la protection sociale 2008*. Paris : IRDES, 2010, 258 p. ; <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2010/rap1800.pdf> (consulté le 18/10/2011).
- 14 ● Chevreul K, Le Fur P, Renaud T, Sermet C. *Faisabilité d'un système d'information public sur la médecine de ville*. Paris : IRDES, 2006, 206 p. ; <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2006/rap1648.pdf> (consulté le 18/10/2011).

PARTIE ②

SURVEILLER ET VEILLER

## ● Chapitre 8

# Surveillance et veille : concepts, définition et organisation

Jean-Claude Desenclos

Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice



## Surveillance épidémiologique, surveillance de santé publique, observation et vigilance

La surveillance est définie dans le dictionnaire Larousse [1] comme « l'action de surveiller c'est-à-dire d'observer attentivement quelque chose ou quelqu'un pour les contrôler ». C'est ainsi que s'exerce depuis des siècles la surveillance des individus placés en quarantaine afin de contrôler les maladies contagieuses comme la peste ou la variole. Au début des années 1950, le concept a évolué sous l'impulsion d'A.D. Langmuir à partir de l'expérience accumulée dans le champ des maladies infectieuses par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains. On est ainsi passé de la surveillance des individus à la surveillance épidémiologique moderne, à savoir la surveillance de la dynamique des maladies dans la population. Dans les années 1980, une deuxième évolution s'est faite vers le concept de surveillance de santé publique (*public health surveillance*) dont la définition est le « processus de collecte systématique, organisé et continu de données de santé ainsi que leur analyse, interprétation et dissémination dans une perspective d'aide à la décision et d'évaluation » [2]. Jan Kostrzewski, épidémiologiste polonais, insiste sur la finalité de la surveillance : « c'est l'information pour l'action ». Cette information pour l'action se traduira donc par la production d'indicateurs qui déclineront les objectifs du système de surveillance (voir ci-dessous).

Avec ces évolutions, le champ de la surveillance s'est progressivement élargi. On est ainsi passé de la surveillance de maladies très bien caractérisées et en nombre limité à celle de la quasi-totalité des phénomènes de santé tels qu'on peut les envisager d'un point de vue épidémiologique : mortalité (globale ou spécifique), morbidité (infectieuse ou d'autres origines, entités nosologiques très spécifiques ou syndromes), mesure de l'exposition aux agents réputés dangereux pour la santé (pollution atmosphérique, allergènes, bruit, phénomènes climatiques exceptionnels, etc.), estimation de la fréquence des déterminants sanitaires connus et souvent accessibles à la prévention (tabagisme, alcool, alimentation, etc.), couverture de la population par une action de santé (vaccination, test de dépistage, etc.), fréquentation de services médicaux, connaissances attitudes et pratiques en matière de santé.

Par nature, la surveillance épidémiologique est en lien direct avec l'action et la décision en santé publique. Ainsi, son organisation, qui doit en assurer la continuité, est intégrée à la politique de santé publique et vient en soutien direct aux décisions de santé, que ce soit dans une perspective de prévention, de promotion de la santé ou de sécurité sanitaire. Pour cela, l'interprétation des résultats et leur dissémination aux décideurs, professionnels de santé et, plus largement, le public sont déterminantes. Par conséquent, la surveillance épidémiologique moderne est désormais au centre des activités de santé publique.

La surveillance produit des connaissances sur les phénomènes de santé en population. Elle partage ainsi, pour une bonne part, les méthodes de description des données utilisées aussi par la recherche

épidémiologique. Les finalités de la surveillance (l'information pour l'action) la distinguent cependant de la recherche dont l'objectif est avant tout la connaissance pour l'innovation. Nous verrons plus loin dans ce chapitre que les interactions entre surveillance et recherche sont en fait multiples.

Le fait que la surveillance soit intégrée dans la construction et le suivi des politiques de santé a pour corollaire qu'elle doit cibler les questions de santé jugées prioritaires. Les critères de choix sont multiples : le poids en santé publique de l'événement de santé (incidence, prévalence, sévérité ou létalité, mortalité, impact social, etc.), le potentiel évolutif (risque épidémique notamment) et l'évitabilité (existence de traitement, de mesures de prévention ou d'autres actions de santé publique efficaces et faisables). De ce fait, et parce que les ressources sont forcément limitées, tous les phénomènes de santé ne peuvent faire l'objet d'une surveillance, ce qui implique de hiérarchiser les priorités dans ce champ.

L'application au contexte français et francophone du concept de surveillance épidémiologique s'est traduite par l'utilisation de termes autres que celui de surveillance pour caractériser certaines de ses applications. L'expression « observation de la santé », souvent utilisée, correspond à l'objectif de suivi des tendances épidémiologiques d'un phénomène de santé et de ses déterminants sans inclure l'alerte ni l'interprétation des résultats pour l'action. Il s'agit donc bien d'une des fonctions de la surveillance mais pas de sa totalité et qui ne concerne le plus souvent que les maladies chroniques. Par ailleurs, pour certains, l'observation inclut aussi le suivi du fonctionnement du système de santé et pas seulement des seules actions de prévention et de contrôle comme le fait la surveillance. L'expression « vigilance sanitaire » est aussi désormais très utilisée en français. Elle traduit l'application spécifique du concept de surveillance à la détection des effets indésirables de l'utilisation de produits de santé (*surveillance of adverse effects*). Dans la vigilance, la surveillance est donc restreinte aux effets sanitaires liés à l'exposition aux produits. Selon la nature de ces derniers, on parlera de pharmacovigilance, toxico, hémo, vaccino, réacto, cosméto, etc. -vigilance (chapitre 14).

Pour résumer cette section sur les concepts, et préciser au lecteur leurs imbrications, la surveillance de santé publique est un élément central de l'épidémiologie descriptive. La vigilance est une forme particulière de surveillance. L'observation de la santé est plus restrictive dans son approche que la surveillance et son objet en est partiellement différent.

## Les objectifs poursuivis par la surveillance

Les objectifs de la surveillance sont en lien avec les grandes problématiques de la santé publique que sont la protection de la santé contre les risques (sécurité sanitaire), la prévention et la promotion de la santé. Ces objectifs la situent aussi à l'interface avec la recherche en santé publique. Nous détaillons ci-dessous les différents objectifs qui peuvent être assignés à un système de surveillance de santé publique. Ils ne sont pas tous systématiquement présents et il est même rare que la majorité d'entre eux soient vérifiés pour un seul système. Mais la satisfaction d'au moins un de ces objectifs suffit à légitimer un système de surveillance. Le chapitre 20, qui traite de l'évaluation des systèmes, abordera la vérification de ce critère.

### Estimer l'importance d'un phénomène de santé

Cet objectif répond aux besoins de programmation et de planification des actions de santé publique à l'échelle des populations et la mesure de leur évolution dans le temps. Nous l'illustrons ici pour le diabète, notamment celui de type 2 qui est le plus fréquent en France. Sa prévalence augmente avec le développement de l'obésité, la sédentarité et l'accroissement de l'espérance de vie. La fréquence de cette maladie est directement et positivement corrélée à l'âge. Les besoins de prise en charge de cette maladie, laquelle est source de nombreuses complications, s'accroissent sensiblement, d'où la nécessité d'en mesurer précisément la fréquence dans la population et son

évolution au cours du temps. La surveillance du diabète a recours à des enquêtes répétées en population telle l'étude nationale nutrition santé (ENNS, chapitre 21). Elle a montré, en 2006-2007, que, dans la population française âgée de 18 à 74 ans, la prévalence était estimée à 4,9 % pour le diabète biologique (contre 3,9 % pour le diabète diagnostiqué traité ou non), à 1,0 % pour le diabète non diagnostiqué, à 3,4 % pour le diabète traité par médicaments et à 0,6 % pour celui traité par les seuls régimes diététiques. La répétition de cette enquête, environ tous les cinq ans, permettra d'en suivre l'évolution dans les décennies à venir et constitue donc un outil adapté de surveillance épidémiologique pour cette maladie chronique (chapitre 13). On voit que le caractère continu de collecte des données caractérisant la surveillance de santé publique (voir ci-dessus) est ici décliné sur le mode de la répétition cyclique et programmée propre à la surveillance par enquêtes périodiques (chapitre 13).

## Caractériser un phénomène de santé

Il s'agit de décrire le phénomène de santé notamment en termes de lieu, de temps (plus ou moins dans le long terme) et de personnes (chapitre 6). La surveillance de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) répond tout particulièrement à cet objectif. Elle associe la déclaration obligatoire (DO) (chapitre 10) des nouveaux diagnostics de séropositivité et la réalisation volontaire d'un test biologique d'infection récente. Les deux approches combinées permettent, grâce à des développements méthodologiques récents, d'estimer l'incidence des nouvelles contaminations. Ces données de surveillance montrent ainsi que l'incidence du VIH (estimée à 17 nouveaux cas pour 100 000 personnes/année en population générale soit environ 7 000 nouvelles infections par an en 2008) est beaucoup plus élevée chez les homosexuels (1 006/100 000 personnes/année, soit environ la moitié du total des nouvelles infections) alors qu'elle est stable et beaucoup plus faible chez les usagers de drogue par voie veineuse (70/100 000 personnes/année) et, surtout, par rapport aux hétérosexuels des deux sexes (9/100 000 personnes/année) chez qui elle a diminué au cours des années 2003-2008 [3]. Les informations produites par ce système de surveillance servent donc à caractériser cette infection mais aussi désormais à prioriser les actions de prévention de la transmission du VIH en direction des populations les plus touchées et à les adapter à ces spécificités épidémiologiques et à leur évolution, un autre objectif de la surveillance développé ci-dessous.

## Évaluer dans le temps les tendances d'un phénomène de santé

Cet objectif est présent pour tout système de surveillance ; cependant, la périodicité du suivi varie selon la nature de la maladie (semaine pour la grippe, année, voire plus, pour les maladies chroniques) et donc la mesure des tendances n'est pas effectuée avec la même intensité et la même pertinence pour tous les phénomènes de santé. Nous illustrons cet objectif par la surveillance des cancers dont le suivi des tendances temporelles par type de cancer est très important et repose sur un réseau de registres qui couvre environ 20 % de la population française (chapitre 15). Pour le cancer du poumon, les données indiquent, depuis 1980, une stabilisation de l'incidence masculine alors que pour les femmes, malgré un taux d'incidence qui restait encore cinq fois plus faible que chez l'homme en 2005, la progression était très rapidement croissante, traduisant l'impact du développement du tabagisme chez la femme lors des dernières décennies. Pour d'autres cancers, l'incidence décroît nettement en France depuis plusieurs années, comme pour l'estomac chez l'homme et la femme et le col de l'utérus chez la femme [4].

## Détecter des épidémies

Cet objectif illustre la fonction réactive et d'action de la surveillance pour l'investigation (chapters 25 et 39) et le contrôle des épidémies. La surveillance sentinelle réalisée en France par le Réseau sentinelles de l'Inserm (chapitre 11), basé sur un échantillon de médecins généralistes



réparti sur l'ensemble du territoire français, surveillance de manière hebdomadaire plusieurs maladies infectieuses dont la grippe clinique et les gastro-entérites. L'application aux données de la surveillance d'un algorithme de détection basé sur la méthode de Serfling (chapitre 37) permet de détecter les épidémies saisonnières de grippe et de gastro-entérites, d'en prévoir et estimer le pic, de même que la fin de l'épidémie.

## Contribuer à l'évaluation des politiques de lutte et de prévention

La perspective de mettre en œuvre un programme de prévention est un argument fort pour la mise en place d'un système de surveillance. Souvent, les données de surveillance sont les seules disponibles sur un phénomène de santé avant et après la mise en œuvre d'actions de prévention (chapitre 59). Nous illustrons la contribution de la surveillance à l'évaluation de l'impact d'un programme de dépistage des infections à salmonelles chez les volailles dans la filière de production aviaire sur l'incidence de la salmonellose chez l'homme. Cette évaluation a pu être réalisée par la modélisation temporelle (chapitre 37) des salmonelloses humaines d'origine aviaire à partir des données du Centre national de référence (CNR) des salmonelles (chapitre 51). Il a ainsi été montré une baisse des infections humaines à *Salmonella enteritidis* de 21 % et à *Salmonella typhimurium* de 18 %, suite à la mise en place du dépistage de ces infections dans les élevages aviaires alors que, concomitamment, aucune baisse n'était mise en évidence pour les salmonelloses non aviaires chez l'homme (Encadré 1 du chapitre 59).

Assigner cet objectif à la surveillance permet aussi de réaliser l'évaluation de l'impact de mesures prises pour maîtriser une épidémie pour laquelle la source et le mode de transmission ont été identifiés au cours de l'investigation (chapitres 25 et 39). Il s'agit ici de vérifier que le nombre de cas revient bien au niveau habituel. Nous illustrons l'importance de cet objectif lors d'une épidémie de salmonellose à sérotype *agona* survenue chez des nourrissons et due à la contamination de poudre de lait infantile de la marque A [5]. La surveillance attentive des souches de salmonelles de sérotype *agona* reçues par le CNR des salmonelles après les mesures de retrait du lait infantile en poudre de la marque A a mis en évidence une chute initiale du nombre de cas puis une ré-augmentation, toujours chez le nourrisson. Cette deuxième vague épidémique détectée tôt était liée à la contamination d'un lait maternisé d'une autre marque qui avait été fabriqué sur la même chaîne de production du lait maternisé de la marque A impliqué lors de la première vague. Suite aux mesures additionnelles qui ont pu être prises très rapidement dans cette situation, le nombre de cas est revenu à la normale sans aucune autre augmentation par la suite.

## Interface avec la recherche

La surveillance épidémiologique, dont la finalité est l'action en santé publique, se distingue de la recherche par le fait que son objectif premier n'est pas la production de connaissances et qu'elle cherche plus à décrire qu'à expliquer. De par les nombreuses données descriptives qu'elle génère, la surveillance contribue cependant fréquemment à la connaissance des grands phénomènes de santé et produit des données. Celles-ci sont donc de plus en plus souvent utilisées par la recherche épidémiologique et de santé publique. La surveillance permet donc de soulever des hypothèses scientifiques. C'est ainsi que des projets de recherche peuvent voir le jour lorsque des émergences sont détectées par la surveillance et s'articulent avec celle-ci comme cela a été le cas dans de nombreux pays lors de la pandémie grippale de 2009.

## Les grands types de systèmes de surveillance

Les systèmes de surveillance peuvent être classés selon de multiples critères : surveillance obligatoire ou volontaire ; surveillance exhaustive ou basée sur des échantillons de sources de données (médecins, laboratoires, services de soins, etc.) ; surveillance collectant des données de façon

continue ou périodique ; surveillance spécifique, c'est-à-dire ciblant un événement de santé bien défini ou surveillance non spécifique encore appelée surveillance syndromique (chapitre 12) ; surveillance passive ou active. Ces différents types de système de surveillance, s'ils correspondent à des objectifs et des approches méthodologiques variés, renvoient aussi à d'autres particularités, notamment réglementaires. Plusieurs chapitres de cet ouvrage sont consacrés aux approches méthodologiques des différents types de systèmes de surveillance (chapitres 9 à 19 et chapitre 51 en partie).

## De la surveillance à la veille sanitaire

Comme nous l'avons déjà mentionné ci-dessus, la surveillance ne peut couvrir tous les risques sanitaires, en particulier ceux qui sont émergents et que l'on ne connaît pas encore formellement. Le concept de veille sanitaire est donc né, en même temps que celui de la sécurité sanitaire, du besoin de couvrir l'ensemble des risques sanitaires. L'image du « syndrome du lampadaire » a ainsi été utilisée en France lors des débats parlementaires préalables à la loi de 1998 créant les agences sanitaires : « Le problème, c'est justement ce qui n'est pas sous le lampadaire ! » (*in : Les conditions du renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme en France*, Sénat, séance du 23 octobre 1996). La canicule de 2003, dont ni la détection ni l'évaluation réactive de l'impact sanitaire n'avaient été anticipées avant que la crise ne soit là, a conforté la France dans cette évolution. C'est la loi de 2004 qui viendra donc renforcer les missions d'alerte et de contribution à la gestion des crises sanitaires de l'Institut de veille sanitaire (InVS) (*Encadré*).



### ENCADRÉ

#### Le système d'alerte canicule et santé (SACS) en France

##### L'impact sanitaire des vagues de chaleur

Le bilan des canicules répertoriées dans les pays occidentaux depuis une cinquantaine d'années a montré un impact majeur des températures excessivement élevées sur la mortalité à court terme [1]. Les sujets à plus haut risque sont les personnes âgées qui vivent seules, celles qui sont malades ou grabataires ou encore sous traitements médicamenteux. La surcharge pondérale et le faible niveau socio-économique sont des facteurs favorisant, notamment pour les habitants de logements mal ventilés et non climatisés. La surmortalité est due à plusieurs causes : la déshydratation, les coups de chaleur, l'hyperthermie et les maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires, respiratoires et mentales sous-jacentes. Le seuil thermique diurne et nocturne au-dessus duquel la mortalité augmente dépend du contexte climatique habituel : il est plus élevé dans les régions à climat chaud. Lors des épisodes caniculaires, les températures minimales jouent en effet un rôle important dans l'adaptation, en permettant ou pas le repos nocturne [1]. L'impact des vagues de chaleur est beaucoup plus intense en centre ville que dans les quartiers périphériques et les campagnes, les espaces densément bâtis enregistrant des températures plus élevées. La pollution atmosphérique étant plus forte dans les grandes agglomérations, la qualité de l'air et la chaleur agissent ainsi de façon synergique sur la mortalité. Sur la base de ces connaissances, plusieurs villes,

notamment des États-Unis, ont mis en place depuis plusieurs décennies des plans de lutte contre les conséquences des canicules mais les leçons tirées sur ce continent ont peu diffusé ailleurs.

### **La canicule de 2003 en Europe et en France**

La canicule de l'été 2003 a été à l'origine de 70 000 décès supplémentaires en Europe dont plus de 20 000 avant le mois d'août, mois pourtant le plus chaud de cette vague de chaleur [2]. Les pays les plus touchés furent le Luxembourg (+ 14,3 % de mortalité toutes causes), l'Espagne (+ 13,7 %), la France (+ 11,8 %) et l'Italie (+ 11,6 %). En France, la surmortalité a été concentrée pendant la première quinzaine du mois d'août avec environ 15 000 décès supplémentaires.

### **L'alerte de la canicule d'août 2003 en France**

La canicule d'août 2003 a conduit Météo France à publier des communiqués de presse dès le 1<sup>er</sup> août 2003. Ces communiqués insistaient sur les risques de sécheresse consécutifs à ces conditions météorologiques, mais également sur les risques sanitaires encourus par les populations, en particulier les personnes âgées (communiqué du 7 août 2003). Ces signaux d'alerte (prévision d'une exposition d'une partie importante de la population à des températures extrêmes) rendus publics par Météo France ne faisaient pas l'objet, à l'époque, d'une communication formalisée à l'Institut de veille sanitaire (InVS) ou à la Direction générale de la santé (DGS).

Sur le plan sanitaire, le 6 août 2003, l'InVS et la DGS reçoivent, simultanément, un premier signal d'alerte sanitaire en provenance d'un médecin inspecteur de Santé publique de la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) du département du Morbihan en Bretagne Sud à qui le Centre 15, chargé de la gestion téléphonique des urgences médicales, a signalé trois décès probablement liés à la chaleur chez des sujets âgés de 35, 45 et 56 ans sur leur lieu de travail, le 5 août 2003. Quelques autres signalements de même nature sont arrivés à l'InVS directement ou via la DGS entre le 6 et le 8 août mais la gravité de la situation, qui était déjà mesurable comme le révélera l'étude ultérieure des certificats de décès et des données de fréquentation des services d'urgence, n'est pas analysée ni perçue à ce moment là comme une alerte majeure avec un impact sévère sur la morbidité et la mortalité. Néanmoins, le vendredi 8 août, la DGS demande à l'InVS d'envisager une surveillance de ces événements. Les premières lignes directrices des investigations à entreprendre en urgence sont élaborées par l'InVS dans la journée. Le lundi 11 août, le cabinet du ministre de la Santé est alerté par des médecins spécialistes des urgences médicales qui font face à un afflux massif de patients victimes et manquent de moyens pour les prendre en charge. Simultanément, les services de pompes funèbres signalent qu'ils sont débordés par le nombre de décès. Le ministre de la Santé demande alors à l'InVS de mettre en place en urgence une enquête nationale sur les décès par coup de chaleur survenus dans les hôpitaux. D'autres études seront mises en œuvre ultérieurement par les équipes d'épidémiologistes de l'Inserm et de l'InVS. Elles

permettront de quantifier l'impact sur la mortalité de la canicule de 2003, de décrire les principales caractéristiques des personnes touchées et d'identifier les principaux facteurs de risque [3].

Le bilan catastrophique de cette canicule en France en termes de mortalité largement évitable a révélé une insuffisance totale de préparation et d'organisation des systèmes de veille et de surveillance préétablis pour guider les actions de lutte contre les conséquences sanitaires connues d'un événement météorologique extrême de ce type. Malgré les communiqués de presse de Météo France à l'attention du public, et alors que de nombreux épisodes de morbidité grave et de mortalité inhabituelle étaient documentés dans de nombreuses structures de santé ou collectivités de personnes fragiles (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes [EHPAD]), très peu ont fait l'objet d'un signalement aux autorités de santé départementale (DDASS à l'époque) ou à l'InVS. De plus, quand ces signalements ont eu lieu, ils n'ont pas réellement enclenché d'alerte avant le 8 août, la veille d'un week-end. Ainsi, même en l'absence de surveillance de l'exposition à des fins sanitaires strictes (analyse des seuils de température au-delà desquels la chaleur est dangereuse pour la santé), l'insuffisance de la démarche de signalement et le retard au lancement d'une alerte à partir de la synthèse de ceux-ci n'ont pas permis d'agir plus tôt (début de la semaine du 4 au 8 août). À défaut de système de surveillance spécifique organisé, la fonction de veille sanitaire à partir de l'analyse des signalements n'a pas joué ici son rôle de « filet de rattrapage ».

Suite à la canicule 2003, des changements réglementaires forts ont été décidés et inscrits dans la loi du 9 août 2004 incluant le signalement aux autorités sanitaires départementales (maintenant régionales depuis la création des Agences régionales de santé [ARS]) de toute menace potentielle grave pour la santé et leur transmission immédiate à l'InVS. Un plan de lutte contre la canicule a aussi été mis en place par le ministère chargé de la Santé avec un système d'alerte canicule et santé ([SACS], voir ci-dessous). Enfin, la canicule a conduit au développement, à l'InVS, des systèmes de surveillance non spécifiques (ou syndromiques), principalement le système OSCOUR à partir de l'activité des services d'urgence et celui de la mortalité toutes causes à partir des données d'état civil transmises quotidiennement par environ 70 % des communes françaises, soit 80 % de la mortalité nationale (chapitre 12). Ce choix a été fait à partir d'une analyse rétrospective des données d'activité d'un réseau de services d'urgence et des données de mortalité toutes causes qui a montré que des indicateurs d'impact précoce de la canicule pouvaient être disponibles dès le début d'un épisode de canicule dans ces bases de données.

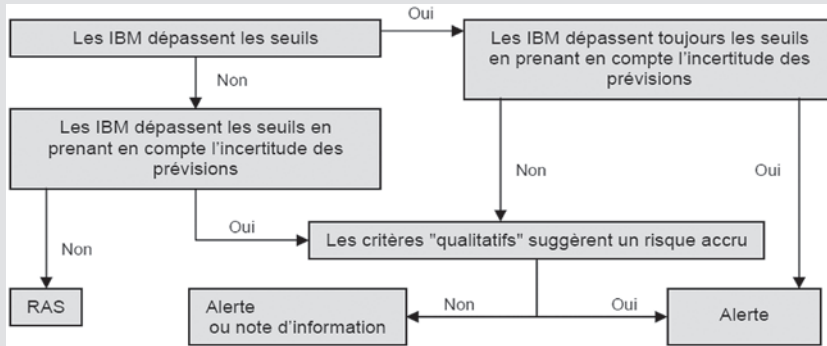
### **Construction d'un système d'alerte canicule et santé au sein du plan canicule**

Le principe du SACS est de définir un indicateur basé sur des prévisions météorologiques que l'on peut associer à une détection précoce de la surmortalité [4]. Cet indicateur est produit par Météo France et transmis à l'InVS qui a la responsabilité de déclencher l'alerte auprès des autorités de santé (Figure A). Il s'agit de pouvoir informer a priori la population du risque de canicule dans les jours à

### Figure A • Schéma simplifié de l'alerte canicule

Source : InVS

IBM : indicateur biométéorologique ; RAS : rien à signaler



venir et de déclencher, selon l'importance potentielle de la vague de chaleur imminente, un plan de lutte contre les effets sanitaires de la canicule. Cet indicateur est le même pour toute la France. Ses seuils peuvent en revanche varier d'un département à l'autre pour prendre en compte la variabilité géographique des climats et l'adaptation à la chaleur des populations. Une alerte est déclenchée lorsque deux indicateurs biométéorologiques atteignent ou dépassent simultanément leurs seuils respectifs d'alerte, en tenant compte de certains critères qualitatifs (météorologiques, environnementaux, sociaux). Ces indicateurs sont calculés comme les moyennes glissantes sur trois jours des températures minimales et maximales et les seuils correspondants sont définis pour chaque département avec l'objectif de détecter les jours potentiellement à risque [4].

Le dispositif national ainsi mis en place comprend trois niveaux d'alerte progressifs : (1) niveau de veille saisonnière, déclenché automatiquement du 1<sup>er</sup> juin au 31 août de chaque année ; (2) niveau de mise en garde et action, déclenché par les préfets de département, sur la base de l'évaluation concertée des risques météorologiques réalisée par Météo France et celle des risques sanitaires réalisée par l'InVS ; (3) niveau de mobilisation maximale, déclenché au niveau national par le Premier ministre sur avis du ministre chargé de l'Intérieur et du ministre chargé de la Santé, en cas de vague de chaleur intense et étendue associée à des phénomènes dépassant le champ sanitaire.

Pour l'indicateur de canicule, quatre niveaux de vigilance sont définis par Météo France comme suit. Au niveau vert, aucune vigilance particulière n'est nécessaire. Le niveau jaune correspond à un risque de phénomènes dangereux mais habituels dans la région (les seuils biométéorologiques seront presque atteints, avec des températures de 5 à 10 °C au-dessus des normales saisonnières et/ou si le département considéré est limitrophe d'un département classé en niveau orange). Le niveau orange correspond à des seuils biométéorologiques qui risquent d'être dépassés (il s'agit donc d'une canicule mais d'importance moindre que celle de 2003). Le niveau rouge correspond à une vigilance absolue : des

phénomènes météorologiques dangereux d'une intensité exceptionnelle sont prévus avec une extension géographique importante, la canicule de 2003 en étant l'exemple type. Le SACS est un système dynamique qui évolue jour après jour en fonction de l'ajustement des prévisions (*Figure A*).

Selon le niveau de l'indicateur de canicule, les systèmes de veille sanitaire basés sur l'activité des services d'urgence sont mis en alerte dans les zones concernées par les prévisions de canicule. Les indicateurs de surveillance épidémiologique sont ainsi analysés quotidiennement et incluent le nombre de recours aux urgences toutes causes ainsi que des indicateurs de motifs de consultation spécifiques et validés pour être très sensibles à l'augmentation de la température, notamment chez les personnes âgées. De la même manière, la mortalité quotidienne toutes causes fait l'objet d'une analyse très attentive surtout chez les personnes âgées. Les tendances sont appréciées à partir des données de mortalité transmises par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) et recueillies par 3 000 communes disposant d'un service d'état-civil informatisé, assurant ainsi la surveillance de 80 % de la mortalité nationale (chapitre 12).

### Évaluation du système d'alerte lors de la canicule de 2006

L'impact du plan de lutte contre la canicule mis en place suite à la canicule de 2003 a pu être évalué grâce aux données recueillies lors de la canicule de 2006 dans le cadre du SACS [5]. Ainsi, le nombre de décès en excès concomitant de la période de la canicule de juillet 2006 a pu être comparé selon l'âge à celui attendu en l'absence de plan canicule. Ce nombre attendu en l'absence de plan canicule avait été estimé en appliquant aux données météorologiques du mois de juillet 2006 un modèle basé sur la relation entre températures et mortalité journalière obtenue par la modélisation des données antérieures à 2003 pour lesquelles on ne disposait pas de plan canicule. Le nombre de décès en excès attendu en l'absence de plan était de 6 452 (dont 5 079 chez les personnes de plus de 74 ans). On n'a observé que 2 065 décès pendant la période considérée (dont 1 245 chez les 75 ans et plus) indiquant que près de 4 400 décès (dont 85 % chez les personnes très âgées) avaient été évités par la mise en œuvre du plan canicule.

### Conclusions

Le SACS est bien un système de veille à visée d'alerte. Mis en œuvre en France après la canicule de 2003, il est désormais au centre du plan de lutte contre la canicule : en l'absence de plan global, l'utilité du système d'alerte serait limitée en termes de santé publique et, par ailleurs, le plan de lutte contre la canicule ne serait pas efficace sans système de veille et d'alerte bien codifié tel que le SACS, illustrant le rôle central de la veille et de la surveillance pour l'action de santé publique. Ce système associe des indicateurs d'exposition météorologique en amont de la mesure des effets sur la santé. Ces indicateurs biométéorologiques permettent une anticipation. Les systèmes de surveillance non spécifique déployés au niveau de chaque région permettent, quant à eux, de détecter en temps quasi réel l'impact de la canicule sur le système de soins,

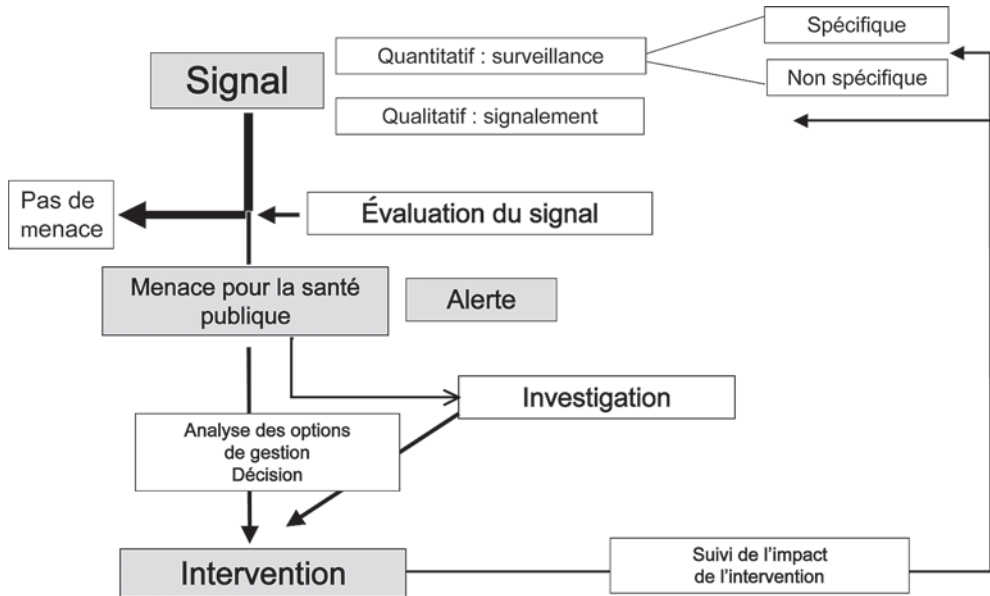
la morbidité et la mortalité. Le SACS permet aussi d'évaluer l'impact du plan de lutte une fois celui-ci mis en place puisque l'on dispose désormais de données de référence.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Notre Planète Info. *Bilan de la canicule de 2003 : 70 000 morts en Europe dont 20 000 en France* ; [http://www.notre-planete.info/actualites/actu\\_1139\\_bilan\\_canicule\\_2003\\_70000\\_morts\\_Europe\\_20000\\_morts\\_France.php](http://www.notre-planete.info/actualites/actu_1139_bilan_canicule_2003_70000_morts_Europe_20000_morts_France.php) (consulté le 07/07/2012).
- 2 ● Besancenot JP. Vagues de chaleur et mortalité dans les grandes agglomérations urbaines. *Environnement Risques et Santé* 2002 ; 1 : 229-40.
- 3 ● Hémon D, Jouglu E. *Estimation de la surmortalité et principales caractéristiques épidémiologiques. Surmortalité liée à la canicule d'août 2003 : rapport d'étape*. Paris : Inserm, 2003, 59 p.
- 4 ● Laaidi K, Pascal M, Bérat B, Strauss B, Ledrans M, Empereur-Buissonnet P. *Système d'alerte canicule et santé 2006 (Sacs 2006). Rapport opérationnel*. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, 2006 ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/sacs\\_2006/sacs2006.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/sacs_2006/sacs2006.pdf) (consulté le 07/07/2012).
- 5 ● Fouillet A, Rey G, Wagner V, Laaidi K, Empereur-Buissonnet P, Le Tertre A, *et al.* Has the impact of heat waves on mortality changed in France since the European heat wave of summer 2003? A study of the 2006 heat wave. *Int J Epidemiol* 2008 ; 37 : 309-17.

Ainsi, la veille sanitaire correspond à l'adaptation et à l'extension du concept de surveillance de santé publique à celui de sécurité sanitaire. Elle peut être définie comme « la collecte, l'analyse et l'interprétation en continu par les structures de santé publique des signaux pouvant représenter un risque pour la santé publique dans une perspective d'anticipation, d'alerte et d'action précoce » [6]. Outre la surveillance de santé publique, la veille sanitaire inclut le signalement aux autorités sanitaires des situations ou événements susceptibles de menacer la santé, la mise en œuvre de systèmes de surveillance non spécifiques mais très réactifs tels que le suivi informatisé et en temps réel *via* Internet des passages aux services d'urgence et des décès en France (chapitre 12) et la veille internationale (chapitre 19). Le signal (*Figure 1*) peut être quantitatif (modification d'un indicateur produit par un système de surveillance) ou qualitatif (signalement par un médecin praticien, tout autre professionnel de santé, voire toute autre personne, d'un événement de santé perçu comme inhabituel, par exemple la survenue de plusieurs cas d'une maladie infectieuse rare dans un même quartier ou de l'occurrence d'une exposition inhabituelle d'une population à un agent potentiellement dangereux pour la santé). Ces signaux sont parfois issus de la veille internationale, voire des médias, ou enfin de travaux de recherche suggérant des effets potentiellement nocifs pour la santé d'une exposition à un produit. Les signaux doivent faire systématiquement l'objet d'une confirmation, d'une analyse et d'une interprétation (*Figure 1*). Les signaux deviennent alertes épidémiologiques si, lors de l'analyse, on porte le jugement que l'événement signalé constitue une menace potentielle pour la santé publique. Cinq critères génériques interviennent dans cette analyse : S'agit-il d'un événement grave ? Est-il inattendu ? Est-il susceptible de se diffuser dans la population ? La capacité de réponse du système de santé publique est-elle suffisante pour y faire face ? L'événement en question est-il évitable ou peut-on réduire son impact sur la santé (existe-t-il des mesures de maîtrise efficaces et faisables) ?

**Figure 1 ● Schéma générique d'organisation de la veille sanitaire : du signal d'alerte à la réponse de santé publique et au suivi de son impact épidémiologique**



## Bases réglementaires et organisation de la veille et de la surveillance

D'une manière générale, la fonction de veille s'organise selon les niveaux géographiques d'organisation des États : niveau régional, national, européen (Centre européen de contrôle et de prévention ou *European Centre for Disease Control and Prevention* [ECDC]) et international (Organisation mondiale de la santé [OMS]). En France, plusieurs textes législatifs sont venus formaliser en une dizaine d'années la fonction de veille sanitaire : la loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme crée l'InVS à partir du Réseau national de santé publique (RNSP), lui-même créé en 1992, et en définit les missions. La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, dont l'élaboration fait suite à la canicule de 2003 (*Encadré*), renforce la veille et l'alerte sanitaire. Enfin, la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires du 21 juillet 2009 a créé les Agences régionales de santé (ARS) qui ont désormais la responsabilité de la veille sanitaire au niveau régional.

L'émergence du concept de veille sanitaire n'est pas spécifique à la France. La veille sanitaire s'est développée au même moment aux États-Unis, suite aux attentats du 11 septembre 2001, l'affaire de l'anthrax et l'émergence de la menace du bioterrorisme. Au Québec, la loi sur la santé publique distingue désormais les activités de recherche, de surveillance et de « vigie », cette dernière correspondant en fait à la fonction de veille sanitaire telle que définie précédemment puisqu'elle relève de la fonction de protection [7].

En Europe, l'adoption d'une réglementation de l'Union européenne en 1998 (décision 219/98/CE) puis la création de l'ECDC en 2005 (<http://ecdc.europa.eu/en/>) ont concrétisé la mise en œuvre de la surveillance et de la veille sanitaire européennes des maladies infectieuses. Enfin, au niveau



mondial, la dernière version du Règlement sanitaire international (RSI) de l'OMS, ratifiée en 2005, a donné un cadre réglementaire formel à la veille sanitaire. Le RSI en a aussi élargi le champ (tous les risques pour la santé et pas seulement quelques maladies infectieuses à potentiel épidémique) et a introduit, sur la base de critères d'analyse très proches de ceux précédemment cités, le signalement d'événements de santé pouvant représenter une menace grave pour la santé et pouvant diffuser de manière internationale [8].

En France, les missions de l'InVS recouvrent la surveillance et l'observation permanente de l'état de santé de la population, la veille et la vigilance sanitaire, l'alerte sanitaire et une contribution à la gestion des situations de crise sanitaire. Si le champ d'intervention de l'InVS est universel (maladies infectieuses, santé environnement, maladies chroniques, santé au travail, risques internationaux), ses missions concernent la santé des populations humaines ainsi que l'impact des risques sur la santé de l'homme alors que les autres agences sanitaires françaises ont avant tout une entrée par produits ou expositions (médicaments, dispositifs médicaux, aliments, expositions environnementales, conditions de travail... [6]). Ainsi, les vigilances mentionnées ci-dessus sont du ressort de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui dispose du pouvoir réglementaire de décider et prendre les mesures correctives nécessaires (chapitre 14), à une exception près actuellement, la toxico-vigilance qui est gérée par l'InVS.

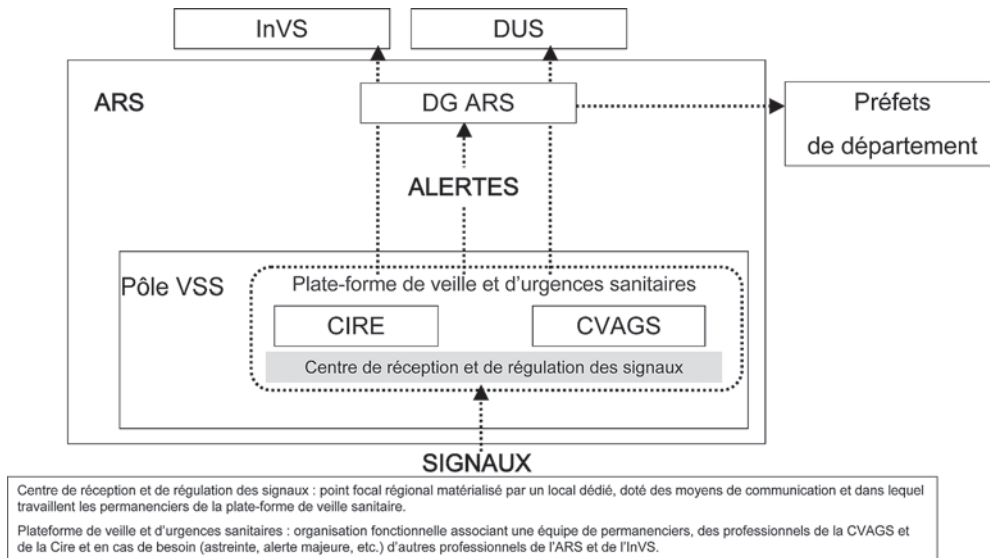
L'InVS, établissement public administratif autonome qui est sous la tutelle du ministère chargé de la Santé, est constitué d'un centre de coordination national localisé à Saint-Maurice (Île-de-France) et de cellules de l'InVS en région (Cire), localisées au sein des ARS où elles y relaient les missions de l'InVS. Pour remplir ses missions, l'InVS a développé une expertise interne basée principalement sur la pratique de l'épidémiologie, l'évaluation du risque et les biostatistiques. Outre la gestion de nombreux réseaux de surveillance conventionnels, l'InVS met aussi en place des grandes enquêtes en population (Enquête nationale nutrition santé [ENNS] – chapitre 21, enquête de biosurveillance – chapitres 49 et 50) dont la répétition au cours du temps en fait de réels dispositifs de surveillance épidémiologique (chapitre 13). Ces activités sont conduites soit à part entière par l'InVS avec une composante importante d'animation de réseaux (cliniciens, laboratoires, hôpitaux, etc.), soit par des partenaires externes qui ont des compétences complémentaires aux siennes (CNR – chapitre 51, centres antipoison et de toxico-vigilance – chapitre 14, registres de morbidité – chapitre 15) mais avec le pilotage de l'InVS.

En région, les ARS ont la responsabilité de la santé publique et de la sécurité sanitaire pour lesquelles elles ont constitué une cellule de veille d'alerte et de gestion sanitaire (CAVGS) qui s'appuie sur les missions et compétences en veille et surveillance des Cire de l'InVS (*Figure 2*).

Enfin, l'InVS contribue à la surveillance européenne et internationale. Il est l'institut de surveillance national collaborateur de l'ECDC, lui-même localisé à Stockholm et responsable de la surveillance, la veille et l'alerte pour 46 maladies infectieuses dans tous les États membres. Il participe aussi à des projets européens de surveillance et de santé publique et anime une importante activité de veille internationale (chapitre 19) pour détecter et anticiper les menaces sanitaires qui surviennent à distance. Les activités de veille et de surveillance nationales de l'InVS sont aussi en interface directe avec le point focal national du RSI, localisé au ministère chargé de la Santé.

## Figure 2 ● Organisation de la veille sanitaire en région en France en 2011

InVS : Institut de veille sanitaire ; DUS : Département des urgences sanitaires de la Direction générale de la santé ; ARS : Agence régionale de santé ; DG ARS : Directeur général de l'ARS ; VSS : Veille et sécurité sanitaire ; CIRE : Cellule de l'InVS en région ; CVAGS : Cellule de veille d'alerte et de gestion sanitaire



## CONCLUSION

La surveillance épidémiologique est au centre de l'action de santé publique et en alimente les grandes fonctions : protection de la santé contre les risques (sécurité sanitaire), prévention, promotion de la santé et interface avec la recherche en santé publique. La veille sanitaire, dont le développement est plus récent, a un objectif plus restreint mais particulièrement important puisqu'elle vise à garantir le plus haut niveau possible de sécurité sanitaire et de réactivité en la matière. Si les fonctions de veille et de surveillance n'ont de sens qu'en articulation et coordination étroite avec les autorités ayant la responsabilité de la décision, elles en sont le plus souvent séparées, à la fois conceptuellement et institutionnellement. Cette séparation est le meilleur garant du respect du principe d'indépendance entre l'évaluation et la gestion du risque [6]. Les chapitres 9 à 19 illustrent les principales approches méthodologiques qui ont été progressivement développées et sont désormais utilisées pour la veille et la surveillance dans différents champs de la santé. Les chapitres 36 à 38 approfondissent les méthodes statistiques d'analyse des données de surveillance. Le chapitre 20 traite spécifiquement de l'évaluation des systèmes de surveillance. Le lecteur trouvera également des compléments d'information dans la sixième partie de cet ouvrage sur l'application des concepts de surveillance et de veille à certains domaines spécifiques (chapitres 48 à 56). Enfin, l'ouvrage en français coordonné par P. Astagneau et T. Ancelle et cité dans la bibliographie générale de cet ouvrage traite exclusivement de la surveillance épidémiologique, de ses méthodes et de ses applications.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Dictionnaire Larousse. *Surveillance* ; <http://www.larousse.com/en/dictionnaires/francais/Surveillance> (consulté le 24/07/2011).
- 2 ● Thacker SB, Berkelman RL, Stroup DF. The science of public health surveillance. *J Public Health Policy* 1989 ; 10 : 187-203.
- 3 ● Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, et al. Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08 : a modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 682-7.
- 4 ● Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, Benhamou E, Chérié-Challine L, et al. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, décembre 2008, 132 p. ; [http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations\\_cancers/default.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm) (consulté le 07/07/2012).
- 5 ● Brouard C, Espié E, Weill FX, Kérouanton A, Brisabois A, Forgue AM, Vaillant V, de Valk H. Two consecutive large outbreaks of *Salmonella enterica* serotype Agona infections in infants linked to the consumption of powdered infant formula. *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; 26 : 148-52.
- 6 ● Desenclos JC, Viso AC. La sécurité et la veille sanitaire. In : Fassin D, Haury B (eds). *Santé publique : états des savoirs*. Paris : La Découverte, 2010, pp. 341-50.
- 7 ● Direction Générale de la Santé Publique du Québec. *Cadre d'orientation pour le développement et le développement de la fonction de surveillance au Québec. Annexe 1 : Distinctions entre la surveillance, la recherche, la vigie et le suivi de gestion*. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux, 2006, 48 p. ; <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2006/06-228-01.pdf> (consulté le 07/07/2012).
- 8 ● Organisation Mondiale de la Santé. *Règlement sanitaire international, 2<sup>e</sup> éd.* Genève : OMS, 2005 ; [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789242580419\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789242580419_fre.pdf) (consulté le 07/07/2012).

## ● Chapitre 9

# Concevoir et mettre en œuvre un système de surveillance épidémiologique

Didier Che<sup>1</sup>, Agnès Lefranc<sup>2</sup>, Bertrand Thélot<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département santé environnement, Saint-Maurice

<sup>3</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies chroniques et des traumatismes, Saint-Maurice



L'évolution de l'organisation de la veille sanitaire et de la surveillance en France depuis une vingtaine d'années, avec la création du Réseau national de santé publique (1992), puis son extension avec la création de l'Institut de veille sanitaire (1998) et des agences sanitaires, la montée en charge des cellules de l'InVS en région (CIRE) depuis les années 2000, ainsi que, en Europe, la création en 2005 de l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), ont été très favorables au développement de nouveaux systèmes de surveillance. Par ailleurs, des champs de surveillance qui n'étaient pas couverts le sont désormais ou sont en voie de l'être (toxicovigilance, biosurveillance, surveillance des événements indésirables graves, surveillance des traumatismes, surveillance non spécifique, surveillance à l'échelle des pays de l'Union européenne, etc.).

Ces développements, qui ont donc eu lieu lors des deux dernières décennies, montrent que la conception et la mise en œuvre d'un système de surveillance sont devenues des activités majeures pour les épidémiologistes de terrain. Comme pour les enquêtes de terrain (chapitres 22-24), la conception et la mise en œuvre d'un système de surveillance sont deux phases extrêmement importantes. Elles peuvent être menées à bien en se basant sur quelques règles simples mais incontournables pour qui veut bâtir un système de surveillance de qualité, quelles qu'en soient les modalités. Nous décrivons ici les principes qui seront illustrés au travers des principaux types de surveillance, décrits dans les chapitres qui suivent (chapitres 9 à 19).

## Concevoir un système de surveillance

### Identifier le besoin de surveillance

La mise en place d'un dispositif de surveillance doit répondre à une nécessité objective de santé publique. C'est le cas lorsque l'on souhaite pouvoir juger de l'efficacité de mesures de contrôle et de prévention, détecter des épidémies, répondre à un besoin de connaissances sur un phénomène

nouvellement apparu, ou encore apprécier les tendances temporelles saisonnières ou séculaires d'un événement de santé. C'est également le cas quand on cherche de manière plus générale à orienter des mesures de santé publique, ou à améliorer la connaissance des populations atteintes et leurs facteurs de risque spécifiques.

Le phénomène de santé que l'on souhaite surveiller peut parfois apparaître *de novo* du fait de l'émergence de nouvelles expositions ou de nouvelles situations d'exposition (surveillance des cancers thyroïdiens après l'explosion de la centrale de Tchernobyl, surveillance des cancers liés à l'exposition à l'amiante), de nouveaux risques (modifications des pratiques sexuelles et de prévention contre les infections sexuellement transmises, risque accru de noyade lié à la multiplication des piscines privées, émergence des troubles musculo-squelettiques en santé au travail) ou de nouveaux agents (virus de l'immunodéficience humaine [VIH] dans les années 80, virus du syndrome respiratoire aigu sévère [SRAS] en 2003, nanoparticules en milieu professionnel, etc.).

La modification de l'épidémiologie d'une maladie comme la grippe pandémique A (H1N1) en 2009, la modification des caractéristiques des agents transmissibles (apparition de nouvelles résistances aux antibiotiques ou de nouveaux facteurs de pathogénie) ou de nouvelles capacités de diagnostic ou de dosage peuvent aussi générer des besoins de surveillance. Il est possible aussi que le phénomène soit ancien, mais méconnu jusqu'alors, et paraisse artificiellement nouveau mais avec un besoin de surveillance légitime et non couvert : ainsi, ce n'est qu'à partir des années 1990 qu'on a entrepris de chiffrer et de documenter les violences conjugales dans beaucoup de pays alors que le phénomène n'était bien sûr pas nouveau !

Enfin, la nécessité de mettre en place un dispositif de surveillance peut résulter d'un long travail de synthèse des données déjà existantes, comme ce fut le cas lorsqu'il s'est agi en France de définir des priorités en santé environnement ou dans le domaine des zoonoses non alimentaires en 2000 puis en 2008-2009. Cette analyse préalable se basera de plus en plus fréquemment sur les éléments de la veille prospective et scientifique comme c'est actuellement le cas lorsque l'on débat des moyens à mettre en place pour surveiller les impacts des changements climatiques ou les effets des nanoparticules sur la santé chez les travailleurs exposés.

Au total, l'analyse d'un phénomène dans une perspective de mise en œuvre d'un système de surveillance résulte de la convergence plus ou moins explicite de divers paramètres : est-il grave, et/ou fréquent, et/ou évitable ? Fait-il l'objet d'une demande sociale et politique confirmée ? Sa surveillance est-elle faisable et à un coût acceptable ?

## Définir les objectifs du système de surveillance

Avant de mettre en œuvre sur le terrain un système de surveillance épidémiologique, il faut définir l'objectif que l'on souhaite atteindre. En d'autres termes, à quelle(s) question(s) le système de surveillance permettra-t-il de répondre ? On peut regrouper ces objectifs en trois grandes catégories :

- décrire un phénomène de santé pour mieux le comprendre en termes de santé publique, et être à même de définir des priorités d'action pour en limiter l'impact et si possible déterminer des objectifs quantifiés de prévention, de lutte ou de contrôle ;
- alerter sur la survenue d'un phénomène inattendu, tant qualitativement que quantitativement ;
- évaluer l'impact d'un programme de santé publique.

Un dispositif de surveillance peut également contribuer à suggérer des pistes de recherche épidémiologique, notamment par la formulation d'hypothèses concernant l'étiologie d'une maladie mais c'est rarement son objectif prioritaire.

Un même système de surveillance répondra souvent à plusieurs objectifs. Par exemple, la surveillance de la tuberculose dans un pays comme la France permet à la fois de décrire les cas et les tendances épidémiologiques, d'orienter la politique vaccinale par le BCG en définissant les populations auxquelles les recommandations vaccinales doivent s'appliquer, de contribuer à la définition des objectifs du programme national de lutte élaboré en 2007 et au suivi de celui-ci et, enfin, d'alerter sur des regroupements temporo-spatiaux faisant suspecter une circulation de souches particulières de bacilles tuberculeux, notamment de souches résistantes aux antibiotiques.

La définition de ces objectifs peut impliquer que l'on décide de surveiller non seulement le phénomène de santé lui-même mais également tous les aspects de la survenue et de la dissémination d'une maladie qui pourraient être pertinents pour son contrôle. Ainsi, en complément de la surveillance des infections sexuellement transmises telles que la syphilis ou les gonococcies, la surveillance des pratiques et des comportements sexuels qui vont avoir une influence sur les capacités de prévention fait l'objet d'enquêtes périodiques (enquêtes presse gay). De la même façon, la connaissance des circonstances de survenue et des facteurs de risque associés aux intoxications au plomb de l'enfant (saturnisme) et aux intoxications par le monoxyde de carbone au travers des dispositifs de surveillance mis en place en France au cours de la dernière décennie permettent de cibler les messages et actions de prévention, ainsi que les programmes de dépistage.

Au-delà, la surveillance des expositions environnementales (niveaux de polluants dans certains milieux ou surveillance des comportements exposant aux risques) est parfois suffisante en santé-environnement. En effet, lorsque la relation exposition-risque est établie, la surveillance des expositions permet d'inférer les impacts sanitaires. Elle permet également d'identifier les populations les plus à risque d'exposition et, ainsi, d'orienter les mesures de prévention et de réduction des expositions, et d'en évaluer l'efficacité.

Il faut noter, enfin, qu'une fois les objectifs de la surveillance atteints, les moyens d'action (prévention, réglementation, information, formation, etc.) dont dispose l'autorité sanitaire suivent des chronologies de mises en œuvre différentes, selon les facteurs de risque, individuels ou collectifs, et le délai avec lequel ils entraînent l'apparition d'un dommage pour la santé.

## Mettre en œuvre un système de surveillance

La mise en œuvre opérationnelle d'une surveillance doit bien entendu se faire en tenant compte de l'existant et des caractéristiques des différents systèmes déjà en place qui peuvent parfois répondre en partie à ce nouvel objectif si on les adapte. La surveillance de certaines maladies infectieuses par des dispositifs du type de la déclaration obligatoire (chapitre 10) sera souvent couplée à la surveillance des agents pathogènes responsables par les laboratoires ou les Centres nationaux de référence (CNR) (chapitre 51). Il faudra aussi tenir compte des nouveaux moyens humains, financiers et logistiques qui pourront être alloués au système de surveillance que l'on souhaite mettre en œuvre ; le niveau de ces moyens pourra conditionner le dimensionnement du système et sa réussite. Enfin, il convient de prendre toutes les dispositions nécessaires pour que les procédures d'échanges d'information et de constitution de bases de données garantissent la confidentialité et le droit d'accès à l'information selon les règles définies en France par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et par les directives européennes (chapitre 60).

## Indicateurs et sources d'information

Lorsque l'on souhaite surveiller un phénomène de santé, il faut définir les indicateurs sur lesquels porteront les analyses. On peut classer ces indicateurs en trois catégories :

- les indicateurs de mortalité ;
- les indicateurs de morbidité ;
- les indicateurs d'exposition.

L'utilisation des statistiques de mortalité à des fins de surveillance épidémiologique est très ancienne : William Farr, qui dirigeait le Bureau des statistiques en Angleterre au XIX<sup>e</sup> siècle, a ainsi pu étudier la propagation du choléra dans son pays et en tirer des leçons capitales en matière de prévention et de contrôle de cette maladie.

Les données concernant la morbidité peuvent porter sur des sujets aussi variés que les maladies infectieuses, les cancers et les malformations congénitales, dans le cadre de registres de ces affections (chapitre 15), ou les accidents et traumatismes (chapitre 16). La surveillance de la morbidité est parfois élargie à des syndromes, plus faciles à définir et à reconnaître bien que d'une précision nosologique moindre (chapitre 12).

Les indicateurs d'exposition peuvent concerner :

- les conditions physiques (température, humidité), les concentrations de polluants, ou la présence d'agents ou produits dans certains milieux (il s'agit alors d'expositions potentielles, l'exposition n'étant réalisée qu'en cas de contact entre le polluant/agent et un individu) ;
- les expositions avérées. Il peut s'agir d'expositions modélisées (niveaux d'exposition à certains polluants sur la base de budgets espace-temps couplés à des systèmes d'information géographique), d'expositions mesurées par des capteurs individuels (dosimètres en milieu professionnel) ou encore mesurées par le dosage de biomarqueurs d'expositions (chapitre 50). Par extension, la mesure de la couverture vaccinale (chapitre 54) peut rentrer dans ce cadre en tant que surveillance d'indicateurs intermédiaires influant directement l'épidémiologie des maladies cibles ;
- les comportements exposant à un risque (comportement sexuels et risques vis-à-vis des maladies sexuellement transmises, habitudes alimentaires et risques liés à l'obésité, etc.).

Les données recueillies dans le cadre de la surveillance peuvent être très variées. Il s'agira de données :

- médicales (cliniques, microbiologiques, toxicologiques, etc.) : ces données sont le plus souvent recueillies de manière individuelle, comme, par exemple, dans le cadre du dispositif des maladies à déclaration obligatoire (chapitre 10) ou du système de surveillance des intoxications par le monoxyde de carbone (chapitre 49) ;
- environnementales : ces données sont recueillies de manière spécifique (enquêtes environnementales dans le cadre de la surveillance des intoxications au monoxyde de carbone ou au plomb), ou sont issues de la surveillance réglementaire et/ou relevant des missions des spécialistes de l'environnement (conditions météorologiques, pollution atmosphérique, contrôle de la qualité des eaux, contrôles et mesures réalisés en milieu professionnel) (chapitre 49) ;

- de prise en charge : ces données ne sont pas collectées dans un but épidémiologique, et encore moins de surveillance. Toutefois, lorsqu'il existe une prise en charge médicale suffisamment spécifique et systématique, ces données peuvent constituer la base d'un dispositif de surveillance, en permettant l'établissement d'un lien entre recours aux soins (consommation de médicaments, séjours hospitaliers, etc.) et occurrence du problème de santé. Il convient de noter que les indicateurs construits sur la base de ces données sont sensibles à l'organisation des soins elle-même, ainsi qu'à la variabilité des pratiques de prise en charge tant dans le temps que dans l'espace (chapitre 7) ;
- relatives aux autres éléments intégrés dans le système de surveillance : ainsi, le plus souvent, un ensemble au moins minimal de caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, activité, etc.) sont collectées simultanément au recueil des informations concernant l'état de santé.

Comme pour les enquêtes (chapitre 24), les données à recueillir devront être évaluées au regard des objectifs et leur quantité devra prendre en compte l'impact que leur collecte aura sur la faisabilité et la qualité du système. Dans la mesure où un système de surveillance est fait pour durer, le recueil devra, encore plus que pour les enquêtes en population, être limité au strict nécessaire.

Comme dans le cadre de l'investigation d'un épisode épidémique (chapitre 25), la définition des cas est l'une des étapes-clés dans la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique et cette définition va s'appuyer sur les données précédemment décrites. Les critères retenus, qu'ils soient cliniques ou biologiques, devront être suffisamment simples pour pouvoir être utilisés par des personnels ayant des niveaux de qualification et d'expérience variés. Par ailleurs, il est fréquent que l'on ait à modifier la définition des cas au cours de la surveillance, tout en conservant l'homogénéité nécessaire à l'analyse des données dans le temps. La définition du syndrome d'immuno-déficience acquise (sida) mise au point pour la surveillance aux États-Unis et à l'échelon international dès le milieu des années 80 est ainsi passée par plusieurs révisions, toujours compatibles entre elles pour que l'étude des tendances temporelles reste possible.

La surveillance épidémiologique débouche le plus souvent sur le calcul de taux de prévalence, d'incidence, ou de mortalité. Il est donc très important de disposer des données démographiques fiables afin que numérateurs et dénominateurs des taux soient d'une qualité équivalente.

## Les caractéristiques du système de surveillance

On peut envisager schématiquement trois grandes options pour le démarrage d'une surveillance épidémiologique. La surveillance peut être :

- passive si elle est exercée par les informateurs selon des règles préétablies, et sans que les structures sanitaires responsables de la surveillance interviennent pour obtenir directement les informations une fois les règles diffusées. De nombreux systèmes nationaux de surveillance épidémiologique assurent des surveillances passives. C'est le cas, par exemple, des déclarations obligatoires, de la surveillance des causes médicales de décès à partir des certificats de décès, ou de l'enquête permanente sur les accidents de la vie courante ;
- active si elle est initiée et suivie par les autorités sanitaires, qui vont recueillir les informations elles-mêmes en contactant directement les informateurs selon des règles fixées à l'avance, par exemple une fois par semaine ou une fois par mois. C'est ainsi le cas de la surveillance des rubéoles congénitales malformatives qui associe une surveillance active auprès des laboratoires réalisant la détection des immunoglobulines de type M



spécifiques et une surveillance auprès des praticiens ayant pris en charge les mères pour obtenir des informations sur le devenir de la grossesse ;

- semi-active (ou passive stimulée ou passive renforcée) lorsque tout informateur qui a omis de se manifester dans les délais prévus est systématiquement recontacté, ou lorsque chaque cas déclaré fait l'objet d'une investigation complémentaire à la recherche d'autres cas ou d'informations complémentaires. C'est le cas notamment du dispositif permettant la surveillance de l'activité de dépistage du saturnisme chez l'enfant, dans lequel les Centres anti-poison et de toxico-vigilance (CAPTV) sont amenés à recontacter les laboratoires d'analyse pour relancer la déclaration des plombémies qu'ils ont réalisées. Les registres (cancers, accidents de la circulation, etc.) sont également des systèmes semi-actifs (chapitre 15).

Enfin, il faut évoquer trois caractéristiques importantes pour déterminer le type de surveillance que l'on souhaite mettre en place : le caractère exhaustif, la notion de surveillance continue et celle de système pérenne de surveillance.

La surveillance peut être exhaustive ou être réalisée au contraire sur échantillon, ce dernier étant construit à partir de la totalité du territoire national ou restreint à une partie de celui-ci. Par exemple, certains problèmes de santé ne peuvent être surveillés que par l'intermédiaire de praticiens libéraux (médecins généralistes ou spécialistes, biologistes) car ils ne nécessitent pas, en général, le recours à une structure hospitalière. C'est le cas, en France, des pathologies surveillées par le réseau Sentinelles ou le Groupement régional d'observation de la grippe (GROG) (chapitre 11). Compte tenu, notamment, de la fréquence élevée des événements morbides surveillés (syndrome grippal, varicelle, gastro-entérites), disposer d'un échantillon de médecins ou biologistes, et donc ne recueillir les informations que pour un échantillon de malades, peut s'avérer suffisant pour caractériser les cas et dégager des tendances épidémiologiques. Les réseaux constitués doivent cependant avoir une représentativité suffisante pour que les résultats qu'ils fournissent puissent être extrapolés à l'ensemble d'une population ou d'un territoire. Certaines questions en santé-environnement sont également spécifiques d'une zone géographique donnée, et les dispositifs de surveillance les concernant doivent voir leur périmètre géographique adapté. À l'inverse, certains systèmes de surveillance nécessitent que les informations soient recueillies pour chacun des cas qui surviennent, si possible sans exception. On comprend aisément que, pour une maladie qui fait l'objet d'un programme d'éradication (par exemple, la poliomyélite) ou d'un programme d'élimination (la rougeole), il est impératif que, lorsqu'on se rapproche de cet objectif, chaque cas soit rapporté aux autorités sanitaires. De même pour les maladies peu fréquentes comme, par exemple, la listériose ou les infections à méningocoque, un système exhaustif est généralement préférable pour avoir une description suffisamment précise de l'épidémiologie du phénomène de santé surveillé et pouvoir détecter les cas groupés.

La surveillance peut être effectuée de façon continue, ou au contraire se faire de façon périodique. L'exhaustivité traitée au point précédent suppose bien entendu un recueil continu. Au contraire, si l'exhaustivité n'est pas nécessaire, un dispositif fondé sur des recueils limités dans le temps mais répétés peut permettre de répondre aux objectifs de la surveillance, en particulier le suivi des tendances au cours du temps. Ainsi les enquêtes « Noyades » et les enquêtes « Défenestrations » ne sont réalisées en France que tous les trois à cinq ans. La surveillance de certaines infections nosocomiales est réalisée par un recueil périodique des informations de trois mois par an (chapitre 52), de même que la surveillance des maladies à caractères professionnels pour laquelle le recueil a lieu pendant deux périodes de 15 jours par année (chapitre 48). Des contraintes de coût peuvent aussi contribuer à espacer les recueils. Le chapitre 13 traite tout particulièrement de la surveillance par enquêtes répétées.

Enfin, la surveillance n'a pas toujours pour vocation d'être pérenne. Les systèmes de surveillance mis en œuvre sont pour la plupart établis sans date de fin mais des évaluations régulières peuvent remettre en cause leur pertinence ou les modalités de recueil d'information (le chapitre 20 traitera en détail des modalités d'évaluation des systèmes de surveillance). Ainsi, une diminution importante (ou une augmentation) de l'incidence d'une maladie peut amener à revoir le dispositif, de même qu'une mauvaise capacité du dispositif à fournir les éléments épidémiologiques attendus.

## Les qualités d'un système de surveillance

Pour qu'un système de surveillance soit en capacité d'atteindre les objectifs préalablement fixés, il doit être accepté par les acteurs qui vont y contribuer. Pour cela, il doit être simple, c'est-à-dire que les informations collectées ne doivent pas être trop nombreuses, la définition de cas utilisée doit être sans ambiguïté pour les déclarants, les circuits d'information et le nombre d'acteurs doivent être réduits et clairement décrits. Le système doit également être réactif pour garantir que les informations sont collectées et analysées dans des délais raisonnables et compatibles avec l'alerte ou, d'une manière générale, la prise de décision. Enfin, le dispositif de surveillance doit pouvoir être adapté facilement, en cas de modification de la définition de cas ou du circuit d'information, par exemple.

La sensibilité du système ainsi que sa spécificité devront également garantir que la majeure partie des cas qui surviennent dans le territoire sous surveillance sont susceptibles d'être captés par le système et que les cas déclarés sont bien des cas répondant à la définition de cas et pas des faux positifs. Cela risque de se produire, par exemple, si la définition de cas n'est pas assez spécifique et ne repose pas sur des arguments biologiques permettant de confirmer aisément le diagnostic. La notion de représentativité a déjà été évoquée pour les systèmes non exhaustifs mais elle doit également s'appliquer aux systèmes a priori exhaustifs comme la déclaration obligatoire. Il faut, en effet, veiller à ce que les cas qui échappent à la déclaration obligatoire n'aient pas des caractéristiques trop spécifiques, du fait, par exemple, de leurs conditions de diagnostic ou de prise en charge, ce qui biaiserait les résultats issus de la surveillance.

L'ensemble de ces critères de qualité sera à nouveau repris et discuté dans le chapitre 20 qui traitera en détail des modalités d'évaluation des systèmes de surveillance.

## Le circuit d'information

Il est très utile, pour ceux et celles qui doivent organiser un système de surveillance, de décider des différents niveaux du système et des liens fonctionnels qui les réuniront. La description du système sous forme d'organigramme peut faciliter cette représentation qui devra être comprise de tous ses participants une fois celui-ci en place. Il faut préciser notamment les circuits par lesquels les déclarants vont transmettre les informations à l'échelon supérieur et les différentes contraintes de temps auxquelles ils (elles) devront se plier.

## La rétro-information

Sans communication régulière des résultats du niveau central vers la périphérie, tout système de surveillance s'épuisera rapidement par manque de visibilité quant à l'utilisation qui est faite des données transmises. En plus des informateurs de terrain, des personnels impliqués aux différents niveaux dans la surveillance, et des tutelles qui vont utiliser les données pour mettre en œuvre la politique de santé publique en relation avec ce système de surveillance, il faut bien définir l'audience susceptible d'être intéressée par ce type de données.

Les rapports et bulletins de surveillance épidémiologique sont, de ce point de vue, des instruments de communication très fréquemment utilisés par les autorités de santé. Ils sont tous désormais diffusés sous une forme électronique et en libre accès : *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*

(BEH) en France (<http://www.invs.sante.fr/beh/>), EuroSurveillance publié par l'*European Centre for Disease Control* (ECDC) (<http://www.eurosurveillance.org/>), *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) américain (<http://www.cdc.gov/mmwr/>) ou *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* (REH, *Weekly Epidemiological Record* [WER] en anglais) de l'Organisation mondiale de la santé (<http://www.who.int/wer/fr/>). Les autres professionnels de santé, les média et même le public au sens large peuvent être intéressés par tout ou partie des résultats de surveillance et utilisent de plus en plus les informations communiquées au travers de ces bulletins.

## CONCLUSION

**Dans ce chapitre, nous avons développé les grands principes directeurs qu'il faut considérer pour mettre en place un système de surveillance ou le faire évoluer autour de nouveaux objectifs. Nous avons également présenté de la manière la plus pratique possible ce qu'il faut savoir faire pour installer un système de surveillance et l'exploiter. La plupart des systèmes resteront en fait dynamiques tout au long de leur existence, ce qui suppose que leurs opérateurs sachent s'adapter en étant à l'écoute des producteurs d'information et des utilisateurs de leurs résultats. Les dix chapitres suivants (chapitres 10-19) illustrent chacun à leur manière les spécificités méthodologiques et les champs d'utilisation des principes de la conception et de la mise en œuvre des principaux systèmes de surveillance de santé publique.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Teutsch SM. Considerations in planning a surveillance system. In : Lee L, Teutsch SM, Thacker SB, St Louis ME (eds). *Principles and Practice of Public Health Surveillance*, 3<sup>rd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2010, pp. 18-31.
- Thacker SB, Birkhead GS. Surveillance. In : Gregg MB (ed). *Field Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2008, pp. 38-64.

## ● Chapitre 10

# Surveillance par déclaration obligatoire

**Magid Herida, Christine Saura**

Institut de veille sanitaire, département des maladies infectieuses,  
Saint-Maurice



Instauré à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle en France, le dispositif des maladies à déclaration obligatoire (MDO) a constitué, jusqu'au début des années 1980, l'unique modalité de surveillance épidémiologique des maladies infectieuses. Historiquement lié à la nécessité des pouvoirs publics de disposer d'informations afin de prendre des mesures d'hygiène et de prophylaxie autour de cas de certaines maladies infectieuses, ce dispositif a évolué à plusieurs reprises au cours du temps mais est toujours resté lié à un cadre législatif [1].

La loi du 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire qui a créé l'Institut de veille sanitaire (InVS) a reprecisé les finalités de la surveillance des MDO. Font l'objet d'une « transmission de données individuelles à l'autorité sanitaire », les maladies pour lesquelles « une intervention locale, nationale ou internationale urgente est requise pour contrôler un risque de diffusion » et les maladies pour lesquelles les données de surveillance sont « nécessaires à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique ». La liste des MDO et les modalités de transmission sont fixées par décret du ministre de la Santé, après avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP).

Pour la majorité des MDO, le premier des objectifs prioritaires reste la détection précoce des épidémies afin d'interrompre ou de réduire la transmission par des mesures de contrôle et de prévention appropriées. Le second objectif prioritaire qui concerne toutes les MDO est d'estimer l'incidence et la dynamique temporo-spatiale des maladies sous surveillance et d'identifier les populations les plus exposées ou les plus à risque de développer des formes graves afin de définir, d'évaluer et d'adapter les programmes de prévention et de contrôle.

Le dispositif de déclaration des MDO a été profondément remanié en 2003, avec : la mise en œuvre de la déclaration de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'infection aiguë symptomatique par le virus de l'hépatite B (VHB) ; une révision complète des fiches de recueil de données pour toutes les maladies ; et une implication plus forte des biologistes dans le circuit de déclaration. Dans ce cadre, il a été nécessaire de renforcer la protection des droits des personnes par la mise en place d'une anonymisation des données transmises et par l'obligation faite au clinicien d'informer les personnes touchées que leur maladie sera déclarée, du fait de la loi, à l'autorité sanitaire.

Les critères justifiant l'inscription d'une maladie sur la liste des MDO ont été définis par le HCSP. Il s'agit, d'une part, de critères de santé publique : gravité de la maladie, besoin d'intervention urgente locale, nationale ou internationale pour limiter l'extension, existence de mesures de

prévention et de contrôle. Il s'agit, d'autre part, de critères opérationnels de faisabilité : fréquence limitée de la maladie, existence d'une définition de cas consensuelle, coût raisonnable de la mise en œuvre, acceptabilité du corps médical et de la société [2].

La liste des MDO n'est pas figée et évolue en fonction des modifications de l'écosystème, de l'émergence de nouveaux pathogènes, de la résurgence de maladies sur le territoire, de besoins dictés par la sécurité nationale (surveillance d'agents infectieux pouvant être utilisés dans le cadre du bioterrorisme) ou de directives internationales (règlement sanitaire international, mise en place d'un plan mondial ou européen d'éradication d'une maladie comme la rougeole, etc.). Les données issues de cette surveillance nationale contribuent à la surveillance européenne des maladies infectieuses coordonnée par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC). En 2012, 31 maladies sont inscrites sur la liste des MDO (*Tableau I*).

La déclaration des MDO implique différents acteurs. Les professionnels de santé (médecins et biologistes) qui sont dans l'obligation de déclarer dès qu'ils suspectent ou diagnostiquent des MDO, les autorités sanitaires locales (médecins désignés par les directeurs des Agences régionales de santé [ARS]) et les épidémiologistes de l'InVS à l'échelon national et régional. Il existe deux procédures dans la transmission des données : le signalement puis la notification.

**Tableau I ● Liste des maladies à déclaration obligatoire en 2012 en France**

Botulisme <sup>1</sup>	Infection invasive à méningocoques <sup>1</sup>
Brucellose <sup>1</sup>	Mésothéliome <sup>2,3</sup>
Charbon <sup>1</sup>	Paludisme autochtone <sup>1</sup>
Choléra <sup>1</sup>	Paludisme d'importation dans les départements d'outre-mer <sup>1</sup>
Chikungunya <sup>1</sup>	Peste <sup>1</sup>
Dengue <sup>1</sup>	Poliomyélite antérieure aiguë <sup>1</sup>
Diphthérie <sup>1</sup>	Rage <sup>1</sup>
Fièvres hémorragiques africaines <sup>1</sup>	Rougeole <sup>1</sup>
Fièvre jaune <sup>1</sup>	Saturnisme chez les enfants mineurs <sup>1,3</sup>
Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes <sup>1</sup>	Suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob et autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles humaines <sup>1</sup>
Hépatite A <sup>1</sup>	Tétanos <sup>2</sup>
Infection aiguë symptomatique par le virus de l'hépatite B <sup>2</sup>	Toxi-infections alimentaires collectives <sup>1</sup>
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine quel que soit le stade <sup>2</sup>	Tuberculose <sup>1</sup>
Légionellose <sup>1</sup>	Tularémie <sup>1</sup>
Listériose <sup>1</sup>	Typhus exanthématique <sup>1</sup>
Infection à virus orthopox dont la variole <sup>1</sup>	

1. Maladies pour lesquelles une intervention locale, nationale ou internationale urgente est requise pour contrôler un risque de diffusion et dont la surveillance est nécessaire à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique.

2. Maladies dont la surveillance est nécessaire à la conduite et à l'évaluation de la politique de santé publique.

3. Maladie non infectieuse. Déclaration obligatoire du saturnisme depuis 2004, déclaration obligatoire du mésothéliome depuis 2012.

Le signalement est une procédure d'alerte qui concerne toutes les MDO sauf l'infection par le VIH, l'infection aiguë symptomatique par le VHB et le tétanos. Dès la suspicion du diagnostic, le professionnel de santé signale le cas sans délai par tous les moyens qu'il juge nécessaires au médecin de l'ARS. Ce signalement permet aux autorités sanitaires locales de mettre en place rapidement les mesures de prévention individuelles et collectives autour des cas et, si nécessaire, de déclencher des investigations pour identifier l'origine de la contamination et agir pour la maîtriser.

La notification s'applique à l'ensemble des MDO. Elle consiste, pour le professionnel de santé, à renseigner une fiche spécifique contenant des données cliniques, épidémiologiques et biologiques. Elle intervient après le signalement et, le plus souvent, après confirmation du diagnostic. Cette fiche est envoyée au médecin de l'ARS qui procède à l'anonymisation des données personnelles et qui la transmet, après validation, à l'InVS.

Le circuit de notification est différent pour l'infection par le VIH et pour l'infection symptomatique aiguë par le VHB. À la découverte d'un diagnostic positif, le biologiste initie la notification en utilisant un logiciel d'anonymisation. Il envoie le premier feuillet de la déclaration au médecin de l'ARS et le 2<sup>e</sup> feuillet de la déclaration au médecin prescripteur afin que celui renseigne les informations cliniques et épidémiologiques. Ce 2<sup>e</sup> feuillet est également envoyé au médecin de l'ARS qui, après validation, envoie les deux feuillets à l'InVS. Pour l'infection par le VIH, la déclaration obligatoire est couplée à une surveillance virologique qui consiste, pour le biologiste, à transmettre au Centre national de référence (CNR) du VIH (chapitre 51) un échantillon de sérum sur un buvard pour chaque notification. Cette surveillance se fait sur une base volontaire pour les biologistes et les personnes concernées par la déclaration qui peuvent faire valoir leur droit d'opposition. Cette surveillance virologique permet d'évaluer le caractère récent de l'infection (inférieure à 6 mois) et de suivre l'évolution de la diffusion des sérotypes viraux du VIH [3].

L'ensemble des fiches de notification reçues au niveau national fait l'objet, après validation, d'une saisie dans une base de données sécurisée. Il est procédé, lors de cette saisie, à une seconde anonymisation des fiches de notification de l'infection par le VIH et de l'infection symptomatique aiguë par le VHB. Outre l'analyse régulière des données issues de cette déclaration, l'InVS peut être amené à alerter le ministère de la Santé en cas d'apparition d'un événement inhabituel (changement de tendance, nouvelle population à risque, etc.) [4].

Le dispositif de surveillance des MDO est un système passif qui dépend fortement de l'implication des professionnels de santé. Bien que le système vise à l'exhaustivité, la sous-déclaration demeure un point critique (chapitre 20). Une évaluation du dispositif visant à apprécier les attitudes, connaissances et pratiques des déclarants potentiels a été menée en 2005 auprès d'un échantillon aléatoire de médecins et de biologistes [5]. Cette étude a montré que l'absence de déclaration de la part de certains professionnels de santé était liée à une méconnaissance du dispositif plutôt qu'à une réelle réticence à déclarer. Les MDO les plus fréquentes (*Tableau II*) ou celles perçues comme potentiellement graves pour la santé publique sont mieux déclarées car les professionnels savent qu'elles sont à déclaration obligatoire. Il existe des différences de pratique de déclaration selon les spécialités médicales. Les internistes, les infectiologues, les pneumologues, les urgentistes-réanimateurs et les pédiatres déclarent un plus grand nombre de MDO car ces spécialistes sont les plus à même de diagnostiquer les maladies figurant sur la liste. La dématérialisation du circuit de déclaration des MDO était une recommandation d'amélioration préconisée par les déclarants [5]. Enjeu majeur de modernisation et d'efficacité, la télé-déclaration des MDO, déjà mise en place dans certains pays européens, est en cours de développement en France et devrait être effective à l'horizon 2014. En optimisant la réactivité et en simplifiant le processus de déclaration, cette innovation technologique devrait contribuer à améliorer l'exhaustivité. Enfin, des actions de sensibilisation auprès des déclarants, en particulier par une rétro-information régulière, ont été entreprises depuis cette évaluation dans le même objectif d'améliorer l'adhésion des déclarants potentiels et le taux de déclaration.

**Tableau II ● Nombre de cas annuels (non redressé par la sous-déclaration) notifiés en 2009 pour les MDO les plus fréquentes en France**

Source : InVS

Maladie à déclaration obligatoire	Nombre de cas
Tuberculose	5 276
Infection par le VIH	4 885
Hépatite A aiguë	1 547
Rougeole	1 544
Toxi-infection alimentaire collective	1 255*
Légionellose	1 206
Sida	735
Infection invasive à méningocoques	628
Listériose	328
Infection aiguë symptomatique par le VHB	111
Dengue	64**
Tularémie	31
Botulisme	29
Brucellose	22
Chikungunya	13**

\* Nombre de foyers affectant au total 14 000 personnes ; \*\* Cas importés en métropole.

## CONCLUSION

**La déclaration obligatoire est une modalité majeure de surveillance pour les risques sanitaires nécessitant une action rapide des pouvoirs publics. Elle concerne majoritairement les maladies infectieuses mais s'applique aussi aux risques environnementaux et liés au travail. Le système des MDO est en constante évolution, reflétant l'évolution des risques sanitaires et des mesures de contrôle mais aussi la nécessité de protection des personnes touchées et des innovations technologiques, notamment en termes de système d'information.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Antoniotti S, Pelissier V, Siméoni C, Manuel C. Déclaration obligatoire des maladies infectieuses. Des maladies « pestilentielles » aux maladies « émergentes ». *Santé Publique* 2002 ; 14 : 165-78.
- 2 ● Desenclos JC, Frottier J, Ilf D, Lequelles Nathan M, Lunel Fabiani F, Rocourt J, *et al.* Critères pour proposer la surveillance d'une maladie infectieuse par la déclaration obligatoire. *Bull Epidemiol Hebd* 1999 ; (47) : 197-9.
- 3 ● Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, *et al.* Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08 : a modelling approach. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 682-7.
- 4 ● Circulaire. Nouveau dispositif de notification anonymisée des maladies infectieuses à déclaration obligatoire. Circulaire DGS/SD5C/SD6A n° 2003/60 du 10 février 2003. *Bull Epidemiol Hebd* 2003 ; (12-13) : 69-76.
- 5 ● Herida M, Pillonel J, Le Strat Y, Desenclos JC, Saura C. *Évaluation du dispositif des maladies à déclaration obligatoire – 1<sup>er</sup> volet : Connaissances, attitudes et pratiques des biologistes et des médecins.* Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, 2008, 75 p. ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2008/evaluation\\_mdo\\_volet\\_1/dispositif\\_mdo.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/evaluation_mdo_volet_1/dispositif_mdo.pdf) (consulté le 24/04/2011).

## ● Chapitre 11

# Surveillance sentinelle

**Thierry Blanchon**

Inserm, Université Pierre et Marie-Curie, UMR-S 707, Paris



## Définition et principes de la surveillance sentinelle

Depuis le début des années 1980, alors que la surveillance épidémiologique reposait dans la plupart des pays sur des systèmes réglementaires tels que la déclaration obligatoire (chapitre 10), des systèmes basés sur des échantillons de sources de données ont été développés. Appelée aussi « surveillance sentinelle », cette approche a permis de moderniser les systèmes d'alerte et de surveillance dans de nombreux pays, dont la France [1].

Ces réseaux sont basés sur une surveillance active ciblée sur certaines maladies ou événements de santé non soumis à déclaration obligatoire. Le principe n'est pas d'être exhaustif en collectant les informations pour l'ensemble de la population d'intérêt, mais de surveiller, dans un échantillon de cette population, ce qui se passe pour un indicateur de santé donné. En général, les données sont collectées à partir d'un échantillon de professionnels de santé, de services hospitaliers, de cliniques, de cabinets médicaux ou de laboratoires qui notifient, à des intervalles de temps réguliers, le nombre de cas enregistrés d'une maladie particulière et certaines caractéristiques des patients, et ce le plus souvent dans le cadre d'un engagement volontaire.

À partir des données observées dans cet échantillon, il est possible de faire des estimations des indicateurs épidémiologiques pour la population entière (chapitres 22 et 27) comme, par exemple, l'incidence de la maladie surveillée, et de décrire sa variation au cours du temps. Ce type de surveillance doit faire appel à des définitions de cas et à des protocoles normalisés pour garantir la validité des estimations et des comparaisons entre des moments, des lieux et des caractéristiques de personnes différents.

Si l'objectif est plus de suivre une tendance que d'estimer une incidence dans la population tout entière, la surveillance sentinelle peut alors porter sur des sous-populations facilement accessibles. Le suivi du niveau d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les femmes enceintes a ainsi été recommandé pour suivre l'évolution de l'infection par le VIH dans l'ensemble de la population, en particulier dans les pays de forte endémicité [2]. L'hypothèse sous-jacente repose sur le fait que les tendances observées refléteront les tendances réelles tant que la collecte des données est uniforme au cours du temps et que les biais de sélection s'exercent à peu près tout le temps de la même façon.

L'avantage de la surveillance sentinelle est qu'elle requiert moins de ressources en réduisant le nombre de sites recueillant les informations, qu'elle est souvent plus simple à mettre en œuvre, plus souple et plus réactive. Elle permet d'obtenir des informations de haute qualité à partir d'un nombre d'investigateurs de terrain réduit et donc pouvant être mieux formés au recueil. L'inconvénient majeur est qu'il se peut que les données recueillies ne puissent être généralisées à l'ensemble de la population, si l'échantillon dont elles sont issues n'est pas représentatif de la population surveillée. Si l'événement surveillé est rare, la précision des estimations sera limitée et ne permettra pas de documenter des tendances ou de détecter des épidémies. La taille de l'échantillon nécessaire pour compenser cet inconvénient devra alors être beaucoup plus importante, ce qui fait perdre l'avantage de l'efficacité de ce type de système.



## L'exemple du réseau Sentinelles français

Le réseau Sentinelles ([www.sentiweb.fr](http://www.sentiweb.fr)) est né de la constatation de l'échec de la surveillance par déclaration obligatoire pour des maladies comme la rougeole au début des années 1980. Alors que des flambées épidémiques de rougeole continuaient d'être constatées, la déclaration obligatoire mise en place en 1945 donnait l'image d'une maladie rare avec seulement 1 244 cas déclarés en France en 1980, alors que l'Enquête Santé 1980 estimait l'incidence nationale à 484 000 cas par an.

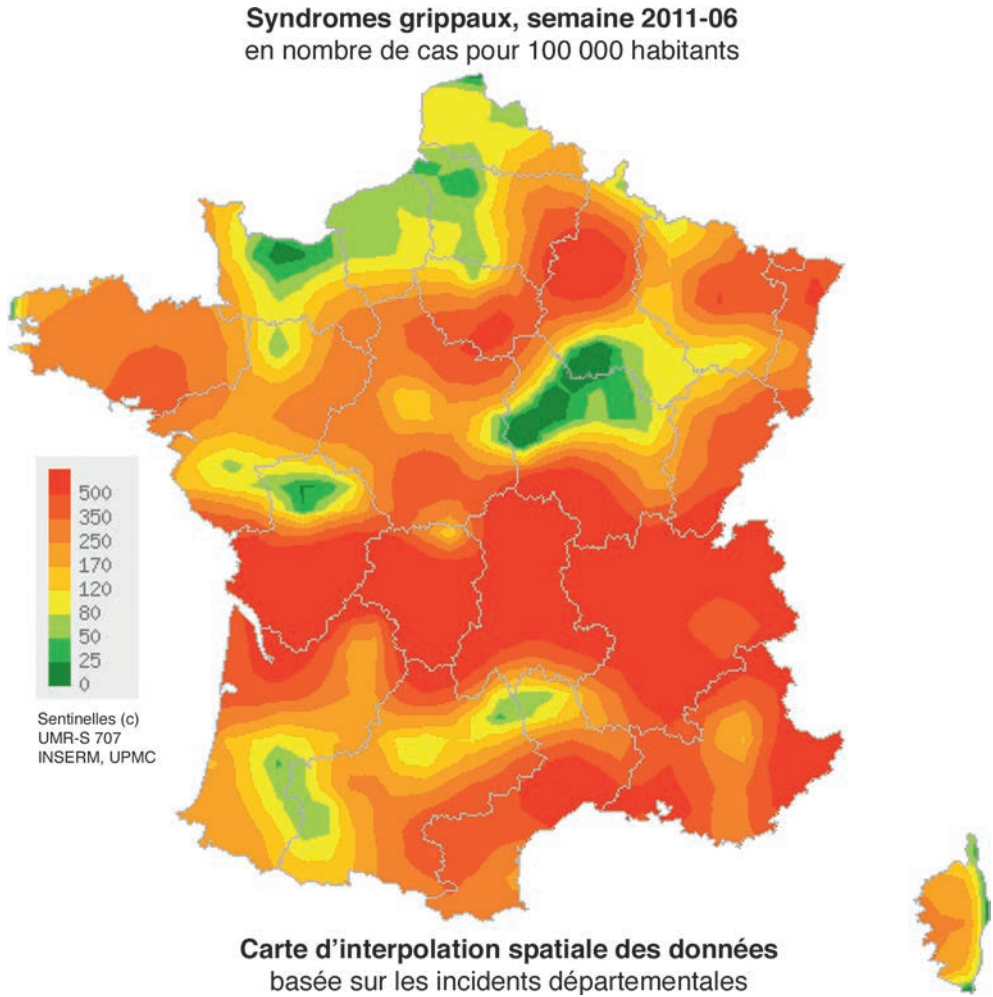
L'origine de l'échec de la déclaration obligatoire tenait au fait que les professionnels de santé estimaient que, avant tout, leur mission était de prendre soin de leurs patients, et qu'une demande de déclaration obligatoire pour une maladie fréquente et le plus souvent peu grave comme la rougeole représentait une charge de travail trop élevée. C'est sur ce point qu'un système sentinelle apporte une solution efficiente. Compte tenu de la taille des épidémies de rougeole à cette époque, l'exhaustivité des cas n'était pas utile et seuls certains renseignements cliniques essentiels (âge, sexe, etc.) collectés sur un échantillon suffisaient. Par ailleurs, la surveillance sentinelle mise en place a pu s'appuyer sur une avancée technologique pour collecter et transmettre les données, le Minitel, qui équipa les foyers français à partir de 1983. Ainsi, en 1984, l'Inserm, en collaboration avec le ministère de la Santé, a lancé une surveillance électronique des maladies transmissibles avec 50 médecins généralistes en charge de la surveillance de quatre événements sanitaires (la rougeole, les syndromes grippaux, les urétrites masculines et les hépatites virales). Les années suivantes verront la succession de cycles de développement et de consolidation du réseau puis le relais du Minitel par Internet.

En 2012, le réseau était constitué d'environ 1 300 médecins généralistes volontaires, travaillant dans les 22 régions de France métropolitaine (2 % des médecins généralistes libéraux). Un sous-échantillon d'environ 400 médecins surveillait de manière hebdomadaire 8 indicateurs (7 maladies infectieuses et 1 non infectieuse). Les cas de rougeole étant devenus beaucoup plus rares avec la généralisation de la vaccination, la surveillance sentinelle de cet indicateur a été abandonnée avec le retour de cette maladie dans la liste des maladies à déclaration obligatoire en 2005 (chapitre 10).

Les médecins participants transmettent régulièrement le nombre de patients vus en consultation pour chacune des maladies surveillées. À partir de ces données, il est possible d'estimer un nombre moyen de cas vus par les médecins généralistes français dans une zone géographique donnée durant une période de temps définie. Les estimations d'incidence sont effectuées par petites zones (la région ou le département, par exemple), puis regroupées pour couvrir l'ensemble du territoire [3]. Ces données sont publiées avec un intervalle de confiance à 95 % et présentées sous forme de cartes géographiques par une méthode de krigeage (*Figure 1*) [4]. La détection des épidémies de grippe et de gastro-entérite est réalisée par un modèle de régression périodique appliqué sur les taux d'incidences des syndromes grippaux et des diarrhées aiguës (*Figure 2*) [5]. Des prévisions épidémiques sont effectuées par un modèle dit « Méthode des analogues » (*Figure 3*) [6], dérivé d'un modèle utilisé en météorologie. Cette méthode permet de prédire les incidences des trois semaines à venir (semaines t+1, t+2 et t+3) en se basant sur les observations historiques.

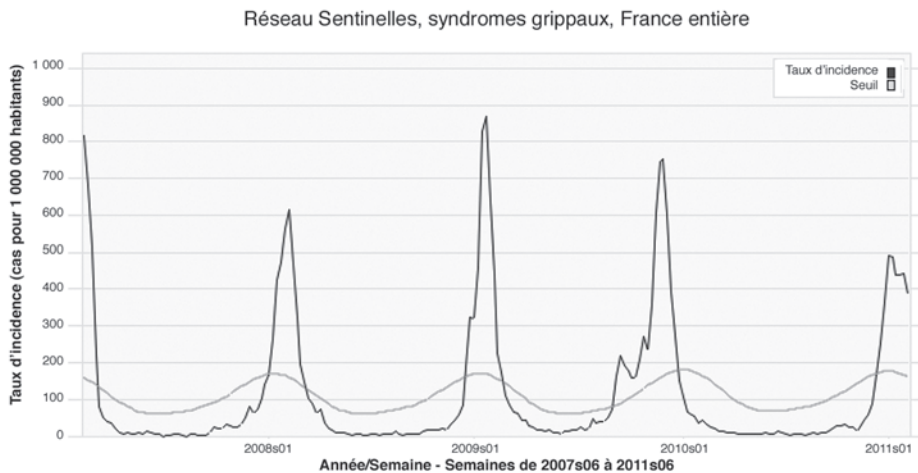
**Figure 1. Carte des incidences des syndromes grippaux en France métropolitaine pour la semaine du 7 au 13 février 2011**

Source : Réseau Sentinelles, Inserm-UPMC



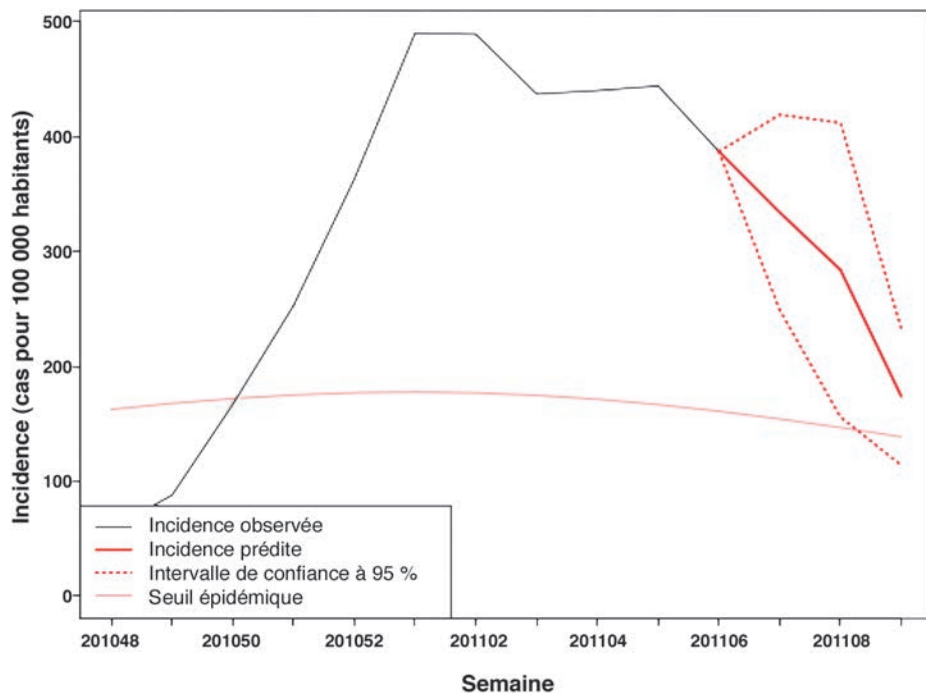
**Figure 2. Estimation des incidences des syndromes grippaux en France métropolitaine entre janvier 2007 et février 2011 et seuil épidémique**

Source : Réseau Sentinelles, Inserm-UPMC



**Figure 3. Prédiction des incidences des syndromes grippaux en France métropolitaine en février 2011**

Source : Réseau Sentinelles, Inserm-UPMC



## CONCLUSION

**La surveillance sentinelle, en focalisant son recueil de données sur un échantillon de sources d'information, est une modalité très efficace de surveillance. Par nature, elle ne peut concerner que des événements de santé suffisamment fréquents et doit garantir une représentativité suffisante des sources d'information. Par l'utilisation des technologies modernes d'information et des protocoles de fonctionnement normalisés, elle permet un retour d'information rapide d'indicateurs fiables.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Centers for Disease Control and Prevention. *Sentinel surveillance method*. Atlanta : CDC, 2003 ; <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/downloads/sentinel-method.pdf> (consulté le 12/08/2011).
- 2 ● Groupe de travail OMS/ONUSIDA sur la surveillance mondiale du VIH/SIDA et des IST. *Recommandations pour les enquêtes sérologiques sentinelles concernant le VIH Femmes enceintes et autres groupes*. Genève : OMS, 2004, 74 p. ; [http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/en/guidelinesforconduction\\_fr.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/en/guidelinesforconduction_fr.pdf) (consulté le 12/08/2011).
- 3 ● Sentinelles. Méthodes. *Estimation des incidences à partir des données de médecine de ville* ; <http://web-senti.b3e.jussieu.fr/sentiweb/?page=methodes&txt=466> (consulté le 12/08/2011).
- 4 ● Carrat F, Valleron AJ. Epidemiologic mapping using the "kriging" method: application to an influenza-like illness epidemic in France. *Am J Epidemiol* 1992 ; 135 : 1293-300.
- 5 ● Costagliola D, Flahault A, Galinec D, Garnerin P, Menares J, Valleron AJ. A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am J Public Health* 1991 ; 81 : 97-9.
- 6 ● Viboud C, Boelle PY, Carrat F, Valleron AJ, Flahault A. Prediction of the spread of influenza epidemics by the method of analogues. *Am J Epidemiol* 2003 ; 158 : 996-1006.

## ● Chapitre 12

# La surveillance non spécifique

Loïc Josseran<sup>1</sup>, Anne Fouillet<sup>2</sup><sup>1</sup> Université de Versailles St-Quentin-en-Yvelines (UVSQ), laboratoire universitaire Santé-Environnement-Vieillessement, Guyancourt<sup>2</sup> Institut de la veille sanitaire (InVS), département de coordination des alertes et des régions, Saint-Maurice

La surveillance non spécifique, souvent dénommée surveillance syndromique, est apparue comme une nouvelle approche méthodologique dans le champ de la surveillance sanitaire à la fin des années 1990 avec l'émergence de la menace bioterroriste aux États-Unis et au Royaume-Uni. En France, son développement a suivi l'épisode de la canicule de l'été 2003 et ses milliers de décès en excès (*Encadré*, chapitre 8). La surveillance syndromique contribue désormais pleinement au dispositif global de veille sanitaire, aux côtés de la surveillance spécifique, du signalement d'événements pouvant représenter un danger pour la santé publique et de la veille internationale (chapitre 8).

La définition la plus aboutie de la surveillance syndromique est celle proposée par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains : « La surveillance syndromique est une approche dans laquelle les intervenants sont assistés par des procédures d'enregistrement automatique des données, qui permettent la mise à disposition de ces informations pour le suivi et l'analyse épidémiologique en temps réel ou quasiment en temps réel, cela afin de détecter des événements de santé habituels ou inhabituels plus tôt qu'il n'aurait été possible de le faire sur la base des méthodes traditionnelles de surveillance » [1].

## Principes de la surveillance syndromique

Le plus souvent, les systèmes de surveillance syndromique utilisent un ensemble de symptômes, de motifs de recours ou de diagnostics cliniques afin de rassembler les patients en groupes syndromiques. Ces données peuvent être collectées à partir de nombreuses sources en lien avec le système de soins : services d'urgence ou d'admission dans les hôpitaux, services d'aide médicale urgente (SAMU en France ou *911 medical dispatch* dans les pays anglo-saxons), mouvements d'ambulances privées ou encore résultats d'analyses biologiques. D'autres informations peuvent être exploitées, notamment pour les patients qui n'ont pas recours au système de soins malgré une altération de leur état de santé : ventes de médicaments hors prescription, appels aux lignes téléphoniques d'aide médicale, absentéisme dans les entreprises ou en milieu scolaire...

Ainsi, la surveillance non spécifique est parvenue progressivement à trouver sa place dans les systèmes de surveillance et de veille sanitaire. Son approche est restée longtemps controversée pour deux raisons :

- l'objectif premier de cette méthode a longtemps été la détection d'une attaque bioterroriste et, plus généralement, d'actes de malveillance sanitaire mais cet objectif n'a en fait



## ENCADRÉ

### Un exemple de surveillance syndromique en France : le système Sursaud®

Nous présentons ci-dessous les objectifs, la méthodologie et quelques-uns des résultats du système de surveillance syndromique Sursaud®, notamment la partie du système qui étudie l'activité des services d'urgence (OSCOUR®) et le mécanisme d'analyse des données de mortalité en temps quasi réel.

Le système de surveillance syndromique Sursaud® (Surveillance sanitaire des urgences et des décès) a été créé en 2004 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) suite à la canicule de 2003. Construit d'emblée dans une perspective de santé publique, le système vise à l'identification la plus précoce possible, en France, de l'impact sanitaire d'un événement de santé sur la population, que celui-ci soit connu et attendu (épidémies saisonnières, vague de chaleur, rassemblement de population) ou inattendu (bioterrorisme, catastrophe naturelle ou industrielle...), ainsi qu'au suivi de sa dynamique au sein de la population française.

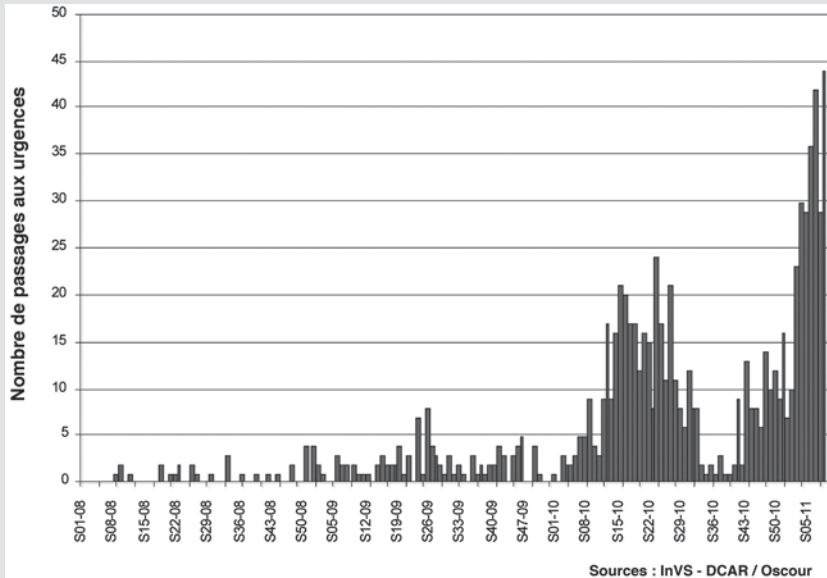
Sursaud® s'appuie aujourd'hui sur trois sources d'information :

- les données des services d'urgences hospitalières (OSCOUR®) : début 2011, un peu plus de 300 services participaient au réseau, couvrant 50 % des recours aux urgences effectués sur le territoire national ;
- les données des associations d'urgentistes de ville, S.O.S. médecins (57 des 60 associations actuellement opérationnelles) ;
- les données de mortalité transmises par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) et recueillies par 3 000 communes disposant d'un service d'état-civil informatisé, assurant ainsi la surveillance de 80 % de la mortalité nationale.

Sursaud® rassemble ainsi quotidiennement en un point unique, l'InVS, des données de surveillance pré-hospitalières et hospitalières, et de mortalité à l'échelle de la France, départements d'outre-mer inclus. Le système permet ainsi une surveillance en temps quasi réel avec un regard à la fois national, régional et infra-régional. Les analyses statistiques s'appuient sur des regroupements syndromiques ayant un sens pour la surveillance sanitaire et couvrant une large palette de pathologies généralement non disponibles en routine à une échelle nationale dans les systèmes de surveillance spécifique. Sursaud® contribue également aux surveillances spécifiques : grippe, bronchiolite, gastro-entérite, rougeole... (Figure A), conséquences sanitaires d'un nouvel épisode de canicule... Ainsi, le système Sursaud® est devenu un complément incontournable des surveillances spécifiques sous la responsabilité de l'InVS.

Outre son utilisation quotidienne pour les besoins de veille et d'alerte, Sursaud® a déjà montré son intérêt dans de multiples situations : recherche d'un impact sanitaire au cours de la vague de chaleur de juillet 2006, surveillance de la mortalité associée à l'épidémie de chikungunya à l'île de la Réunion en 2006, estimation de la surmortalité en France métropolitaine au cours de l'hiver

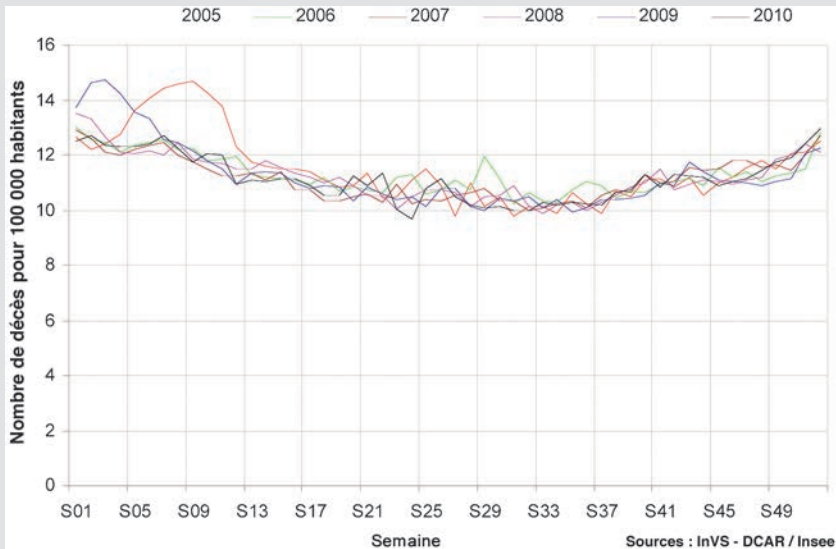
**Figure A ● Évolution du nombre hebdomadaire de cas de rougeole enregistrés dans les services d'urgences participant au réseau Oscore® de janvier 2008 à mars 2011**



2008-2009 (Figure B), contribution à la surveillance de la pandémie grippale A (H1N1) en 2009, surveillance mise en place pour la tenue du sommet de l'OTAN en 2009 à Strasbourg... Ainsi, Sursaud® peut contribuer à rassurer les décideurs par la mise en évidence de l'absence d'impact sanitaire d'un phénomène identifié. Ce fut ainsi le cas pour la possible contamination de nourrissons français par du lait mélangé importé de Chine en 2008, une crise qui avait préalablement mobilisé les moyens de la veille internationale (chapitre 19). Cette contamination se matérialisait, en effet, par des lithiases urinaires chez les nourrissons. Sursaud® a permis l'analyse des recours aux urgences pour lithiase urinaire chez les nourrissons et n'a pas mis en évidence d'augmentation de cet événement en France, suggérant que l'impact, s'il y en avait un, restait très limité.

En conclusion, Sursaud® repose sur des professionnels de santé de terrain répartis sur l'ensemble du territoire, attentifs et sensibilisés à l'intérêt de la surveillance et de la valeur des données qu'ils collectent. En s'appuyant sur ses qualités intrinsèques, Sursaud® est ainsi en mesure de fournir aux décideurs en charge de la santé publique en France des éléments de jugement objectifs en temps réel qui leur permettront une meilleure réactivité dans la mise en place de mesures de protection de la santé des populations.

**Figure B ● Fluctuations du nombre de décès pour 100 000 habitants enregistrés dans les communes informatisées et transmises par l'Insee de 2005 à 2010 – France entière**



## BIBLIOGRAPHIE

- Jossieran L, Nicolau J, Caillère N, Astagneau P, Brücker G. Syndromic surveillance based on emergency department activity and crude mortality: two examples. *Euro Surveill* 2006 ; 11 : 225-9 ; <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=668>
- Jossieran L, Fouillet A, Caillère N, Brun-Ney D, Illef D, Brucker G, *et al.* Assessment of a syndromic surveillance system based on morbidity data: results from the OSCOUR® network during a heat wave. *PLoS One* 2010 ; 5 : e11984 ; <http://www.plosone.org/article/info%3Ado%2F10.1371%2Fjournal.pone.0011984>

jamais été atteint. Simplement, et heureusement, car cette situation ne s'est jamais produite, du moins à ce jour. Toutefois, les systèmes mis en place jusqu'au début des années 2000, principalement aux États-Unis, ont été pensés et présentés pour une telle application. C'est ainsi le principe même de cette surveillance qui a été discrédité alors que seul le contexte d'utilisation était inadapté ;

- la seconde raison est liée au principe même de cette méthode de surveillance qui renverse le schéma conceptuel habituel de la surveillance épidémiologique. Traditionnellement, les systèmes de surveillance sont, en effet, construits avec un ou des objectifs précis (chapitres 8 et 9) et enregistrent des données dédiées et bien définies en fonction de ces objectifs spécifiques. C'est donc l'objectif qui fait le système de surveillance alors qu'ici, au contraire, la surveillance syndromique n'a pas,



initialement du moins, d'objectif spécifique et le système de surveillance est construit autour des données disponibles. Ce sont bien ici les données qui font le système.

Ainsi, parmi les nombreuses expérimentations de systèmes développées pour la surveillance syndromique, seuls restent utilisés les systèmes qui ont intégré une réelle démarche de santé publique avec des objectifs de surveillance larges et une implication forte des structures habituellement responsables des autres systèmes de surveillance épidémiologique.

Aujourd'hui, on peut retenir comme exemples pertinents de la surveillance syndromique, l'expérimentation RODS (*Real-time Outbreak and Disease Surveillance*) dans l'État de Pennsylvanie, la surveillance basée sur les services d'urgences dans la ville de New York [2], Essence II (*Electronic Surveillance System for the Early Notification of Community-Based Epidemics*) à Washington DC, le *National Health Service* (NHS) direct en Angleterre [3] ou encore, en France, les systèmes Sur-Saud® [Surveillance sanitaire des urgences et des décès] (*Encadré*) et Aster (Alerte et surveillance en temps réel dans les armées) (<http://www.defense.gouv.fr/sante/actualites/aster-alerte-epidemiologique-en-temps-reel>).

## Caractéristiques de la surveillance syndromique

Il est indispensable, en préambule, de ne pas opposer l'approche syndromique et l'approche spécifique de la surveillance par problème ou événement de santé. La surveillance syndromique permet, en fait, le suivi très rapide de l'évolution d'un événement de santé alors que la surveillance spécifique, parfois mise en œuvre une fois l'événement identifié, assurera l'évaluation de l'impact de l'événement sur la population ou permettra de définir précisément l'agent en cause.

Ainsi, les principes de la surveillance conventionnelle, dédiée à un type de situation sanitaire, combinés aux techniques novatrices de la surveillance syndromique, viennent désormais apporter plusieurs dimensions nouvelles à la surveillance épidémiologique :

- l'accès à des données en temps quasi réel améliore la compréhension très rapide d'une situation sanitaire ;
- l'accès à des données en grand nombre permet de couvrir une très large part, voire l'ensemble, de la population sur le territoire national ;
- des données capturant simultanément de nombreux événements de santé permettent la surveillance d'une multitude de situations épidémiologiques ;
- l'enregistrement en routine de toutes les informations sans sélection préalable autorise la création de séries historiques facilement mobilisables par la suite pour de nouvelles exploitations statistiques.

L'association de l'ensemble de ces caractéristiques fait de la surveillance syndromique un système plastique capable d'être adapté rapidement à de nombreux contextes. Toutefois, la surveillance syndromique ne remplace pas les méthodes de surveillance spécifique, ne peut généralement pas identifier un cas individuel d'une pathologie peu fréquente. La surveillance syndromique ne remplace pas l'implication des professionnels de santé dans la surveillance épidémiologique conventionnelle pour la détection rapide d'une menace.

La question de l'utilité de la surveillance syndromique est régulièrement posée comme pour toute évaluation de système de surveillance (chapitre 20). Cet attribut peut se décliner selon l'échelle de temps que l'on choisit :

- le court terme : les données permettant la détection du signal ou l'alerte sont utilisées ici de façon quasi immédiate pour l'identification et le suivi de l'impact d'un phénomène qui présente un danger pour la santé publique, par exemple la mesure de l'impact des températures excessives sur l'état de santé de la population, l'évaluation de l'impact sur la consommation de soins d'un nuage toxique ou d'une catastrophe (chapitre 18) ;
- le moyen terme : l'enregistrement en routine des informations permet la constitution de bases de données historiques, pouvant servir de référence pour une meilleure identification ultérieure de nouveaux phénomènes aigus, notamment par la constitution de seuils de détection ;
- le long terme : sur plusieurs dizaines d'années d'enregistrement, les données peuvent permettre de décrire certains aspects de l'état de santé d'une population, son évolution dans des conditions de vie définies et connues. Il pourrait s'agir alors d'une certaine forme de « mémoire sanitaire » de la population.

## CONCLUSION

**Les nouvelles technologies de l'information ont envahi notre quotidien en une décennie. La surveillance non spécifique ou syndromique est un modèle de développement dans ce champ qui est susceptible de bouleverser toute la surveillance épidémiologique. Celle-ci est, en effet, désormais rentrée dans le temps réel par son intermédiaire. Cette (r)évolution en cours sera d'autant plus réussie qu'elle s'appuiera sur la démonstration du réel intérêt de santé publique à utiliser une donnée limitée, non validée et enregistrée au fil de l'eau, principe fondateur de la surveillance syndromique.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Centers for Disease Control and Prevention. Framework for evaluating public health surveillance systems for early detection of outbreaks: recommendations from the CEC working group. *MMWR* 2004 ; 53 (RR-5) : 1-11.
- 2 ● Heffernan R, Mostashari F, Das D, Karpati A, Kulldorf M, Weiss D. Syndromic surveillance in public health practice, New York City. *Emerg Infect Dis* 2004 ; 10 : 858-64. Erratum in 2006 ; 12 : 1472.
- 3 ● Cooper D, Smith G, Baker M, Chinemana F, Verlander N, Gerard E, *et al.* National symptom surveillance using calls to a telephone health advice service – United Kingdom, December 2001-February 2003. *MMWR* 2004 ; 53 (Suppl) : 179-83.

## ● Chapitre 13

# Surveillance par enquêtes périodiques

Anne Fagot-Campagna, Bertrand Thélot

Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies chroniques et des traumatismes, Saint-Maurice



L'évolution de l'état de santé d'une population, de certains marqueurs, déterminants ou facteurs de risque, des connaissances, comportements ou croyances en santé, peut être surveillée par des enquêtes transversales périodiques, lorsque l'apport des systèmes de surveillance usuels (chapitre 9) et des bases de données déjà constituées (chapitre 7) est insuffisant.

## Principes

Quelles que soient les modalités d'enquête, l'intérêt principal pour la surveillance est de réaliser, à un temps donné, une description de l'état de santé de la population et de répéter cette description à un temps ultérieur sur un autre échantillon, de façon comparable. À une étude transversale, peut aussi être associé un suivi longitudinal, répété ultérieurement sur un autre échantillon (voir ci-dessous). Ce type d'enquête permet ainsi d'étudier des évolutions spontanées, mais il a surtout l'intérêt d'apprécier l'impact d'interventions et donc de contribuer à l'évaluation et de guider les politiques de santé (chapitres 8 et 59).

Ces enquêtes périodiques peuvent être réalisées par auto-questionnaires, ou par entretien en face-à-face, au téléphone, ou en conjonction avec un examen de santé. Elles peuvent cibler la population générale ou des populations spécifiques : malades hospitalisés pour les enquêtes de prévalence répétées des infections nosocomiales (chapitre 52), enfants scolarisés pour les enquêtes du cycle scolaire évaluant notamment l'évolution de la prévalence de l'obésité chez l'enfant et la couverture vaccinale (chapitre 54), groupes vulnérables comme les usagers de drogues, les bénéficiaires de l'aide alimentaire... Dans ce chapitre, nous développerons plus particulièrement les enquêtes périodiques par questionnaire, avec examen de santé, et discuterons les avantages et limites de cette modalité de surveillance. Deux exemples (*Encadrés 1 et 2*) illustreront les champs d'application et les démarches méthodologiques spécifiques à cette approche de la surveillance de santé publique.

## Les enquêtes périodiques par questionnaire avec ou sans examen de santé

En France, plusieurs enquêtes transversales périodiques par questionnaires sont réalisées en population générale. C'est le cas des Baromètres santé réalisés par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) par entretien téléphonique [1] que nous détaillons dans l'*Encadré 1* ci-dessous, des Enquêtes santé protection sociale (ESPS) de l'Institut de recherche et



## ENCADRÉ 1

### Exemple d'enquête transversale périodique, en population générale, par téléphone en France : les Baromètres santé

Les Baromètres santé [1] constituent, en France, l'équivalent du *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS) américain. Mises en place en 1992 par l'Inpes, ces enquêtes étudient l'évolution des principaux comportements, attitudes et perceptions liés aux prises de risque et à l'état de santé de la population vivant en France. Le Baromètre santé 2005 s'est intéressé à un échantillon aléatoire d'environ 30 000 personnes âgées de 12 à 75 ans, sélectionnées à partir de listes téléphoniques. Les personnes sélectionnées à partir des lignes fixes (incluant la liste rouge, c'est-à-dire la liste des abonnés dont le nom ne figure pas dans l'annuaire téléphonique) étaient interrogées pendant une quarantaine de minutes selon la méthode de collecte assistée par téléphone et informatique (Cati). Le taux de refus a atteint 42 % en 2005, en augmentation nette depuis 2000 (36 %), cette tendance étant attribuée à la longueur du questionnaire, à la difficulté de certains modules d'entretien et à une baisse générale de la participation aux enquêtes depuis quelques années. Un échantillonnage complémentaire réalisé à partir des listes d'abonnés au téléphone portable a permis d'adapter l'enquête à l'apparition d'une nouvelle population, celle ayant un téléphone portable sans pour autant disposer d'une ligne fixe à son domicile. Il s'agit là d'une population dont les caractéristiques sont particulières : hommes jeunes, vivant plus souvent seuls, au chômage ou ouvriers. Le questionnaire a été raccourci, pour durer une vingtaine de minutes seulement du fait de contraintes spécifiques aux lignes portables et à leur utilisation (qualité sonore, batteries). Le taux de refus était de 40 % dans cet échantillon spécifique. Outre les limites liées au taux de refus, le caractère déclaratif de ce type d'enquête génère des biais de mémorisation mais aussi une subjectivité, voire un défaut de déclaration de comportements jugés peu avouables, lesquels sont toutefois plus facilement abordés au téléphone qu'en face-à-face. Malgré ces quelques limites, les Baromètres santé jouent un rôle majeur en France au sein du système de surveillance de la santé de la population et, en particulier, dans le champ de la promotion de la santé. De par la rigueur de ces enquêtes et la taille des échantillons enquêtés, les estimations sont robustes et permettent l'étude de sous-populations ainsi qu'une assez bonne appréciation des inégalités sociales de santé. De nombreux thèmes majeurs sont ainsi étudiés, tels que les accidents de la vie courante, la vaccination, le dépistage des cancers, la consommation de produits psycho-actifs, la santé mentale, l'étude des liens entre conditions de travail et santé, ou encore l'activité physique, et permettent de renseigner de nombreux indicateurs que la Loi de santé publique recommande de documenter en France. Et, fait important, la répétition de ces enquêtes permet le suivi au long cours des tendances temporelles et, donc, l'évaluation des tendances naturelles mais aussi de l'impact des politiques de santé.

documentation en économie de la santé (Irdes) réalisées par téléphone ou en face-à-face en fonction de la population concernée [2], des enquêtes santé (enquêtes décennales santé puis Handicap-santé) réalisées par entretien en face-à-face organisées conjointement par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) et la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) des ministères sanitaires et sociaux [3].

Les enquêtes avec examen de santé étant coûteuses, elles sont plutôt rares en France et portent sur de petits échantillons : par exemple, les enquêtes sur les facteurs de risque vasculaire (la dernière, Mona Lisa ayant été réalisée en 2007 et la précédente en 1995) [4] et l'Enquête nationale nutrition santé (ENNS) réalisée une première fois en 2006 [5] et qui sera renouvelée à partir de 2012 (chapitre 21). Deux exemples notoires nord-américains d'enquêtes transversales périodiques concernent les enquêtes téléphoniques annuelles dénommées *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS) [6] et les enquêtes avec examen de santé dites *National Health and Nutrition Examination Surveys* » (NHanes) [7], lesquelles sont menées par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Les enquêtes NHanes étaient autrefois réalisées tous les 10 ans et sur une durée de 4 ans. Elles se déroulent actuellement de façon continue mais nécessitent un certain nombre d'années de collecte avant de disposer d'un effectif suffisant pour exploiter à nouveau les données. Le BRFSS a permis de déclencher l'alerte sur la progression rapide de l'épidémie d'obésité à la fois dans le temps et sur le plan géographique (en fait l'ensemble des états et donc de la population des États-Unis). Le déclenchement de cette alerte a été basé sur des données déclarées de poids et de taille dans le BRFSS, données moins fiables que les données mesurées par le dispositif NHanes puisqu'une sous-déclaration du poids et une sur-déclaration de la taille sont fréquentes dans les enquêtes par questionnaires. Toutefois, les données du BRFSS étant colligées annuellement auprès d'un grand nombre de personnes dans tous les états américains, il a permis de détecter le phénomène et de dégager des tendances.

## Intérêts et limites des systèmes de surveillance par enquêtes périodiques

Les enquêtes transversales périodiques permettent donc d'étudier l'impact d'interventions en santé publique ou les évolutions spontanées de phénomènes de santé si leur méthodologie reste comparable dans le temps. La tentation est pourtant grande d'améliorer une enquête périodique, voire de la complexifier progressivement. Toute évolution doit être attentivement discutée, car elle peut altérer la comparabilité et être au moins en partie responsable des différences observées. Mieux vaut donc une enquête robuste et répétée dans le temps, même imparfaite, qu'une rupture de méthodologie, à quelque niveau que ce soit : population cible, échantillon tiré au sort, participants, effectifs, modalités d'enquête, questions posées, gestion des données... (chapitres 23 et 24). Les responsables d'enquêtes périodiques et les utilisateurs de leurs résultats trouveront donc beaucoup d'avantages à utiliser une méthodologie bien définie, éprouvée, donc plus simple à mettre en œuvre, mais aussi à réaliser des enquêtes connues de la population ou des professionnels, donc davantage mobilisatrices. Par ailleurs, le pas souhaitable de renouvellement de ce type d'enquêtes périodiques dépend bien sûr de la vitesse d'évolution du phénomène observé et des enjeux liés à ces évolutions. Enfin, la récente disponibilité de bases de données médico-administratives (chapitre 7) doit conduire à s'interroger systématiquement sur les possibilités d'enrichissement d'enquêtes périodiques. En effet, ces bases de données informatisées apportent une information complémentaire et peuvent permettre un suivi longitudinal, et cela pour un coût limité et avec un faible impact sur le temps consacré par la personne enquêtée. Surtout, des informations précieuses sur la population ne participant pas à ce type d'enquête peuvent parfois être colligées à partir de ces bases de données, permettant de mieux connaître et parfois même corriger certains biais de participation.

L'Encadré 2 présente un exemple d'enquête périodique qui cible des populations particulières (diabétiques) et qui utilise une méthodologie complexe, associant questionnaires et appariement des données de l'enquête à plusieurs bases de données médico-administratives : les enquêtes Entred (Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques), réalisées en 2001 et 2007 [8].



## ENCADRÉ 2

### **Entred, un exemple d'enquête transversale périodique, conduite en France en population spécifique, par téléphone et voie postale, avec composante longitudinale et appariement à des bases médico-administratives**

Les objectifs d'Entred consistent principalement à décrire les caractéristiques et l'état de santé des personnes diabétiques, la qualité de leur prise en charge et leur qualité de vie. Pour chaque enquête, environ 10 000 personnes diabétiques traitées par insuline ou antidiabétiques oraux (médicaments « traceurs ») ont été tirées au sort dans les bases de données de l'Assurance maladie. Les données ont ensuite été issues soit de bases de données médico-administratives, soit d'enquêtes postales ou téléphoniques. Il s'agissait ainsi de recueillir et d'analyser : (1) des données de consommation médicale de l'Assurance maladie (médicaments, consultations, actes médicaux et biologiques) recueillies sur trois ans ; (2) des données d'hospitalisation (Programme de médicalisation des systèmes d'information — PMSI) recueillies sur trois ans également ; (3) un questionnaire téléphonique court administré par les médecins-conseils de l'Assurance maladie auprès des personnes diabétiques échantillonnées ; (4) un auto-questionnaire long adressé par la poste à chaque personne diabétique ; (5) un questionnaire médical complémentaire adressé aux médecins soignants des patients qui avaient transmis leurs coordonnées ; (6) une enquête de mortalité, réalisée par recherche du statut vital puis des causes de décès selon les procédures d'appariement traditionnelles, sur une durée non définie a priori.

Ces enquêtes Entred ont mis en évidence, entre 2001 et 2007, d'importantes améliorations du contrôle du risque vasculaire, liées à une intensification du traitement pharmacologique, ainsi qu'un recours plus fréquent au dépistage des complications du diabète. Toutefois, aucune diminution de la fréquence des complications de la maladie diabétique n'a pu être mise en évidence. À long terme, les enquêtes de mortalité réalisées sur les deux échantillons 2001 et 2007 permettront de juger d'une éventuelle baisse de la mortalité liée aux complications du diabète.

L'exemple d'Entred illustre bien certains problèmes méthodologiques liés aux enquêtes périodiques. En effet, sa méthodologie a été améliorée au cours du temps, ce qui a compliqué la comparaison temporelle. Alors que, en 2001, la population source était limitée aux personnes affiliées au régime général de l'Assurance maladie (travailleurs salariés et leurs bénéficiaires), la population du Régime social des indépendants (RSI) a été incluse en 2007. Un sur-échantillonnage a été réalisé, pour inclure 300 artisans, 300 commerçants et 300 personnes exerçant une profession libérale, dans un objectif de comparaison entre

groupes d'assurés sociaux, car la fréquence du diabète, d'une part, et sa prise en charge, d'autre part, étaient susceptibles de varier entre ces sous-populations.

De plus, la définition de la maladie diabétique se basait, en 2001, sur un remboursement de médicaments antidiabétiques sur le dernier trimestre, alors que, en 2007, elle incluait trois remboursements sur l'année, afin d'exclure les erreurs ponctuelles de remboursements ainsi que les traitements transitoires. L'introduction de nouveaux conditionnements pharmaceutiques permettant la délivrance de traitements sur six mois conduira vraisemblablement à une nouvelle évolution de cette définition dans les futures enquêtes Entred. Les comparaisons temporelles réalisées entre 2001 et 2007 devant se baser sur des populations similaires, elles ont donc imposé d'exclure de l'échantillon 2007 les personnes affiliées au RSI et de travailler avec les données de celles qui avaient bénéficié d'un remboursement de médicaments antidiabétiques au dernier trimestre. Les résultats généraux ont été exprimés selon deux modalités, sur l'ensemble de l'échantillon 2007, et en différence de moyenne ou de prévalence entre les deux échantillons restreints.

Autre évolution méthodologique majeure, un contact téléphonique direct des médecins-conseils de l'Assurance maladie auprès des patients a été introduit en 2007 afin de fortement personnaliser l'enquête. Le taux de réponse à l'enquête postale auprès des patients a, en conséquence, augmenté de 36 % en 2001 à 48 % en 2007, alors qu'une diminution de la participation aux enquêtes est généralement observée avec le temps. Le taux de participation à l'enquête téléphonique étant de 47 %, c'est au total 58 % des personnes qui ont participé sous forme téléphonique ou postale. De plus, certaines questions ont été testées à la fois par téléphone et par auto-questionnaire. La participation des médecins aux enquêtes Entred a aussi augmenté au cours du temps, de 48 % en 2001 à 68 % en 2007, conséquence d'une plus grande mobilisation autour du diabète, mais aussi d'une meilleure activation du réseau de spécialistes et de leur connaissance et appropriation des études Entred.

Le taux de réponse impactant les indicateurs, une pondération a dû être réalisée en 2007. Elle a permis de corriger partiellement certains biais de non-réponse, en attribuant des poids plus forts aux personnes appartenant à des sous-groupes qui ont faiblement participé. Cette technique statistique nécessite toutefois de disposer des caractéristiques des non-répondants, obtenues dans les bases de données de l'Assurance maladie pour Entred. Les comparaisons entre les données de 2001 et celles de 2007 ont ainsi pris en compte l'évolution de certaines caractéristiques dans le temps, qu'elles soient liées au biais de non-réponse ou à l'évolution naturelle dans cette population.

Enfin, dans ces enquêtes Entred répétées dans le temps, un module commun a été centré sur la réponse aux objectifs principaux, et ces questions étaient rigoureusement similaires entre les différents temps d'enquête, à la fois dans leur forme et dans leur modalité d'administration. Les modifications ont, quant à elles, porté sur les modules annexes : en 2001, un questionnaire spécifique de la qualité de vie était proposé, alors que, en 2007, les questionnaires additionnels concernaient, par exemple, l'éducation thérapeutique et l'observance.

## CONCLUSION

Les enquêtes périodiques constituent une modalité de surveillance qui s'est beaucoup développée au cours des deux dernières décennies. Cette surveillance concerne de nombreux champs de la santé publique et peut être appliquée aussi bien à la population générale qu'à des populations très ciblées ou encore à des services de soins ou de prévention. Le recueil d'informations est basé sur un questionnaire le plus souvent mais peut associer un examen de santé, voire des procédures complexes d'appariement avec des bases de données existantes. L'enjeu majeur est de maintenir la comparabilité rigoureuse des méthodes d'une enquête à l'autre.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Collection baromètre ; <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/index.asp> (consulté le 05/03/2011).
- 2 ● Institut de Recherche et Documentation en Économie de la Santé. Enquête sur la santé et protection sociale (ESPS). *Enquête biennale* ; <http://www.irdes.fr/EspaceRecherche/Enquetes/ESPS/index.html> (consulté le 05/03/2011).
- 3 ● Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *L'enquête Handicap santé* ; <http://www.sante.gouv.fr/handicap-sante.html> (consulté le 05/03/2011).
- 4 ● Inserm UMR 744. *L'enquête de population Monalisa* ; <http://www.pasteur-lille.fr/fr/recherche/u744/resultat/monalisa.html> (consulté le 05/03/2011).
- 5 ● Institut de Veille Sanitaire. *Enquête nutrition santé 2006* ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition\\_enns/RAPP\\_INST\\_ENNS\\_Web.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf) (consulté le 05/03/2011).
- 6 ● Centers for Disease Control and Prevention. *Behavioral risk factor surveillance* ; <http://www.cdc.gov/brfss/> (consulté le 05/03/2011).
- 7 ● Centers for Disease Control and Prevention. *National health and nutritional survey* ; <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> (consulté le 05/03/2011).
- 8 ● Institut de Veille Sanitaire. *Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (Entred) 2007-2010* ; <http://www.invs.sante.fr/diabete/> (consulté le 05/03/2011).



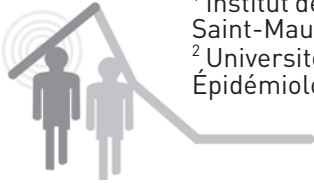
## ● Chapitre 14

# Les vigilances en santé

Frédéric de Bels<sup>1</sup>, Simone Mathoulin-Pélissier<sup>2</sup>, Louis-Rachid Salmi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département santé environnement, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Alors que, dans les pays anglo-saxons, la surveillance des effets indésirables des produits de santé est explicitement dénommée « *surveillance of adverse events* », la dénomination générique retenue en France a été celle de vigilance (chapitre 8). Les vigilances sont organisées autour de processus continus de recueil, d'analyse et de diffusion standardisée de données portant sur des événements sanitaires, indésirables ou toxiques, survenant au décours de l'exposition à un produit (de santé ou non). Elles ont avant tout une finalité d'alerte, de gestion et de prévention des risques, notamment émergents. Ce chapitre présente les différentes étapes du circuit de l'information et l'organisation des vigilances. L'*Encadré* précise les modalités d'organisation des vigilances en France.

## Recueil de données

Dans la plupart des pays, les vigilances disposent d'un cadre réglementaire et sont adossées à une administration coordinatrice. Elles s'appuient, au niveau national, sur des instances consultatives qui expertisent les signaux potentiels rapportés par les professionnels de santé, par les fabricants ou distributeurs des produits considérés, par les établissements de santé ou par le public. Dans tous les cas, il s'agit de systèmes de recueil continu mais essentiellement passif. La notion de notification spontanée est ainsi le fondement de la majorité des vigilances, même si, réglementairement, il existe souvent une obligation de déclaration.

Ce système de recueil passif a comme conséquence une sous-déclaration qui doit être prise en compte pour interpréter les données. Au niveau international, et notamment pour les premières vigilances déployées (pharmacovigilance), ce constat est bien connu. Cette sous-déclaration est souvent accentuée par l'hétérogénéité des systèmes de déclaration et par le fait que les vigilances sont ciblées sur un type de produit ou de pratique. On présage que la cause d'un effet indésirable notifié est connue a priori, alors que plusieurs produits peuvent être initialement suspectés et que c'est l'investigation qui peut déterminer les causes. Il est d'ailleurs constaté que la coexistence de plusieurs systèmes qui couvrent différents champs de produits et leur fonctionnement en tuyaux d'orgue ne facilitent pas le recueil exhaustif des signalements et génèrent des signaux orphelins.

Les dispositifs de vigilance, qu'ils comportent ou non des échelons locaux ou régionaux, se sont par ailleurs développés indépendamment des autorités administratives territoriales, dont l'information est trop souvent insuffisante et tardive, voire inexistante. Souvent initialement ciblés sur les événements graves, avec des déclarations en provenance des établissements de santé, les dispositifs souffrent d'une sous-déclaration par les organisations de soins ambulatoires et par la population elle-même.



## ENCADRÉ

### Organisation des vigilances en France

Initialement orienté autour du risque iatrogène lié aux produits de santé, le dispositif de vigilance français s'est progressivement développé jusqu'à couvrir aussi les risques toxiques (toxico-vigilance) liés à des produits ou substances naturelles ou de synthèse, sortant du champ de la santé et disponibles sur le marché ou présents dans l'environnement (produits stupéfiants, de tatouage, d'usage domestique et de la vie courante, certaines denrées alimentaires, pollutions, etc.).

Les vigilances françaises n'ont pas toutes la même architecture et ne sont pas toutes au même stade de développement (*Tableau A*). Quatre vigilances (hémovigilance, pharmacodépendance et addictovigilance, pharmacovigilance et toxicovigilance) sont organisées en réseau, disposant d'échelons régionaux ou interrégionaux (les coordonnateurs d'hémovigilance, les centres d'étude et d'information sur la pharmacodépendance, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres antipoison et de toxicovigilance) auxquels les professionnels, le cas échéant les établissements de santé et les industriels, déclarent obligatoirement les événements sanitaires observés. Les autres vigilances privilégient la remontée directe des signaux au niveau national. Au niveau local, les vigilances du risque iatrogène font généralement l'objet d'une coordination au sein des établissements de santé.

En 2009, la loi portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires a structuré régionalement l'organisation de la veille sanitaire, notamment le recueil et le traitement des signalements, au niveau des Agences régionales de santé (ARS), faisant de la remontée de signal un champ de compétence partagée entre les ARS et les agences sanitaires coordinatrices des vigilances. Cette dualité des compétences implique au minimum une articulation des réseaux de vigilance et des agences sanitaires avec les ARS et la mise en cohérence des circuits d'information. Les professionnels ayant déjà une obligation légale de déclarer les événements sanitaires selon le circuit défini pour chaque vigilance, les objectifs sont clairement une meilleure information et une meilleure réactivité des gestionnaires locorégionaux, le renforcement de la remontée de signal et la mise en place de coordinations locorégionales pour un partage des signalements entre vigilances.

L'organisation des vigilances en France devrait connaître des évolutions en 2012 suite au scandale sanitaire du Mediator®.

**Tableau A • Les vigilances sanitaires en France en 2011 et leurs caractéristiques**

Dénomination	Objet	Déclarants	Organisme national chef de file	Échelon locorégional
Pharmacovigilance	Médicaments	PS ; ES ; entreprises et organismes exploitant des médicaments	Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM)	31 centres régionaux de pharmacovigilance/ correspondants locaux pour les dérivés du sang
Pharmacovigilance vétérinaire	Médicaments vétérinaires	PS (humaine ou animale) ; firmes titulaires d'une autorisation de mise sur le marché	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV)	Non À noter, 1 centre de pharmacovigilance vétérinaire (Lyon)
Pharmacodépendance et addictovigilance	Substances psychoactives (stupéfiants et psychotropes)	PS et autres personnes dans le cadre de leur exercice professionnel ; entreprises et organismes exploitant des plantes, médicaments ou substances à effet psychoactif	ANSM	13 centres d'étude et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance
Réactovigilance	Dispositifs médicaux de diagnostic <i>in vitro</i>	PS ; ES ; fabricants, distributeurs	ANSM	Correspondants locaux de réactovigilance
Cosmétovigilance	Produits cosmétiques	PS ; industriels	ANSM	Non
Vigilance des produits de tatouage	Produits de tatouage	PS et tatoueurs ; industriels	ANSM	Non

**Tableau A (fin) ● Les vigilances sanitaires en France en 2011 et leurs caractéristiques**

Dénomination	Objet	Déclarants	Organisme national chef de file	Échelon locorégional
Biovigilance	Éléments et produits du corps humain et dérivés	PS ; ES ; correspondants locaux	ANSM	Correspondants locaux de biovigilance
Nutri-vigilance	Certaines denrées alimentaires	PS ; fabricants et distributeurs	Anses	Non
Matéριο-vigilance	Dispositifs médicaux	PS ; ES ; fabricants et distributeurs	ANSM	Correspondants locaux de matériο-vigilance
Toxico-vigilance	Produit ou substance, naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement	PS ; organismes responsables de la mise sur le marché ; grand public (réponse téléphonique à l'urgence)	Institut de Veille Sanitaire (InVS)	13 centres antipoison et de toxicovigilance ; dispositifs en cours de création (Antilles-Guyane et Océan Indien)
Hémo-vigilance	Chaîne transfusionnelle	PS ; ES	Afssaps Établissement français du sang ; Centre de transfusion sanguine des armées ; InVS	Correspondants locaux d'hémovigilance ; coordonnateurs régionaux d'hémovigilance
AMP vigilance	Aide médicale à la procréation	PS	Agence de la biomédecine	Correspondants locaux d'AMP vigilance
Radio-vigilance	Rayonnements ionisants	PS ; ES employeur ; exploitants ou détenteurs d'une source	Autorité de sûreté nucléaire ; Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire	Non

PS : professionnel de santé ; ES : établissement de santé.

## Analyse, détection et interprétation des signaux

Les événements rapportés (signalements), en tant que signaux potentiels de menaces pour la santé publique, sont ici analysés à titre individuel, notamment en termes d'imputabilité. Leur enregistrement systématique dans des bases de données contribue à la détection automatisée de signaux à un niveau populationnel.

### Évaluation des signalements

À la réception, aux échelons centraux ou territoriaux, chaque signalement doit faire l'objet, après vérification, d'une évaluation en termes de menace potentielle pour la santé publique (fréquence, gravité, vulnérabilité de la population, caractère inhabituel ou inattendu... [chapitre 8]) et d'une évaluation spécifique en termes d'imputabilité, c'est-à-dire d'une exploration à un niveau individuel du lien de causalité entre substance(s) ou produit(s) suspectés et les événements observés. Une recherche dans la base de données de cas similaires d'intoxication ou d'exposition permet éventuellement de renforcer le signal, si l'événement observé n'est pas isolé, et de réaliser une évaluation à un niveau populationnel. D'autres critères peuvent alors être utilisés pour apprécier la causalité et notamment celui d'une potentielle relation dose-effet. Des niveaux qualifiés de NOAEL (*no observed adverse effect level*) et LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) peuvent ainsi être déterminés pour caractériser la toxicité du produit.

### Imputabilité

Les méthodes d'imputabilité servent à harmoniser et standardiser la démarche et à la rendre reproductible d'un évaluateur à l'autre. En pharmacovigilance, la nature probabiliste de la relation entre l'effet de santé et chaque médicament est mesurée par deux systèmes d'imputabilité, l'imputabilité dite de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en trois modalités (suspect/interaction/concomitant) et une imputabilité dite française. L'algorithme d'imputabilité, développé en France en 1978 et actualisé en 1985 pour les effets indésirables ou inattendus des médicaments [1], est généralement utilisé comme algorithme de référence. Il réduit les discordances dans l'évaluation subjective de la relation causale par les experts, mais prend difficilement en compte des facteurs tiers explicatifs ou de confusion. La méthode française comprend deux composantes d'imputabilité : interne et externe.

L'imputabilité interne combine des critères sémiologiques (nature et compatibilité des symptômes, diagnostics différentiels éventuels, résultats d'examens complémentaires fiables et spécifiques) et chronologiques (délai d'apparition, évolution à l'arrêt de l'exposition et symptomatologie lors d'une éventuelle réintroduction). Elle aboutit à un grade de cinq niveaux décroissants d'imputabilité : très vraisemblable, vraisemblable, plausible, douteuse et incompatible.

L'imputabilité externe conduit à quatre niveaux selon la description des effets telle qu'elle est répertoriée dans des ouvrages de référence en pharmacovigilance ; en dehors du champ du médicament, elle concerne notamment la description de cas ou séries similaires, le degré de démonstration du lien entre l'exposition à un produit ou une substance donnée et les effets toxiques considérés (preuves expérimentales, plausibilité et cohérence biologiques). D'autres techniques d'imputabilité externe existent ; elles sont fondées sur l'utilisation de probabilités conditionnelles telles que les méthodes utilisant le théorème de Bayes [2] et sur le jugement d'experts. La première n'est pas utilisable en routine et la seconde est trop subjective mais peut être associée à des méthodes de consensus formalisé de type *Delphi*.

### Système d'information et détection automatisée de signal

Généralement, les signalements sont enregistrés dans des bases de données, selon les vigilances, à l'échelon local, national, voire international. Cela permet, outre la recherche de cas similaires lors de l'évaluation systématique des signalements, la mise en place de programmes de détection

automatisée de signal pour mettre en évidence des phénomènes émergents. Cette détection se fait soit par des indicateurs de surveillance, soit par des méthodes d'extraction de connaissances des bases de données (fouille de données ou *data mining* [chapitre 7]). Les signaux générés ne correspondront néanmoins qu'à des hypothèses d'association qu'il est nécessaire d'expertiser pour les valider (nombreux faux positifs, signaux déjà connus, plausibilité et cohérence biologique, dose-réponse, force de l'association épidémiologique, impact en santé publique...) avant de lancer une alerte.

Les quelques outils statistiques qui ont été développés facilitent la lecture des bases de données, qui rapidement deviennent trop riches pour une exploitation par de simples descriptions. Ces outils peuvent détecter relativement précocement des signaux non perçus spontanément par les experts dans le cadre de leur exercice quotidien (sur une zone géographique limitée et avec une acuité donnée).

La détection automatisée du signal reste cependant insuffisamment développée et l'alerte est généralement liée à la réactivité d'experts ou à la prise en compte d'informations externes comme c'est le cas pour la veille internationale (chapitre 19). Les systèmes d'information sont le plus souvent multiples (bases régionales) et ne permettent pas toujours d'appréhender les dynamiques spatio-temporelles des risques, ce qui est le cas notamment en France et au niveau européen ; les compétences statistiques sont alors relativement peu sollicitées.

Les résultats sont extrêmement dépendants du type de signal (fréquence d'exposition et fréquence de survenue des effets), du type de base (population cible, modalités de notification, données recueillies et taille de la base) et de la qualité des données. L'enregistrement est particulièrement sensible au biais de notoriété et les données seront interprétées avec précaution en cas de médiatisation spécifique (augmentation des notifications). Bien que l'exhaustivité ne soit pas recherchée pour l'alerte, il peut être nécessaire de corriger le nombre de cas d'effets secondaires observés par l'estimation de son exhaustivité, par exemple par une méthode de type capture-recapture (chapitre 36).

Les programmes de détection de signal cherchent plus particulièrement à répondre à trois types de questions :

- y a-t-il, dans la base de données, une recrudescence d'événements sanitaires déterminés a priori (symptômes, syndromes, toxidromes, etc.) en lien avec une substance pour laquelle un suivi a été mis en place ?
- quels sont, dans la base de données, les couples événements-produits (ou autres associations) qui ressortent avec une fréquence inhabituelle et qui pourraient révéler et témoigner d'un effet toxique non identifié de ces produits, le cas échéant d'une association entre produits ?
- y a-t-il, dans la base de données, un signal émergent sous la forme d'un agrégat spatio-temporel de symptômes ou syndromes, les produits en cause n'étant pas nécessairement incriminés ou identifiés a priori ? Celui-ci pourrait, par exemple, révéler le défaut ou l'usage non conventionnel d'un produit ou encore révéler un acte de malveillance ou une pollution environnementale encore inconnue.

Dans les deux premiers cas, l'événement apparaît directement relié à l'utilisation du produit qui est supposé en être la cause. Dans le dernier cas, en revanche, le lien avec le produit n'apparaît pas en première instance et parfois plusieurs hypothèses peuvent être formulées. C'est l'investigation des cas groupés, voire d'une épidémie, d'un syndrome qui permettra éventuellement de caractériser le ou les produits le plus probablement impliqué ou d'en écarter certains (chapitres 25 et 39). À titre illustratif, une épidémie d'un syndrome inhabituel, le syndrome éosinophilie myalgies,

est survenue en 1990 aux États-Unis. L'investigation montra que sa survenue était liée à la consommation d'un complément alimentaire à base de L-tryptophane produit par un producteur japonais [3]. L'épidémie s'est arrêtée après interruption de la production du L-tryptophane. L'hypothèse d'une contamination du L-tryptophane à l'origine du syndrome a été avancée mais aucune substance n'a été identifiée.

Pour le suivi de la toxicité d'une substance déterminée et pour la détection spatio-temporelle de signaux symptomatiques/syndromiques émergents, la génération de signal utilise respectivement les méthodes d'analyse des séries temporelles (chapitre 37) et de fouille de données spatio-temporelles. Le système de surveillance TESS (*Toxic Exposure Surveillance System*), développé en 2003 aux États-Unis par l'Association américaine des centres antipoison, vise ainsi à l'analyse des données en temps réel, notamment en vue de la détection la plus précoce possible d'actes de malveillance et, plus généralement, de menaces potentielles pour la santé publique [4]. Les analyses peuvent être stratifiées sur des sous-groupes populationnels particuliers et sur des circonstances d'utilisation ou de survenue particulières. Lorsque des indicateurs de surveillance sont définis, ils comprennent généralement au numérateur des événements ou des couples événements-produits et au dénominateur des données internes à la base (méthodes numérateurs dépendantes ; par exemple, les cas symptomatiques ou non de personnes non exposées aux produits) ou des données externes à la base (par exemple, des chiffres de vente de produits).

## Mesures de disproportion

Les mesures de disproportion ont été les plus explorées en vue de révéler un nouvel effet toxique. Elles ont surtout été développées en pharmacovigilance et peuvent être complétées par des méthodes symboliques de classification. On recherche des disproportions significatives entre le nombre d'événements observés dans la population exposée à chacun des produits avec le nombre attendu de ces mêmes événements dans la population de référence non exposée, c'est-à-dire dans le reste de la base de données. Ces mesures peuvent être répétées pour actualiser les signaux et les multiples tableaux de contingence  $2 \times 2$  qui sont générés prennent a priori en compte les biais de recrutements propres à la base (sans les contrôler) (*Tableau I*). Dans la mesure où des tests multiples non indépendants sont réalisés, le résultat du test statistique est purement indicatif et à visée exploratoire.

**Tableau I • Tableau de contingence  $2 \times 2$  utilisé pour le calcul des mesures de disproportion**

	Événement de santé d'intérêt	Autres événements de santé	Total
Produit d'intérêt	a	b	a + b
Autres produits	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	N

Les principales méthodes fréquentistes comprennent le test du Chi-carré, le cas échéant avec correctif de Yates (chapitre 27) et des méthodes fréquentielles telles que le *Proportional Reporting Ratio* (PRR, un analogue du risque relatif [5, 6]), le *Reporting Odds Ratio* (ROR, un analogue du rapport de cotes) et sa méthode dérivée qu'est le Yule's Q [7]. D'autres méthodes font appel à la loi binomiale, notamment le *Bayesian Confidence Propagation Neural Network* (BCPNN) [8], utilisé par le Centre international de pharmacovigilance d'Uppsala en Suède (*Uppsala Monitoring Center*) pour détecter des signaux au sein de la base d'effets indésirables de l'OMS (Vigibase). D'autres

méthodes font appel à la loi de Poisson, notamment la méthode de DuMouchel [9] ou méthode *Multi-Item Gamma Poisson Shrinker* [10], utilisée par le dispositif MedWatch de la *Food and Drug Administration* aux États-Unis.

Le PRR est la méthode la plus communément utilisée en pharmacovigilance, notamment pour la base européenne *Eudravigilance* et la base anglaise *Adroit (Adverse Drug Reactions On-line Information Tracking)* ; il a été validé plus récemment pour le Réseau national de vigilance et de prévention des maladies professionnelles [6]. Il compare le taux de notification d'un événement donné pour un produit donné  $\{a/[a+b]\}$ , avec le taux de notification de ce même événement pour tous les autres produits ou substances  $\{c/[c+d]\}$  :  $PRR = \{a/[a+b]\} / \{c/[c+d]\}$ . Le critère utilisé par l'agence britannique du médicament pour la détection du signal est un  $PRR > 2$ , un Chi-carré avec correction de Yates  $> 4$  avec un nombre minimum d'événements nécessaire pour générer un signal de 3 [5].

Les mesures de disproportion standards sont des approches bivariées, ce qui, compte-tenu des produits et événements concernés, ne permet pas vraiment les approches multi-expositions, multi-symptômes (et donc en premier lieu la question des interactions entre produits génératrices d'événements indésirables [multi-expositions] et la question de la définition de toxidromes [multi-symptômes]).

Le développement des approches multi-items n'en est en effet qu'à ses débuts dans le champ des vigilances ; on note avec intérêt le développement récent : 1) d'une approche multivariée de sélection de variables par l'*Uppsala Monitoring Center* (OMS, VigiBase), laquelle recourt à une régression logistique pénalisée Lasso (*Least absolute shrinkage and selection operator* [11]), considérant de fait les notifications individuelles comme des ensembles de variables binaires d'exposition et d'événements indésirables [survenue ou non des différents événements indésirables [12-14]] ; 2) d'approches multi-agents basées sur l'algorithme « Apriori » d'extraction des règles associatives sur des données de la base *Adverse Event Reporting System* (AERS) de la FDA [11] et sur une extraction de règles d'association et leur connexion avec l'analyse de concepts formels sur des données françaises de pharmacovigilance [16] ; et 3) de deux approches, permettant de détecter l'émergence de problèmes de santé en lien avec des expositions multiples et développées à partir de la base du RNV3P, l'une par exposome, basée sur la théorie des graphes (issues des réseaux sociaux) [17, 18], l'autre probabiliste et conjuguée à des techniques d'apprentissage de la base [19].

## Diffusion du signal et alerte

À terme, l'évaluation du signal doit aussi prendre en compte la balance bénéfices/risques. Elle peut conduire, selon les cas, les pays et les vigilances, à un classement sans suite, à une simple information du réseau ou des professionnels, à la mise en place d'une surveillance ou au déclenchement d'une alerte.

Les destinataires finaux des signaux validés, le cas échéant des alertes, sont traditionnellement nationaux et la remontée de signal s'effectue directement ou *via* un réseau. Ils comprennent notamment les agences de sécurité sanitaire ou les organismes responsables des autres vigilances concernées (plusieurs produits peuvent être candidats pour un effet indésirable donné) lesquels, lorsqu'ils en disposent, exercent leur pouvoir de police sanitaire et prennent les mesures de gestion (notamment des retraits de produits), ou déclenchent l'alerte vers les administrations centrales (en France, Département des urgences sanitaires de la Direction générale de la santé, par exemple).

En pratique, le signal doit également être adressé aux autres vigilances concernées et aux agences régionales ou nationales en charge de la gestion des risques pour que les mesures de gestion puissent être prises le plus rapidement possible. Les échelons régionaux ou inter-régionaux des vigilances comptent également parmi les destinataires des signaux ou de l'alerte. La diffusion peut prendre plusieurs formes : une simple information sur les résultats de l'évaluation, une sensibilisation en vue de la mise en place d'une surveillance ou du déclenchement d'une alerte, voire un



engagement à mobiliser leurs partenaires et à réaliser une recherche active de cas et proposer une étude épidémiologique structurée pour confirmer l'association entre le produit et l'effet indésirable. Le chapitre 56 illustre de manière détaillée le cas particulier de la surveillance des effets indésirables des vaccins.

La rétro-information des déclarants sur la gestion des signalements effectués ou sur le déclenchement des alertes est un point important à considérer. Elle est essentielle pour susciter leur adhésion au dispositif de déclaration, éviter leur attrition et améliorer le niveau de déclaration. Dans la continuité, la diffusion de l'information vers les acteurs de la santé est importante, notamment pour qu'ils soient à même de répondre aux demandes d'information qui leurs seront adressées et donc pour l'efficacité des mesures de gestion et de prévention.

## CONCLUSION

**Les vigilances constituent des outils essentiels aux dispositifs de sécurité sanitaire. La notion de vigilance a évolué dans tous les pays. Ainsi, le nombre de produits concernés et l'intérêt pour les effets à long terme, pour des événements de plus en plus rares, de moins en moins graves, ou pour des doses de plus en plus faibles, rendent l'expertise plus difficile et diminue probablement l'efficacité des dispositifs.**

**Les principaux enjeux des vigilances sont actuellement :**

- une meilleure lisibilité de l'ensemble du dispositif et une coordination ou un rapprochement entre vigilances à tous les échelons (y compris international pour les vigilances qui ne disposent pas encore de cette coordination) ;
- le développement de la culture du signal, à défaut d'un maillage territorial étroit, et de l'articulation des systèmes nationaux avec les acteurs locaux et régionaux de la gestion des risques ;
- la simplification de la déclaration des événements par les professionnels, les établissements de santé, le public et les industriels et la rétro-information vers les déclarants et les organismes coordinateurs des vigilances et les gestionnaires de risque. La possibilité d'une interface déclarative simple et commune à toutes vigilances, voire aux autorités administratives et territoriales, et la possibilité de signalement à partir des logiciels métiers apparaissent des plus opportunes ;
- la formalisation des processus d'évaluation, pour réduire la part de subjectivité liée aux avis d'experts, et le développement et la mise en œuvre en routine de méthodes de traitement des données, de détection de signal et d'alerte, lesquelles nécessitent des systèmes d'information pertinents et accessibles.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Bégau B, Evreux J, Jouglard G, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8.
- 2 ● Kramer M, Leventhal J, Hutchinson T, Feinstein A. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. *JAMA* 1979 ; 242 : 623-38.

- 3 ● Milburn DS, Myers CW. Tryptophan toxicity: a pharmacoepidemiologic review of eosinophilia-myalgia syndrome. *DICP* 1991 ; 25 : 1259-62.
- 4 ● Watson WA, Litovitz TL, Belson MG, Wolkin AB, Patel M, Schier JG, Reid NE, Kilbourne E, Rubin C. The toxic exposure surveillance system (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005 ; 207 [2 Suppl] : 604-10.
- 5 ● Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001 ; 10 : 483-6.
- 6 ● Bonnetterre V, Bicout DJ, Larabi L, Bernardet C, Maitre A, Tubert-Bitter P, de Gaudemaris R. Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of application of pharmacovigilance methods to the database of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup Environ Med* 2008 ; 65 : 32-7.
- 7 ● van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002 ; 11 : 3-10.
- 8 ● Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, De Freitas RM. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 ; 54 : 315-21.
- 9 ● DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting systems. *Am Stat* 1999 ; 53 : 177-89.
- 10 ● Szarfman A, Machado SG, O'Neill RT. Use of screening algorithms and computer systems to efficiently signal higher-than-expected combinations of drugs and events in the US FDA's spontaneous reports database. *Drug Saf* 2002 ; 25 : 381-92.
- 11 ● Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *J Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 1996 ; 58 : 267-88.
- 12 ● Caster O. *Mining the WHO drug safety database using Lasso logistic regression*. Uppsala university thesis for Master's degree in Mathematical Statistics, 2007.
- 13 ● Caster O, Norén GN, Madigan D, Bate A. Large-scale regression-based pattern discovery: The example of screening the WHO global drug safety database. *Statistical Analysis and Data Mining* 2010 ; 3 : 197-208.
- 14 ● Strandell J, Caster O, Bate A, Norén GN, Edwards IR. Reporting patterns indicative of adverse drug interactions: a systematic evaluation in VigiBase. *Drug Safety* 2011 ; 34 : 253-66.
- 15 ● Harpaz R, Chase HS, Friedman C. Mining multi-item drug adverse effect associations in spontaneous reporting systems. *BMC Bioinformatics* 2010 ; 11 [Suppl 9] : S7.
- 16 ● Lillo-Le Louët A, Toussaint Y, Villerd J. A qualitative approach to signal mining in pharmacovigilance using formal concept analysis. *Studies in health technology and informatics* 2010 ; 160 : 969-73.
- 17 ● Faisandier L, Bonnetterre V, De Gaudemaris R, Bicout D. Occupational Exposome: a network-based approach for characterizing occupational health problems. *J Biomed Inform* 2011 ; 44 : 545-52.
- 18 ● Bonnetterre V, Faisandier L, Bicout D, Bernardet C, Piollat J, Ameille J, et al. RNV3P. Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup Environ Med* 2010 ; 67 : 178-86.
- 19 ● Faisandier L. *De la surveillance à la détection des problèmes de santé au travail potentiellement émergents dans un contexte de multi-exposition : développement de méthodes appliquées au Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles*. Thèse de doctorat Modèles, méthodes et algorithmes pour la biologie, la santé et l'environnement : Université de Grenoble, 2011.

## ● Chapitre 15

# Registres

Arlette Danzon<sup>1</sup>, Marianne Savès<sup>2</sup><sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies chroniques et des traumatismes, Saint-Maurice<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

## Définition et objectifs

On entend communément par registre de morbidité tout enregistrement à vocation exhaustive d'une maladie au sein d'une population résidant dans une zone géographique définie. Selon l'arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres (CNR), un *registre de morbidité* est défini en France comme « un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche épidémiologique et de santé publique par une équipe ayant les compétences appropriées » [1].

Cette définition implique que seules les personnes concernées par l'événement de santé résidant dans la zone géographique couverte par le registre (zone d'enregistrement) sont incluses quel que soit leur lieu de prise en charge. Cette définition caractérise ainsi les registres de population, et l'oppose aux registres hospitaliers qui incluent les patients pris en charge dans un établissement de santé donné, quelle que soit leur origine géographique.

Les registres de population ont une triple mission : une mission de santé publique dans le cadre de la surveillance épidémiologique conventionnelle (estimation de l'incidence, suivi des tendances dans le temps, épidémiologie descriptive [chapitre 8]), une mission d'évaluation de l'impact d'actions ou de programme de santé publique notamment en termes de prévention primaire, dépistage... (chapitre 59) et une mission de recherche. Les deux dernières missions nécessitent le plus souvent la mise en place d'études complémentaires *ad hoc* à la fonction de surveillance.

## Principes méthodologiques et d'organisation des registres

### L'exhaustivité

La recherche active de l'exhaustivité par les personnels d'un registre implique le croisement de sources d'information multiples avec élimination secondaire des doubles enregistrements. Selon l'événement de santé enregistré, les sources seront, par exemple, les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologiques – pour les cancers, il est en effet indispensable de connaître le type histologique du cancer –, les certificats de santé de l'enfant, les établissements de santé, les bases de données médico-administratives telles que le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et les bases de données sur les Affections longue durée de l'Assurance maladie (ALD). Ces sources doivent être clairement identifiées dans la zone géographique couverte par le registre, ainsi que dans les autres zones de prise en charge possibles des patients résidant dans cette zone géographique.

## Le caractère nominatif des données et la confidentialité

Afin de pouvoir prétendre à l'exhaustivité par le recoupement de sources de données médicales multiples, il est indispensable de pouvoir disposer de l'identité de chaque cas. Cette nécessité implique, en regard, un renforcement de la confidentialité et de la sécurité des données détenues. Pour les registres des cancers, la délibération n° 03-053 du 27 novembre 2003 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a renforcé le cadre réglementaire concernant le traitement des données des registres en France [2]. L'information des patients doit être réalisée de façon individuelle et personnalisée par le médecin responsable de leur prise en charge, avant le début du traitement des données par le registre. Cette délibération précise les modalités à respecter pour que la confidentialité et la sécurité des données soient assurées (contrôle de l'accès aux locaux dans lesquels sont archivées les données, règles de conservation des supports d'information, conditions d'accès au système informatique, cryptage des données nominatives).

## L'évaluation des registres

L'opportunité et la qualité des registres sont régulièrement évaluées en France par le CNR. Ce dernier a été créé en 1986 pour encadrer le développement des registres de population en France ([www.invs.sante.fr/surveillance/comite\\_national\\_des\\_registres](http://www.invs.sante.fr/surveillance/comite_national_des_registres) [consulté le 07-03-2011]). Depuis 2006, il existe, par ailleurs, un comité spécialisé pour les registres des maladies rares [3]. Le CNR lance chaque année un appel à qualification. Chaque dossier fait l'objet de deux évaluations indépendantes, l'une sur site (appréciant particulièrement la qualité du registre à travers les moyens mis en œuvre), l'autre sur dossier (plus axée sur les aspects scientifiques). Ces évaluations sont réalisées par deux experts, désignés par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), et l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui co-président le CNR. Pour évaluer l'exhaustivité, les experts se basent sur des indicateurs tels que le nombre de sources de signalement par cas. Les registres sont qualifiés pour trois ans s'il s'agit d'une création, et pour quatre ans dans le cas du renouvellement de la qualification.

## Événements de santé surveillés en France par les registres

Au 1<sup>er</sup> janvier 2012, il existait en France 53 registres qualifiés par le CNR dont le plus ancien est le registre général des cancers du Bas-Rhin créé en 1974. Les principales informations concernant ces registres (intitulé et couverture géographique, coordonnées, date de création et période de qualification) sont présentées sur le site de l'InVS [4]. Le *Tableau 1* résume les événements de santé surveillés, le nombre de registres et leur couverture.

En France, hormis pour certains événements de santé rares, la couverture par les registres n'est pas nationale, par manque avant tout d'interconnexions entre les différents systèmes d'information. À titre d'exemple, en France, pour le cancer, la couverture par les registres généraux est de 20 %, alors que, aux Pays Bas et dans les pays scandinaves, la couverture est nationale. Au Royaume-Uni, le *National Registry of Childhood Tumours* couvre la Grande-Bretagne depuis 1962 et l'Irlande du Nord depuis 1993 ([www.ccrq.ox.ac.uk](http://www.ccrq.ox.ac.uk) [consulté le 12/04/2011]). La surveillance des cancers y est également assurée par huit registres de population régionaux dont les données sont rassemblées dans un registre national, le *National Cancer Intelligence Center* ([www.statistics.gov.uk/articles/hsq/Cancer\\_survival\\_indicators.pdf](http://www.statistics.gov.uk/articles/hsq/Cancer_survival_indicators.pdf) [consulté le 12/04/2011]). Il existe également un *Scottish Cancer Registry* (<http://www.iacr.com.fr/europect-frame.htm> [consulté le 12/04/2011]). Aux États-Unis d'Amérique, le *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program* (<http://seer.cancer.gov> [consulté le 12/04/2011]) recueille des informations sur la prévalence et l'incidence du cancer, ainsi que sur la survie, et couvre 28 % de la population.

**Tableau I ● Événements de santé surveillés par les registres qualifiés en France au 1<sup>er</sup> janvier 2011**Source : [www.invs.sante.fr/surveillance/comite\\_national\\_des\\_registres](http://www.invs.sante.fr/surveillance/comite_national_des_registres) [consulté le 07/03/2011]

Événements surveillés	Nombre de registres et couverture
Cancers	25 registres rassemblés au sein du réseau français des registres de cancer, Francim
Toutes localisations de cancer (registres généraux)	14 registres couvrant 13 départements, soit 20 % de la population
Cancers de l'enfant jusqu'à l'âge de 15 ans <sup>1</sup> (registres pédiatriques)	2 registres nationaux : tumeurs solides et hémopathies malignes
Cancers d'organes (registres spécialisés)	9 registres : cancers digestifs (3 registres, 4 départements), hémopathies malignes (3 registres, 4 départements), cancers du sein et gynécologiques, système nerveux central (1 registre), mésothéliome pleural (1 registre multicentrique couvrant 22 départements)
Pathologies vasculaires	
Cardiopathies ischémiques	3 registres (créés dans le cadre du projet Monica de l'Organisation mondiale de la santé)
Accidents vasculaires cérébraux	3 registres
Malformations congénitales	5 registres départementaux ou régionaux couvrant 18 % des naissances et participant au réseau européen Eurocat
Handicap de l'enfant	2 registres (4 départements)
Maladies inflammatoires du tube digestif	1 registre (Nord-ouest)
Accidents de la circulation routière	1 registre (Rhône)
Hépatites	1 registre interdépartemental (Côte-d'Or, Doubs)
Dialyses ou greffes pour insuffisance rénale chronique terminale	1 registre national : réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN)
Sclérose en plaques	1 registre régional (Lorraine)
Maladies rares	Un registre national par pathologie soit 10 registres
Atrésie des voies biliaires	
Histiocytose Langerhansienne	
Maladie de Gaucher	
Maladie de Pompe	
Mucoviscidose	
Neutropénies congénitales	
Thalassémie	
Atrésie de l'œsophage	
Hypertension artérielle pulmonaire	
Déficits héréditaires immunitaires	

<sup>1</sup> En 2011, la couverture est étendue jusqu'à l'âge de 17 ans.

## Intérêt des registres

Dans le cadre de la surveillance épidémiologique, les registres apportent aux agences et autorités sanitaires des informations pertinentes et fiables sur les événements de santé surveillés grâce à la mesure en population générale des indicateurs d'incidence, de prévalence et de survie (pour les registres de cancer, en particulier). Par exemple, à partir des données produites par les

registres, des estimations nationales et régionales de l'incidence des cancers ainsi que leur évolution depuis 1980 sont publiées tous les cinq ans ; des projections nationales pour l'année en cours sont également publiées tous les ans. Ces indicateurs sont produits à partir d'une modélisation du rapport incidence/mortalité observé dans la zone couverte par les registres, appliqué à l'échelle nationale ou régionale (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/default.htm> [consulté le 12/04/2011]).

D'un point de vue de santé publique, l'estimation du nombre de cas, de leur gravité et la description de la prise en charge des patients contribuent, pour certains registres, à l'évaluation des besoins de soins et à celle des pratiques de prise en charge par rapport à des référentiels.

Les registres contribuent aussi à l'évaluation de l'impact d'interventions, notamment de campagnes de dépistage. Par exemple, le Registre des cancers de Loire-Atlantique et de Vendée a évalué l'impact du dépistage organisé du cancer du sein à partir de 1993, en comparant la proportion de cancers in situ parmi l'ensemble des cancers du sein recensés, ainsi que la taille et l'extension tumorales avant et après la mise en place de ce programme [5].

Enfin, les registres présentent aussi un intérêt épidémiologique pour :

- l'étude d'agrégats tempo-spatiaux ainsi que leur investigation à la recherche de facteurs causaux ;
- la réalisation d'études cas-témoins sur une base populationnelle ;
- l'identification de la survenue de l'événement étudié dans un suivi de cohorte ;
- la réalisation d'études descriptives de type écologique à partir de la géolocalisation des adresses des cas au moment du diagnostic.

## CONCLUSION

**Les registres sont des outils de surveillance particuliers dans le sens où ils visent explicitement à l'exhaustivité des nouveaux diagnostics d'une pathologie donnée dans une population résidant dans une zone géographique définie pour obtenir une mesure de l'incidence de la maladie. Leur mise en œuvre implique donc un long et minutieux travail de recherche de cas par des sources multiples. Cette recherche des cas nécessite de développer un réseau de relations avec les cliniciens, les structures de soins, les détenteurs de bases de données médico-administratives, les anatomo-cytopathologistes... La rétro-information de ces partenaires est essentielle pour encourager leur participation. Bien que parfois nationaux, leur couverture est habituellement limitée à une part du territoire. Les registres fournissent désormais dans de nombreux pays, dont la France, les données de référence de l'incidence de nombreuses maladies chroniques.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Ministère du Travail et des Affaires Sociales. Arrêté du 6 novembre 1995 relatif au Comité national des registres. *JORF* 1995 ; 263 : 16611 ; [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=744CAB84CC1DAFB8907F2756E294217F.tpdjo11v\\_2?cidTexte=JORFTEXT000000738272&categorieLien=id](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=744CAB84CC1DAFB8907F2756E294217F.tpdjo11v_2?cidTexte=JORFTEXT000000738272&categorieLien=id) (consulté le 07/03/2011).
- 2 ● Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Délibération n° 2003-053 du 27 novembre 2003 portant adoption d'une recommandation relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre par les registres du cancer. *JORF* 2004 ; 4 : 439 ; <http://www.cnil.fr/en-savoir-plus/deliberations/deliberation/delib/11> (consulté le 07/03/2011).
- 3 ● Ministère de la Santé et des Solidarités. Arrêté du 9 octobre 2006 relatif au Comité national des registres. *JORF* 2006 ; 259 : 16771 ; <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000275343&dateTexte=> (consulté le 07/03/2011).
- 4 ● Comité National des Registres. *Liste et coordonnées de registres qualifiés. Liste de registres qualifiés. Situation au 1<sup>er</sup> janvier 2010* ; [http://www.invs.sante.fr/surveillance/comite\\_national\\_des\\_registres/liste\\_des\\_registres.htm](http://www.invs.sante.fr/surveillance/comite_national_des_registres/liste_des_registres.htm) (consulté le 26/04/2011).
- 5 ● Molinie F, Billon-Delacour S, Allieux C, Blais S, Bercelli P, Lombrail P. Incidence et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts au cours et en dehors du programme de dépistage organisé en Loire-Atlantique (1991-2002). *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008 ; 56 : 41-9.

## ● Chapitre 16

# Surveillance des accidents et traumatismes

Bertrand Thélot<sup>1</sup>, Emmanuel Lagarde<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies chroniques et des traumatismes, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



## Introduction, définitions, classification

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose comme définition d'un traumatisme : « Une blessure causée par l'exposition aiguë à des agents physiques comme l'énergie mécanique, la chaleur, l'électricité, les produits chimiques et les rayonnements ionisants qui interagissent avec le corps dans des proportions ou à une vitesse qui dépassent le seuil de tolérance humaine. Dans certains cas (noyades et gelures), les traumatismes résultent de la privation subite d'un agent essentiel comme l'oxygène ou la chaleur » [1, 2]. On y inclut les dommages dus à un manque (oxygène : noyade, strangulation ; chaleur : hypothermie), à un excès (azote : accidents de décompression), les empoisonnements ou intoxications (produits chimiques, champignons, etc.), les accidents médicamenteux dus à une erreur de prise et les allergies alimentaires. Le laps de temps qui s'écoule entre l'exposition à l'énergie et l'apparition du traumatisme doit être bref, même s'il n'est pas précisément quantifié. Ne sont donc pas incluses dans cette définition les conséquences d'un excès de chaleur (canicule) ou d'un stress persistant ou répété (syndrome du canal carpien, douleurs dorsales chroniques...) ; sont également exclus les empoisonnements dus à des infections, les désordres mentaux et l'incapacité chronique, bien qu'ils puissent être des conséquences de traumatismes physiques.

Les traumatismes correspondent donc à une grande variété de troubles pour la santé. Ils peuvent être subdivisés en traumatismes intentionnels (suicides et tentatives de suicides, agressions et violences, faits de guerre) et non intentionnels qui sont les accidents à proprement parler : accidents de la circulation, du travail (reconnus comme tels) ou de la vie courante. Cette dernière distinction est commode du point de vue épidémiologique et de santé publique pour classer, analyser, documenter, prévenir, réglementer les différents types de traumatismes, même si parfois l'intentionnalité est ambiguë ou difficile à déterminer.

Jusqu'au milieu du xx<sup>e</sup> siècle, un accident, et plus généralement un traumatisme, était essentiellement considéré comme un événement lié au hasard, impossible à prédire, prévenir ou éviter, seulement objet de réparation. L'abandon de cette conception signe l'entrée des traumatismes dans le champ de la prévention et de la santé publique et donc de la surveillance. Désormais, les traumatismes sont analysés comme résultant de forces qui s'exercent à l'interface de trois entités : le sujet, l'élément en cause (l'agent, le produit, le véhicule), l'environnement (physique, culturel) [3], et selon trois phases temporelles :

- la phase « pré-traumatisme », celle de la prévention primaire, a pour objet la mise en place de programmes de résolution de conflits, d'aménagement de routes, de réglementation sur les limitations de vitesse, l'information et l'éducation du consommateur... Elle



repose sur la connaissance des facteurs de risque de survenue des traumatismes. Quelques travaux [4] suggèrent que de nombreux traumatismes (un tiers ?) pourraient être évités avec une meilleure mise en œuvre des moyens existants de prévention, d'information et de réglementation ;

- la phase « traumatisme » correspond à la prévention secondaire ; en accidentologie routière, elle conduit à l'obligation de mettre une ceinture de sécurité, ou prévoit le déploiement d'airbags au moment du choc. Elle repose sur la connaissance du déroulement des événements traumatiques ;
- la phase « post-traumatisme » est celle de la prévention tertiaire, celle où l'on cherche à optimiser les moyens et procédures de prise en charge des accidentés. Elle repose sur la connaissance du devenir des personnes victimes de traumatismes, notamment en termes de séquelles et handicaps et des conditions de leur prise en charge.

## Surveillance épidémiologique des traumatismes

La surveillance épidémiologique des traumatismes comporte plusieurs spécificités :

- elle porte sur des domaines très différents, de la violence conjugale aux accidents du travail, en passant par les accidents de la circulation et les suicides. Les données à collecter sont donc d'une grande variété ;
- chaque domaine a un historique spécifique : les accidents du travail ont fait l'objet, en France, depuis plus d'un demi-siècle, d'une réglementation importante pour en limiter le nombre et la gravité, et en assurer la prise en charge, mais avec un investissement épidémiologique faible. Les accidents de la circulation ont plutôt été étudiés en France par des ingénieurs du ministère chargé des Transports et les constructeurs de véhicules automobiles. Les suicides ont surtout intéressé les sociologues. Les accidents de la vie courante ne constituent un sujet de santé publique que depuis les années 1980, mais ceux qui sont provoqués par des produits manufacturés font l'objet d'une réglementation française et européenne fournie appliquée par le ministère de l'Économie et des Finances. L'importance des violences conjugales n'a été reconnue que dans les années 1990 ;
- ainsi, à côté des épidémiologistes, de nombreux autres spécialistes s'intéressent et luttent contre les traumatismes : ingénieurs, mécaniciens, sociologues, experts en environnement, en ergonomie, en économie, juristes, administratifs... En dehors du champ de la santé, de multiples organismes, publics ou privés, ont des objectifs de lutte contre les traumatismes et établissent leurs propres statistiques : ministères (Intérieur, Éducation nationale, notamment), organismes d'assurance, fédérations sportives, associations de professionnels, etc.

Au total, d'un type de traumatisme à l'autre, l'investissement de la société en termes de surveillance et de recherche diffère grandement. Les connaissances (incidence, facteurs de risque, causes et circonstances de survenue) sont inégales et, par suite, la prévention est hétérogène. La surveillance épidémiologique des traumatismes passe ainsi aujourd'hui par la mise en place ou l'exploitation de nombreuses sources de données et de systèmes d'information [5], chacun répondant partiellement à un objectif de connaissance pour l'action, la prévention et l'évaluation des programmes mis en œuvre. En France on peut citer :

- les données de mortalité du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) permettent de chiffrer les décès par traumatisme. Les résultats obtenus ont le mérite de concerner l'ensemble de la population, mais ils manquent parfois de validité

et de précision. Ils sont complétés par d'autres sources, par exemple : le décompte spécifique des décès par violence conjugale dans l'étude nationale sur les décès au sein du couple menée par le ministère de l'Intérieur ; les statistiques mensuelles des forces de l'ordre pour les décès par accident de la circulation ; les données des régimes de protection sociale pour les décès par accident du travail... ;

- le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) peut rendre compte des hospitalisations après certaines lésions (fractures du col du fémur, brûlures), mais sans information sur les mécanismes à l'origine du traumatisme ;
- les recours aux urgences pour accident de la vie courante (environ cinq millions par an) sont connus avec un certain détail par l'enquête permanente sur les accidents de la vie courante (Epac), qui collecte, pour chaque accident, dans une dizaine d'hôpitaux, le « PALM » : produit en cause, activité, lieu, mécanisme. Des enquêtes semblables existent dans plusieurs pays européens, parfois généralisées à tous les traumatismes ;
- le registre des victimes d'accidents du Rhône mis en place depuis les années 1990 par l'Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance transport – travail – environnement (Umrestte), collecte des données sur toute personne victime d'un accident corporel de la circulation survenu dans ce département ;
- les réseaux de médecins libéraux ou hospitaliers sont susceptibles de transmettre les données de consultation après un traumatisme : c'est le cas de l'Association des médecins de montagne qui permet l'analyse des accidents en montagne ;
- la surveillance des intoxications (toxicovigilance, chapitre 14) est organisée par décret, avec le réseau des centres antipoison et leurs bases de données ;
- plusieurs enquêtes transversales de santé en population générale (chapitre 13) contiennent des modules sur les traumatismes : par exemple les Baromètres santé de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) réalisés en 2005 et 2010, les enquêtes Santé et protection sociale de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) de 2002 et 2004, l'enquête Événements de vie et santé de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) en 2009 ;
- on peut aussi citer la capacité de systèmes de surveillance syndromique comme Oscour® (chapitre 12) à détecter des évolutions brusques ou inattendues de certains traumatismes, comme des pics de fréquence de chutes ou d'intoxications au monoxyde de carbone, mais qui ne comportent pas en routine de détails sur les circonstances de survenue.

Les résultats obtenus à partir de ces multiples sources contribuent à une connaissance générale des traumatismes. Des enquêtes thématiques sont indispensables pour une connaissance plus précise à des fins de prévention. Dans un contexte de ressources limitées, un thème est retenu lorsque les traumatismes correspondants sont graves et/ou fréquents et/ou évitables et/ou pour lesquels une demande forte existe. Les enquêtes sur les défenestrations accidentelles d'enfants, réalisées en 2005 et 2006, entrent dans ce cadre. Elles ont reposé sur trois questionnaires : « intervention », « prise en charge » et « profil social », fournissant par accidenté les circonstances détaillées et le contexte de survenue de la chute, les conditions de prise en charge et l'état de l'accidenté. Leurs résultats ont alimenté les campagnes de prévention de l'Inpes, permis l'élaboration des avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) et de la Commission de la sécurité des consommateurs (CSC), et un suivi a été organisé par la Direction générale de la santé (DGS) dans le cadre du Plan national de prévention des accidents de la vie courante. Dans d'autres cas, il peut s'agir d'enquêtes analytiques, d'études de cas (intoxications, études détaillées d'accidents en accidentologie routière, investigations sur un produit signalé comme dangereux pour fournir des recommandations d'usage ou de commercialisation), ou de systèmes de surveillance multi-sources fondés

sur le rapprochement de sources de données déjà disponibles au niveau national. L'observatoire CESIR (Combinaison d'étude sur la santé et l'insécurité routière) mis en place par l'Inserm et l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANMPS) correspond à ce dernier cas de figure : elle consiste à rapprocher les bases de données de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) sur les consommations de médicaments et les Affections longue durée (ALD) et celles des forces de l'ordre sur les accidents de la route. La surveillance continue de la consommation des médicaments et des maladies sous-jacentes dans le risque d'accidents de la circulation est ainsi assurée par cet observatoire. Il permet aussi d'évaluer, au cours du temps, l'efficacité du système mis au point par l'ANMPS et destiné à alerter les usagers du risque que présentent certains médicaments pour la conduite. Cette information est résumée par un pictogramme triangulaire apposé sur les emballages, avec une gradation allant du niveau de risque 1 (couleur jaune) au niveau 3 (couleur rouge).

La connaissance du devenir des accidentés et de leurs séquelles passe notamment par des enquêtes spécifiques à distance de l'accident ou par des études de cohorte d'accidentés telles que l'Étude de suivi d'une population d'accidentés de la route dans le Rhône (Esparr), ou en population comme l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe).

Ces travaux sont assez souvent – mais pas toujours – articulés avec des actions de prévention ou de réglementation. Par exemple, pour les enquêtes Noyades (enquêtes estivales depuis 2002), la collecte des données a impliqué l'ensemble des intervenants sur le terrain auprès des noyés (pompiers, Samu-Smur, maîtres nageurs sauveteurs, etc.). Tout noyé, décédé ou non, était inclus et les conditions de l'accident et le devenir du noyé étaient renseignés. Cette enquête a permis de chiffrer avec précision les décès par noyade en période estivale, en particulier en piscine [6]. La diffusion des résultats a médiatisé le danger représenté par les piscines, mis en avant par quelques associations de parents d'enfants décédés. Les chiffres dramatiques de décès évitables ont contribué à faire adopter une loi obligeant les propriétaires à installer une protection de leur piscine privée. Des campagnes de prévention ciblées de l'Inpes se sont appuyées directement sur les facteurs de risque mis en évidence dans l'enquête. L'évaluation de l'efficacité de la loi et des campagnes est cependant difficile : compte tenu des faibles effectifs d'accidents, les baisses enregistrées restent statistiquement non significatives. Par ailleurs, l'absence de données sur la fréquentation des lieux de baignade ne permet pas de mesurer l'évolution des taux de survenue de noyade.

## CONCLUSION

**Ce bref aperçu des systèmes de surveillance des accidents et traumatismes et des sources de données utilisées montre que la France ne dispose pas aujourd'hui d'un système homogène de surveillance sur ce sujet. Les approches existantes restent sectorielles selon le type de traumatisme. Une certaine unification peut être espérée du côté des outils (nomenclatures, échelles de gravité), à condition que la recherche épidémiologique et la coopération internationale se développent dans ce champ. Avec des moyens appropriés, cette surveillance gagnera à intégrer différents éléments dispersés, par le resserrement de la coopération entre les organismes publics impliqués, dont les principaux sont, pour la santé : la DGS, l'InVS et l'Inpes ; pour la consommation : la CSC, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), l'Institut national de la consommation (INC) ; pour l'Intérieur : la Direction générale de la sécurité civile et de la gestion des crises (DGSCGC) ; pour les transports routiers : la Direction de la sécurité et de la circulation routières (DSCR) et l'Observatoire national interministériel de sécurité routière (ONISR).**

sur le rapprochement de sources de données déjà disponibles au niveau national. L'observatoire CESIR (Combinaison d'étude sur la santé et l'insécurité routière) mis en place par l'Inserm et l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANMPS) correspond à ce dernier cas de figure : elle consiste à rapprocher les bases de données de la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) sur les consommations de médicaments et les Affections longue durée (ALD) et celles des forces de l'ordre sur les accidents de la route. La surveillance continue de la consommation des médicaments et des maladies sous-jacentes dans le risque d'accidents de la circulation est ainsi assurée par cet observatoire. Il permet aussi d'évaluer, au cours du temps, l'efficacité du système mis au point par l'ANMPS et destiné à alerter les usagers du risque que présentent certains médicaments pour la conduite. Cette information est résumée par un pictogramme triangulaire apposé sur les emballages, avec une gradation allant du niveau de risque 1 (couleur jaune) au niveau 3 (couleur rouge).

La connaissance du devenir des accidentés et de leurs séquelles passe notamment par des enquêtes spécifiques à distance de l'accident ou par des études de cohorte d'accidentés telles que l'Étude de suivi d'une population d'accidentés de la route dans le Rhône (Esparr), ou en population comme l'Étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe).

Ces travaux sont assez souvent – mais pas toujours – articulés avec des actions de prévention ou de réglementation. Par exemple, pour les enquêtes Noyades (enquêtes estivales depuis 2002), la collecte des données a impliqué l'ensemble des intervenants sur le terrain auprès des noyés (pompiers, Samu-Smur, maîtres nageurs sauveteurs, etc.). Tout noyé, décédé ou non, était inclus et les conditions de l'accident et le devenir du noyé étaient renseignés. Cette enquête a permis de chiffrer avec précision les décès par noyade en période estivale, en particulier en piscine [6]. La diffusion des résultats a médiatisé le danger représenté par les piscines, mis en avant par quelques associations de parents d'enfants décédés. Les chiffres dramatiques de décès évitables ont contribué à faire adopter une loi obligeant les propriétaires à installer une protection de leur piscine privée. Des campagnes de prévention ciblées de l'Inpes se sont appuyées directement sur les facteurs de risque mis en évidence dans l'enquête. L'évaluation de l'efficacité de la loi et des campagnes est cependant difficile : compte tenu des faibles effectifs d'accidents, les baisses enregistrées restent statistiquement non significatives. Par ailleurs, l'absence de données sur la fréquentation des lieux de baignade ne permet pas de mesurer l'évolution des taux de survenue de noyade.

## CONCLUSION

**Ce bref aperçu des systèmes de surveillance des accidents et traumatismes et des sources de données utilisées montre que la France ne dispose pas aujourd'hui d'un système homogène de surveillance sur ce sujet. Les approches existantes restent sectorielles selon le type de traumatisme. Une certaine unification peut être espérée du côté des outils (nomenclatures, échelles de gravité), à condition que la recherche épidémiologique et la coopération internationale se développent dans ce champ. Avec des moyens appropriés, cette surveillance gagnera à intégrer différents éléments dispersés, par le resserrement de la coopération entre les organismes publics impliqués, dont les principaux sont, pour la santé : la DGS, l'InVS et l'Inpes ; pour la consommation : la CSC, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), l'Institut national de la consommation (INC) ; pour l'Intérieur : la Direction générale de la sécurité civile et de la gestion des crises (DGSCGC) ; pour les transports routiers : la Direction de la sécurité et de la circulation routières (DSCR) et l'Observatoire national interministériel de sécurité routière (ONISR).**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Baker SP, O'Neill B, Ginsburg MJ, Li G. *The Injury Fact Book*, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 1992, 366 p.
- 2 ● Holder Y, Peden M, Krug E, Lund J, Gururaj G, Kobusingye O. *Lignes directrices pour la surveillance des traumatismes*. Genève : OMS, 2004, 86 p.
- 3 ● Haddon W. A logical framework for categorizing highway safety phenomena and activity. *J Trauma* 1972 ; 12 : 193-207.
- 4 ● Stone DH, Jeffrey S, Dessypris N, Kyllekidis S, Chishti P, Papadopoulos FC, Petridou ET. Intentional injury mortality in the European Unions: how many more lives could be saved? *Inj Prev* 2006 ; 12 : 327-32.
- 5 ● McClure R, Stevenson M, McEvoy S. *The Scientific Basis of Injury Prevention and Control*. Melbourne : IP Communications, 2004, 398 p.
- 6 ● Thélot B, Lasbeur L. *Surveillance épidémiologique des noyades – Enquête NOYADES 2009, 1<sup>er</sup> juin-30 septembre 2009. Synthèse des résultats*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, juillet 2010, 8 p. ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/noyades\\_2009/synthese\\_resultats\\_noyades\\_2009.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/noyades_2009/synthese_resultats_noyades_2009.pdf) [consulté le 09/07/2012].

## ● Chapitre 17

# Surveillance des troubles de santé mentale

Christine Chan Chee<sup>1</sup>, Christine Cohidon<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies chroniques et des traumatismes, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Unité mixte de recherche épidémiologique et de surveillance transport travail environnement (InVS-UCBL-Inrets), Lyon



Les problèmes de santé mentale constituent une grande charge de morbidité dans l'Union européenne en touchant chaque année plus de 27 % des adultes, les troubles les plus fréquents étant les troubles dépressifs et anxieux. D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les troubles de l'humeur unipolaires représenteraient, en Europe, la troisième cause des années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI, définies par la somme des années de vie perdues dues à des décès prématurés et dues à une incapacité) après les cardiopathies ischémiques et les maladies cérébrovasculaires. Cette morbidité importante justifie à elle seule que les politiques publiques s'impliquent dans la surveillance des problèmes de santé mentale afin d'organiser une politique de prise en charge adaptée, de prévention et d'information pour dé-stigmatiser la maladie psychiatrique. Cette surveillance présuppose l'existence d'outils de mesure fiables et de dispositifs valides ainsi que de moyens suffisants pour mesurer et suivre les indicateurs pertinents.

## Les méthodes

Selon les pays, les régions et les cultures, les définitions de la maladie mentale ne sont pas forcément les mêmes et elles ont aussi évolué au cours du temps. Cette variabilité nosologique, la diversité des pathologies et la difficulté de délimiter le normal du pathologique font que l'épidémiologie psychiatrique ne dispose pas de mesures de référence. Toutefois, depuis les années 1980, des progrès importants ont été faits pour améliorer les critères diagnostiques (essentiellement syndromiques) aboutissant à deux grands systèmes nosographiques : la classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS et le manuel diagnostic et statistique (DSM) de l'*American Psychiatric Association*. Des outils d'entretien structurés, qui peuvent être administrés par des enquêteurs non cliniciens, ont ainsi été élaborés en se basant sur ces classifications pour étudier les troubles de santé mentale dans des enquêtes épidémiologiques en population. Ils présentent toutefois des limites liées au caractère déclaratif des enquêtes, aux qualités de l'enquêteur (clinicien ou non) et à la signification clinique du trouble repéré qui n'est pas toujours évaluable. Les estimations de prévalences peuvent être sur- ou sous-estimées selon la population étudiée et selon le type de pathologie. Par ailleurs, la présence d'un trouble ou de symptômes, a fortiori lorsque ces derniers ont été « simplement » mesurés par questionnaire, n'implique pas un besoin de soins.

Outre les enquêtes épidémiologiques, la surveillance de la santé mentale s'effectue à partir des données de mortalité par suicide et des données médico-administratives de recours aux soins telles que les données de remboursement des psychotropes, d'hospitalisation à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et de mise sous « affections de longue durée pour pathologies psychiatriques graves » (ALD23).

## Les enquêtes épidémiologiques

Depuis la première enquête épidémiologique en population générale, l'*Epidemiological Catchment Area*, utilisant des questionnaires structurés au début des années 1980 aux États-Unis, plusieurs pays mènent de façon répétée des enquêtes sur la morbidité psychiatrique dans leur population. En France, de telles enquêtes spécifiques à la santé mentale n'existent pas. Depuis une quinzaine d'années, six enquêtes nationales utilisant des questionnaires structurés ont eu lieu en population générale portant toutes sur les troubles dépressifs [1-6]. La diversité méthodologique rend ces différentes enquêtes difficilement comparables avec une grande disparité dans les prévalences (Tableau I). Toutefois, depuis le *Baromètre Santé 2005*, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) a introduit le questionnaire *Composite International Diagnosis Interview - short form* (CIDI-SF) sur la dépression, et la répétition de ce questionnaire avec une même méthodologie dans l'édition 2010 du *Baromètre Santé* permet de suivre la tendance de la prévalence de l'épisode dépressif majeur en population générale. Par ailleurs, les autres troubles de santé mentale étudiés en population générale sont les troubles anxieux dans ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*) [4] et dans SMPG (Santé mentale en population générale) [7]. Les troubles psychotiques, de par leur prévalence basse et la spécificité de la méthodologie de mesure nécessitant des entretiens de plusieurs heures par des cliniciens, peuvent difficilement être étudiés dans des enquêtes en population générale.

La comparaison des prévalences françaises avec celles d'autres pays ne peut se faire que dans ESEMeD qui fait partie des enquêtes de la *Mental Health Survey Initiative* mises en place avec une même méthodologie par l'OMS et l'École de santé publique de Harvard dans environ une trentaine de pays du monde (<http://www.hcp.med.harvard.edu/wmh/index.php>). Au niveau des pays de l'Union européenne, seule la mesure de la détresse psychologique est effectuée au travers de l'échelle en cinq items *Mental Health Inventory* (MHI-5) à intervalles réguliers dans les Eurobaromètres [8].

La santé mentale fait désormais partie intégrante des domaines investis en épidémiologie des risques professionnels, au même titre que les cancers, les troubles musculo-squelettiques, respiratoires ou cutanés. En effet, depuis le début des années 1980, de nombreuses études ont montré l'existence de liens entre une altération de la santé psychique, principalement sous la forme de troubles dépressifs et les expositions psychosociales au travail [9]. Certaines enquêtes en France, telles que Sumer 2009 [10], Santé itinéraire professionnel [11] et le programme Samotrace [12], permettent de décrire, pour un très large ensemble de professions et de secteurs d'activité, les prévalences de différents troubles de santé mentale spécifiquement chez les actifs. Elles permettent également d'explorer les liens entre l'existence de ces troubles et les expositions professionnelles. Par ailleurs, les enquêtes de santé publique en population générale, telles que le Baromètre Santé, incluent le déterminant « travail » parmi l'ensemble des déterminants sanitaires étudiés et offrent aussi une possibilité de surveillance de ces troubles. Cependant, aux problèmes de mesure des troubles de santé mentale (choix des outils), s'ajoute ici le problème de l'imputabilité au travail. En effet, ces études permettent d'estimer des fréquences de troubles de santé mentale parmi des populations d'actifs, mais ne permettent pas d'estimer directement la part attribuable aux activités professionnelles. De plus, le schéma d'étude souvent adopté (transversal), bien qu'il permette l'observation de liens entre les problèmes de santé et les expositions professionnelles, n'autorise pas à se prononcer sur le sens de ce lien et, donc, sur la notion de causalité (chapitre 40). Enfin,

Tableau I • Enquêtes nationales portant sur les troubles de santé mentale en population générale en France

Nom des enquêtes	Depression Research in European Society (Depres)	Enquête santé et protection sociale (ESPS)	Santé mentale en population générale (SMPG)	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED)	Baromètre Santé	Anadep
Date du terrain	1996	1996-1997	1999-2003	2001-2003	2005 et 2010	2005
Promoteur		Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes)	Centre collaborateur OMS pour la recherche et la formation en santé mentale	OMS	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes)	Inpes
Nombre de personnes interviewées	78 463 dans 6 pays d'Europe dont la France	18 289 assurés sociaux	36 105	2 894 en France	16 833 en 2005 8 238 en 2010	6 498
Échantillonnage	Quota sur panel	Aléatoire à partir de fichiers de l'Assurance maladie	Quota sur panel	Aléatoire à partir de fichiers téléphoniques	Aléatoire à partir de fichiers téléphoniques	Aléatoire à partir de fichiers téléphoniques
Mode de passation	Face-à-face	Auto-questionnaire	Face-à-face	Face-à-face	Téléphone	Téléphone
Taux de réponse (%)	Inconnu (panel)	≈ 45 %	Inconnu (personnes sollicitées dans la rue)	46 %	≈ 60 %	63 %
Âge (ans)	≥ 18	≥ 16	18-75	≥ 18	15-75	15-75
Questionnaires	MINI <sup>1</sup>	MINI <sup>1</sup>	MINI <sup>1</sup>	WMH-CIDI <sup>2</sup>	CIDI-SF <sup>3</sup>	CIDI-SF <sup>3</sup>
Prévalences (%)	17,0 %	12,0 %	11,1 % à 2 semaines	21,4 % (vie entière) 6,0 % à 12 mois	7,8 % à 12 mois en 2005 et en 2010	17,8 % (vie entière)
Épisode dépressif majeur	à 6 mois	à 1 mois				5,0 % à 12 mois
Troubles anxieux			21,6 % actuellement	22,4 % (vie entière) 9,8 % à 12 mois		

<sup>1</sup> Mini international neuropsychiatric interview.<sup>2</sup> World Mental Health – Composite international diagnosis interview.<sup>3</sup> Composite international diagnosis interview – short form.



du fait du problème de circularité des données, ces liens sont parfois considérés par certains auteurs comme surestimés [13]. Par conséquent, le calcul de la fraction attribuable au travail dans les troubles de santé mentale devrait alors résulter de la prise en compte de deux sources de données : d'une part, de larges enquêtes en populations d'actifs pour ce qui concerne l'estimation des fréquences d'expositions professionnelles, principalement aux contraintes psychosociales et, d'autre part, pour ce qui concerne l'estimation des valeurs des risques associés à ces expositions, du recours à des méta-analyses issues d'études adoptant des schémas longitudinaux. Une alternative est de s'appuyer sur les signalements des observations de terrain par les médecins du travail comme cela s'est fait dans le réseau de surveillance des maladies à caractère professionnel, c'est-à-dire les affections imputables au travail de l'avis de ces professionnels. Cependant, dans ces réseaux, ne sont pas comptabilisées les affections survenant alors que le salarié est exclu du travail, d'où une vraisemblable sous-estimation [14].

Dans les autres populations (enfants, adolescents, personnes âgées), la surveillance des troubles de santé mentale au travers d'enquêtes épidémiologiques est peu développée. Chez les adolescents et les jeunes adultes, seule la consommation de tabac, d'alcool et de drogues est suivie dans des enquêtes en milieu scolaire (*European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*) ou lors de la journée d'appel (Enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la Défense) [15].

Dans la population des personnes sans domicile, deux enquêtes ont eu lieu à Paris en 1996 [16] et en région parisienne en 2009 [17]. Par ailleurs, une enquête en population carcérale a été menée en 2004 en France [18]. Dans ces deux dernières études, outre la passation d'un questionnaire structuré, une évaluation clinique a été conduite par un psychologue, avec débriefing ultérieur avec un psychiatre dans l'étude des sans-domicile, et par deux cliniciens (psychiatre et psychologue) dans l'étude en milieu pénitentiaire. Le *Tableau II* présente succinctement la méthodologie et les résultats de ces trois études.

## Les autres sources de données

La surveillance de la mortalité par suicide est effectuée à partir des données des certificats de décès du CépiDC de l'Inserm. De 1980 à 2006, le taux de suicide a diminué de 20 % mais avec un taux de 16,0 pour 100 000 habitants (correspondant à plus de 10 000 suicides par an), ce taux reste l'un des plus élevés en Europe [19]. En parallèle, les données d'hospitalisation pour tentative de suicide à partir du PMSI montrent que 100 000 tentatives de suicide sont hospitalisées hors psychiatrie par an en France métropolitaine. Avec la mise en place d'un PMSI en milieu psychiatrique (RIM-P), ces données pourront être complétées par celles d'hospitalisation en psychiatrie. Par ailleurs, le RIM-P sera précieux pour la surveillance de la prise en charge des pathologies psychiatriques lourdes et il complètera utilement les données d'ALD23. Enfin, l'analyse des données de remboursement de l'Assurance maladie permet de suivre l'évolution de consommation de chaque classe de psychotropes ainsi que la substitution éventuelle d'une certaine classe par une autre.

## CONCLUSION

**L'épidémiologie psychiatrique reste un champ à développer, que ce soit des enquêtes longitudinales ou des enquêtes répétées pour la surveillance (chapitre 13) de la santé mentale de certaines populations telles que les enfants, les adolescents et les personnes âgées. Les difficultés spécifiques liées aux outils font que les prévalences des troubles doivent être interprétées avec prudence lors d'enquête sans clinicien car le repérage d'un**

**Tableau II ● Enquêtes portant sur les troubles de santé mentale dans la population des personnes sans domicile en Île-de-France et dans la population carcérale en France**

Population enquêtée	Sans domicile	Santé mentale et addiction chez les personnes sans logement personnel (Samenta)	Population carcérale
Date et lieu du terrain	1996, Paris	2009, Île-de-France	2004, France
Nombre de personnes interviewées	715	840	7
Échantillonnage	Tirage au sort des services d'aide puis des personnes présentes le jour de l'enquête	Tirage au sort des services d'aide puis des personnes présentes le jour de l'enquête	Tirage au sort des établissements pénitentiaires puis des personnes présentes le jour de l'enquête
Mode de passation	Questionnaire en face-à-face puis réponses aux questionnaires relues par un psychiatre pour les troubles psychotiques	Questionnaire en face-à-face puis entretien clinique par psychologue puis débriefing post-entretien avec un psychiatre	Questionnaire en face-à-face avec un psychiatre et un psychologue clinicien, cotation indépendante par les deux cliniciens puis diagnostic consensuel
Questionnaires	CIDI	MINI	MINI
Taux de réponse (%)	64,2 %	71,0 %	57 %
Hommes (%)	84,7 %	65,1 %	100 %
Prévalences (%) [IC 95 %]	(Vie)	(Actuelle)	(Actuelle)
Troubles dépressifs	20,2 %	Sévères : 4,5 % [2,8 ; 7,1] Non sévères : 15,8 % [8,9 ; 26,3]	24,0 %
Troubles anxieux	-	12,3 % [8,7 ; 17,0]	29,4 %
Troubles psychotiques	16,0 %	13,2 % [8,6 ; 19,8]	17,0 %
Dépendance à l'alcool	14,9 %	21,0 % [15,8 ; 27,4]	11,7 %

**trouble dans des enquêtes épidémiologiques n'implique pas forcément un besoin de soins. Ainsi, la mesure des troubles de santé mentale par des enquêtes répétées en population, confrontée aux autres sources de données, est indispensable pour leur surveillance au cours du temps.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997 ; 12 : 19-29.
- 2 ● Le Pape A, Lecomte T. Prévalence et prise en charge médicale de la dépression en 1996-1997. *Questions d'Économie de la Santé* 1999 ; 21 : 1-6.
- 3 ● Morin T. Épisodes dépressifs : des situations multiples. *Études & Résultats* 2008 ; 661 : 1-6.
- 4 ● Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Negre-Pages L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *Encéphale* 2005 ; 31 : 182-94.
- 5 ● Lamboy B, Leon C, Guilbert P. Troubles dépressifs et recours aux soins dans la population française à partir des données du Baromètre Santé 2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2007 ; 55 : 222-7.
- 6 ● Sapinho D, Chan Chee C, Beck F. *Prévalence de l'épisode dépressif majeur et co-morbidités. La dépression en France. Enquête Anadep 2005*. Saint-Denis : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé, 2009, pp. 35-57.
- 7 ● Leray E, Camara A, Drapier D, Riou F, Bougeant N, Pelissolo A, et al. Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France: Results from the "Mental Health in General Population" Survey (MHGP). *Eur Psychiatry* 2011 ; 26 : 339-45.
- 8 ● TNS Opinion et Social. *Special Eurobarometer 345 - Mental Health*. Brussels : European Commission, 2010, 64 p. ; <http://www.mentalhealthpromotion.net/resources/eurobarometer-345--mental-health.pdf> (consulté le 16/08/2011).
- 9 ● Netterstrøm B, Conrad N, Bech P, Fink P, Olsen O, Rugulies R, et al. The relation between work-related psychosocial factors and the development of depression. *Epidemiol Rev* 2008 ; 30 : 118-32.
- 10 ● Guignon N, Peugny C, Rivalin R, Waltisperger D, Arnaudo B, Camus I, et al. *SUMER : pourquoi une nouvelle enquête en 2009 ?* ; <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refNRS=TF%20177> (consulté le 20/06/2012).
- 11 ● Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. 2010-001. *Parcours professionnel et état de santé*. Dares Analyses-Dares Indicateurs 2010 ; [http://www.travail-emploi-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Janvier\\_2010-001.pdf](http://www.travail-emploi-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Janvier_2010-001.pdf) (consulté le 16/08/2011).
- 12 ● Cohidon C, Lasfargues G, Arnaudo B, Bardot F, Albouy J, Huez D, et al. Mise en place d'un système de surveillance de la santé mentale au travail : le programme Samotrace. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; (44-46) : 368-70.
- 13 ● Bonde JP. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 2008 ; 65 : 438-45.
- 14 ● Valenty M, Chevalier A, Homere J, Le Naour C, Mevel, M, Touranchet A, et al. Surveillance des maladies à caractère professionnel par un réseau de médecins du travail en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; (32) : 281-4.
- 15 ● Kovess-Masféty V, Beck F, Sevilla-Dedieu C, Gilbert F. Consommation de soins et troubles psychiatriques chez les 15-25 ans. *Encéphale* 2008 ; 34 (Suppl 5) : S162-7.
- 16 ● Kovess V, Mangin LC. The prevalence of psychiatric disorders and use of care by homeless people in Paris. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999 ; 34 : 580-7.
- 17 ● Laporte A, Douay C, Détrez MA, Le Masson V, Le Méner E, Chauvin P. *SAMENTA. Rapport sur la santé mentale et les addictions chez les personnes sans logement personnel d'Île-de-France*. Paris : Observatoire du Samu social de Paris, Inserm (UPMC, UMRS-707) ; <http://www.samusocial-75.fr/enquete-samenta.html> (consulté le 20/06/2012).
- 18 ● Falissard B, Loze JY, Gasquet I, Duburc A, de Beaurepaire C, Fagnani F, et al. Prevalence of mental disorders in French prisons for men. *BMC Psychiatry* 2006 ; 6 : e33.
- 19 ● Aouba A, Péquignot F, Camelin L, Laurent F, Jouglu E. La mortalité par suicide en France en 2006. *Études & Résultats* 2009 ; 702 : 1-8.

## ● Chapitre 18

# Surveillance épidémiologique des catastrophes et des grands rassemblements

Philippe Pirard<sup>1</sup>, Jean-Claude Desenclos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département santé environnement, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice



Les catastrophes et les grands rassemblements nécessitent la mise en place de dispositifs de surveillance épidémiologique adaptés aux spécificités de ces événements exceptionnels.

## Éléments de contexte

Les catastrophes entraînent un choc sévère, une rupture brutale écologique et psychosociale qui dépasse les possibilités de la communauté affectée à faire face. De tels événements ont des impacts sanitaires bien plus larges que les seuls décès et traumatismes physiques immédiats. Les catastrophes industrielles (usines, entrepôts, etc.) font craindre la libération de substances toxiques et des intoxications. Les pertes de vies humaines, les dégâts matériels importants (logement, outil de travail) ont des impacts psychologiques sévères. Les bouleversements de l'environnement des populations secondaires à la catastrophe (par exemple, conditions d'hébergement dégradées, etc.) sont aussi susceptibles d'aggraver l'impact sanitaire sur des durées prolongées (par exemple, intoxications au monoxyde de carbone [CO] dues à l'utilisation inappropriée de générateurs, effet sur la santé mentale, etc.) [1]. Enfin, les conditions dans lesquelles les personnes affectées doivent se réinsérer après une catastrophe naturelle (inondation, tempête, tremblement de terre, etc.) ajoutent un stress prolongé aux conséquences directes de la catastrophe (perte du logement, etc.). Ces effets différés variés doivent donc être pris en compte dans la gestion des conséquences de la catastrophe et, bien sûr, la stratégie de surveillance.

Les grands rassemblements concentrent un grand nombre de personnes dans un lieu spécifique durant une période de temps limitée. Les afflux de population à l'échelle nationale et internationale peuvent favoriser la transmission de maladies infectieuses (rougeole, méningite, maladies sexuellement transmissibles, etc.) ou des conditions inadéquates de qualité de l'eau, de l'alimentation ou d'hygiène (gastro-entérites, hépatite A, shigellose, etc.). Les déplacements et la densité des personnes augmentent les risques traumatiques, la plupart du temps peu sévères, mais pouvant entraîner des décès (étouffements et écrasements). D'autres risques doivent être appréciés du fait des spécificités de l'événement : effets liés à la chaleur en été, hypothermie ou intoxication au CO en hiver, noyades et morsures dans la nature, pollution en milieu urbain, crises cardiaques au sein de populations âgées, violence ou effets des stupéfiants pour d'autres populations... Enfin, l'attention internationale et médiatique peut accroître les risques d'attentats ou de malveillance. Surveiller et prévenir ces risques de santé spécifiques fait désormais partie de la préparation et l'accompagnement de ces rassemblements [2].

## Principes

Dans ces contextes de débordement possible des systèmes habituels de prise en charge et d'exigence de réactivité, une surveillance épidémiologique adaptée est un outil indispensable pour :

- détecter précocement un phénomène de santé et alerter sur sa survenue ;
- orienter et évaluer la prévention et la prise en charge ;
- quantifier l'impact sur la santé ;
- identifier les spécificités de prise en charge en fonction des différentes populations exposées.

Lors de ces événements exceptionnels, toutes les ressources sanitaires sont déjà fortement mises à contribution. Les systèmes de surveillance doivent donc être simples, limités dans le temps et prioriser les événements à surveiller. En effet, les informateurs (services de santé, professionnels de santé, responsables de services collectifs, etc.) sont impactés par l'événement et ont une charge de travail supérieure à la normale ou bien sont ou seront potentiellement débordés. La surveillance doit donc être basée au maximum sur les systèmes déjà existants. Ils doivent être souples et réactifs afin de s'adapter aux événements et aux scénarios de réponse mis en place et pouvoir, selon le contexte sanitaire et social sur le terrain, être renforcés rapidement sur un effet sanitaire ou un endroit particulier.

L'accent sera mis sur la sensibilité des systèmes de surveillance (chapitres 9 et 20), les événements détectés faisant l'objet de vérification et, au besoin, d'investigations épidémiologiques selon les méthodes développées aux chapitres 25 et 39. Cela nécessite donc une interaction forte et un haut degré de collaboration entre les épidémiologistes, les responsables de la prise en charge sanitaire et les autorités [1-3]. Pour atteindre ces objectifs, l'épidémiologiste doit être formellement intégré dans le dispositif de préparation, d'information et de gestion de l'événement qui sera mis en place.

La préparation en amont revêt une importance particulière [1, 2]. Les épidémiologistes doivent se faire identifier des acteurs de la gestion de la réponse à la catastrophe ou de l'organisation du rassemblement. Ils doivent convaincre les organisateurs d'intégrer toutes les activités de santé publique et, parmi elles, la surveillance épidémiologique, dans les plans de préparation à la gestion de ces événements en se fondant sur les retours d'expérience des événements passés. La préparation de la surveillance se fera avec les professionnels de santé locaux. Les épidémiologistes devront définir :

- les événements à mesurer ;
- les sources de données à mobiliser et les modalités de recueil ;
- les analyses et indicateurs produits en routine ;
- les processus d'alerte et d'investigation épidémiologique ;
- les questionnaires standardisés pour les recueils d'information de base.

Ils renforceront au besoin les sources d'information existantes qui sont multiples :

- déclaration obligatoires des maladies (chapitre 10) ;
- activité des dispositifs de médecine d'urgence, comme le réseau surveillance des services d'urgence (Oscour®), etc. (chapitre 12) ;
- données de mortalité transmises par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) à partir de 80 % des communes françaises (chapitre 12) ;
- systèmes de toxico-vigilance (chapitre 14) ;

- laboratoires de référence (chapitre 51) ;
- commandes informatisées des pharmacies ;
- réseaux sentinelles médicaux existants qui présentent l'avantage d'être sensibilisés et formés à la surveillance (chapitre 11) ;
- selon le cas et le pays, systèmes d'appel téléphonique d'aide médicale... ;
- pour les rassemblements de portée internationale, peuvent s'ajouter les systèmes de détection à travers des systèmes internationaux de déclaration tels que les *Early Warning and Response Systems* de l'Union européenne (chapitre 19).

Les systèmes de remontée d'information seront préparés en rapport avec les organisations spécifiques de prise en charge de terrain comme les centres médicaux de proximité des grands rassemblements, les centres de regroupement des grandes catastrophes ou les réseaux de soutien social, psychologique ou médical souvent instaurés à la suite de celles-ci.

L'organisation de l'interaction entre épidémiologistes et acteurs locaux sera planifiée en prévision des catastrophes (intégration dans les centres de gestion de crise, planification de comités de suivi). Pour les grands rassemblements, l'intégration des fonctions de surveillance avec celles de réponse du secteur sanitaire, de gestion de crise, de coordination, des services d'ordre, et les organisations internationales en cas de rassemblement international, facilitera l'intégration de la surveillance aux activités de base et son interaction avec la cellule de gestion. Les modalités de communication dans le réseau et avec le public seront aussi planifiées. Des exercices de crise seront réalisés en amont pour tester l'efficacité des réseaux constitués [1, 2].

Cette préparation des réseaux de surveillance et de vigilance commence très tôt avant la date prévue d'un grand rassemblement (en général deux ans). Pour les catastrophes, si celles-ci sont imprévisibles en termes de date et de lieu de survenue, la surveillance doit être préparée de manière intégrée aux plans de préparation, notamment au niveau régional.

## Aspects méthodologiques particuliers

### Pour les grands rassemblements

Durant le déroulement de grands rassemblements de populations, le système mis en place doit respecter le principe d'un partage réactif d'information et de communication entre les acteurs. En pratique, la fréquence d'analyse et de rendu des résultats aux autorités doit correspondre pratiquement avec celle des remontées d'information. Des analyses et points de situation, le plus souvent quotidiens, ont lieu avec la mise à disposition des acteurs et des autorités de bilans de rétro-information les plus réguliers possible. La souplesse d'adaptation à l'évolution d'une situation (renforcement des réseaux, nouveaux outils ou sources d'information) est indispensable. Les systèmes d'information et de surveillance qui permettent de mesurer les répercussions de l'événement doivent être maintenus un certain temps après la fin du rassemblement pour détecter des événements retardés comme, par exemple, des épidémies avec des incubations longues (hépatite A, par exemple) [2].

### Pour les catastrophes

En phase immédiate post-catastrophe, la première tâche de l'épidémiologiste sera d'identifier les populations affectées et de prioriser les effets aigus et différés à surveiller selon la nature (naturelle, technologique, etc.), le lieu (urbain, professionnel, etc.) et l'étendue de la catastrophe et de ses conséquences prévisibles. Pour cela il synthétisera les informations produites (nature de l'agent impliqué, environnement, nombre de victimes, de blessés et d'exposés, dégâts matériels et agricoles, établissements sensibles, cartographies, etc.). Il utilisera les

informations issues des services publics qui recensent l'étendue des dégâts pour définir les populations les plus exposées. Selon la nature de la catastrophe, il pourra être nécessaire de procéder à des prélèvements de l'environnement (air, eau, sol, etc.) en vue d'analyses toxicologiques spécifiques (chapitres 49 et 50). Ces prélèvements, notamment d'air en cas de panache toxique, doivent pouvoir être faits très précocement. Des protocoles et le recours à des laboratoires spécialisés devront avoir été prévus lors des phases de préparation des plans de réponse.

L'épidémiologiste impliqué dans la surveillance après une catastrophe procédera d'abord à une revue bibliographique rapide. Il fera le bilan des sources d'information immédiatement disponibles et les mobilisera en vue d'une remontée d'informations simple, structurée et rapide. Ainsi, les services de soins, médecins libéraux, pharmaciens, infirmières, etc., peuvent constituer un réseau d'alerte signalant la survenue d'événements de santé inhabituels. On se basera aussi sur les réseaux de surveillance syndromique, tout particulièrement ceux alimentés par les services d'urgences qui fournissent désormais des données en temps quasi réel (chapitre 12). En cas de déploiement de services médicaux sur le terrain, une collecte d'information médicale de base devra avoir été prévue et fera l'objet d'une analyse centralisée en temps quasi réel. Si on anticipe d'éventuelles intoxications en lien avec la nature ou le lieu de la catastrophe, on mobilisera le réseau de toxico-vigilance régional concerné (chapitres 14 et 49). Les signaux produits par ces différents systèmes devront faire l'objet d'une investigation de terrain au moyen de critères standardisés afin de valider la réalité d'une alerte de santé publique (chapitres 8 et 49).

Lors des semaines qui suivent la catastrophe, la nature et l'importance de son impact sanitaire à moyen terme devront être précisées. Une surveillance épidémiologique couplée aux systèmes de prise en charge médicale, sociale et psychologique existants ou mis en place spécifiquement devra permettre d'estimer et de décrire l'impact sanitaire différé afin d'adapter la prise en charge au plus près des besoins. Avec le développement général des systèmes d'information en santé, d'autres données deviennent maintenant disponibles pour évaluer l'importance de l'impact sanitaire : consommation de médicaments, données de remboursement de l'Assurance maladie, données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (chapitre 7), données de surveillance des urgences (chapitre 12)... Leur analyse à un niveau géographique fin avec, notamment, la comparaison des communes touchées avec des communes témoins avant et après la catastrophe permet de préciser la nature et d'estimer l'importance de l'impact sanitaire et d'en suivre les tendances temporelles.

Selon le cas, il pourra être nécessaire de réaliser des enquêtes en population, voire la mise en place d'enquêtes de cohorte, comme celle mise en place après la catastrophe AZF de Toulouse en 2001 [3]. Ces évaluations différées de l'impact sanitaire nécessitent des moyens et une organisation en mode projet. Un comité scientifique est souvent nécessaire pour appuyer les équipes impliquées. De même, un comité de suivi intégrant les acteurs locaux, les autorités de santé, les épidémiologistes et les représentants des victimes devra être mis en place pour les catastrophes importantes et/ou ayant un impact durable. La présentation des résultats de surveillance et leur discussion régulière au sein de ces comités de suivi sont des enjeux importants ainsi que l'a montré le suivi des conséquences de la catastrophe AZF [3]. À titre d'illustration, l'*Encadré* résume l'approche méthodologique déployée à court, moyen et long terme suite à la catastrophe AZF de Toulouse.



## ENCADRÉ

### La surveillance mise en place suite à la catastrophe industrielle d'AZF, Toulouse, 2001

Le 21 septembre 2001, un bâtiment de l'usine d'engrais chimiques du groupe Total-Fina-Elf « AZF » de Toulouse explosa avec une déflagration telle qu'elle laissa un trou béant de plusieurs centaines de mètres à l'emplacement de l'usine et endommagea 27 000 bâtiments aux alentours. La déflagration fut la source d'un nuage qui recouvrit la partie nord-ouest de la ville sans que l'on puisse disposer, de la part des pompiers, d'informations sur sa composition en produits chimiques et leur quantité. Les premiers bilans furent très lourds : 30 morts, des milliers de blessés et de très nombreux bâtiments endommagés. L'impact social de cette catastrophe fut d'autant plus élevé que la population du quartier le plus touché était défavorisée, voire socialement précaire.

L'équipe d'épidémiologistes de la Cellule interrégionale de Midi-Pyrénées de l'Institut de veille sanitaire (InVS) est intervenue à la phase post-immédiate de la catastrophe. Un premier bilan rapide, basé sur les premiers éléments disponibles et la littérature, a permis d'identifier trois types d'effets : (1) les effets des expositions environnementales (nuage toxique), (2) les effets traumatismes physiques liés notamment au *blast* (traumatisme auditif) et, enfin, (3) les traumatismes psychiques liés à la confrontation à un danger violent et brutal et l'impact secondaire de l'événement sur la santé mentale (panique, angoisse, dépression, état de stress post-traumatique). Sur cette base, il a été décidé de mettre en place une évaluation épidémiologique à des fins de gestion de santé publique selon les trois dimensions identifiées ci-dessus [1].

L'enjeu de la surveillance était d'apporter, en temps utile, les informations objectives et pertinentes à la population affectée, au système de soins et aux décideurs. Le premier objectif a été de déterminer si l'état de contamination chimique de l'environnement liée au nuage dégagé par l'explosion justifiait des mesures rapides. Il s'agissait également d'évaluer à court terme l'impact sanitaire direct (traumatisme, impact auditif, etc.) et indirect (nuage toxique, etc.). À moyen et plus long termes, il s'agissait enfin d'évaluer les impacts sanitaires secondaires (conséquences des traumatismes auditifs, incidence des malformations congénitales, santé mentale et qualité de vie).

Pour accompagner la démarche de surveillance et d'investigation de l'impact sanitaire, deux comités ont été mis en place : l'un scientifique composé d'experts et d'épidémiologistes coordonné par l'InVS et l'autre, dit de suivi, composé des acteurs locaux et nationaux impliqués dans la gestion des conséquences de l'accident et de représentants des populations affectées. Ces deux comités ont contribué à définir le programme des études nécessaires pour estimer l'impact sanitaire de la catastrophe et au suivi des résultats et à leur restitution régulière, notamment à la population touchée.

La surveillance a d'abord été construite à court et moyen terme (jusqu'à neuf mois après la catastrophe) et ensuite à long terme (cinq ans).



### À court et moyen termes [2]

L'évaluation des conséquences de l'exposition à l'explosion et à la contamination de l'environnement par le dégagement du nuage et des risques sanitaires qui pouvaient en découler a été menée par une approche double, environnementale et épidémiologique.

Les mesures environnementales ont été obtenues auprès des brigades de pompiers de l'entreprise et à partir de prélèvements effectués par l'association locale agréée pour la mesure de la qualité de l'air. Leur effet toxique potentiel a été estimé au moyen de bases de données de toxicologie au regard d'une évaluation des niveaux d'exposition de la population. Ces mesures ont été complétées par des échantillonnages dans l'eau et les aliments, effectués par les institutions de surveillance et de contrôle selon les méthodes habituelles (chapitre 50). Les résultats indiquaient qu'on ne devait pas s'attendre à un risque toxicologique important autre que des phénomènes transitoires irritatifs des yeux et du système respiratoire. L'information apportée par la collecte des mesures de contamination de l'environnement étant très succincte, l'analyse des données sanitaires récoltées en urgence fut donc très utile pour valider ces estimations.

Les conséquences sanitaires de l'explosion ont été évaluées par les réseaux de médecins généralistes, pédiatres, ophtalmologistes et otorhinolaryngologistes exerçant à Toulouse. Les informations en provenance de ces réseaux ont été complétées par plusieurs autres sources de données :

- l'interrogation régulière des statistiques du Centre antipoison régional ;
- la revue des consommations de psychotropes provenant de la Caisse primaire d'Assurance maladie (sécurité sociale) locale ;
- l'analyse des données du PMSI, suite à l'instruction diffusée à tous les départements d'information médicale des établissements hospitaliers d'utiliser en diagnostic relié un code spécifique repérant le lien avec l'explosion ;
- la collecte des motifs de consultation des services d'urgence pour détecter les problèmes de santé pouvant survenir dans les premières semaines après la catastrophe ;
- la description des lésions liées à l'explosion déclarées dans les certificats médicaux initiaux d'accidents du travail (Assurance maladie) ;
- les résultats de dépistage de troubles sensoriels auprès des élèves.

### À long terme

Cette surveillance a été réalisée au moyen d'enquêtes transversales répétées dans la population scolaire, la population générale et la population de travailleurs et d'une cohorte prospective constituée de travailleurs de l'usine AZF et de sauveteurs [2]. Deux enquêtes transversales ont ainsi pu être menées 9 et 16 mois après l'exposition auprès des élèves dans la zone proche particulièrement touchée [1] et dans des zones de comparaison. Elles ont été complétées par une enquête transversale menée 18 mois après l'explosion auprès d'adultes

habitant la zone proche particulièrement touchée et dans le reste de la ville (zone éloignée) pour évaluer à moyen et à long terme les conséquences sur la santé physique et mentale. Enfin, une dernière enquête transversale a été réalisée en 2002 auprès des travailleurs de l'usine AZF et des sauveteurs. Par ailleurs, une cohorte de travailleurs (cohorte santé « AZF ») a été mise en place suite à l'enquête transversale mentionnée ci-dessus. Il s'agissait de décrire, sur une période de cinq années, les conséquences sanitaires et socio-professionnelles de la catastrophe. La cohorte a inclus 2 166 travailleurs (1 015 hommes et 1 151 femmes) qui ont répondu à un auto-questionnaire annuel. Les résultats ont montré un mal-être psychique et des troubles auditifs importants plusieurs années après la catastrophe qui témoignent de la persistance des atteintes auditives et d'autres relatives à la santé mentale. Les résultats issus de ce programme d'études ont fait l'objet de restitution régulière aux populations concernées et aux acteurs locaux [1].

## | RÉFÉRENCES

- 1 ● Lang T, Schwoebel V, Diène E, Bauvin E, Garrigue E, Lapierre-Duval K, *et al.* Assessing post-disaster consequences for health at the population level: experience from the AZF factory explosion in Toulouse. *J Epidemiol Community Health* 2007 ; 61 : 103-6.
- 2 ● Lang T. Bilan de l'explosion de l'usine « AZF » à Toulouse. *Bull Epidemiol Hebd* 2004 ; [38-38] : 185-92.

## | CONCLUSION

**La préparation de la réponse aux événements exceptionnels mérite une planification attentive. La composante surveillance doit être intégrée aux plans de réponse et de gestion dès les phases de préparation des grands rassemblements. Dans la réponse aux catastrophes, la présence d'épidémiologistes se justifie dès leur début. S'il n'existe pas de méthodes spécifiques de surveillance pour ces événements, l'enjeu tient avant tout pour l'épidémiologiste à sa capacité à s'intégrer dans l'organisation générale et la réponse. La surveillance doit aussi pouvoir s'adapter à tout moment. Dans les catastrophes, la surveillance post-crise revêt un intérêt de santé publique majeur. De plus, des retours d'expérience systématiques sont nécessaires et très utiles afin d'identifier les marges de progrès pour l'avenir.**

## ■ RÉFÉRENCES

- 1 ● Verger P, Aulagnier M, Schwoebel V, Lang T. *Démarches épidémiologiques après une catastrophe*. Ministère de l'Écologie et du Développement Durable. Paris : La Documentation Française, 2005, 268 p.
- 2 ● Tsouros AD, Efstrathiou PA. *Mass gatherings and Public Health: The experience of the Athens 2004 Olympic Games*. Genève : OMS, 2007, 377 p.
- 3 ● Lang T, Schwoebel V, Diene E, Bauvin E, Garrigue E, Lapierre-Duval K, *et al.* Assessing post-disaster consequences for health at the population level: experience from the AZF factory explosion in Toulouse. *J Epidemiol Community Health* 2007 ; 61 : 103-7.

## ● Chapitre 19

# La veille internationale : concepts et principes méthodologiques

**Philippe Barboza, Marc Gastellu-Etchegorry**

Institut de veille sanitaire (InVS), département international, Saint-Maurice



L'augmentation de la circulation des personnes et des biens au cours des dernières décennies a considérablement modifié la dynamique de la transmission des maladies infectieuses et de l'exposition à des substances toxiques. Une menace sanitaire survenant à un endroit du monde peut donc affecter rapidement des populations vivant sur un autre continent [1]. Désormais, pour remplir leur mission de santé publique, les États doivent disposer de systèmes de surveillance et de veille sanitaire sur leur territoire (chapitre 8) mais, également, identifier le plus précocement possible les risques sanitaires émergeant dans l'espace international et susceptibles d'affecter leur population. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a inclus, dans le nouveau règlement sanitaire international (RSI), adopté en 2005, cette nouvelle dimension du risque en intégrant le potentiel de diffusion internationale dans l'analyse de risque et la notification des événements de santé.

Les systèmes de surveillance nationaux (y compris les systèmes syndromiques et environnementaux) sont basés sur le recueil régulier (en routine), le suivi et l'interprétation de données structurées – d'indicateurs – provenant d'un nombre fini de sources. Ces systèmes ont essentiellement deux objectifs : le suivi de pathologies ou d'expositions connues et de leurs tendances à partir de définitions de cas pré-établies et l'alerte. L'alerte est donnée lors de la détection de certaines pathologies sévères et à potentiel épidémique, en cas de tendance alarmante ou de franchissement de seuils. Pour couvrir l'ensemble des risques sanitaires, notamment ceux qui ne sont pas couverts par les systèmes de surveillance, les pays de l'Europe de l'Ouest et de l'Amérique du Nord ont développé une stratégie dite de veille sanitaire qui intègre à la surveillance classique, le signalement d'événements de santé publique, la surveillance non spécifique et la veille internationale (chapitre 8).

Ce chapitre est consacré à la méthodologie de la veille internationale. Les informations officielles fournies par les systèmes de surveillance et de veille sont en général fiables. Cependant, pour beaucoup de pays à ressources limitées, ils sont peu développés et les processus peuvent être longs, notamment pour le partage des informations à l'échelle mondiale. Par ailleurs, le développement considérable des réseaux d'information, des médias et d'Internet a rendu possible, au niveau mondial, l'accès à des sources alternatives d'information qui ne sont pas soumises aux contraintes des systèmes de surveillance et de veille nationaux, notamment les médias. C'est sur ces constats et opportunités que s'est développée la veille internationale lors de la dernière décennie.

## Objectifs de la veille internationale

Pour un État ou une institution régionale, l'objectif est avant tout de détecter des risques survenant dans l'espace international et susceptibles d'affecter la population vivant sur son territoire ou ses ressortissants vivant à l'étranger. La veille internationale ne se limite pas à la détection d'événements inhabituels et graves, elle est aussi utilisée pour décrire, sur la base des informations disponibles dans les sources informelles et formelles accessibles, les caractéristiques épidémiologiques (taux d'attaque par âge et sexe, facteurs de risque, diffusion spatio-temporelle, etc.). Ces caractéristiques sont particulièrement importantes pour les événements sanitaires inconnus ou méconnus (agent infectieux émergent ou exposition à un agent dont l'impact potentiel est mal connu, par exemple). Ainsi, l'OMS, certains États comme les États-Unis, le Canada, le Royaume-Uni ou la France et des institutions internationales régionales comme le Centre européen de surveillance et de prévention des maladies (ECDC) ont développé leur propre capacité de veille internationale intégrant l'utilisation de données informelles provenant notamment d'Internet dans leur système de détection des menaces.

## Principes de la veille internationale

La veille internationale est une déclinaison du renseignement épidémiologique. Le champ couvert est potentiellement très vaste ; il varie en fonction des objectifs poursuivis et de l'institution qui la met en œuvre. Certaines institutions utilisent le renseignement épidémiologique pour détecter à la fois des menaces survenant sur leur territoire et dans l'espace international.

La veille internationale peut être définie comme la mise en œuvre de systèmes permettant la détection précoce et l'analyse d'informations variées le plus souvent informelles et liées à des événements sanitaires graves survenant dans l'espace international et pouvant révéler des menaces susceptibles de diffuser ou d'affecter la santé publique à distance du pays initialement concerné. Elle complète les systèmes de surveillance de routine et les mécanismes formels de notification inscrits dans le cadre du RSI ou des réseaux de veille et d'alerte internationaux ou européens et n'a pas pour objectif de les remplacer. Les institutions qui la pratiquent adaptent le champ géographique et les champs d'application de la veille internationale à leurs territoires et à leurs mandats : l'OMS couvre les alertes mondiales, les États, les alertes pouvant avoir un impact sur la population vivant sur leurs territoires et sur leurs ressortissants à l'étranger et l'ECDC, les alertes infectieuses en relation avec les menaces pour l'Europe.

La veille internationale est fondée sur la détection *ad hoc* et l'interprétation d'événements inhabituels pouvant diffuser et présenter un caractère de gravité. La nature des événements n'est pas prédéterminée ; les informations, non structurées, sont de natures très diverses et proviennent de sources multiples et non préétablies. Il peut s'agir de rumeurs non vérifiées provenant des médias, d'informations fiables provenant de sources autorisées compétentes ou de données issues des systèmes de surveillance et d'alerte classiques.

## Méthodologie de la veille internationale

Les informations recueillies sont très nombreuses et leur fiabilité souvent questionnable. Une méthodologie stricte est primordiale pour pouvoir obtenir les renseignements les plus fiables et les plus pertinents possible. Elle consiste à détecter des signaux qui pourraient révéler une menace sanitaire, à les trier, les vérifier et les valider, puis analyser et interpréter les données disponibles et communiquer ces informations, ces analyses et ces interprétations quand nécessaire.

## Détection des signaux bruts

### Sources d'information formelles publiques

Les sources d'informations formelles permettant la détection de menaces sanitaires internationales sont relativement peu nombreuses. Il s'agit principalement des États (ministères de la Santé, ministères de l'Agriculture, instituts de santé publique, laboratoires, etc.), de l'OMS pour la santé humaine, de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) pour la santé animale et les zoonoses, d'institutions régionales comme l'ECDC, de réseaux régionaux (comme le réseau EpiSouth pour la Méditerranée), de réseaux de surveillance spécifiques à des maladies, d'organisations non gouvernementales (ONG)...

### Sources d'information informelles

Ce sont essentiellement les médias et les réseaux d'information et d'échanges accessibles par Internet (forums...). Ces informations sont en général d'un accès facile mais présentent deux limites majeures : elles sont souvent peu fiables et leur volume est considérable. Elles constituent néanmoins aujourd'hui la source principale des signaux bruts d'alerte.

L'utilisation de moteurs de recherche disponibles sur Internet (Google®, Yahoo®, Alta Vista®, etc.) et permettant de retrouver des documents (fichiers, pages web, forums, etc.) à partir de mots choisis par l'utilisateur et considérés comme clés n'est pas adaptée au volume d'informations généré chaque jour. Différents systèmes experts ont été développés pour faciliter le traitement des sources informelles. Ils diffèrent du point de vue de leurs fonctionnalités : nombre de langues (certains systèmes n'utilisent que l'anglais, d'autres couvrent jusqu'à 50 langues), domaines couverts (risques infectieux, biologique, chimique, radionucléaire, etc.), nombre de messages traités et accès (restreint ou public), couverture géographique... Certains de ces systèmes sont entièrement automatisés, d'autres bénéficient d'une modération humaine. Néanmoins, ils présentent tous des caractéristiques similaires [3] : ils collectent automatiquement, à partir d'Internet, en utilisant des mots-clés ou des séquences de mots-clés, des informations pouvant être en relation avec une alerte sanitaire. Ces informations sont traitées et triées grâce à des algorithmes complexes et avec l'apport d'une analyse humaine pour les systèmes non automatiques. Les signaux ainsi détectés sont restitués 24 h/24 et 7 j/7) aux utilisateurs au travers d'une base de données accessible depuis Internet (plateforme). L'utilisation conjointe de plusieurs de ces systèmes est nécessaire en raison de leurs qualités et défauts respectifs.

## Tri des signaux

Les signaux bruts ou déjà traités étant très nombreux, il importe de définir des critères permettant de sélectionner les événements devant être analysés et suivis. Ces critères permettent de répondre à deux questions :

- la menace est-elle sérieuse ?
- la menace sanitaire peut-elle toucher le territoire national ou la population couverte par l'organisme qui la met en œuvre (par exemple, l'Institut de veille sanitaire [InVS] pour la France, l'ECDC pour l'Europe...) ?

Trois types de critères sont utilisés de façon conjointe : géographiques et populationnels, liés à la gravité de la menace et enfin aux caractéristiques de l'agent en cause (*Tableau I*).

**Tableau I ● Critères de sélection des signaux dans la veille internationale**

Géographique/populationnel	Sévérité dynamique	Agent
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque d'atteinte du territoire national</li> <li>• Risque d'importation de cas sur le territoire national</li> <li>• Atteinte d'une région proche de la France (outremer inclus)</li> <li>• Atteinte d'un des principaux pays d'origine des migrants en France</li> <li>• Atteinte d'un pays à forte communauté française expatriée</li> <li>• Atteinte d'une destination des touristes et voyageurs français</li> <li>• Grands rassemblements, pèlerinages, etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Létalité</li> <li>• Nombre de décès</li> <li>• Mortalité</li> <li>• Morbidité</li> <li>• Incidence</li> <li>• Gravité, fréquence des hospitalisations</li> <li>• Séquelles</li> <li>• Temps (durée, dynamique de l'épidémie)</li> <li>• Lieux : rural-urbain ; isolement de la zone touchée ; densité de la population, etc.</li> <li>• Groupes à risque</li> <li>• Population particulière (personnel soignant, hôpital, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virulence</li> <li>• Pathogénicité</li> <li>• Transmissibilité</li> <li>• Mode de transmission</li> <li>• Capacité de diffusion</li> <li>• Existence de moyens de prévention et de contrôle, facilité et disponibilité de leurs mises en œuvre</li> <li>• Changements épidémiologiques et biologiques (résistances, distribution géographique, etc.)</li> <li>• Degré de connaissance de l'agent</li> </ul>
<p>Toute émergence d'un nouvel agent est analysée comme potentiellement dangereuse</p> <p>Les événements médiatiques requièrent d'être remis dans leur juste contexte épidémiologique</p>		

## Validation et vérification

Les informations provenant de sources informelles ne pouvant être considérées comme fiables, leur vérification est indispensable. Cette étape, la plus compliquée du processus, est essentielle. Elle consiste à vérifier et à compléter les informations disponibles auprès de sources fiables telles que les instituts, les ministères de la Santé, les laboratoires des pays concernés, l'OMS, les réseaux régionaux, les ONG, les ambassades...

## Analyse

Elle doit permettre de caractériser le signal et de décrire l'alerte et son niveau de gravité. Elle repose sur la description de l'événement, la connaissance du danger et des mesures de contrôle et la quantification du risque. Elle constitue l'une des principales valeurs ajoutées de la veille internationale.

## Communication

En fonction de leur nature, les alertes détectées par la veille internationale sont communiquées avec des supports variés aux autorités et acteurs concernés. En France, l'InVS transmet les informations recueillies et les analyses correspondantes systématiquement au ministère de la Santé et, le cas échéant, au ministère des Affaires étrangères, à l'OMS, à l'ECDC, aux partenaires de l'InVS dans le cadre du réseau national de Santé publique et, enfin, au grand public. Certains de ces supports sont disponibles sur le site de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr/>) (*Encadré*).



## ENCADRÉ

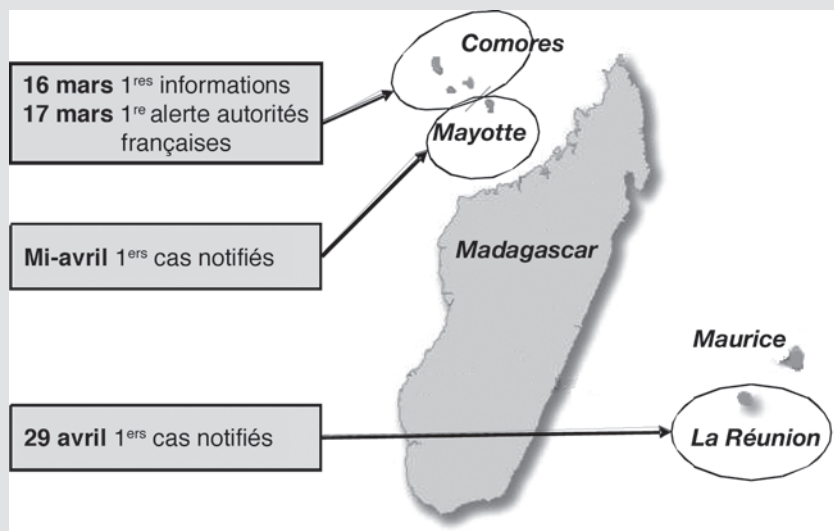
### La veille internationale en pratique à l'InVS

L'InVS a développé une activité de veille internationale depuis 2002 [1]. Dans cet encadré, nous illustrons la fonction de veille internationale par deux exemples : l'anticipation de l'introduction du chikungunya à la Réunion en 2005 et l'épisode de contamination du lait chinois par de la mélamine.

#### Chikungunya à la Réunion

La détection de l'épidémie de chikungunya aux Comores illustre l'utilité de la veille internationale dans ce domaine. Dès le 17 mars 2005, cette détection a permis d'alerter les autorités sanitaires françaises du risque d'exportation et notamment vers La Réunion et Mayotte (*Figure A*) où des vecteurs compétents de cette arbovirose étaient implantés (*Aedes albopictus* à la Réunion et *Aedes aegypti* à Mayotte) entraînant la mise en place d'un système de recherche active de cas.

**Figure A • Dynamique de la propagation de l'épidémie de chikungunya des Comores aux îles françaises de l'océan Indien**

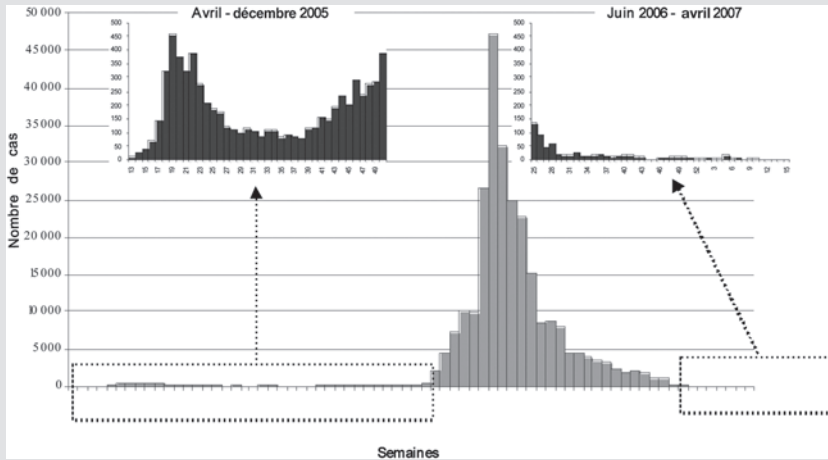


Les premiers cas importés ont été détectés et notifiés mi-avril à Mayotte et fin avril à la Réunion. Les premiers cas autochtones ont été rapportés à la Réunion le 3 mai. Cette introduction a donné lieu 7 mois plus tard à une épidémie majeure avec 38 % de taux d'attaque à la Réunion et à Mayotte (*Figure B*).



### Figure B ● Courbe épidémique du chikungunya à la Réunion en 2005, 2006 et 2007

Source : InVS, Cire Réunion-Mayotte

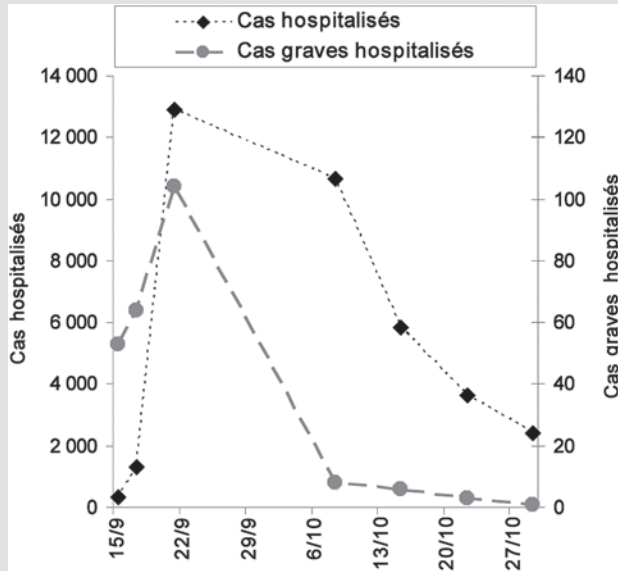


#### La contamination du lait chinois par la mélamine

La détection, mais surtout la description de l'alerte sanitaire liée à l'ajout de mélamine dans des unités de production de lait en poudre en Chine illustrent aussi le rôle de la veille internationale dans le domaine des expositions à des substances toxiques. Les premiers signaux portant sur cette contamination volontaire et ses conséquences sanitaires (survenue de lithiase urinaire, essentiellement chez de jeunes enfants) ont été détectés en Chine le 11 septembre 2008. Dès le lendemain, un premier message d'alerte synthétisant les éléments d'information disponibles était émis à l'intention des autorités sanitaires françaises. Dans les jours qui suivront, la veille internationale permettra de caractériser l'épidémie (nombre de cas [Figure C], de décès et hospitalisations pour forme grave, avec des informations sur l'âge des cas, leur distribution géographique, etc.) mais également de suivre le type de produits contaminés (lait en poudre et produit dérivés comme les bonbons) dont certains étaient susceptibles d'avoir été exportés vers la France et, notamment, les territoires ultramarins. Au 29 octobre 2008, près de 51 000 enfants de moins de 3 ans avaient été hospitalisés en Chine continentale pour une lithiase urinaire liée à la consommation de produits contaminés à la mélamine [2]. C'est à partir des caractéristiques des cas décrits en Chine (Figure C) que les définitions de cas ont été élaborées en France. Ces définitions ont été utilisées par les centres antipoison, les services d'urgence et les réseaux de cliniciens pour la recherche de cas possiblement en lien avec la consommation de lait ou de produits contaminés importés (Figure D).

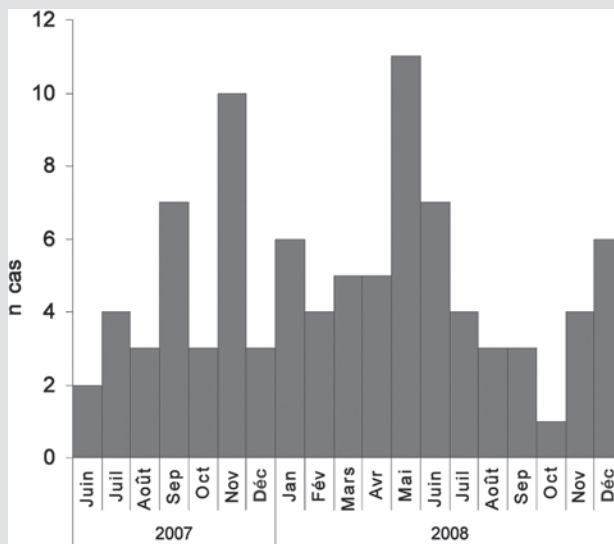
**Figure C ● Cas de lithiase urinaire liée à la mélamine chez l'enfant, Chine, septembre-octobre 2008**

Source : ministère de la Santé chinois



**Figure D ● Lithiases urinaires chez les enfants de moins de 3 ans. Surveillance syndromique Oscour®, juin 2007-décembre 2008**

Source : InVS



## RÉFÉRENCES

- 1 ● Rotureau B, Barboza P, Tarantola A, Paquet C. International epidemic intelligence at the Institut de Veille Sanitaire, France. *Emerg Infect Dis* 2007 ; 13 : 1590-2.
- 2 ● Institut de Veille Sanitaire. Données disponibles sur l'épidémie de lithiases urinaires chez l'enfant en Chine Septembre-novembre 2008, 5 novembre 2008 ; [http://www.invs.sante.fr/presse/2008/le\\_point\\_sur/melamine\\_051108/note\\_melamine\\_chine\\_051108.pdf](http://www.invs.sante.fr/presse/2008/le_point_sur/melamine_051108/note_melamine_chine_051108.pdf) (consulté le 16/08/2011).

## Les limites

Les systèmes de veille internationale sont tributaires de l'accès à l'information qui est très variable en fonction des pays. L'augmentation constante du nombre de signaux circulant sur Internet complique considérablement l'identification d'informations pertinentes et est à l'origine de nombreuses alertes médiatiques qui surchargent les structures réalisant la veille internationale.

## CONCLUSION

**La détection et la caractérisation des alertes sont nécessaires pour anticiper et adapter les systèmes de veille et de surveillance et les mesures de contrôle face à une menace internationale. La veille internationale a montré son utilité et ses faiblesses même si les progrès techniques permettent d'en repousser régulièrement les limites. Plusieurs acteurs réalisent des activités de veille internationale ; ils possèdent des expertises, des mandats et des couvertures géographiques variés. C'est avant tout de la coordination de ces différentes institutions que viendront les progrès significatifs et que la veille internationale participera de manière plus efficiente au renforcement de la sécurité sanitaire.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Grein T, Kamara K, Rodier G, Plant A, Bovier P, Ryan M, *et al.* Rumors of disease in the global village: outbreak verification. *Emerg Infect Dis* 2000 ; 6 : 97-102.
- 2 ● Barboza P, Grein T. Surveillance mondiale des maladies infectieuses et interventions dans le cadre du Règlement sanitaire international. In : Astagneau P, Ancelle T (eds). *Surveillance épidémiologique. Principes, méthodes et application en santé publique*. Paris : Lavoisier, 2011, pp. 260-71.
- 3 ● Hartley D, Nelson N, Walters R, Arthur R, Yangarber R, Madoff L, *et al.* The landscape of international event-based biosurveillance. *Emerg Health Threats J* 2010 ; 3.

## ● Chapitre 20

# Évaluer un système de surveillance épidémiologique

Magid Herida<sup>1</sup>, Jean-Claude Desenclos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice



## Principes

Lorsqu'un système de surveillance fonctionne depuis plusieurs années, il convient de s'interroger sur l'atteinte de ses objectifs initialement assignés, sur son fonctionnement et sur les résultats qu'il produit [1-4]. L'évaluation tentera de répondre à ces questions et s'assurera ainsi que les ressources allouées sont utilisées au mieux. Idéalement menée par une équipe extérieure au système, cette évaluation peut également être menée par les animateurs du système eux-mêmes. L'évaluation doit, en effet, être avant tout un processus souple. On peut commencer par dresser la liste des questions auxquelles une évaluation idéale devrait tenter de répondre (*Tableau I*). La plupart de ces questions seront traitées et illustrées dans ce chapitre. Il faut cependant garder à l'esprit qu'un processus d'évaluation de ce type est rarement mis en œuvre dans sa globalité. Les critères de qualité (sensibilité, réactivité, etc.) sont ceux qui sont les plus souvent évalués [1]. Des démarches d'évaluation plus complètes ont récemment été initiées, d'une part, par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) [2, 4] et, d'autre part, par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et sont résumées dans l'*Encadré*.

### Tableau I ● Liste des critères d'évaluation d'un système de surveillance

---

Le problème de santé sous surveillance est-il important en termes de santé publique ?

Les objectifs sont-ils atteints ?

Quelle est l'utilité du système de surveillance ?

Comment fonctionne le système de surveillance ?

Quel est son coût ?

Quelles sont les qualités du système de surveillance ?

- Est-il simple ? Est-il bien accepté ? Est-il réactif ?
  - Les données sont-elles de bonne qualité ?
  - Quelles sont sa sensibilité, sa spécificité, sa valeur prédictive positive ?
  - Quelle est sa représentativité ?
-



## ENCADRÉ

### L'évaluation des systèmes de surveillance en Europe et en France selon une méthodologie commune

Avant la mise en place du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), la surveillance européenne des maladies infectieuses était assurée par 17 réseaux de surveillance spécifiques coordonnés par une équipe en place dans un des États membres (EM). Ainsi, la surveillance européenne de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et celle de la tuberculose étaient coordonnées au sein de l'Institut de veille sanitaire en France (InVS). Dès sa mise en place, l'ECDC a entrepris une démarche d'évaluation par une méthode standardisée commune à l'ensemble de ces réseaux. L'objectif de ces évaluations était de déterminer si la surveillance devait être maintenue en l'état au niveau européen. Cette démarche d'évaluation qualitative reposait sur un protocole élaboré par l'ECDC. Les évaluations ont été menées par une équipe indépendante d'experts européens et se sont intéressées à l'utilité de la surveillance pour l'Europe, au degré d'atteinte des objectifs, aux coûts et à certains critères de qualité comme la simplicité et l'acceptabilité. Les outils d'évaluation consistaient en des enquêtes standardisées auprès des participants des réseaux et des utilisateurs potentiels des données de surveillance des différents EM. Les experts mandatés par l'ECDC rendaient visite aux coordonnateurs de chaque système pour en évaluer le fonctionnement et compléter le recueil d'informations sur les critères de qualité. Cette évaluation formalisée par un rapport devait ensuite recommander la poursuite ou non des activités de surveillance au niveau européen et proposer les évolutions nécessaires dans une perspective européenne comme cela a été fait pour la surveillance de la grippe [1].

Depuis 2008, l'InVS s'est inspiré de cette méthodologie en développant un outil d'évaluation générique pour les systèmes de surveillance français opérés sous sa responsabilité. Ce protocole implique, *via* une enquête téléphonique, un échantillon de participants du système pour juger de certains critères de qualité et de fonctionnement. Un questionnaire standardisé est aussi soumis à une vingtaine de professionnels de santé et de décideurs ou d'acteurs de la société civile pour juger de l'utilité du système au regard de ses objectifs affichés. Menée par une équipe d'experts indépendants qui rendent visite aux coordonnateurs du système, cette évaluation aboutit à des recommandations visant à améliorer la surveillance. Initialement déployée dans le domaine de la surveillance des différentes maladies infectieuses au rythme d'une à deux par an, cette démarche d'évaluation est actuellement élargie à d'autres domaines comme la surveillance des maladies chroniques. Le rapport complet de l'évaluation de la surveillance des bactéries multirésistantes en France illustre la démarche utilisée dans ces évaluations et les recommandations qui en sont issues [2].

## RÉFÉRENCES

- 1 ● ECDC Surveillance Unit. *Summary of the EISS network evaluation and assessment* (consulté le 13/08/2011). Stockholm : European Centre for Disease Prevention and Control, 2009 ; [http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/Documents/0909\\_EISS\\_Summary\\_of\\_the\\_EISS\\_network\\_evaluation\\_and\\_assessment.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/Documents/0909_EISS_Summary_of_the_EISS_network_evaluation_and_assessment.pdf)
- 2 ● Grout L, Frenette C, Blanchon T. Évaluation du réseau de surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé : le réseau BMR Raisin en 2009. *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (15-17) : 191-3.

## Importance en termes de santé publique d'un problème de santé sous surveillance

Les ressources étant limitées, il est nécessaire de prioriser les événements de santé à surveiller en fonction de leur importance en santé publique. Certains indicateurs épidémiologiques tels que l'incidence, la prévalence, la létalité et la mortalité objectiveront l'importance en santé publique. D'autres indicateurs (coûts médicaux, années potentielles de vies perdues, perte de productivité) donneront une estimation de l'impact médico-économique. L'existence de mesures de contrôle et de prévention efficaces contre la maladie surveillée est un critère décisif en soi pour justifier la surveillance. Enfin, la perception sociale et politique doit également être prise en compte lorsque cela est possible car elle amplifie l'importance ressentie de la maladie.

La surveillance épidémiologique ne doit pas se restreindre aux problèmes de santé qualifiés d'importants car affectant un grand nombre de cas. Ainsi, un problème peu fréquent mais pouvant occasionner une forte morbidité comme, par exemple, le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant justifie tout à fait le maintien d'un système de surveillance. De même, la surveillance d'une maladie éradiquée en France, comme la poliomyélite, reste justifiée du fait d'une circulation du virus dans quelques pays du monde et d'un programme d'éradication à l'échelle mondiale.

## Utilité d'un système de surveillance

L'évaluation de l'utilité débute par une revue des objectifs et cherchera à décrire l'impact des informations produites par le système sur les décisions de santé publique. En s'assurant au préalable qu'un système de surveillance n'en duplique pas d'autres et selon les objectifs assignés au système, on considère qu'un système de surveillance est utile s'il répond à l'une des huit questions suivantes [1-4] :

- permet-il d'identifier les cas afin de mettre en place rapidement des moyens de prévention adaptés ?
- permet-il de détecter des changements de tendances ou des épisodes épidémiques ?
- fournit-il des estimations chiffrées et fiables de morbidité et de mortalité ?
- identifie-t-il des facteurs de risque de survenue de la maladie ?
- contribue-t-il à améliorer le contrôle et la prévention de la maladie ?
- sert-il à mesurer l'impact des mesures de prévention ou de contrôle ?
- les données produites permettent-elles de générer des hypothèses ou des questions pour la recherche ?
- les données produites permettent-elles d'améliorer les pratiques professionnelles, sociales ou environnementales ?

Pour répondre à tout ou partie de ces questions, une enquête sera menée auprès de professionnels de santé, de décideurs ou de chercheurs. Cette étude permettra d'apprécier l'intérêt et l'utilité des données dans les pratiques professionnelles des utilisateurs potentiels des données.

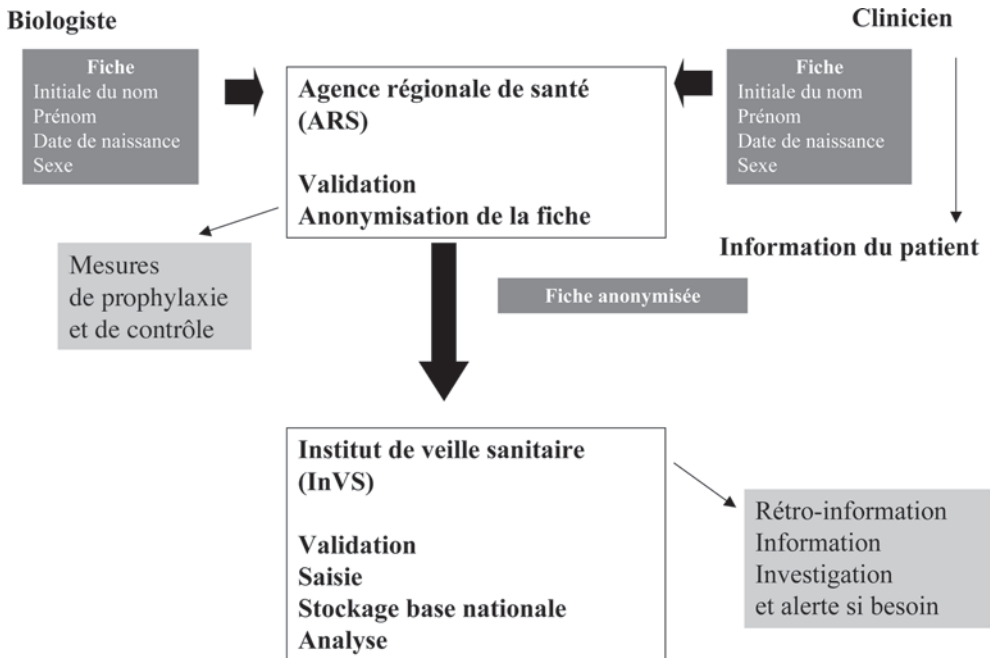
## Description du fonctionnement d'un système de surveillance

Cette étape vise à décrire l'organisation du système, les ressources mobilisées et leurs rôles respectifs dans le fonctionnement du système. On détaillera ainsi les modalités de collecte des données et leur circuit jusqu'à la rétro-information. On caractérisera le type de surveillance (obligatoire ou volontaire, exhaustive ou pas, passive/active, etc.), le flux des données et les outils de transmission (fiches papier, extraction automatisée, etc.), et les sources d'information. On précisera la définition de cas utilisée, la période d'observation, la population cible, le type et la fréquence des analyses statistiques, les outils de rétro-information et leur périodicité de diffusion. On vérifiera que les procédures réglementaires (autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés [CNIL], information des personnes) et de protection de la confidentialité des données sont respectées.

Un schéma représentant l'ensemble des acteurs impliqués et le circuit d'information permettra de juger des différents liens fonctionnels mis en jeu au sein du système. La *Figure 1* décrit, à titre d'exemple, le fonctionnement du dispositif des maladies à déclaration obligatoire (MDO) à signalement et permet d'apprécier le mode d'organisation de ce système de surveillance passive (chapitre 10).

**Figure 1 ● Description du dispositif de déclaration des maladies obligatoires à signalement en France**

Source : InVS



## Coût d'un système de surveillance

L'utilité d'un système de surveillance ne se juge pas dans l'absolu. Elle doit être mise en balance avec son coût. On fait le plus souvent référence aux coûts directs engendrés, tels que les coûts salariaux, les frais de déplacement et les autres frais de fonctionnement (courrier, téléphone, informatique, production et diffusion de rapports, etc.). On devrait bien sûr intégrer dans cette évaluation les coûts indirects, tels que les coûts des examens de laboratoire nécessaires à la confirmation du diagnostic, et les coûts imposés par le traitement des cas déclarés et des sujets contacts mais cela est le plus souvent difficile à caractériser et à quantifier.

À l'inverse, il faudrait pouvoir mettre en balance les dépenses avec les bénéfices chiffrés que l'on espère pouvoir retirer de la surveillance. Par exemple, on peut éviter des soins médicaux ou de l'absentéisme par le fait que la déclaration des cas amène à intervenir précocement, réduisant ainsi la survenue de formes compliquées ou la diffusion de la maladie dans la communauté. Il y a peu d'exemples dans la littérature où une telle approche a été réellement menée. On mentionnera, à titre d'exemple, l'évaluation du coût de la surveillance des cancers colorectaux en France [5]. L'approche économique peut néanmoins être recommandée lorsque l'on veut comparer plusieurs modalités de surveillance (passive ou active, exhaustive ou sentinelle) dans un même lieu et pour un même événement de santé.

## Appréciation des qualités intrinsèques d'un système de surveillance

Les huit attributs suivants caractérisent les performances d'un système de surveillance : l'acceptabilité, la simplicité, la souplesse (*flexibility*), la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la représentativité et la réactivité (*timeliness*). L'examen de l'ensemble de ces critères permet d'aboutir à un jugement sur la qualité des données générées et traitées par un système de surveillance.

## Acceptabilité d'un système de surveillance

Elle est le reflet de l'implication des acteurs dans le système de surveillance. Le taux de participation et le temps consacré au recueil et l'envoi des informations sont autant d'indicateurs de l'acceptabilité d'un système de surveillance par ceux qui y participent. Le type de données collectées influence grandement le degré d'acceptabilité, ce qui peut être mesuré par le taux de refus ou de non-réponse à certaines questions jugées particulièrement sensibles. La manière dont les informateurs réagissent à toute proposition de modification du fonctionnement d'un système de surveillance est également très évocatrice de son acceptabilité. La perception sociale est également à considérer. Par exemple, l'acceptabilité de la déclaration obligatoire (DO) des nouveaux sérodiagnostics de l'infection par le VIH a été contestée en 1999 par certaines associations suite à la publication du décret introduisant la DO VIH dans le dispositif de surveillance des MDO. Le motif principal était l'insuffisance de protection de l'anonymat des personnes alors que le dispositif de MDO concernait pour la première fois la déclaration d'une infection le plus souvent asymptomatique et susceptible de le rester. Le décret fut invalidé en partie par le Conseil d'État et modifié en conséquence. La DO VIH n'est devenue effective qu'en 2003 après un long travail de concertation avec les professionnels de santé et les associations de lutte contre le VIH.

## Simplicité d'un système de surveillance

Un système est jugé simple si sa structure est légère avec un nombre restreint d'acteurs, la définition des cas claire et précise, et les procédures de recueil et de transmission des données rapides et standardisées. La simplicité d'un système est un élément important de sa faisabilité, de son



acceptabilité et aussi de sa pérennité. Elle garantit un apprentissage plus facile, en particulier quand les personnes impliquées changent. Plus un système apparaît complexe, plus il est probable que son acceptabilité sera faible. Les systèmes basés sur l'extraction automatique de données collectées à d'autres fins que la surveillance (données hospitalières, diagnostics biologiques, etc.) n'induisent aucun effort supplémentaire pour le personnel de santé et bénéficient d'une acceptabilité maximale comme on l'a observé lors de la mise en place de la surveillance non spécifique en France (chapitre 12). Cependant, l'acceptabilité peut être bonne même pour des systèmes complexes si les enjeux sont compris et partagés par l'ensemble des acteurs. Par exemple, la DO VIH est complexe puisqu'elle associe une DO des nouveaux diagnostics à partir de deux sources de déclarants et un test biologique d'infection récente volontaire sur le sérum de diagnostic de l'infection VIH. À ce jour, sa pérennité semble acquise et sa mise en œuvre reste correcte au prix, cependant, d'une importante sensibilisation et d'un retour d'information actif et régulier auprès des cliniciens et biologistes.

## Souplesse d'un système de surveillance

La souplesse se juge sur la capacité d'adaptation du système à des changements comme, par exemple, l'ajout d'un nouvel événement de santé dans un système déjà existant ou des modifications du recueil d'information (modification de la définition des cas, ajout de nouvelles variables, etc.). Si de tels changements semblent possibles, il faut estimer préalablement les coûts qu'ils imposeraient, par exemple, pour les actions d'information et de formation des professionnels de santé qui devront déclarer et du personnel opérant le système ou pour les modifications nécessaires au traitement informatique des données. La souplesse d'un système de surveillance ne s'évalue pas dans l'absolu mais au moment où l'on décide d'effectuer ces transformations. La surveillance non spécifique, notamment celle basée sur les services d'urgences hospitalières, permet une grande souplesse en termes de documentation des syndromes amenant à consulter aux urgences (chapitre 12). À l'inverse, le dispositif de déclaration des MDO, dont les modalités sont définies réglementairement, implique des procédures complexes pour chaque adaptation, en particulier pour l'inscription d'une nouvelle maladie sur la liste (chapitre 10).

## Exhaustivité, sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive

Ces termes sont habituellement employés pour apprécier la performance d'un test de dépistage (chapitre 58) mais ces concepts s'appliquent tout à fait à un système de surveillance dans le cadre de son évaluation.

Le *Tableau II* représente la distribution d'un événement de santé selon qu'il est capté ou pas par le système et le statut dans la réalité.

L'exhaustivité d'un système de surveillance (au temps  $t$  ou pendant la période de suivi sur laquelle porte l'évaluation) est le rapport entre le nombre de cas captés par le système rapportés au nombre total de cas dans la population surveillée à savoir  $(a + c)/(a + b + c + d)$  (*Tableau III*).

La sensibilité est définie par la capacité du système à mettre en évidence l'événement de santé surveillé, qu'il s'agisse de détecter des cas, des décès ou plus globalement l'apparition d'épisodes épidémiques. Numériquement, la sensibilité se calcule par le rapport du nombre d'événements confirmés détectés par le système de surveillance (vrais positifs) sur le nombre total de vrais événements surveillés qui sont effectivement survenus au cours de la période de surveillance dans la population sous surveillance soit  $a/b + c$  (*Tableau III*). Il faut remarquer que sensibilité et exhaustivité ne sont pas équivalentes si la spécificité n'est pas de 100 %.

**Tableau II ● Évaluation quantitative des performances d'un système de surveillance**

Système de surveillance	Réalité Événement de santé		Total
	Présent	Absent	
Événement détecté	a vrais positifs	b faux positifs	<b>a + b</b>
Événement non détecté	c faux négatifs	d vrais négatifs	<b>c + d</b>
<b>Total</b>	<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	<b>N = a + b + c + d</b>

Exhaustivité (Ex) =  $(a + b)/(a + b + c + d)$  ; sensibilité (Se) =  $a/(a + c)$  ; spécificité (Spe) =  $d/(b + d)$  ; valeur prédictive positive (VPP) =  $a/(a + b)$ .

La sensibilité dépend de la fréquence avec laquelle les patients ayant la maladie consultent, des capacités diagnostiques dont on dispose et, enfin, de la fréquence avec laquelle un cas diagnostiqué est déclaré. Toute modification de la perception de l'importance d'une maladie par la population ou les prestataires de soins, tout changement dans la gamme des moyens diagnostiques disponibles et, bien sûr, tout changement dans les méthodes employées pour mener une surveillance vont influencer la sensibilité.

On utilise souvent la méthode capture-recapture [chapitre 36] pour estimer la sensibilité, ce qui nécessite de disposer d'au moins de deux systèmes de surveillance. Ainsi, deux études de capture-recapture effectuées en 1995 et en 1998 ont montré une augmentation de la sensibilité de la DO des cas de légionellose [6]. Cette augmentation de sensibilité était liée, au moins en partie, à l'introduction d'un nouveau test diagnostique (antigène urinaire) et à la mise en place d'un guide pour la surveillance et le contrôle de ces infections. Depuis 2003, le niveau d'exhaustivité de la déclaration s'est stabilisé.

Selon l'objectif principal du système de surveillance, la sensibilité est plus ou moins à privilégier. Ainsi, dans le contexte d'un programme d'éradication ou dans un objectif d'alerte, la sensibilité est un paramètre fondamental car l'identification correcte et rapide de chaque cas survenant est indispensable. À l'inverse, une sensibilité moindre n'est pas nécessairement un défaut majeur pour un système de surveillance visant à dégager des tendances épidémiologiques, pour peu que la sensibilité reste à peu près stable au cours du temps et que les cas déclarés soient représentatifs de l'ensemble des cas survenant dans la population.

La spécificité d'un système de surveillance est beaucoup plus difficile à mesurer que sa sensibilité. C'est en effet sa capacité à notifier peu de faux positifs. Numériquement, la spécificité se calcule par le rapport du nombre de sujets sains considérés par le système comme n'ayant pas la maladie sous surveillance (vrais négatifs) sur l'ensemble des individus ne l'ayant effectivement pas (Tableau III). La dernière quantité, c'est-à-dire la population des sujets indemnes mais à risque, est bien sûr très difficile à connaître, comme, par exemple, dans le cas d'une maladie s'accompagnant du développement d'une immunité pour laquelle la population à risque est de taille moindre que la population générale. On cherche en fait rarement dans la pratique à mesurer la spécificité d'un système de surveillance dans le cadre de son évaluation.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un système de surveillance est la probabilité de correctement identifier les cas confirmés. Elle se calcule (Tableau III) par le rapport du nombre de cas ayant effectivement la maladie (vrais positifs) sur l'ensemble des cas identifiés par le

système de surveillance. Pour estimer la VPP, une autre source d'information considérée comme une référence est nécessaire. Afin d'estimer la VPP de la définition de cas des cas groupés à d'infection à salmonelles utilisée par le Centre national de référence (CNR) des salmonelles, une étude prospective portant sur chaque épisode notifié dans ce système a été menée afin de confirmer ou d'infirmer la réalité de l'épisode de cas groupés selon la définition de la DO considérée comme référence. La VPP, estimée à 66 %, a permis ensuite de redresser l'estimation du nombre total d'épisodes de cas groupés de salmonelle en France par une méthode de capture-recapture à trois sources dont le CNR [7] (chapitre 36). La VPP dépend de la prévalence du phénomène de santé sous surveillance et de la spécificité de la définition des cas qui est utilisée. La VPP sera maximale pour les systèmes de surveillance collectant des cas confirmés par des diagnostics biologiques précis. Elle est nettement moindre pour les systèmes de surveillance de syndromes peu fréquents et peu spécifiques. Ainsi, un système de surveillance non spécifique dont la spécificité est souvent modeste (chapitre 12) aura une très mauvaise VPP si l'événement de santé que l'on cible est peu fréquent. La valeur prédictive négative d'un système de surveillance ne peut pas être calculée directement dans le cadre de son évaluation.

## Représentativité d'un système de surveillance

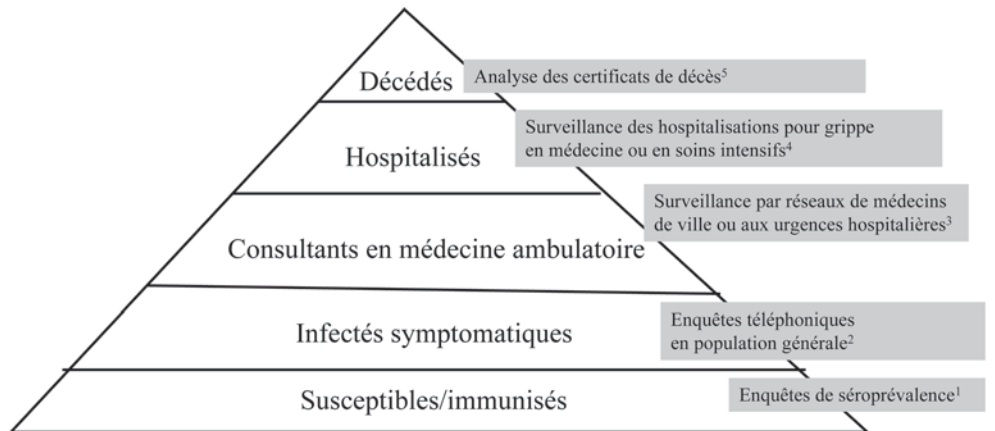
Un système de surveillance est représentatif s'il décrit correctement la survenue d'un événement de santé au cours du temps ainsi que sa distribution dans la population en termes de lieu et de caractéristiques individuelles. La représentativité est une propriété importante si un système de surveillance a pour objectif de mesurer l'importance quantitative d'un événement de santé et de le caractériser, en particulier si l'on souhaite décrire des groupes spécifiques de personnes à risque d'une maladie qui auraient un comportement vis-à-vis de l'offre de soins différent de celui de la population générale. Idéalement, il faudrait pouvoir comparer les caractéristiques épidémiologiques de la maladie dans un échantillon aléatoire de personnes à celles identifiées dans le système de surveillance, ce qui est rarement réalisable en pratique.

Plusieurs facteurs influencent la représentativité et pourront être étudiés dans le processus d'évaluation. Des différences de pratiques de diagnostic ou de déclaration auront, par exemple, un impact probable sur la représentativité. Dans l'étude de la sensibilité de la DO de la légionellose en France, les taux d'exhaustivité étaient plus élevés pour les cas confirmés, quelle que soit la source de déclaration. Les taux de DO de la légionellose étaient aussi plus faibles en région Île-de-France par rapport aux autres régions [6]. Lors de la déclaration, des informations incorrectes ou un taux élevé de non-réponses à certaines questions comme, par exemple, les facteurs de risque, peuvent conduire à des biais dans les résultats si ces non-réponses concernent les personnes les plus à risque de développer la maladie. Lors de l'analyse des données et l'estimation des taux d'incidence ou de prévalence, la couverture géographique du système de surveillance ou le taux de sous-déclaration sont donc à prendre en compte.

D'autres critères liés aux caractéristiques cliniques de la maladie et au recours aux soins sont importants pour juger de la représentativité du système. L'apport de plusieurs sources d'information ou de systèmes complémentaires améliore la représentativité des informations collectées pour une maladie. Par exemple, afin de tenir compte du recours aux soins, des différentes formes cliniques de la maladie et des décès, la mise en place de plusieurs systèmes de surveillance a permis d'améliorer la représentativité des données pour l'épidémie de grippe A(H1N1)pdm2009 et, ainsi, de caractériser les populations les plus à risque et d'estimer la morbidité et la mortalité liées à cette nouvelle infection grippale (Figure 2).

**Figure 2 • Représentativité : exemple de la surveillance de la grippe A(H1N1)pdm2009 en France**

Source : InVS



<sup>1</sup> Enquête visant à estimer la proportion de patients présentant des anticorps contre le virus A(H1N1)pdm2009 (infectés asymptomatiques ou non, vaccinés, immunité ancienne croisée...).

<sup>2</sup> Enquête visant à évaluer la proportion de symptomatiques ayant eu ou non recours aux soins.

<sup>3</sup> Surveillance des syndromes grippaux (réseau unifié, réseau Sentinelles) et des infections respiratoires aiguës (Réseau des Grog) en ville ou aux urgences hospitalières, surveillance des cas groupés d'infections respiratoires aiguës en collectivité, description des patients et analyse virologique d'un échantillon de prélèvements.

<sup>4</sup> Surveillance des patients atteints de formes sévères de grippe A(H1N1)pdm2009, description des facteurs de risque et de l'évolution.

<sup>5</sup> Analyse des certificats de décès (mortalité toutes causes et mortalité spécifique) - Insee-CepiDC.

## Réactivité d'un système de surveillance

La réactivité se définit comme le délai nécessaire à la transmission de l'information d'un échelon à un autre du système de surveillance. L'intervalle de temps le plus important est celui qui sépare le début de la maladie et le premier échelon de déclaration au cours duquel sont initiées les mesures de prévention et de contrôle de la maladie sous surveillance comme, par exemple, la prophylaxie des contacts autour d'un cas de méningite à méningocoque.

La réactivité doit s'apprécier en fonction des objectifs de surveillance. Pour l'alerte, la réactivité doit être la meilleure possible pour détecter au plus tôt l'apparition d'épidémie. Des efforts importants de sensibilisation et d'information des déclarants ont été faits dès 1998 pour la surveillance de la légionellose. Le délai moyen de déclaration (entre le début de la maladie et la déclaration aux autorités sanitaires locales) a ainsi diminué de 28 à 7 jours entre 1998 et 2006 [8].

Une bonne acceptabilité et un système simple favorisent sa réactivité. Enfin, la dématérialisation de dispositifs de surveillance, déjà effective dans certains pays européens et en préparation en France, a montré une amélioration de la réactivité.

## Qualité des données

Elle reflète au total les performances des différents critères (acceptabilité, simplicité, sensibilité, VPP, représentativité, etc.) évoqués plus haut et permet de juger de la validité des résultats produits par le système. Ainsi, une bonne acceptabilité de la part des déclarants, des définitions précises et claires, des formulaires de recueil complètement renseignés, une bonne gestion du traitement

des données, des analyses appropriées, une exhaustivité élevée et une bonne représentativité des données sont les clés d'une bonne qualité de données.

## Formulation des conclusions et des recommandations

Au terme de ce processus, l'évaluation d'un système de surveillance doit pouvoir répondre aux différentes questions posées sur l'atteinte des objectifs, sur l'importance de la surveillance en termes de santé publique, sur le fonctionnement du système et sur ses qualités intrinsèques. Les recommandations destinées à améliorer un ou plusieurs points de cette surveillance pourront alors être faites.

En proposant des modifications susceptibles d'améliorer la surveillance, il convient de prendre en compte le fait que, d'une part, la mise en place de toute recommandation aura probablement des conséquences budgétaires et que, d'autre part, les différents critères définis plus hauts évoluent de façon interdépendante. Si l'on cherche à améliorer la sensibilité, on joue positivement sur la représentativité. On risque cependant de rendre alors le système plus complexe et d'en diminuer la souplesse, l'acceptabilité et la réactivité. Si l'on souhaite augmenter la sensibilité, cela ne doit pas l'être au détriment de la spécificité et de la valeur prédictive positive avec un risque de perte d'efficacité du fait du signalement ou de la déclaration d'un nombre croissant de faux cas.

## CONCLUSION

**L'évaluation d'un système de surveillance est une démarche relativement complexe qui appréhende de nombreuses dimensions qui interagissent entre elles. La décision de réaliser ce type d'évaluation est donc rarement prise notamment avec le recours à une équipe d'évaluation extérieure. C'est pourtant une démarche utile et nécessaire pour identifier les forces et les faiblesses d'un système. Les recommandations préconisées à l'issue de chaque évaluation devraient viser en priorité à améliorer les éléments du système jugés insuffisants tout en veillant à préserver ce qui fonctionne bien et qui a fait ses preuves. La hiérarchisation des recommandations et leur mise en œuvre seront planifiées selon un calendrier réaliste qui tiendra compte de contraintes. Au-delà du bénéfice attendu pour les systèmes de surveillance eux-mêmes, la mise en place d'un processus d'évaluation périodique aidera les acteurs institutionnels de la surveillance à optimiser leur utilité, qualité et l'efficacité.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Centers of Diseases Prevention and Control. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems. *MMWR* 2001 ; 50 (RR13) : 1-35.
- 2 ● Ruutu P, Breuer T, Desenclos JC, et al. *A framework and recommendations for evaluating surveillance system within the community network for communicable diseases*. Brussels : European Commission : Directorate General Health and Consumer Protection, 2001.
- 3 ● Romaguera RA, German RR, Klaucke DN. Evaluating public health surveillance. In : Teutsch SM, Churchill RE (eds). *Principles and Practice of Public Health Surveillance*. New York : Oxford University Press, 2000, pp. 176-93.
- 4 ● Ruutu P, Takinen J, Carlson J, Johan Giesecke J, Gill N, Infuso A, et al. *Protocol for the EU-wide surveillance networks on communicable diseases (SURVEVAL project)*. Brussels : European Commission : Directorate

General Health and Consumer Protection, 2004 ; [http://ec.europa.eu/health/ph\\_projects/2002/com\\_diseases/fp\\_commdis\\_2002\\_exs\\_18\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/com_diseases/fp_commdis_2002_exs_18_en.pdf)

5 ● Lejeune A, Binquet C, Bonnetain F, Amel Mahboubi, Michal Abrahamowicz, Moreau T, *et al.* Estimating the cost related to surveillance of colo-rectal cancer in a French population. *Eur J Health Econ* 2009 ; 10 : 409-19.

6 ● Nardone A, Decludt B, Jarraud S, Etienne J, Hubert B, Infuso A, *et al.* Repeat capture-recapture studies as part of the evaluation of Legionnaires' disease in France. *Epidemiol Infect* 2003 ; 131 : 647-54.

7 ● Gallay A, Vaillant V, Bouvet P, Grimont P, Desenclos JC. How many foodborne outbreaks of Salmonella infections occurred in France in 1995? *Am J Epidemiol* 2000 ; 152 : 171-7.

8 ● Campese C, Bitar D, Jarraud S, Maine C, Forey F, Etienne J, Desenclos JC, *et al.* Progress in the surveillance and control of Legionella infection in France, 1998-2008. *Int J Infect Dis* 2011 ; 15 : e30-7.



PARTIE ③

# MÉTHODES D'ENQUÊTE DESCRIPTIVE



## ● Chapitre 21

# Exemple introductif : L'Étude nationale nutrition santé

**Katia Castetbon**

Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies chroniques et traumatismes, unité de surveillance nutritionnelle et d'épidémiologie, Saint-Maurice



Les enquêtes épidémiologiques dont la visée est principalement descriptive sont utiles pour répondre à un besoin de connaissances comme la distribution de caractéristiques de l'état de santé ou de certains comportements dans la population. Cette situation se présente en particulier lorsque des informations doivent être fournies sur des indicateurs définis dans le cadre d'un plan de santé publique. Les sources de données déjà disponibles, comme les bases de données des systèmes de surveillance ou celles relatives aux consommations de soins, ne peuvent pas toujours renseigner les éléments attendus : soit parce qu'elles ne contiennent pas les informations nécessaires (celles sur les facteurs de risque n'y sont généralement pas présentes), soit parce qu'elles représentent des indicateurs intermédiaires (*proxy*) de ce que l'on souhaite mesurer (la prise de médicaments au lieu de la mesure en tant que telle de l'état de santé). Il est alors nécessaire de mettre en place des enquêtes ad hoc.

L'Étude nationale nutrition santé (ENNS), réalisée en 2006-2007 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Université Paris 13, illustre cette situation [1]. Il s'agissait d'une enquête dont la visée initiale était de fournir des informations sur des indicateurs pour un plan de santé publique, le Programme national nutrition santé (PNNS), et pour laquelle il a été nécessaire de concevoir et planifier un recueil de données selon une configuration jusque là inédite en France.

## Éléments de contexte clés pour la conception de l'enquête

Le PNNS comportait, dès sa mise en place en 2001, une série d'objectifs de santé publique chiffrés, basés sur des sujets considérés comme prioritaires compte tenu de ce qui était alors connu de la situation nutritionnelle en France. Ces objectifs ont permis de définir une liste précise des indicateurs que devait renseigner l'ENNS et, ainsi, ont déterminé la nature des recueils de données à organiser.

L'un des enjeux qui a régi la conception de l'étude était que, grâce au plan d'échantillonnage (chapitre 22) et aux modalités de contact mises en place pour obtenir un taux de participation à l'étude élevé, il serait possible de produire in fine des estimations représentatives de la situation nutritionnelle de la population générale vivant en France (adultes et enfants) [2]. Il fallait aussi être capables de conjuguer un recueil de données par questionnaires (chapitre 23), y compris pour les

consommations alimentaires par des interrogatoires habituellement très complexes, avec celui sur le statut nutritionnel, en associant mesures paracliniques (anthropométrie, pression artérielle) et diverses analyses biologiques (lipides, vitamines, statut en fer, etc.). Enfin, l'ensemble de ces mesures devait être standardisé et reposer sur des méthodes de référence. Compte tenu de l'approche retenue, l'inclusion de thématiques complémentaires à la nutrition, comme l'exposition aux métaux lourds et aux pesticides, par exemple, a été prise en compte dès la conception de l'étude, ce qui a permis d'alimenter d'autres plans de santé publique. Pour autant, des choix ont été faits dans les thématiques abordées pour ne pas alourdir trop l'étude (notamment pour la longueur des questionnaires et les volumes de prélèvements biologiques) au risque, sinon, de la faire échouer.

Ce type d'approche n'avait alors jamais été mis en place à l'échelle nationale en France dans une visée descriptive, alors que des dispositifs équivalents existaient depuis de nombreuses années dans certains pays, notamment anglo-saxons et d'Europe du Nord [3-6]. Lors de la conception de l'étude, une synthèse des méthodes et questionnaires utilisés ailleurs a été nécessaire pour, à terme, faire des comparaisons avec les autres études nationales de même nature. Pour autant, l'organisation du recueil des données dans ces pays ne pouvait être directement transposée en France, ne serait-ce que parce que l'organisation des structures de soins y est très différente. C'est ainsi que, immédiatement après la réflexion conceptuelle sur le contenu des données à recueillir, il a été indispensable de procéder à une planification de l'organisation concrète du recueil des données sur le terrain (chapitre 24).

## Planification pour le recueil de données sur le terrain

Recueillir des informations sur la santé et ses déterminants sur un territoire aussi grand que la France métropolitaine en respectant un calendrier relativement précis (sur une année dans le cas de l'ENNS, pour tenir compte de la saisonnalité des comportements alimentaires et des expositions environnementales), tout en essayant d'optimiser les déplacements et les temps d'interrogatoire (afin de limiter les coûts autant que possible) nécessite une préparation approfondie en amont (chapitre 24). Lorsque, comme ce fut le cas pour l'ENNS, un tel dispositif n'a jamais été mis en place – et tandis que des moyens financiers importants sont en jeu –, la réalisation d'une enquête pilote s'avère souvent nécessaire. Elle est utile pour adapter les processus d'échantillonnage, d'inclusion et de recueil fiable des données (éléments charnières dans la perspective d'une étude descriptive) et pour calibrer les besoins en personnel, les outils techniques (en particulier, informatiques pour le monitoring des informations recueillies) et les niveaux de coût attendus pour la phase nationale. À cette étape, les taux de participation et les caractéristiques des refus sont généralement examinés avec attention pour identifier des leviers permettant d'obtenir, lors de l'étude nationale, des taux de participation optimisés.

Une enquête pilote ne peut répondre à l'ensemble de ces questions ; il reste toujours pertinent de programmer l'étude en associant, lors de la phase préparatoire, les divers acteurs qui y sont impliqués : scientifiques, services financiers et logistiques, supports informatiques et en communication, ressources humaines... En effet, cette phase représente finalement la traduction opérationnelle d'objectifs scientifiques en activités concrètes mobilisant des acteurs de compétences variées. Lorsqu'ils sont externes à la structure porteuse du projet, un temps de mise en place d'un réseau de partenaires est à prévoir dès cette période. Par exemple, les Centres d'examen de santé de l'Assurance maladie, ainsi que leurs laboratoires, ont été impliqués dans l'ENNS, pour la réalisation des investigations paracliniques et biologiques. Pour travailler avec un tel réseau national, l'établissement de conventions, établissant les prérogatives de chacun, a été nécessaire.

Cette phase comprend également un temps, qui dure plusieurs mois, d'obtention des autorisations réglementaires [Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé [CTIRS], Commission nationale de l'informatique et des libertés [CNIL],

Comité de protection des personnes [CPP] [chapitre 60]). Enfin, dans le cas d'une étude mise en œuvre par une institution publique mais dont le recueil des données est confié, pour tout ou partie, à un prestataire externe, cette période est généralement dédiée à la préparation d'appels d'offre, qui durera aussi plusieurs mois. Dans ce cas, la préparation du cahier des clauses techniques de l'appel d'offre oblige à anticiper au mieux les tâches et les résultats attendus, notamment intermédiaires. Dans l'ENNS, l'ensemble de ces étapes avait été listé dans un calendrier prévisionnel, incluant les étapes critiques et les échéances intermédiaires pour que tous les éléments devant être opérationnels à la période de démarrage aient été préparés à temps.

## Mise en œuvre pratique d'une enquête épidémiologique descriptive

Juste avant le démarrage du recueil des données, l'ultime étape préparatoire consiste à former le personnel qui en sera en charge. Des documents de formation, qui servent de guides de référence tout au long du recueil, ainsi que des exercices pratiques sont examinés avec les enquêteurs, en prenant le temps nécessaire (dans le cadre d'ENNS, la formation des diététiciens avait duré une semaine). C'est une étape essentielle qui contribue à la fiabilité des données recueillies.

Une campagne de communication pour l'annonce du lancement de l'étude peut améliorer les taux de participation, charnières dans une enquête épidémiologique à visée descriptive. La participation d'un individu est en général de courte durée dans ce type d'enquête qui peut néanmoins comporter plusieurs phases de recueil de données ; des actions de communication diversifiées (brochures d'information, campagnes média, contacts directs répétés par les enquêteurs) peuvent contribuer à ce que les participants n'abandonnent pas entre deux étapes.

Ensuite, en cours de recueil des données, la tâche principale consiste à s'assurer que son déroulement reste en adéquation avec la conception scientifique de l'enquête (chapitre 24) et dans le respect de la planification opérationnelle ainsi que des règles éthiques. Un des éléments-clé d'une enquête comme ENNS était le suivi de l'échantillonnage et des inclusions dans les unités géographiques sélectionnées aléatoirement (des communes ou regroupements de communes). Pour cela, une plateforme informatique à laquelle chacun des intervenants pouvait accéder et y renseigner les informations en lien avec les inclusions et le suivi des participants, s'est avérée indispensable.

De même, un contrôle permanent de la qualité des données recueillies est à prévoir ; dans une étude du format d'ENNS, avec 3 115 adultes et 1 675 enfants inclus pendant un peu plus d'un an, une équipe de 8 à 10 personnes est restée mobilisée à ces tâches pendant toute la durée du recueil, ce en lien avec le travail d'une quarantaine de diététiciens, d'une centaine de Centres d'examen de santé et d'une trentaine d'infirmiers. Dans le cas d'un recours à un prestataire externe, la qualité des données et le respect du protocole doivent également être vérifiés au plus près de façon très régulière en prévoyant des rendus (*deliverables*) intermédiaires permettant d'en rendre compte.

## CONCLUSION

**Compte tenu de ses objectifs et de l'organisation mise en place, l'ENNS peut préfigurer ce que serait un dispositif épidémiologique pour renseigner, de façon régulière (si ce n'est à terme de façon continue), des indicateurs relevant de plusieurs champs nécessaires à la description de l'état de santé de la population générale en France : déterminants et comportements de mode de vie, facteurs de risque et investigations cliniques et**

**biologiques de l'état de santé. Si le champ possible des investigations reste étendu dans ce type d'étude, les choix à faire par les équipes lors de la conception scientifique, la planification et la mise en œuvre opérationnelle restent largement déterminés par la faisabilité, la qualité des observations qui pourront être obtenues et, bien sûr, les moyens disponibles.**

## | RÉFÉRENCES

- 1 ● Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (USEN). *Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006). Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS)*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2007, 74 p ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition\\_enns/RAPP\\_INST\\_ENNS\\_Web.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf) (consulté le 20/11/2011).
- 2 ● Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, *et al.* Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr* 2009 ; 102 : 733-43.
- 3 ● Macdiarmid JI, Cade JE, Blundell JE. High and low fat consumers, their macronutrient intake and body mass index: further analysis of the National Diet and Nutrition Survey of British Adults. *Eur J Clin Nutr* 1996 ; 50 : 505-12.
- 4 ● Simopoulos AP. Overview of nutritional status in the United States. *Prog Clin Biol Res* 1981 ; 67 : 237-47.
- 5 ● FINDIET 2002 Study Group. *The National Findiet 2002 Study*. Helsinki : National Institute for Health and Welfare ; [http://www.ktl.fi/portal/english/research\\_\\_people\\_\\_programs/health\\_promotion\\_and\\_chronic\\_disease\\_prevention/units/nutrition\\_unit/findiet\\_2002\\_study/](http://www.ktl.fi/portal/english/research__people__programs/health_promotion_and_chronic_disease_prevention/units/nutrition_unit/findiet_2002_study/)
- 6 ● Hulshof KF, Wedel M, Löwik MR, Kok FJ, Kistemaker C, Hermus RJ, *et al.* Clustering of dietary variables and other lifestyle factors [Dutch Nutritional Surveillance System]. *J Epidemiol Community Health* 1992 ; 46 : 417-24.

## ● Chapitre 22

# Techniques de sondage et calcul de la taille d'échantillon

Marthe-Aline Jutand<sup>1</sup>, Yann Le Strat<sup>2</sup>, Jean-Pierre Ferley<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>3</sup> Observatoire régional de santé (ORS) du Limousin, Limoges



Lorsqu'on désire étudier la distribution d'un phénomène dans une population de grande taille, il est rare que l'on puisse réaliser une enquête exhaustive. Il est en effet souvent difficile, à la fois pour des raisons financières et logistiques, de pouvoir recueillir des données sur la population toute entière. Le plus souvent, on préfère donc travailler sur un échantillon, c'est-à-dire une fraction ou sous-ensemble de cette population. Cela présente bien sûr des avantages en termes de faisabilité et de coût, mais impose des contraintes pour que les informations recueillies à partir de l'échantillon permettent d'estimer correctement les paramètres de la population. On doit cependant remarquer que, travaillant sur un plus petit nombre de sujets, il est possible d'apporter dans un sondage plus de soins à la collecte de l'information, réduisant ainsi une erreur d'un autre type, dite erreur d'observation, liée au fait qu'on ne dispose pas d'une mesure exacte du phénomène observé. Pour extrapoler l'information observée dans un échantillon à la population dont il est issu, il faut :

- que l'hétérogénéité des différents profils rencontrés dans la population soit retrouvée dans l'échantillon ;
- assortir l'estimation du paramètre de son intervalle de confiance pour prendre en compte la fluctuation d'échantillonnage (chapitre 27), lorsque cela est possible.

Il n'est pas dans l'objet de ce chapitre de développer les aspects théoriques des sondages mais leurs aspects pratiques dans le cadre des enquêtes épidémiologiques. Le lecteur intéressé pourra se reporter aux ouvrages de base cités en référence [1-3].

## Quels critères utiliser pour construire un échantillon ?

Les auteurs de ce chapitre ont décidé d'éviter d'employer le terme de représentativité car ils partagent l'analyse de Tillé (2001) qui écrit : « Voir invoquer la représentativité dans un rapport d'enquête pour justifier de la qualité d'un sondage peut presque à coup sûr laisser soupçonner que l'étude a été réalisée dans une méconnaissance totale de la théorie de l'échantillonnage. Le concept

de représentativité est aujourd'hui à ce point galvaudé qu'il est désormais porteur de nombreuses ambivalences. Cette notion, d'ordre essentiellement intuitif, est non seulement sommaire mais encore fautive et, à bien des égards, invalidée par la théorie. »

La première chose à garder en mémoire quand on construit un échantillon c'est qu'on le fait car on ne peut pas collecter l'ensemble des caractéristiques de la population. Il est donc important de définir précisément les caractéristiques qui intéressent les responsables de l'enquête.

Pour certains statisticiens, l'échantillon sera dit représentatif si on peut correctement estimer les paramètres d'intérêt de la population à partir de l'échantillon. Dans le cas contraire, on parlera de biais d'échantillonnage. Pour pouvoir correctement estimer les paramètres, le statisticien n'a pas nécessairement besoin que l'échantillon soit une reproduction miniature de la population ; en revanche, il a besoin que tous les profils de la population importants pour l'objectif de l'enquête soient représentés dans l'échantillon. Cela signifie donc que le plan d'échantillonnage sera en fait choisi en fonction des objectifs de l'étude et non pas a priori en fonction d'un objectif général de représentativité. Pour pouvoir obtenir des estimations sans biais à partir d'un échantillon, la procédure d'échantillonnage doit permettre la constitution d'un sous-groupe offrant au mieux l'hétérogénéité de la population étudiée.

Un sondage peut être effectué de multiples façons que l'on regroupe en deux grandes familles : les sondages aléatoires, dits aussi probabilistes, et les sondages non aléatoires, dits aussi empiriques ou informels.

## Échantillonnage non aléatoire

Ce type de sondage est défini par une sélection d'unités de sondage n'obéissant pas au hasard, mais à des critères de faisabilité, de ressemblance à la population cible ou des critères subjectifs dépendant parfois du choix des enquêteurs ou des enquêtés. Les types de sondage satisfaisant aux critères de faisabilité sont, par exemple, les échantillons de sujets volontaires ou les échantillons de convenance. Les types de sondage satisfaisant aux critères de ressemblance à la population cible sont regroupés sous le terme d'échantillonnage par choix raisonné.

Les échantillonnages par choix raisonné consistent à bâtir, à partir des connaissances que l'on a de la population cible, un échantillon ressemblant de cette dernière. Deux approches peuvent être utilisées : la méthode des quotas et la méthode des unités types.

### La méthode des quotas

On constitue donc un échantillon de sujets qui semble refléter la population que l'on désire étudier selon certains critères. Il faut tout d'abord définir les caractéristiques pour lesquelles on connaît la distribution dans la population cible et qui seront faciles à recueillir auprès des sujets que l'on souhaitera inclure dans l'échantillon. Les variables retenues sont appelées variables de contrôle. Il s'agit généralement de variables socio-démographiques. Leur recueil doit être facile et ne doit pas introduire d'erreurs de classement. Pour être efficace, il est important que les variables choisies comme variables de contrôle soient corrélées aux variables d'intérêt pour l'objectif de l'enquête. Dès lors que les variables de contrôle ont été choisies, il faut déterminer la distribution selon les modalités de cette variable dans la population, il s'agit de définir les quotas à partir de l'effectif d'échantillon choisi et de la distribution dans la population :  $\text{quota} = \text{taux de sondage} * \text{effectif de la classe}$ .

Chaque enquêteur disposera d'un plan de travail (feuille de quotas) qui lui imposera le respect de certaines proportions au sein des personnes enquêtées, il devra alors organiser son travail et sera maître du choix des personnes enquêtées tant qu'il respecte les quotas. Selon le mode de recueil de l'enquête, l'enquêteur peut devoir se déplacer pour sélectionner les sujets à travers une ville (méthode des itinéraires) ou utiliser le téléphone pour conduire son travail d'enquête.

## La méthode des unités types

Il s'agit de diviser la population en groupes homogènes, c'est-à-dire définir une typologie de la population que l'on souhaite étudier à partir d'informations connues. L'enquêteur va sélectionner un sujet dans chacun des types définis précédemment qui seront alors les représentants du type, on le nomme pour cette raison : unité type. Ce type de méthode est assez souvent utilisé pour les enquêtes réalisées sur peu de sujets et utilisant l'entretien en face à face comme outil de recueil. Cette méthode correspond, pour les sondages empiriques, à ce qu'est la stratification pour les sondages aléatoires (cf. section sur l'échantillonnage probabiliste).

## Inconvénients des sondages non aléatoires

Dans la construction des sondages non aléatoires, les biais de sélection ne sont pas maîtrisés et il n'est pas possible de déterminer les intervalles de confiance associés aux estimations puisque l'échantillonnage ne fait pas intervenir la notion du hasard. Dans la mesure du possible, nous conseillons donc au lecteur de privilégier les méthodes d'échantillonnage aléatoire aux méthodes non aléatoires.

## Échantillonnage probabiliste

Dans un plan d'échantillonnage aléatoire, tous les individus de la population source ont une probabilité connue d'appartenir à l'échantillon. La sélection des unités de sondage constituant l'échantillon s'effectue par un plan d'échantillonnage à un ou plusieurs degrés et à chaque degré une procédure de tirage au sort est spécifiée ; il peut s'agir d'une procédure de sondage aléatoire simple ou d'un sondage stratifié, avec sélection équiprobable ou à probabilité proportionnelle à une variable quantitative disponible pour chaque unité appartenant à la population.

## Procédure de sélection

Un sondage aléatoire est défini par le principe que chaque unité de la population a une probabilité connue et strictement supérieure à zéro d'être retenue lors du tirage au sort. Seul le hasard régit l'inclusion ou non d'un individu dans l'échantillon. Pour cette raison, les informations recueillies auprès d'un échantillon obtenu par sélection aléatoire peuvent être inférées à la population source, les intervalles de confiance peuvent alors être calculés pour donner une précision à l'estimation et les tests statistiques peuvent être utilisés (chapitre 27).

Lors d'un sondage aléatoire, il est nécessaire de définir la probabilité d'inclusion de chaque unité statistique de la population source, c'est-à-dire la probabilité que l'unité soit incluse dans l'échantillon lors de ce type de sélection. Un sondage est dit équiprobable si la probabilité d'inclusion dans l'échantillon est la même pour chaque unité statistique de la population source.

Lors de la sélection des unités statistiques, le tirage aléatoire peut être réalisé avec ou sans remise. En cas de tirage sans remise, une unité statistique déjà sélectionnée ne peut pas être sélectionnée de nouveau, contrairement au tirage avec remise qui ne limite pas le nombre de sélections possibles mais ne se présente pas en épidémiologie.

On appelle fraction de sondage ou taux de sondage le rapport entre la taille prévue de l'échantillon et la taille de la population source :  $\text{taux de sondage} = \frac{\text{taille de l'échantillon}}{\text{taille de la population source}} = \frac{n}{N}$ .

La sélection des unités statistiques sans remise peut alors se faire de manière élémentaire ou systématique.

## Sélection élémentaire

Cette méthode consiste à effectuer un tirage au sort parmi l'ensemble des unités constituant la population source. Chacune d'entre elles a une probabilité identique d'être tirée. Dans les sondages de ce type, les unités statistiques (unités au niveau desquelles sont exprimés les résultats) sont identiques aux unités de sondage (unités à partir desquelles est réalisé l'échantillonnage). Par exemple, si l'on désire tirer 100 individus dans une population de 2 000, on va attribuer un numéro de 1 à 2 000 aux sujets constituant la population et on tire au sort 100 numéros en utilisant, par exemple, les commandes de sélection aléatoire d'un logiciel statistique.

## Sélection systématique

Il s'agit d'un procédé permettant de n'effectuer qu'un seul tirage aléatoire à partir d'une liste pré-établie et complète d'unités statistiques. On détermine, en premier lieu, un pas de sondage (intervalle entre deux observations successives) : si on veut sélectionner 100 unités parmi 2 000, le pas de sondage est de  $2\,000/100 = 20$ . Puis on se fixe un point de départ en tirant aléatoirement un nombre entre 1 et 20. Soit le nombre 12. Le premier individu sélectionné est celui placé en 12<sup>e</sup> position de la liste, le second individu est le 32<sup>e</sup> (12 + 20), puis le 52<sup>e</sup> (12 + 20 + 20), le 72<sup>e</sup>, et ainsi de suite jusqu'à avoir tiré les 100 individus souhaités. La méthode de sélection systématique peut permettre d'obtenir une meilleure précision des estimateurs à partir d'une liste qui a été préalablement ordonnée selon un critère corrélé à la variable d'intérêt.

Cette procédure de sélection est pertinente à utiliser lorsque, par exemple, on souhaite réaliser une enquête auprès d'une population dynamique qui se constitue comme une file d'attente. Supposons que l'on souhaite réaliser une enquête auprès des personnes se rendant dans un centre de consultation ouvert sans rendez-vous. Il est dans ce cas impossible de déterminer a priori la liste des personnes qui vont fréquenter ce centre et on ne peut avoir qu'une idée approximative de leur nombre. La faisabilité de l'enquête et le temps nécessaire pour la passation du questionnaire permettent d'évaluer à 25 % le taux de sondage. Ainsi décide-t-on de sélectionner aléatoirement un nombre entre 1 et 4. Supposons que le nombre obtenu soit 3, la troisième personne se présentant le jour de l'enquête sera incluse dans l'enquête ainsi que la 7<sup>e</sup>, la 11<sup>e</sup> et ainsi de suite jusqu'à la fin de la journée.

## Sélection proportionnelle à une variable quantitative disponible pour chaque unité de sondage

Dans certains cas, il est souhaitable que la sélection soit réalisée avec des probabilités d'inclusion différentes en fonction de la valeur de certaines caractéristiques (taille de l'unité comme, par exemple, des services hospitaliers en fonction du nombre de patients hospitalisés, des officines pharmaceutiques en fonction de leurs chiffres d'affaire, des ménages en fonction du nombre d'enfants). Donc, plus la caractéristique de l'unité statistique a une valeur importante plus l'unité a de chance d'être sélectionnée. On peut ainsi utiliser la méthode des effectifs cumulés pour réaliser cette sélection, comme cela est montré dans l'exemple suivant.

*Exemple* : on souhaite réaliser une sélection aléatoire de trois établissements hospitaliers parmi 10 (les unités statistiques) en tenant compte du nombre d'infirmières dans chaque structure (*Tableau I*).

Le pas de sondage  $k$  vaudra ici  $999/3 = 333$ .

On tire au sort un nombre entre 1 et 333, par exemple 142 à l'aide d'un logiciel statistique ou d'une table de nombres au hasard.

Le premier établissement sélectionné est donc l'établissement n° 3 puisque 142 est compris entre 118 et 225. Le deuxième établissement sélectionné est l'établissement n° 6 puisque  $142 + 333 = 475$  et que 475 est compris entre 387 et 527. Le troisième établissement sélectionné est l'établissement n° 9 puisque  $142 + (2 \times 333) = 808$  et que 808 est compris entre 709 et 909.



**Tableau I ● Données hospitalières pour un tirage au sort proportionnel à un critère quantitatif (exemple fictif)**

Numéro de l'établissement	Nombre d'infirmières	Effectifs cumulés
1	30	30
2	88	118
3	107	225
4	110	335
5	52	387
6	140	527
7	87	614
8	95	709
9	200	909
10	90	999

Pour diversifier l'échantillon en termes de taille, on aurait pu préalablement ordonner les unités statistiques selon leur taille avant d'appliquer la procédure. Cela aurait permis d'assurer la présence de petits, moyens et gros établissements hospitaliers dans l'échantillon.

## Plan d'échantillonnage

Le plan d'échantillonnage se définit lors de l'élaboration du protocole et en fonction de l'objectif de l'étude mais aussi des critères de faisabilité de l'enquête. Ce plan doit préciser les différentes étapes de l'échantillonnage ainsi que les procédures de sélection mises en œuvre à chaque niveau pour constituer un échantillon de la population source. Un plan d'échantillonnage pourra être correctement défini si, et seulement si, la population source, la variable d'intérêt et les objectifs de l'enquête sont clairement précisés au préalable.

Un plan d'échantillonnage peut être simple, stratifié, en grappes, stratifié en grappes, à plusieurs degrés, à plusieurs degrés en grappes et à plusieurs degrés stratifié, voire à plusieurs degrés stratifié et en grappes. Nous envisagerons ci-dessous ces principales modalités.

### Sondage simple

Lors d'un sondage aléatoire simple (SAS), les unités statistiques qui feront partie de l'échantillon de l'étude sont sélectionnées en une seule étape, directement à partir d'une liste d'unités qui constitue la base de sondage. Les unités d'échantillonnage et les unités statistiques sont dans ce cas confondues.

### Sondage stratifié

La stratification constitue potentiellement un moyen d'accroître la précision obtenue à l'issue d'un sondage. Son principe est de limiter les fluctuations du hasard en effectuant non plus un tirage au sort unique dans une population hétérogène mais plusieurs tirages, chacun étant réalisé dans une sous-population, appelée strate, plus homogène quant au facteur étudié. La stratification peut également être utilisée lorsqu'on souhaite surreprésenter dans l'échantillon des catégories de population qui doivent faire l'objet d'études particulières.

Dans une enquête sur le recours aux soins, une stratification efficace consistera, par exemple, à subdiviser la ville concernée en trois secteurs : un secteur aisé, un secteur de classes moyennes

et un secteur populaire. Un tirage au sort des unités de sondage sera ensuite effectué indépendamment à l'intérieur de chacune des trois strates. Il pourra s'agir, par exemple, d'un tirage élémentaire, systématique, à plusieurs degrés, en grappes, voire une combinaison de ces approches. Il est important de vérifier l'exclusivité et l'exhaustivité des strates, c'est-à-dire que chaque unité statistique, définie à partir de la population source, appartient sans ambiguïté à une strate et une seule.

Si la variable de stratification est corrélée à la variable d'intérêt, le sondage stratifié permet de diminuer les fluctuations d'échantillonnage à l'intérieur de chaque strate et donc de diminuer la variance de l'estimation du paramètre d'intérêt de la population. La sélection des unités statistiques se fait de manière indépendante d'une strate à l'autre avec un taux de sondage qui peut être différent ainsi que la procédure de sélection. Cependant, il est fortement conseillé d'uniformiser si possible les procédures de sélection entre strates.

## Sondage en grappes

Dans certaines situations, l'accès à la liste complète des unités statistiques composant la population d'étude n'est pas possible. En revanche, on peut disposer d'une liste de groupes d'unités statistiques. Par exemple, des listes de classes obtenues à partir d'établissements scolaires peuvent permettre de sélectionner des élèves en sélectionnant tout d'abord des classes parmi une liste puis en interrogeant tous les élèves de ces classes. De même, on peut constituer un échantillon de personnes inscrites sur les listes électorales en sélectionnant dans un premier temps les communes, puis en sélectionnant toutes les personnes présentes sur les listes électorales des communes précédemment sélectionnées.

La composition de ces groupes d'unités statistiques est alors antérieure au plan de sondage et n'a pas été réalisée a priori par rapport à une caractéristique corrélée au critère d'intérêt contrairement à ce qui prévaut souvent lors de la construction des strates. Les sondages aléatoires en grappes correspondent donc à une sélection aléatoire de groupes d'unités statistiques, appelés grappes (*clusters*), puis à une inclusion dans l'échantillon final de toutes les unités statistiques constituant la grappe.

Les unités statistiques étant regroupées au sein de ces grappes, il est dans la plupart des cas plus aisé de les atteindre pour les faire participer à l'enquête, soit parce que les grappes correspondent à une localisation géographique, soit parce qu'elles correspondent à des structures qui faciliteront l'organisation de l'enquête. Le choix de l'utilisation des sondages en grappes s'explique donc soit par le choix d'une concentration de l'information, soit par l'inaccessibilité de la liste exhaustive des unités statistiques de la population source.

Cependant il est important de pointer les inconvénients suivants sur ces plans de sondage :

- dès lors que l'information est regroupée ou concentrée en grappes, il y a un risque de ne pas représenter correctement la variabilité de la population source en sélectionnant un échantillon de grappes qui peuvent être homogènes (les unités statistiques d'une même grappe peuvent se ressembler plus qu'avec les unités des autres grappes) on parle alors d'effet de grappe (*cluster design effect*) ;
- il convient d'utiliser les formules adéquates pour l'estimation de la variance du paramètre d'intérêt et non les formules du sondage aléatoire simple qui risqueraient d'induire en erreur en donnant des intervalles de confiance trop étroits car ne prenant pas en compte l'effet de grappe ;
- les grappes utilisées doivent être de tailles à peu près équivalentes. Si cela n'est pas le cas, il est nécessaire d'utiliser un sondage en grappes mais cette fois-ci stratifié selon la taille des grappes.

## Sondage à plusieurs degrés

On appelle sondage à plusieurs degrés un sondage pour lequel plusieurs sélections aléatoires emboîtées sont réalisées. On souhaite, par exemple, bâtir un échantillon d'une population d'unités statistiques (par exemple, lycéens d'une grande métropole urbaine). Supposons que les unités statistiques soient regroupées dans des groupes (classes) qui eux-mêmes sont aussi regroupés (lycées).

On pourrait réaliser un échantillon à deux degrés en sélectionnant de la manière suivante les lycéens de cette agglomération :

- dans un premier temps, on sélectionnera des lycées. Il s'agit d'une sélection d'unités primaires (premier niveau de sélection) ;
- puis on sélectionnera des classes dans chaque lycée tiré au sort au premier degré. Les classes correspondent aux unités secondaires ;
- enfin, les lycéens correspondent aux unités tertiaires et ils sont tous sélectionnés au sein des classes préalablement tirées au sort.

Le plan d'échantillonnage présenté ci-dessus correspond à un échantillon à deux degrés en grappes car, au dernier niveau, il y a une sélection en grappes.

Le sondage en grappes à deux degrés est particulièrement connu en épidémiologie car il a été mis au point pour les enquêtes destinées à estimer la couverture vaccinale pour le compte de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dès le début des programmes de vaccination (Programme élargi de vaccination [PEV]) dans les pays à ressources limitées où les bases de sondage étaient très imparfaites dans les années 1970 [4]. Sa robustesse fait que sa pratique s'est élargie depuis à toutes sortes d'enquêtes sanitaires [5]. Dans le cas ci-dessus, il s'agit de sélectionner 30 unités primaires ou grappes proportionnellement à leur taille. Les unités primaires peuvent être des districts ou des communes en fonction de la population source qui est définie pour l'étude. Puis, dans chaque unité primaire, 7 unités secondaires sont sélectionnées aléatoirement. Par exemple, on va tirer au sort un point de départ au sein de chaque unité primaire (rue, place, unité administrative la plus petite possible) puis on va procéder de proche en proche à partir de ce point de départ aléatoire en recherchant de manière cette fois systématique (porte à porte) les unités secondaires répondant aux critères d'éligibilité de l'enquête (le plus souvent des critères d'âge et de résidence). On s'assurera que les enquêteurs avancent bien ici de manière systématique à partir de leur point de départ aléatoire (véritablement de proche en proche) jusqu'à avoir les 7 unités secondaires enregistrées. Ces unités secondaires sont les individus que l'on va enquêter et pour lesquels on va documenter le statut vaccinal à partir de leur carnet de vaccination. Ainsi, ce sont 210 unités statistiques qui sont incluses dans l'enquête. La sélection des unités primaires proportionnellement à leur taille puis celle d'un nombre fixe d'unités secondaires dans chaque unité primaire sélectionnée sont deux étapes successives qui assurent l'équiprobabilité de la sélection.

L'effectif de 210 sujets correspond au nombre minimum de sujets nécessaire pour décrire une couverture vaccinale avec une précision de au moins 10 %, un risque de première espèce  $\alpha$  de 5 % et un effet de grappes de 2. Cet effectif et la manière de le constituer (nombre de grappes et nombre d'unités statistiques par grappe) pourront être modifiés en fonction des besoins de l'enquête.

## Détermination de la taille de l'échantillon dans le cadre d'enquêtes descriptives

La détermination de la taille de l'échantillon ( $n$ ) est une décision très importante, car sélectionner trop de sujets induit un coût inutile, mais en sélectionner trop peu risque de rendre l'enquête inutile de par son manque de puissance. La taille de l'échantillon nécessaire pour une enquête donnée est déterminée par ses objectifs, le type de paramètres que l'on souhaite estimer mais aussi le type de plan d'échantillonnage et le schéma d'étude.

Il ne s'agit pas dans cet ouvrage de lister l'ensemble des formules disponibles mais plutôt de proposer une démarche. La détermination de la taille de l'échantillon dans le cadre d'une enquête descriptive dépend en effet toujours de la taille de la population source ( $N$ ), de la précision (absolue  $\Delta$  ou relative  $\epsilon$ ) que l'on souhaite obtenir ainsi que du degré de confiance  $(1-\alpha)$  que l'on veut pouvoir accorder à l'estimation ( $\alpha$  étant le risque de première espèce tel que défini dans le chapitre 27). Dans le cadre d'une enquête à visée analytique, les tailles d'échantillon dépendent de ce risque d'erreur de première espèce mais aussi de la puissance de test que l'on souhaite atteindre pour mettre en évidence une certaine différence (chapitre 30).

On peut considérer qu'il y a cinq étapes importantes pour déterminer la taille d'un échantillon pour une enquête descriptive :

- définir les estimateurs recherchés et les précisions que l'on souhaite obtenir ;
- choisir l'équation permettant de calculer la valeur de  $n$  en fonction des différentes informations nécessaires et en tenant compte du type d'enquête ;
- rechercher les valeurs nécessaires à l'utilisation de la formule choisie ci-dessus ; différentes méthodes peuvent permettre de déterminer ces valeurs :
  - en utilisant les données d'une enquête pilote,
  - en utilisant les données d'un autre échantillon,
  - en utilisant des informations obtenues à partir d'une recherche bibliographique,
  - à partir de données obtenues grâce à des avis d'experts du sujet ;
- souvent plus d'un item est important pour l'étude, et il faut déterminer les tailles d'échantillons nécessaires pour satisfaire la qualité de recueil indispensable à l'analyse. Pour déterminer le nombre final et minimum de sujets nécessaire, plusieurs solutions sont possibles, soit prendre l'effectif maximal obtenu (si cela est faisable), soit l'effectif moyen ou l'effectif médian. Le choix dépendra en grande partie de la faisabilité ;
- sachant que le point crucial d'une enquête est sa faisabilité, il est donc toujours important de confronter le résultat obtenu par le calcul aux contraintes temporelles et matérielles occasionnées par la mise en œuvre de l'enquête.

Les formules mathématiques utilisées déterminent le nombre minimum de sujets sur lesquels il faut avoir recueilli l'information et non le nombre de sujets à contacter. Il est donc nécessaire d'estimer le taux de réponse (noté  $tr$ ) attendu. Cette estimation (qui peut très bien varier de 0,50 à 0,90 selon les enquêtes) sera obtenue par une recherche bibliographique ou par une pré-enquête. Ainsi, le nombre de sujets à contacter (et donc à tirer au sort) sera égal à  $(n/tr)$  où  $n$  représente la taille obtenue initialement par une formule.

Nous nous plaçons ci-dessous pour le calcul du nombre minimum de sujets nécessaire dans la situation où l'objectif de l'enquête est l'estimation d'une moyenne ou d'une proportion dans la population source, avec une précision absolue ou relative souhaitée.

## Taille de l'échantillon pour un sondage simple

Les formules de calcul du nombre minimum de sujets nécessaire pour estimer un paramètre dans le cadre des sondages aléatoires simples sans remise, figurent dans le *Tableau II*.

**Tableau II ● Formules pour le calcul du nombre minimum de sujets nécessaire en cas de sondage aléatoire simple sans remise avec choix de précision absolue ou relative**

Paramètre à estimer	Précision	Calcul exact	Calcul approché si $n/N < 10\%$
Moyenne	Absolue $\Delta$	$n \geq \frac{u_\alpha^2 N \sigma_x^2}{u_\alpha^2 \sigma_x^2 + (N-1)\Delta^2}$	$n \geq \frac{u_\alpha^2 \sigma_x^2}{\Delta^2}$
	Relative $\varepsilon$	$n \geq \frac{u_\alpha^2 N V_x^2}{u_\alpha^2 V_x^2 + (N-1)\varepsilon^2}$	$n \geq \frac{u_\alpha^2 V_x^2}{\varepsilon^2}$
Proportion	Absolue $\Delta$	$n \geq \frac{u_\alpha^2 N \pi_y (1 - \pi_y)}{(N-1)\Delta^2 + u_\alpha^2 \pi_y (1 - \pi_y)}$	$n \geq \frac{u_\alpha^2 \pi_y (1 - \pi_y)}{\Delta^2}$
	Relative $\varepsilon$	$n \geq \frac{u_\alpha^2 N \pi_y (1 - \pi_y)}{(N-1)\varepsilon^2 \pi_y^2 + u_\alpha^2 \pi_y (1 - \pi_y)}$	$n \geq \frac{u_\alpha^2 (1 - \pi_y)}{\varepsilon^2 \pi_y}$

$N$  : taille de la population ;  $\Delta$  : précision absolue ;  $\varepsilon$  : précision relative ;  $\sigma_x^2$  : variance de la variable  $x$  dans la population ;  $V_x^2$  : coefficient de variation pour la variable  $x$  ( $V_x^2 = \sigma_x^2/\mu^2$ ) dans la population ;  $\pi_y$  : proportion de sujets ayant la caractéristique  $Y$  dans la population ;  $u_\alpha$  : valeur associée au degré de confiance de l'information  $(1-\alpha)$ , (table de la loi normale centrée réduite bilatérale, avec  $u_{5\%} = 1,96$ ) [Annexe 1].

### Trois règles s'imposent pour choisir la formule adéquate :

- tout d'abord, il faut bien évidemment savoir si on cherche à estimer une moyenne ou une proportion ;
- le choix d'une taille d'échantillon dépend principalement de la précision qu'on souhaite obtenir. Cette précision peut être définie en tant que précision absolue ou en tant que précision relative. La précision absolue est notée  $\Delta$ . On dit que l'on a une précision absolue si l'intervalle de fluctuation pour la moyenne que l'on utilise est égal à  $[\mu \pm \Delta]$ , idem pour la proportion. La précision relative est notée  $\varepsilon$ . On dit que l'on a une précision relative si l'intervalle de fluctuation pour la moyenne que l'on utilise est égal à  $[\mu \pm \varepsilon.\mu]$ , idem pour la proportion ;
- dès lors que le taux de sondage est inférieur à 10 %, on peut utiliser les calculs approchés.

Si on souhaite déterminer une taille d'échantillon pour estimer une proportion dont on n'a aucune idée de l'ordre de grandeur, même après une revue de la littérature, on peut choisir de faire les calculs en fixant la valeur  $\pi_y$  à 0,5 car cela permet de maximiser la taille d'échantillon et, donc, de garantir d'obtenir dans tous les cas la précision souhaitée.

## Taille de l'échantillon pour un sondage stratifié

Deux situations principales peuvent se présenter :

- la taille de l'échantillon est déjà définie pour des raisons de faisabilité ou par un calcul précédent et il s'agit alors d'optimiser la répartition de cet effectif au sein des strates ;
- la taille de l'échantillon n'est pas définie et il faut la calculer et la répartir au mieux au sein des strates.

Lorsque l'on souhaite utiliser un plan de sondage stratifié, il est conseillé de déterminer la taille d'échantillon en utilisant les formules de calcul du sondage aléatoire simple puis de déterminer la répartition optimale entre chaque strate. Les différentes méthodes de répartition sont présentées ci-dessous.

### Répartition à allocation proportionnelle

Cette situation correspond à un taux de sondage identique dans chaque strate, qui vaut  $n/N$ .

Dans cette situation, la taille du sous-échantillon de chaque strate sera évaluée de la façon suivante :  $n_h = \frac{N_h}{N} n$ .

Ce type de sondage est appelé **sondage auto-pondéré**. Il est assez rare d'utiliser ce choix en épidémiologie car cela ne permet pas de sélectionner suffisamment de sujets dans les groupes qui seraient rares dans la population.

### Répartition avec allocation optimale de Neyman

L'allocation optimale, c'est-à-dire la répartition optimale des unités de l'échantillon entre les strates, doit permettre d'obtenir une estimation la plus précise possible. Il s'agit, lors de la répartition, de tenir compte de l'importance de la variabilité dans chaque strate de la variable étudiée ainsi que de la taille de la strate. Une strate ayant une hétérogénéité plus forte sera proportionnellement sur-représentée dans l'échantillon final par rapport à une strate plus homogène.

Dans cette situation, la taille du sous-échantillon d'une strate se calcule donc de la manière suivante :

$$n_h = \frac{N_h \sigma_h}{\sum_{h=1}^k N_h \sigma_h} n \quad \text{où } \sigma_h \text{ représente l'écart type dans la strate } h \text{ et } k \text{ représente le nombre de strates.}$$

La répartition ainsi obtenue permet d'optimiser la répartition afin de minimiser la variance finale. Cependant, l'utilisation de cette formule ne peut se faire qu'avec la connaissance approximative des variances de chaque strate, qui est en fait rarement connue, ce qui rend donc la méthode peu usitée en épidémiologie.

### Taille de l'échantillon pour un sondage aléatoire en grappes

Idéalement, le calcul du nombre minimum de sujets nécessaire pour un sondage en grappes doit tenir compte d'un éventuel effet de grappes, mesurant l'importance de l'homogénéité des données recueillies dans une même grappe par rapport à un échantillonnage réalisé de manière aléatoire simple. En pratique, cette prise en compte est difficile, notamment parce que l'effet de grappe peut varier selon les paramètres que l'on veut estimer et il est extrêmement rare que, dans une étude, on s'intéresse à une seule et même variable. Ce calcul utilise la formule suivante : taille de l'échantillon =  $n = n_{SAS} * \text{effet de grappe}$  où  $n_{SAS}$  représente la taille d'échantillon nécessaire si on réalisait un sondage aléatoire simple sans remise.

*Exemple* : on sait qu'une enquête de couverture vaccinale réalisée à partir de 30 grappes (secteurs d'habitations) conduit en général à un effet de grappe de 2, c'est-à-dire qu'il faut, par cette méthode, deux fois plus de sujets que par une méthode élémentaire pour garantir une précision identique.

Le nombre de grappes à sélectionner est donc égal à :

$$\text{nombre de grappes} = m = \frac{n_{SAS} * \text{effet de grappe}}{k} \quad \text{où } k \text{ représente le nombre moyen de sujets par grappe.}$$

## Étude détaillée d'une méthode d'échantillonnage

La méthode d'échantillonnage en grappes à deux degrés développée dans ce chapitre s'applique principalement aux enquêtes transversales d'observation. Elle est ici exposée dans le contexte d'une ville d'un pays industrialisé (Bordeaux, France) mais peut tout aussi bien être appliquée en milieu rural ou dans les pays en développement. Il suffit, pour la réaliser, de connaître le nombre de logements dans les différents secteurs de la zone d'enquête.

Le tirage se fait à deux, ou éventuellement trois degrés :

- 1<sup>er</sup> degré : tirage d'un certain nombre d'îlots regroupés pour les indicateurs statistiques (IRIS) d'habitation (tels que définis par l'Institut national de la statistique et des études économiques [Insee] en France) ;
- 2<sup>e</sup> degré : tirage de certains logements dans les IRIS retenus ;
- 3<sup>e</sup> degré : (éventuellement) tirage des individus à l'intérieur des logements.

Plusieurs étapes vont donc se succéder avant d'interroger l'individu (qui constitue l'unité statistique) :

- détermination du nombre minimum de sujets nécessaire ;
- détermination du nombre de logements à visiter ;
- détermination du nombre total de secteurs d'habitation dans lesquels l'enquête aura lieu ;
- tirage au sort des IRIS ;
- tirage au sort des logements à l'intérieur des IRIS ;
- tirage au sort éventuel des individus à l'intérieur des logements.

On considère, dans cet exemple, qu'on s'intéresse à la population recensée dans la ville de Bordeaux.

### Détermination du nombre minimum de sujets nécessaire

S'agissant d'une enquête d'observation, on utilise donc en première étape de calcul la formule présentée dans l'encadré pour un sondage aléatoire simple :  $n \geq \frac{U_{\alpha}^2 \pi_{\gamma} (1 - \pi_{\gamma})}{\Delta^2}$ .

On choisit  $\alpha = 5\%$  pour obtenir une taille d'échantillon ( $n$ ) suffisante afin que l'estimation obtenue à partir d'un échantillon de taille  $n$  soit supposée éloignée de  $\Delta$  de la valeur de la population avec une probabilité de 95 %.

N'ayant pas d'information précise sur la proportion recherchée, on choisit la valeur de  $\pi_{\gamma}$ , à 0,5, comme cela a été vu précédemment, et une précision  $\Delta$  de 5 %.

$$n \geq \frac{1,96^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,05^2} ; n = 385 \text{ sujets.}$$

Le calcul effectué ne tient pas compte du fait qu'il s'agit d'un sondage à plusieurs degrés. Or, les sondages en grappes ainsi que ceux à plusieurs degrés sont moins précis qu'un sondage simple effectué à partir d'un échantillon de même taille. Dans ces conditions et en supposant un effet de grappes de 2, 770 sujets constituant un échantillon en grappes permettraient d'obtenir la même précision que 385 sujets d'un échantillon constitué par tirage élémentaire, soit une précision de 5 % autour du pourcentage de 50 % avec un risque  $\alpha$  de 5 %.

On doit proposer le questionnaire à un nombre plus élevé d'individus pour tenir compte des refus essayés par les enquêteurs (ces refus ne doivent pas être remplacés sous peine d'obtenir un échantillon biaisé) et des logements vacants. L'expérience montre qu'il faut prévoir, dans ce type d'enquête, une perte de l'ordre de 20 %. Dans ces conditions, l'échantillon initial devra être porté à 924 sujets environ.

Le nombre de logements à visiter dépend du nombre moyen de sujets concernés habitant dans les logements. Les données utilisées dans cet exemple et qui concernent la population de la ville de Bordeaux montrent que cette moyenne est égale à : 
$$\frac{\text{nombre d'habitants}}{\text{nombre de logements}} = \frac{223\,907}{139\,806}$$

On trouvera en moyenne, dans chaque logement bordelais, 1,6 personnes concernées par l'enquête. Les 924 sujets nécessaires devraient donc être atteints en visitant 578 logements.

La réalisation d'un sondage élémentaire supposerait de posséder la liste et les coordonnées des 139 806 logements. L'utilisation d'un sondage en grappes va permettre de limiter les investigations détaillées sur certains secteurs de la ville. Le découpage de l'Insee fait apparaître à Bordeaux 88 IRIS.

Pour des raisons de facilité, on choisira de rechercher 616 logements requis dans 44 IRIS (un IRIS sur deux environ), à raison de 14 logements par IRIS. Ce choix permet d'augmenter la taille de l'échantillon.

Pour sélectionner les IRIS, on effectuera une sélection proportionnelle au nombre de logements dans les IRIS. Pour contrôler la représentation des différents quartiers, on utilise la méthode des totaux cumulés sur la liste des IRIS ordonnés selon les quartiers avec un pas de sondage égal à  $139\,806/44 = 3\,177$ .

Quatorze logements doivent être tirés au sort à l'intérieur de chaque IRIS. Cette étape peut être effectuée sur le terrain par les enquêteurs. Les tirages peuvent être réalisés dans chaque IRIS indépendamment les uns des autres. On commencera par tirer au sort le bâtiment de départ. Dans ce bâtiment, un premier logement est lui-même tiré au sort. À partir de ce premier logement, d'autres seront visités selon un pas dépendant de la taille de l'IRIS (cette donnée est forcément connue si on a utilisé la méthode des totaux cumulés) jusqu'à l'obtention des 14 logements requis. Ainsi, si l'IRIS compte 100 logements, les familles interrogées le seront dans une séquence de sept à partir du logement initial.

Dès lors que le logement sera sélectionné, les informations seront recueillies pour l'ensemble des membres puisque nous devons inclure au minimum 770 personnes.

La procédure qui vient d'être détaillée (tirage des IRIS avec une probabilité proportionnelle au nombre de ménages et tirage d'un nombre identique de logements à l'intérieur de chaque IRIS) présente le gros avantage, en théorie, de rendre équiprobable la sélection des individus, donc des unités statistiques.

## CONCLUSION

**Pour étudier les caractéristiques sanitaires d'une population, l'approche la plus efficiente est de recourir à un échantillon de celle-ci. Le sondage aléatoire est la seule méthode qui permette d'inférer les observations obtenues à la population source et devra donc être privilégié à toute autre méthode. Les techniques d'échantillonnages et le calcul de la taille minimum du nombre d'individus nécessaire qui ont été présentés dans ce chapitre peuvent être complexes. Le recours aux services d'un statisticien est donc conseillé quand**



**la stratégie d'échantillonnage est délicate à conduire. Cependant, une stratégie d'échantillonnage doit toujours répondre à des objectifs épidémiologiques définis a priori et prendre en compte la population source et la faisabilité de sa mise en œuvre. Il appartient donc à l'épidémiologiste ou à l'équipe responsable de l'enquête de bien définir ces trois critères en amont de l'échantillonnage et de se concerter avec le statisticien qui mettra en œuvre le plan d'échantillonnage pour réaliser au mieux cette étape décisive avant le choix des données à recueillir puis l'organisation et la conduite de l'enquête sur le terrain.**

## | RÉFÉRENCES

- 1 ● Tillé Y. *Théorie des sondages : échantillonnage et estimation en populations finies : cours et exercices*. Paris : Dunod, 2001, 284 p.
- 2 ● Ardilly P. *Les techniques de sondage*. Paris : Technip, 2006, 674 p.
- 3 ● Levy P, Lemeshow S. *Sampling of Populations: Methods and Applications*, 4<sup>th</sup> ed. New York : Wiley, 2008, 616 p.
- 4 ● Henderson RH, Davis H, Eddins DL, Foegge WH. Assessment of vaccination coverage, vaccination scar rates, and smallpox scarring in five areas of West Africa. *Bull World Health Organ* 1973 ; 48 : 183-94.
- 5 ● Henderson RH, Sundaresan T. Cluster sampling to assess immunization coverage: a review of experience with a simplified sampling method. *Bull World Health Organ* 1982 ; 60 : 253-60.

## ● Chapitre 23

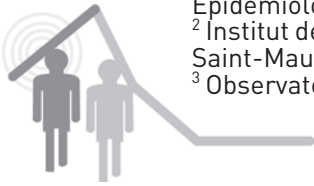
# Recueil des données épidémiologiques lors d'une enquête sur le terrain

Marthe-Aline Jutand<sup>1</sup>, Anne Fagot-Campagna<sup>2</sup>, Jean-Pierre Ferley<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>3</sup> Observatoire régional de santé (ORS) du Limousin, Limoges



Le recueil des données épidémiologiques est une phase délicate au cours d'une enquête descriptive. Le recueil doit, en effet, être à la fois adapté aux objectifs de l'enquête et les servir parfaitement, mais aussi être faisable et acceptable pour les personnes enquêtées tout en garantissant la meilleure qualité possible des données. Il est important de toujours garder en mémoire que les enquêtes ne rendent pas compte de manière complètement objective de la réalité observée. Les résultats d'une enquête sont à la fois le produit de la réalité observée et de la nature du regard qu'on porte sur elle, d'où l'importance de la qualité des outils de recueil des données utilisés. C'est donc dire l'importance de la rigueur méthodologique avec laquelle l'échantillon est constitué (chapitre 22), et les outils de recueil des données doivent être préparés (l'objet de ce chapitre) avant la mise en œuvre de l'ensemble des étapes planifiées auprès des personnes enquêtées sur le terrain (chapitre 24). Le recueil des données concerne à la fois les informations qui pourront être obtenues auprès des personnes par questionnaire (données socio-démographiques, comportements, attitudes, connaissances, etc.) ainsi que les données cliniques et biologiques.

Ce chapitre traitera spécifiquement du recueil des données épidémiologiques par questionnaire. En matière de méthodes d'enquêtes, il est d'usage d'opposer l'approche quantitative menée auprès d'un échantillon de personnes auxquelles un questionnaire est administré à l'approche qualitative construite sur un nombre limité de cas étudiés par entretiens approfondis. En réalité, il n'existe pas de méthode idéale mais des outils plus ou moins bien adaptés à la question posée et choisis en fonction des moyens disponibles. Les outils de recueil ne peuvent donc être élaborés qu'après une réflexion construite et pertinente permettant de cibler les informations nécessaires pour répondre à des objectifs clairement définis a priori.

## Les différents modes de recueil

On entend ici par mode de recueil le moyen utilisé pour collecter les données d'une enquête. Le choix du mode de recueil ne peut être effectué qu'à partir d'une bonne connaissance des contraintes de terrain, de la population enquêtée et d'une définition claire des objectifs. On appellera ici « enquêteur » la personne chargée de recueillir l'information et « enquêté » la personne communiquant les informations recherchées. Un mode de recueil peut mettre en jeu soit l'enquêteur seul, soit l'enquêté seul, soit une interaction avec échange entre enquêteur(s) et enquêté(s).

### Seul l'enquêteur intervient

Il peut s'agir de la collecte d'informations déjà existantes dans des documents (dossier patient, compte rendu d'hospitalisation, etc.). Ce mode de recueil ne nécessite pas de temps d'échange avec l'enquêté. Souvent, l'information a été préalablement recueillie sous un format ne correspondant pas exactement aux besoins de l'enquête et certaines informations peuvent manquer dans les dossiers pour l'ensemble des sujets. Cette modalité de collecte nécessite une fiche de recueil standardisée pour permettre la meilleure homogénéité de collecte ; il est en effet indispensable de savoir quelles données sont manquantes et pour quel(s) enquêté(s).

Il peut aussi s'agir d'un recueil d'informations réalisé uniquement par observation de situations ou de pratiques. Par exemple, l'enquêteur peut observer la qualité de l'accueil des patients au service des urgences d'un hôpital. L'enquêteur doit alors être formé pour recueillir correctement les données importantes sans perturber l'action observée car, sinon, il y a un risque de modification des pratiques du fait de l'observation ; lors de l'interprétation des résultats, il ne faudra pas oublier de considérer ce biais potentiel.

### Échange entre enquêteur et enquêté

Cette situation peut se réaliser grâce à un entretien personnel en face-à-face, un entretien de groupe ou un entretien téléphonique.

#### Entretien en face-à-face

Lors d'une enquête en face-à-face, la qualité de l'écoute, la bienveillance de l'enquêteur (qui aura préalablement proposé plusieurs dates de rendez-vous), le climat de confiance établi (d'où l'importance du choix du lieu d'enquête) et le respect montré à l'enquêté influencent la qualité des réponses. Ce mode de recueil doit permettre de recueillir des réponses spontanées et l'enquêteur peut, au cours de l'entretien, contrôler les réponses et leur enchaînement ; il peut aussi clarifier le questionnement si nécessaire mais sans influencer l'enquêté. Si un examen de santé avec ou sans prélèvement biologique est prévu en plus de l'entretien, l'entretien permet un temps de pause avant un examen nécessitant le calme et permet d'engager un climat de confiance avant un examen pouvant être jugé intrusif ou stressant par l'enquêté.

Ce mode de recueil en face-à-face a l'avantage de permettre de gérer les exclusions qui auraient lieu avec les autres modes de recueil : exclusion liée à l'illettrisme, à une mauvaise compréhension de la langue de l'enquête ou à un handicap, par exemple visuel. L'entretien en face-à-face permet aussi d'avoir recours à des méthodes non verbales (échelles, dessins, graphiques, etc.) et à un interprète si la personne ne parle pas ou ne maîtrise pas la langue de l'enquête. Le mode de recueil en face-à-face est donc utilisé dans de très nombreuses enquêtes épidémiologiques et est particulièrement adapté dans le cadre d'enquêtes ciblant une population âgée, précaire ou marginalisée.

La formation des enquêteurs et le respect des consignes d'entretien sont d'une importance majeure pour la qualité du recueil. Les informations recueillies peuvent être reportées sur un questionnaire individuel papier qui fera l'objet, dans un deuxième temps, d'une saisie dans une base de données.

L'utilisation d'un système CAPI (*Computer-Assisted Personal Interviewing*) est, cependant, de plus en plus fréquente.

L'inconvénient majeur du recours à des enquêteurs est le coût associé à leur rémunération et à leurs déplacements au domicile des enquêtés ou parfois, à l'inverse, au déplacement des enquêtés, par exemple vers un centre de santé où est effectué le recueil de données.

### **Mode de recueil par groupe focal – entretien de groupe**

Ce mode de recueil réunit des personnes présentant des caractéristiques communes (par exemple, usagers des transports en commun d'une ville, usagers d'un centre de soins, etc.) ou des groupes aux profils ou caractéristiques contrastés (jeunes lecteurs assidus et jeunes non lecteurs). L'enquêteur, formé en animation de groupe, crée l'échange entre les différentes personnes afin de recueillir leurs différentes perceptions du thème abordé, et une seconde personne est désignée pour être le secrétaire de séance qui notera les informations. Ces échanges sont souvent plus riches que la somme des discours individuels car chacun est amené à défendre son point de vue vis-à-vis des autres participants ou à réagir à leurs arguments. La synthèse en est parfois difficile et nécessite une certaine expérience dans la pratique des groupes focaux et le traitement de leurs informations.

### **Le mode de recueil téléphonique**

L'entretien par téléphone est fréquent en marketing, ce qui entraîne une certaine méfiance de la part de la population lorsqu'on la contacte par ce moyen pour une enquête épidémiologique concernant les questions de santé. Afin d'améliorer les taux de réponse, une lettre d'information est habituellement envoyée en amont du démarrage de l'enquête. La difficulté majeure est l'accès à une base de sondage actualisée (numéros de téléphones fixes, numéros de téléphones portables, numéros de téléphones groupés ou dégroupés, multiples répondants possibles par foyer). L'avantage majeur est le fait que l'enquêté, ne voyant pas l'enquêteur, se sent moins jugé dans ses réponses. L'enquêteur pourra privilégier des questions à modalités de réponse en « oui/non » permettant à la personne enquêtée de s'exprimer au téléphone sans que les autres personnes présentes autour d'elle n'aient d'indication ni sur la question ni sur la réponse. Pour les enquêtes abordant des sujets sensibles ou intimes (sexualité, par exemple) un rendez-vous téléphonique planifié au cours duquel la personne est en confiance peut être proposé. Le questionnaire doit être court car l'attention est plus difficile à maintenir au téléphone. Les questions complexes seront donc évitées et l'enquêteur devra avoir une excellente diction.

Ce mode de recueil permet une meilleure gestion du personnel qui peut être localisé au même endroit. Le système CATI (*Computer-Assisted Telephone Interviewing*) permet le contrôle de la qualité du recueil obtenu en gérant le déroulement logique du questionnaire, avec l'utilisation de questions filtres, mais aussi la gestion aléatoire des listes, l'optimisation de la gestion de fichiers de numéros de téléphone. Il permet aussi la saisie instantanée des données avec absence d'étapes intermédiaires ainsi que le contrôle automatique des champs et de la cohérence.

## **L'enquêté répond seul : l'auto-questionnaire**

### **Le mode postal**

Dans cette modalité, les enquêtés reçoivent le questionnaire par courrier et le retournent une fois rempli selon la méthode précisée. Une lettre d'information accompagne le questionnaire. Elle indique l'objet de l'enquête, les responsables, un contact téléphonique pour tout complément d'information, le délai de réponse, la procédure de réponse, l'importance de la confidentialité et la procédure de communication des résultats. L'inclusion d'une enveloppe timbrée comprenant l'adresse de retour et un pré-affranchissement (de préférence sans valeur marchande, système de

la lettre T en France) est un élément important. Ce système d'enquête par voie postale nécessite souvent au moins une relance.

Contrairement au recueil avec enquêteur, l'utilisation de questions « filtres » est plus difficile à utiliser dans un questionnaire postal, car celles-ci rendent le questionnaire inutilement long pour une partie des enquêtés et finalement plus complexe à manipuler. Cependant, l'enquêté est plus libre sur son organisation de réponse avec une enquête postale qu'avec les autres modes de recueil ; il est aussi en général plus convaincu du respect de l'anonymat. Avec l'absence de frais d'enquêteurs, il s'agit d'un mode de recueil beaucoup moins coûteux. Cependant, les taux de réponse aux enquêtes par voie postale sont souvent faibles (pour le moins en population générale) et il peut être difficile de connaître les différences entre les répondants et les non-répondants. N'ayant pas d'échange direct avec l'enquêté, le responsable de l'enquête pourra donc plus difficilement comprendre les raisons de non-réponse. Lorsqu'on utilise une modalité de recueil par envoi d'un questionnaire postal, il est donc nécessaire d'inclure un coupon-réponse permettant à l'enquêté de faire part de son refus et d'en préciser la raison mais le taux de retour en est assez aléatoire. Une autre solution consiste à disposer, lors du tirage au sort de l'échantillon à enquêter, de certaines caractéristiques de cet échantillon (tirage dans une base de données de l'Assurance maladie, par exemple).

### Via Internet

Ce mode de recueil est principalement utilisé pour toucher des populations spécifiques, et les taux de participation restent faibles. Si ce mode de recueil est en plein développement, il est actuellement difficile de l'utiliser seul pour mesurer une information en population générale. Il est, en revanche, licite de l'utiliser en complément, pour mieux capter une population particulière comme, par exemple, les jeunes qui répondent peu aux autres modes d'enquêtes. Il est, par exemple, utilisé avec des taux de réponses satisfaisants pour les enquêtes sur les comportements sexuels et de prévention des hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes. Ce recueil peut consister en un questionnaire soit directement téléchargeable sur un site puis envoyé par courriel, soit complété directement en ligne pour que les réponses soient automatiquement redirigées sur une base de données. Tous les avantages des systèmes CATI ou CAPI sont alors présents.

## Types d'outils de recueil

### Complémentarité entre les différents outils de recueil : l'entretien et le questionnaire

Le nombre de personnes pouvant être interrogées avec un questionnaire d'enquête est souvent limité du fait de contraintes en ressources humaines et/ou de temps. Les entretiens ouverts ou semi-directifs peuvent s'avérer particulièrement intéressants dans une phase exploratoire pour l'élaboration d'un questionnaire. Ainsi, on réalise tout d'abord un entretien sur un nombre limité de personnes afin d'appréhender le système de représentation, de dégager des pistes nouvelles et de compléter les hypothèses de travail initiales. Puis leur analyse permet de faire ressortir les thèmes importants, afin de pouvoir rédiger un questionnaire sans a priori sur la problématique, mais aussi d'utiliser le vocabulaire et les formulations et tournures de phrase adéquats.

Le recours aux entretiens peut aussi se révéler nécessaire à l'issue de l'analyse d'une enquête par questionnaire dans au moins deux situations. Tout d'abord, lorsque des hypothèses complémentaires ont été soulevées lors de l'analyse statistique des données recueillies par questionnaire, ces résultats peuvent alors nécessiter une analyse complémentaire portant sur des aspects spécifiques, des pratiques sociales ou des systèmes de représentation. Ainsi, une enquête approfondie pourra être réalisée par entretien individuel ou groupe focal auprès de quelques personnes afin de tenter de mieux comprendre et interpréter les constats faits lors de l'analyse des questionnaires.

La deuxième situation au cours de laquelle les entretiens peuvent compléter les questionnaires est celle où une partie de la population concernée par l'enquête n'est pas interrogeable par ce moyen. Il peut alors être utile de compléter le recueil d'informations obtenu par questionnaire par une série d'entretiens ciblés auprès d'un échantillon complémentaire de personnes n'ayant pas pu être interrogées, quelles qu'en soient les raisons.

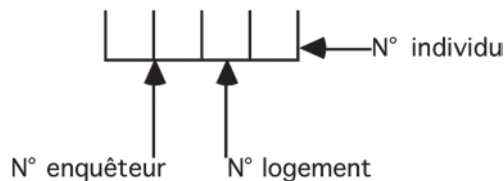
Il peut parfois être nécessaire de pratiquer les deux modes de recueil (questionnaire et entretien) sur les mêmes individus pour mieux comprendre certains phénomènes, car disposer à la fois des deux types d'information pour une même population permet d'effectuer une lecture croisée des résultats. On peut alors réaliser une grille d'analyse de la cohérence des résultats des questionnaires et des entretiens par sujet.

## Structuration de l'outil de recueil

Il est important de bien travailler la mise en page de l'outil de recueil, quel qu'il soit, pour une utilisation facile, un bon guidage de l'enquêteur et/ou de l'enquêté, une diminution du risque d'erreur dans la transcription des résultats et une diminution du risque d'oubli de questions. On doit avoir recours à une grille d'entretien standardisée qui est un système organisé de suivi des thèmes que l'enquêteur doit connaître pour dérouler l'échange auprès de l'enquêté sans avoir à s'y reporter. Le recueil est le plus souvent précédé d'une phrase d'introduction, voire plus, afin de lancer le discours. Il faut prévoir un en-tête de présentation de l'enquête qui précisera, entre autres, la durée du recueil d'information et soulignera le respect de l'anonymat, la protection des données et les modalités précises d'utilisation des données de l'enquête. Les différents blocs de l'outil de recueil seront organisés de la manière la plus logique possible en fonction de l'objet et des thématiques abordées. Ces différentes sections peuvent être mises en évidence avec des moyens graphiques simples afin de rendre l'usage de l'outil plus fonctionnel (titres de blocs, traits de séparation ou cadres). Il est important de ne pas omettre de remercier le participant en fin de recueil et de lui communiquer les contacts lui permettant de s'informer de la suite de l'étude et d'exercer son droit de rectification des données le concernant conformément en France à la loi Informatique et liberté (chapitre 60).

Il faudra toujours disposer d'un identifiant sur l'outil de recueil. À chaque questionnaire doit ainsi correspondre un numéro d'ordre unique qu'il est impératif de renseigner sur chaque partie du questionnaire si celles-ci risquent d'être séparées (plusieurs feuilles ou feuillettes de questionnaires permettant, par exemple, de faire le lien entre un recueil par questionnaire avec des résultats d'examen clinique ou biologique, ou plusieurs cassettes d'enregistrement audio s'il s'agit d'entretiens enregistrés). Ce numéro peut être séquentiel ou être composé de différentes informations (*Figure 1*).

**Figure 1 • Exemple d'identifiant pour l'outil de recueil d'une enquête épidémiologique**



Le nom et les coordonnées des personnes interrogées sont, dans certains cas, reportés sur le questionnaire. Pour des raisons de confidentialité, il est cependant préférable, et en fait le plus souvent nécessaire, de ne faire figurer ces indications que sur une feuille séparée du questionnaire, sur laquelle face à chaque nom correspondra le numéro d'identification unique. Cette procédure

permettra une meilleure protection de l'identité des personnes tout en permettant, le cas échéant, de retrouver l'identité de la personne interrogée. Pour les mêmes raisons de confidentialité et de protection maximale de l'identité des personnes, les données nominatives sont impérativement séparées des données d'enquête qui vont être informatisées, et ce avant toute exploitation informatique et statistique des données. La liste de correspondance entre l'identité des personnes et les questionnaires saisis dans la base de données fera l'objet d'une protection la plus sécurisée possible et ne devra être connue et accessible que des investigateurs principaux de l'étude. Si aucun suivi des personnes incluses dans l'enquête n'est prévu après le recueil d'information, cette liste sera détruite dès que le recueil et les vérifications des données sont finalisés.

## Types d'informations à recueillir

C'est souvent la rationalité du chercheur, associée à la connaissance qu'il a du sujet, qui guide la confection de l'outil de recueil, tant en ce qui concerne les indicateurs et les thèmes choisis que la formulation et l'ordre des questions et des textes d'accompagnement.

### Informations générales

Il est nécessaire d'inclure, le plus souvent au début du questionnaire, une partie « informations sur la personne » (âge, sexe, niveau social, etc.). Ces informations seront indispensables au moment de l'analyse pour décrire l'échantillon et pour mieux comprendre les associations entre les différentes variables.

Les questions concernant l'âge et le genre de l'enquêté sont assez simples à recueillir, tout au moins dans les contextes où l'état-civil est bien organisé et le niveau d'éducation minimum. Il n'en est pas de même du niveau socio-économique ou du statut marital. La question concernant le statut marital (dont les modalités sont les suivantes : marié, célibataire, divorcé, veuf et autres catégories pouvant dépendre de la culture du pays d'origine de la personne) est souvent présente dans les questionnaires. Elle concerne le statut marital administratif de la personne au jour de l'enquête mais ne dit rien sur sa vie maritale au sens social et personnel, ce qui est souvent plus intéressant pour l'enquête.

Les questions portant sur le salaire et les revenus sont en général particulièrement sensibles. Il est pour cela nécessaire de préférer un recueil en classes. Les bornes de réponse sont alors figées et l'utilisation de cette variable est prédéfinie. On préfère aussi positionner ce type de questions dans le corps du questionnaire, voire à sa fin, et en tout cas rarement à son début. Il en est bien sûr de même sur les autres questions dites sensibles ou touchant à l'intimité de la personne comme celles relatives à la sexualité.

Dans la suite de ce paragraphe seront présentées plus en détail les modalités de recueil des informations concernant les comportements, les attitudes, les opinions et les connaissances dans la mesure où les enquêtes dites CAP en français (connaissances, attitudes et pratiques) ou *KAPB* en anglais (*Knowledge, Attitudes, Practices and Behavior*) sont fréquemment utilisées et posent un certain nombre de problèmes de recueil des données.

Les *comportements* sont des actions observables d'un individu en réponse à un stimulus (la consommation de tabac, d'alcool, la pratique d'un dépistage, la réalisation des vaccinations, l'activité sportive, la sexualité, etc.). Il est important de préciser qu'un comportement ne peut être mesuré sans faire référence à une unité de temps qui doit donc être présente dans la question posée : *Combien de verres de vin avez-vous bu hier ?*

Cette information peut ne pas être représentative de la consommation régulière de la personne, mais, en revanche, la consommation moyenne de l'échantillon sera une bonne estimation pour la population (dans l'hypothèse d'un échantillon sans biais). De plus, si l'enquêté a fait un excès la veille de l'enquête, il pourra accepter de l'indiquer, car annoncer une forte consommation sur une journée est moins stigmatisant que sur une durée plus longue.

Si l'on souhaite obtenir une information moyenne de la consommation de chaque personne interrogée, le questionnement portera sur sa fréquence usuelle de consommation : *Combien de verres de vin en moyenne avez-vous bu par jour **au cours des 12 derniers mois** ?*

Il est important de préciser la durée de la période sur laquelle on souhaite recueillir l'information mais il ne faut pas demander à l'enquêté de donner sa consommation sur une trop longue période, car la mémoire peut être l'élément qui fausse la justesse d'un comportement déclaré.

Les outils classiques de recueil d'informations concernant les comportements, qu'il s'agisse d'une enquête sur les comportements alimentaires, médicaux ou de mobilité, par exemple, sont les suivants :

- le semainier : un carnet dans lequel l'enquêté indique toutes sa consommation pendant la semaine d'enquête ;
- le fréquentiel composé de questions concernant la fréquence moyenne du comportement de l'enquêté au cours d'une certaine période (à définir préalablement) ;
- le rappel des 24 heures : bilan de la consommation de l'enquêté la veille de l'étude, en prenant garde de ne pas sélectionner des jours trop spécifiques dans la semaine (jour de repos, jour comportant des interdits alimentaires, par exemple religieux). Pour réduire ce biais, on peut choisir deux ou trois jours aléatoirement sur une période donnée (deux semaines, par exemple) mais le recueil devient alors plus contraignant pour l'enquêté.

*L'attitude* se situe à mi-chemin entre une situation donnée et la réponse à cette situation. Elle permet d'expliquer que, parmi les comportements possibles d'une personne soumise à un stimulus, celle-ci adopte tel comportement et non pas tel autre. Différentes dimensions composent l'attitude :

- la dimension affective (il s'agit de l'attrait ou de la répulsion que l'enquêté éprouve pour l'objet. On peut redouter, par exemple, le contact d'une seringue) ;
- la dimension cognitive (ce que nous savons ou croyons savoir de l'objet : l'efficacité d'un traitement, d'un vaccin, la gravité d'une maladie, etc.) ;
- la dimension conative (ce qui concerne les intentions ou les décisions relatives à l'action : se faire vacciner ou pas, se faire dépister, etc.).

Les attitudes ne sont pas directement observables comme le sont les comportements. Il convient dès lors d'être prudent pour leur mesure. Il est intéressant de souligner que de nombreuses études montrent un lien souvent faible et parfois nul dans la relation entre attitudes et comportements. L'exemple suivant illustre une question concernant une attitude et illustre la difficulté inhérente à ce type de questionnaire : « un vaccin efficace et présenté comme sûr a été développé en quelques mois pour protéger contre un nouveau virus de la grippe qui se répand dans le monde entier. Vous avez vu sur Internet des blogs qui indiquent que ce vaccin n'est pas fiable car il contient un nouvel adjuvant (produit qui facilite l'action du vaccin). Dans ce cas, vous allez (une seule réponse possible) :

- demander l'avis de vos proches ;
- consulter votre médecin ;
- refuser de vous faire vacciner ».

*L'opinion* correspond à l'expression verbale d'une attitude, à la façon de penser sur un sujet. Toutes les questions d'opinions comprennent, dans leurs items, la modalité de réponse « sans opinion ». Ainsi, l'opinion sur des mesures préventives peut être appréciée en posant des questions comme suit :



« Estimez-vous que les zones non fumeurs soient bien respectées ?

OUI  NON  sans opinion

Estimez-vous que le nouveau vaccin contre le nouveau virus de la grippe est sans danger ?

OUI  NON  sans opinion »

Les opinions peuvent être influencées par différents facteurs dont la pression médiatique.

La *connaissance* : la connaissance d'un comportement considéré comme bénéfique pour la santé n'implique pas automatiquement l'application de ce comportement. Le degré de connaissance constaté permet de situer les domaines pour lesquels il reste à faire des efforts d'information et d'éducation. Une question relative à la connaissance des bons comportements nutritionnels de l'enquête peut être formulée comme suit :

« Pour chacune des trois affirmations suivantes dites-moi si elle est vraie ou fausse :

1/ Les féculents font grossir  vrai  faux

2/ Boire pendant les repas fait grossir  vrai  faux

3/ Les produits laitiers sont les aliments les plus riches en calcium  vrai  faux »

## Construction d'un questionnaire

Nous empruntons à la pensée de Claude Lévi-Strauss sa proposition sur l'art d'interroger : « Le savant n'est pas l'homme qui fournit les vraies réponses, c'est celui qui pose les vraies questions ». Toutes les questions pertinentes doivent bien sûr être présentes dans un questionnaire d'enquête épidémiologique. Une question oubliée peut, en effet, mettre en péril la qualité du recueil d'information et son analyse. Réciproquement, seules les questions pertinentes doivent être présentes dans l'outil de recueil. Un questionnaire inutilement long augmente le risque de non-réponse et de réponses imprécises ou incohérentes, en particulier dans les populations âgées ou précaires. Par ailleurs, une question imprécise ou ambiguë conduira à une réponse ininterprétable et pourra altérer le crédit que porteront les enquêtés au questionnaire et à l'enquête dans son ensemble, en particulier si le questionnaire est suivi d'un examen clinique et d'un prélèvement biologique (risque de refus de ces deux derniers si le questionnaire est mal perçu).

### Étapes de l'élaboration d'un questionnaire

Elles sont au nombre de dix dont certaines ont déjà été appréhendées dans ce chapitre :

- formuler de manière concise les principaux objectifs de l'étude pour pouvoir s'y référer dans la construction de l'outil de recueil ;
- dresser la liste des informations ayant trait directement à l'étude et strictement nécessaires à l'atteinte de ces objectifs ;
- construire a priori le plan de l'analyse que l'on souhaitera conduire une fois l'enquête réalisée ;
- arrêter la liste des principales sections du questionnaire ;
- rédiger, au sein de chaque section, les questions permettant d'obtenir l'information recherchée ;
- vérifier que chacune des questions formulées répond bien aux objectifs et supprimer à ce stade les questions superflues ;
- vérifier que la liste des questions retenues au terme de la sixième étape permet d'obtenir toutes les informations nécessaires pour contribuer utilement à toutes les parties du plan d'analyse ;

- vérifier que chaque question est claire et sans ambiguïté, simple, courte et raisonnable, c'est-à-dire compatible avec le niveau de connaissance et la sensibilité de la population enquêtée au sujet étudié ;
- s'assurer de l'ordre logique des questions, de l'absence de redondance ou de recouvrement involontaire de questions et que, a priori le recueil ne prenne pas trop de temps ;
- faire relire le questionnaire par des collègues et tester le questionnaire sur un petit nombre de personnes correspondant au profil de celles qui seront enquêtées et dans le contexte de recueil de l'enquête (phase pilote, chapitre 24) afin d'y apporter les corrections nécessaires avant de lancer véritablement l'enquête elle-même.

## Les questions qu'il faut se poser avant de commencer

### Quelle architecture générale pour le questionnaire et quel choix faire entre les thématiques ?

Un questionnaire doit donner l'impression de se dérouler harmonieusement : il doit aller du général au particulier, du simple au complexe, des questions les moins engageantes aux plus personnelles, en évitant les retours en arrière. Le choix des thématiques est parfois difficile mais, plus le questionnaire est long, et plus faible sera le taux de participation. Une méthode Delphi peut être utilisée entre experts pour faciliter le choix des thèmes prioritaires qu'il faudra maintenir à tout prix dans l'étude. Les thèmes qui seront alors jugés secondaires pourront et devront être supprimés pour que le questionnaire respecte une durée raisonnable et compatible avec un taux de participation le plus constant sur toute la durée de son administration.

Dans des enquêtes transversales répétées (enquêtes périodiques, chapitre 13), il est classique d'inclure un noyau de questions principales, communes à chaque enquête, et d'introduire, en alternance, des thèmes d'étude spécifiques. Il est alors important que les questions du noyau dur soient rigoureusement similaires entre enquêtes ; une simple modification de la formulation de la question, des modalités de réponse, ou même de la place de la question dans le questionnaire peut introduire une variation dans la réponse et fausser la comparaison d'une vague d'enquête à l'autre. Lorsque l'objectif d'analyse des tendances domine, il est nettement préférable de conserver une même question d'une enquête à l'autre, même si elle a été jugée imparfaite après la première vague d'enquête.

### Comment gérer les articulations entre sections d'un questionnaire ?

Le questionnaire est découpé en grands thèmes. Ces différentes parties sont clairement séparées entre elles, par des cadres par exemple. Il est important que les questions se suivent de manière logique et intelligente dans un même thème. Les textes de liaison, destinés à être lus par l'enquêté ou l'enquêteur, ont pour but d'introduire un nouveau sujet, de ménager des pauses et de maintenir la concentration de l'enquêté pour la suite du questionnaire.

### Sous quelle forme présenter le questionnaire ?

Il est important de conserver une densité assez élevée tout en gardant une impression de clarté. La brièveté du questionnaire, mais aussi la couleur et la taille des caractères, la présentation attrayante augmentent le taux de participation à une enquête. Les informations concernant le codage ne doivent pas être inscrites sur un auto-questionnaire, car cela ne concerne pas l'enquêté, alors qu'elles peuvent tout à fait être présentes dans un questionnaire administré par un enquêteur. Il faut indiquer clairement en début de questionnaire comment les répondants doivent remplir les questionnaires (rayer, entourer, cocher, etc.), en particulier si la saisie informatique se fait par lecture optique.

## Comment s'adresser au répondant ?

Le niveau de langage doit être adapté au public qui est enquêté. Il faut toujours utiliser des phrases interrogatives ou affirmatives et éviter les phrases interrrogatives ou contenant une négation déguisée car elles nécessitent un effort de compréhension plus élevée de l'enquêté, risquent d'être mal comprises et de générer des réponses ambiguës ou des données manquantes.

Évitez, par exemple, les questions du type : « **Ne pensez-vous pas** qu'il faudrait changer votre traitement médical ?

oui  non  sans avis »

Cette formulation recherche trop clairement l'assentiment de l'enquêté, les répondants ont généralement beaucoup de mal à la comprendre et peuvent répondre de manière interprétative et non pas factuelle. Pour éviter les données manquantes qui laissent planer une ambiguïté entre réponse négative et oubli de réponse, remplacer une question du type : « Combien de fois êtes-vous allé voir un psychologue ? » par deux questions : « Êtes-vous déjà allé voir un psychologue ? Oui/non » ; « Si oui, combien de fois ? ». Face à des questions auxquelles la personne peut être en difficulté pour répondre, proposer systématiquement une modalité de réponse « Je ne sais pas », « sans opinion » ou « sans avis » selon le type de question, afin de minimiser le risque de non-réponse et de disposer d'une réponse claire de la part de l'enquêté.

## Comment traiter les questions sensibles ?

Certaines questions sont difficiles à poser car le thème est délicat ou sensible (consommations de produits illicites, comportements sexuels, etc.). Pour recueillir des réponses considérées comme fiables à ce type de questions, il est nécessaire de mettre rapidement en confiance l'enquêté, tant par la qualité de l'échange avec l'enquêteur que par le crédit qui est attribuable à l'organisme responsable de l'enquête. Il est également préférable de ne pas chercher à recueillir des informations trop précises ou détaillées mais de recueillir plutôt des réponses synthétiques. On peut recueillir de telles informations en proposant, par exemple, des intervalles de réponses et en définissant des intervalles à valeurs extrêmes très rarement atteintes. L'enquêté pensant avoir une très forte consommation et se rendant compte que le questionnaire propose aussi des valeurs supérieures à la sienne aura moins de scrupules à donner sa véritable consommation. Ne pas négliger non plus dans la construction du questionnaire et l'intégration des questions dites sensibles le fait que l'enquêté peut être parfois fragile ou susceptible ! L'enquêté a également le droit de refuser de répondre à une question sensible, un choix qui peut être ou ne pas être d'emblée proposé (« Je ne souhaite pas répondre »).

## Les différents types de questions

### Questions numériques

Ces questions attendent une réponse chiffrée : nombre d'enfants, âge, etc. Il faudra bien préciser l'unité attendue si nécessaire. Il est aussi préférable, dans ce cas, de guider l'utilisateur en pré-définissant le format de la réponse à l'aide de peignes et en proposant des unités. On entend ici par peigne une forme de présentation d'un champ de réponse dans un questionnaire où sont délimités les emplacements possibles par des cases que l'utilisateur va pouvoir utiliser pour écrire la valeur numérique qui correspond à la réponse :

« Quel est votre âge ?   ans »

Même ce type de question appelant a priori une réponse simple peut mener parfois à quelques ambiguïtés. Ainsi, à la question « À quel âge un médecin vous a-t-il dit pour la première fois que vous aviez telle maladie ? » La réponse « à l'âge de   ans » permet d'éviter à la personne de donner une durée de la maladie, même s'il est possible que l'enquêté n'ait qu'un souvenir imprécis de l'âge qu'il avait au moment de cette annonce. La répétition du même type de formulation, même

imprécise, est alors fondamentale pour minimiser les risques d'erreur si le questionnaire porte successivement sur plusieurs pathologies.

### Questions fermées

Ce type de question est adapté à la collecte d'informations simples, bien définies et concrètes. Un choix de réponse est alors préalablement fourni dans le questionnaire. L'avantage de ce type de question est que le codage est prévu en amont. Ce type de question permet ainsi d'avoir une base de comparaison invariante si la question est réutilisée pour d'autres enquêtes ou si on souhaite répéter l'enquête au cours du temps chez les mêmes personnes. Toutefois, l'enquêté ne se satisfait pas toujours des réponses proposées et il risque alors de ne pas répondre. Cependant, il est toujours possible d'inclure une modalité de réponse ouverte (type « autre : précisez ») afin d'éviter la non-réponse et de permettre à l'enquêté de préciser sa pensée. On parle alors de questions semi-fermées ou semi-ouvertes :

« Quelle est la marque de votre voiture ?

Renault    Peugeot    Nissan    Autre   Précisez : \_\_\_\_\_

Vous résidez actuellement dans :

un appartement    une maison    un foyer collectif

Autre – Précisez : \_\_\_\_\_ »

On veillera à ne pas proposer une modalité « autre » sans demander aux personnes de préciser ce choix. Car, si 50 % de l'échantillon cochait « autre » sans préciser, on ne disposerait pas d'informations complémentaires et on ne pourrait pas interpréter grand-chose de ce résultat. Mais un bon questionnaire ne devrait pas aboutir à ce type de résultat car le pré-test aura permis de découvrir que le codage était insuffisant et devait être affiné avant le début de l'enquête.

### Questions à choix unique

Les modalités de réponse sont exclusives et exhaustives, une seule réponse doit être choisie :

« Quel est votre loisir favori ? (Mettre une croix dans le carré correspondant à votre choix – un seul choix possible)

lecture    jardinage    travaux manuels    danse

cinéma    cuisine    football »

### Questions binaires

Seulement deux modalités de réponses sont proposées :

« Avez-vous été vacciné contre l'hépatite B ?

non    oui

Utilisez-vous systématiquement un préservatif avec un nouveau partenaire ?

non    oui »

Ce type de question peut surestimer, la plupart du temps, la proportion d'acquiescement. Le oui peut être choisi car un non est trop fort tandis que la réponse « oui » regroupe les réponses des personnes souhaitant répondre « oui très sérieusement », ou « oui un peu » ou « oui bof » ou « oui car je ne peux pas dire franchement non ». Le participant risque aussi de ne pas répondre à la première question s'il n'est pas sûr d'avoir été vacciné. Afin d'éviter un risque de monotonie de réponse, il est conseillé de rechercher des formulations plus travaillées.

Préférer la question : « Pensez-vous que les distributeurs de boissons dans les lycées doivent être  interdits  autorisés » à la formulation suivante, entachée d'une forme de jugement de la part de l'enquêteur : « Pensez-vous que les distributeurs de boissons doivent être interdits dans les lycées ?

non  oui » ; ou à la proposition formulée de manière inversée mais tout aussi connotée : « Pensez-vous que les distributeurs de boissons doivent être autorisés dans les lycées ?  non  oui »

### Questions à choix multiples

Il s'agit de permettre au répondant de proposer plusieurs réponses. Elles sont appelées parfois « questions cafétéria » car l'enquêté fait son choix parmi les modalités offertes, un peu comme on choisit son repas à un buffet : « Que prenez vous habituellement lors de votre petit déjeuner (faites une croix dans la (les) case(s) qui figure(nt) devant les aliments que vous prenez, ne cochez pas les autres) :  café  thé  chocolat au lait  
 céréales  biscottes  confiture  miel  
 autre (préciser) »

Il peut même être demandé à l'enquêté dans ce type de question de classer ses réponses :

« Quelles sont les deux principales raisons qui vous ont poussé à arrêter de fumer ? Entourez ci-dessous la lettre correspondant à la raison principale et à la seconde raison :

Raison principale : **A B C D E**

2<sup>e</sup> raison : **A B C D E**

Liste des raisons proposées :

- A – naissance d'un enfant/grossesse
- B – peur de tomber malade
- C – demande de la famille
- D – interdiction de fumer dans les lieux publics
- E – autre raison (préciser) »

Il est souvent difficile pour un enquêté d'ordonner des propositions. S'il est, en effet, souvent possible de choisir la première et la dernière proposition, le classement intermédiaire est beaucoup plus difficile. Pour cette raison, il ne faut utiliser cette formulation que quand cela apparaît incontournable et que l'information recueillie peut vraiment servir au plan d'analyse.

### Les questions à échelle

Le sujet doit se situer sur une échelle de position, ce qui permet de nuancer les modalités de réponses proposées dans les questions binaires.

« Quel est votre niveau de satisfaction concernant votre salaire ?

- tout à fait satisfait  satisfait  plutôt satisfait  
 plutôt pas satisfait  pas du tout satisfait »

Le nombre de réponses possibles dans cet exemple est impair ( $n = 5$ ). On a pourtant évité, en construisant cette échelle, que les enquêtés choisissent systématiquement la réponse centrale. Cela aurait été probablement le cas si on avait formulé l'échelle de réponse à la question précédente différemment avec toujours cinq modalités de réponse :

- «  totalement satisfait  assez satisfait  satisfait  
 plutôt pas satisfait  pas du tout satisfait »

On peut aussi proposer de définir des classes sans position médiane ou neutre, ce qui est le cas lorsqu'on construit une échelle à un nombre pair de classes, forçant l'enquêté à prendre position par rapport à la question qu'on lui pose :

- «  totalement satisfait  assez satisfait  
 plutôt pas satisfait  pas du tout satisfait »

Le choix du nombre de classes est cependant très dépendant du domaine et du contexte de l'étude. De plus, les intensités sont quelquefois difficiles à mesurer, en particulier quand elles concernent des questions subjectives telles que les émotions ou la douleur. On procède alors par analogie visuelle, en traçant un axe d'en général 10 cm de long sur lequel un qualificatif placé à chaque extrémité permet d'orienter et de borner l'axe. La personne qui remplit doit marquer d'un trait en travers de l'axe l'intensité qui lui correspond. La réponse obtenue est une variable continue bornée :

« Sur l'échelle suivante positionner un trait vertical traduisant la douleur que vous avez ressentie à votre réveil.

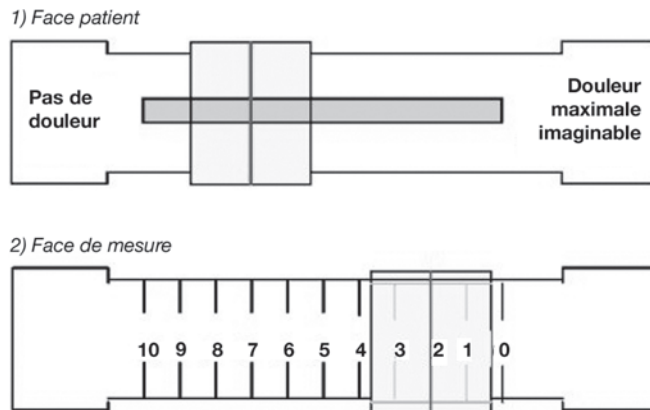
Pas mal du tout

Très, très mal »

L'échelle visuelle analogique (EVA) se présente sous la forme d'une réglette à deux faces orientées de gauche à droite sur laquelle se déplace un curseur. Une face est destinée au patient ; l'envers est utilisé par le soignant qui recueille l'information pour quantifier l'intensité de la douleur (Figure 2). Le raisonnement par analogie n'est pas toujours facile à mettre en œuvre. En particulier, les jeunes enfants ne savent pas transposer l'intensité de leur douleur sur un axe et ils ne disposent pas d'un vocabulaire suffisamment élaboré pour graduer cette dernière. On peut alors leur proposer des dessins représentant différentes intensités, l'enfant désigne celui qui lui correspond (Figure 3).

### Figure 2 ● Échelle visuelle de douleur

Source : Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976 ; 2 : 17584.



### Figure 3 ● Exemple d'« échelle des visages » pour évaluer la douleur

Source : Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford P, van Korbar I, Goodessugh B. The faces pain scale-revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001 ; 93 : 173-83.

« Quel dessin correspond à ta douleur lors de ton réveil ? »



Dans la plupart des cas, le questionnaire devra être modifié en fonction des résultats de ce test et avant son utilisation dans le cadre de l'enquête elle-même. Cela est d'autant plus important que la reprographie d'un questionnaire ou la réalisation d'une interface informatique pour son remplissage à l'écran sont parfois des éléments coûteux dans le budget d'une enquête. Il conviendra de se prémunir au maximum de la réalisation de modifications de dernière minute, soit *de novo* en rajoutant une (des) question(s) jamais évoqué(e)s auparavant, soit pour corriger une question sans que ces corrections soient réellement argumentées. Au moindre doute, il ne faut pas hésiter à re-tester le questionnaire modifié après un premier test.

Si l'on souhaite utiliser un questionnaire qui a déjà été validé dans une langue étrangère, il sera important de gérer la traduction de la manière la plus attentive possible. Par exemple, si on prévoit d'utiliser en France un questionnaire initialement développé en langue anglaise, il est conseillé de demander à deux traducteurs francophones de réaliser la traduction en français et d'en confronter la traduction pour arriver à un consensus. Dans un second temps, deux traducteurs anglophones feront la traduction à l'envers (*back translation*) afin d'évaluer l'écart entre le questionnaire initial et celui obtenu par cette double traduction.

## CONCLUSION

**Le recueil des données épidémiologiques auprès des personnes incluses dans l'échantillon dont la constitution a demandé beaucoup de rigueur méthodologique (chapitre 22) est une autre phase délicate de la réalisation d'une enquête sur le terrain. La constitution de l'outil de recueil, le plus souvent un questionnaire, est en effet une phase clé de la préparation de l'enquête et de son succès ultérieur. Il doit permettre de répondre à l'ensemble des objectifs qui s'est déjà matérialisé par le plan d'analyse mais doit aussi être compatible avec les conditions de son administration sur le terrain et être acceptable pour les enquêtés. L'organisation du questionnaire répond à un ensemble de critères techniques qu'il faut bien connaître et maîtriser. Une fois élaboré, le questionnaire doit être testé sur le terrain et adapté de la manière la plus soignée possible avant de passer à la conduite de l'enquête sur le terrain.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Ambroise P, Mauris P. Enquêtes par téléphone. In : Brossier G, Dussaix AM (eds). *Enquêtes et sondages. Méthodes, modèles, applications, nouvelles technologies*. Paris : Dunod, 1999, pp. 331-9.
- Biblocq F. Questionnaires et enquêteurs : conception et évaluation de questionnaires. In : Brossier G, Dussaix AM (eds). *Enquêtes et sondages. Méthodes, modèles, applications, nouvelles technologies*. Paris : Dunod, 1999, pp. 261-72.
- Blanchet A, Gotman A, De Singly F. *L'enquête et ses méthodes : l'entretien*. Paris : Armand Colin, 2007, 126 p.
- Guilbert P, Baudier F, Gautier A, Goubert AC, Arwidson P, Janvrin MP. *Baromètre Santé 2000. Méthode*. Vanves : CFES, 2001, 142 p.
- Lockerbie L, Lutz W, Ruff J, Masse G. *Élaboration d'un questionnaire*. Rennes : ENSP, 1986, 134 p. (Enquêtes sur la santé de la collectivité. Guide pratique destiné aux professionnels de santé ; 4).
- de Singly F. *L'enquête et ses méthodes : le questionnaire*. Paris : Nathan, 2000, 123 p.
- Spira A, Bajos N, Groupe ACSF. *Les comportements sexuels en France*. Paris : La Documentation Française, 1993, 351 p.

## ● Chapitre 24

# Organisation d'une enquête épidémiologique sur le terrain

**Marthe-Aline Jutand<sup>1</sup>, Anne Fagot-Campagna<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses,  
Saint-Maurice



L'organisation d'une enquête épidémiologique sur le terrain peut être décomposée en plusieurs étapes : définition des objectifs de l'enquête et de ses contraintes, de la population d'étude et de la méthode d'échantillonnage, élaboration de la méthode de collecte des données, élaboration du plan d'analyse, recueil des informations, interprétation et diffusion des résultats. L'ensemble de la démarche est résumé dans la *Figure 1*.

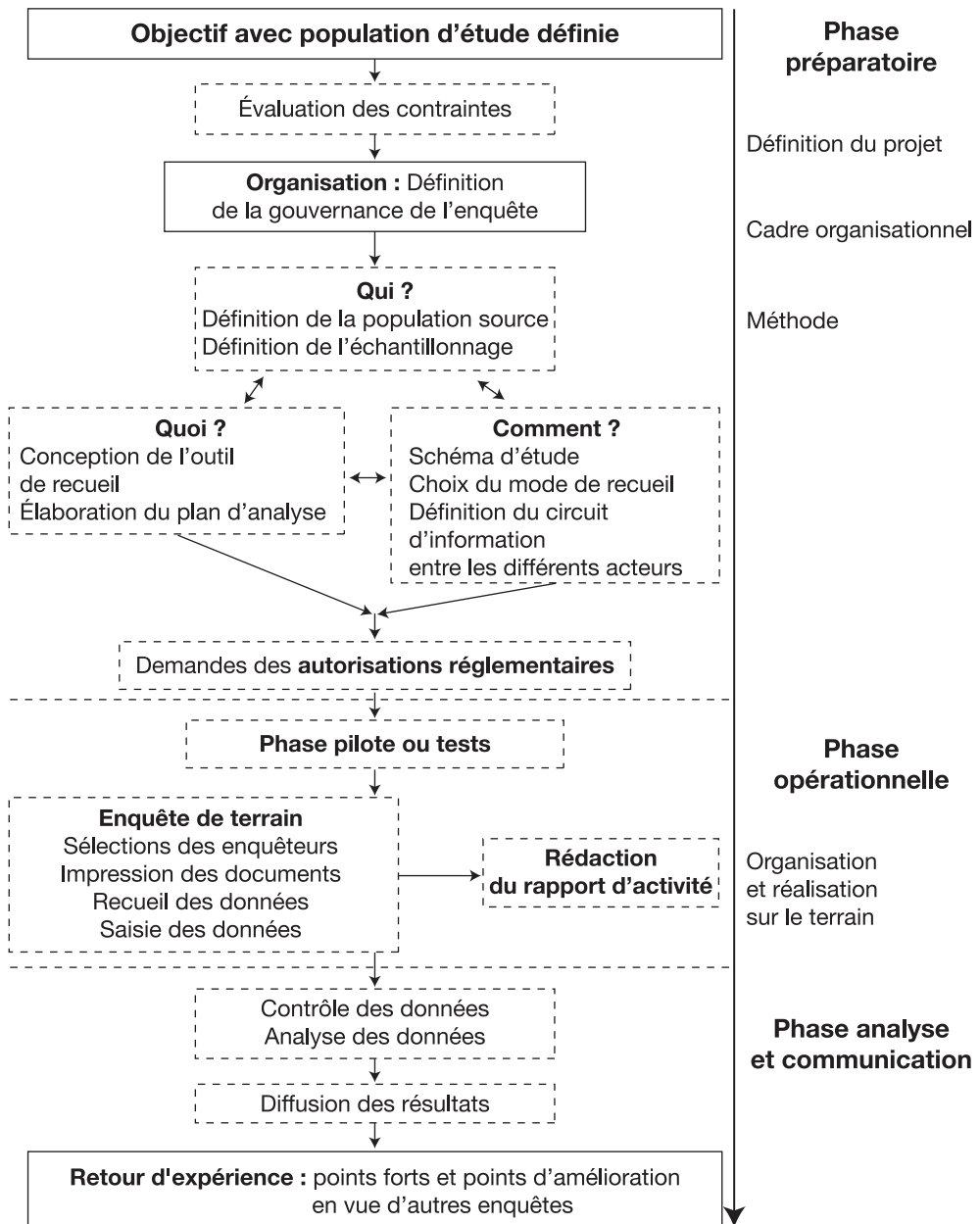
Il est important de bien définir trois grandes périodes temporelles structurant l'organisation puis la conduite d'une enquête :

- la phase préparatoire avec la définition du projet et de son cadre, la rédaction du protocole (chapitre 41) spécifiant le programme prévisionnel de toutes les étapes, le développement des outils de mesure, du plan d'analyse, et les demandes d'autorisations réglementaires (chapitre 60) ;
- la phase opérationnelle englobant le recrutement des enquêteurs, si nécessaire, ainsi que le temps de formation de ces derniers, l'enquête pilote ou les tests sur le terrain permettant d'évaluer la faisabilité de l'ensemble du projet, en particulier des phases jugées critiques mais aussi les outils de recueil d'information et, plus particulièrement, les questionnaires (chapitre 23), la mise en œuvre pratique de l'enquête conduisant au recueil des données et, enfin, la rédaction du rapport d'activité qui atteste auprès des commanditaires de la réalité de la mise en œuvre de l'enquête ;
- la phase d'analyse et de communication comprenant l'analyse des données et leur interprétation, la rédaction du document de résultats, la préparation des outils de communication, ainsi que le rapport scientifique (chapitre 45) et aussi, si besoin, le retour d'expérience permettant de souligner les points forts et les points faibles de l'enquête et les possibilités d'amélioration.

Tous les points cités ci-dessus vont être repris dans la suite de ce chapitre. Il est important de rappeler que ces différentes étapes doivent être préparées en amont très précisément et rédigées dans un protocole d'enquête (chapitre 41). Pour qu'une enquête épidémiologique puisse répondre à son objectif, il est nécessaire d'avoir vérifié que les bonnes questions ont été posées et que l'on



Figure 1 ● Schéma des étapes d'une enquête épidémiologique



a développé une méthodologie adéquate. Cette phase critique ne peut qu'être conduite à son terme en amont de la mise en œuvre de l'enquête elle-même. Elle doit donc être prévue dans la gestion globale du projet ainsi que toutes celles qui sont décrites ci-dessous. Le chapitre 21 qui exposait,

à titre d'introduction à cette partie de l'ouvrage, la mise en œuvre de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) réalisée en 2006-2007 illustre bien l'application des principes de la réalisation d'une enquête sur le terrain. Après les chapitres 22 et 23 qui ont détaillé les problématiques de l'échantillonnage et des outils d'enquête, nous abordons ici l'ensemble des éléments concrets à bien comprendre et maîtriser dans l'organisation d'une enquête épidémiologique sur le terrain.

## Phase préparatoire

### Formulation des objectifs

Tout débute par la définition des objectifs de l'enquête. Une enquête n'a de sens que si ses objectifs sont très clairement définis. Pourquoi veut-on recueillir de l'information ? Plusieurs thèmes sont souvent pressentis de manière à « rentabiliser » les ressources investies. L'épidémiologiste doit donc guider, hiérarchiser, et souvent restreindre pour des raisons de faisabilité, les choix des thématiques qui seront étudiées et donc les objectifs spécifiques, et bien tenir compte des contraintes de l'enquête avant de prendre sa décision.

Lors de la définition des objectifs, il faut expliciter le mieux possible :

- l'objet de l'enquête : objectif principal, objectifs spécifiques, faisabilité de l'atteinte de ces objectifs et contexte, ainsi que les retombées attendues, notamment en termes de santé publique, voire de décision, si le commanditaire est une autorité de santé (nationale, régionale ou territoriale) ;
- le champ d'observation : qui sera enquêté et comment ? Quand et où est envisagée l'enquête ?
- les utilisateurs et les utilisations prévues des résultats : qui est le commanditaire et quelles sont ses attentes ? S'agit-il d'une étude isolée ou répétée (chapitre 13) ? S'inscrit-elle dans un ensemble coordonné, voire un plan de santé publique global (chapitre 21) ? Quelle suite sera donnée aux conclusions tirées, notamment en termes de santé publique ou de décision (chapitre 42) ?

Pour définir correctement les objectifs de l'enquête, il est nécessaire de se baser sur une recherche bibliographique solide qui permettra d'élaborer une justification précise, construite et toujours argumentée (chapitre 44). Il est bien rare qu'on demande à un épidémiologiste de faire œuvre de pionnier et l'immense majorité des questions de santé publique ont déjà été traitées peu ou prou au travers d'enquêtes antérieures. La recherche de documentation sur le sujet traité pourra être complétée par des entretiens avec des spécialistes de la question, par la consultation des statistiques sanitaires ou en dernier ressort par la réalisation d'une pré-enquête sur un échantillon limité de la population cible. L'ensemble des informations ainsi recueillies sera décisive pour la définition précise de la question de recherche et de santé publique que l'enquête traitera mais aussi pour l'élaboration de la méthode et des outils de recueil.

### Contraintes

Dès que l'objectif est défini, il faut préciser le cadre de réalisation de l'enquête pour en apprécier la faisabilité. Pour cela, il faut connaître le contexte dans lequel l'étude sera menée, tant d'un point de vue démographique, géographique, social, politique que culturel. La qualité du recueil des données passe, entre autres, par une adéquation entre l'outil de recueil utilisé et le contexte social de la population d'étude. Lorsqu'une enquête doit être menée auprès d'une population spécifique, minoritaire ou d'une autre culture, il est peut-être nécessaire que l'équipe en charge de l'élaboration de l'enquête contacte des spécialistes des sciences humaines et sociales pour l'aider à bien appréhender la dimension sociologique qu'un épidémiologiste prendrait insuffisamment en considération.

De plus, au-delà de la dimension sociale et humaine, il est nécessaire de bien évaluer, dès le début du projet, la faisabilité de la mise en œuvre d'une enquête sur le terrain. Il faut donc définir le cadre précis dans lequel l'enquête va se dérouler. Les réponses aux questions formulées ci-dessous seront pour cela déterminantes :

- quels sont la période et le délai dans lesquels l'enquête doit être réalisée ? Ce n'est bien évidemment pas la même chose de disposer d'un délai de six mois ou de trois ans entre l'élaboration du projet et la finalisation du rapport scientifique. Ce n'est pas non plus la même chose de réaliser une enquête en période de vacances ou de saison des pluies dans un pays tropical que dans des conditions plus régulières pendant laquelle les personnes à enquêter sont a priori disponibles et facilement accessibles. Il est aussi important de bien évaluer la durée de chaque étape comme, par exemple, le délai imposé par l'obtention de toutes les autorisations réglementaires. L'utilisation d'un diagramme de Gantt ([http://fr.wikipedia.org/wiki/Diagramme\\_de\\_Gantt](http://fr.wikipedia.org/wiki/Diagramme_de_Gantt) [consulté le 20/11/2011]) permettra de mieux planifier les différentes étapes, d'identifier celles qui seront probablement les plus critiques à réaliser, de suivre graphiquement l'avancée prévisionnelle du projet et d'évaluer les avancements ou retards dans les étapes au cours de l'enquête elle-même ;
- quels sont les moyens humains existants et ceux que l'on peut solliciter ? Toute enquête va nécessiter de la main d'œuvre, tant pour les étapes d'élaboration, de mise en œuvre que d'analyse et de restitution des résultats. Par exemple, si l'on souhaite réaliser une étude CAP (connaissance, attitudes et pratiques) auprès de personnes présentes dans un camp de réfugiés dans un pays donné, il sera nécessaire d'évaluer les personnes susceptibles, sur place, de devenir des enquêteurs et d'identifier les personnes qui pourront traduire l'outil de recueil dans la langue des enquêtés et l'utiliser. Le nombre d'enquêtés dépendra donc en priorité des objectifs et de la méthodologie choisie mais aussi du nombre d'enquêteurs, de la durée possible de l'enquête et de la durée de passation du questionnaire, l'ensemble de ces contraintes et impératifs scientifiques devant être compatibles ;
- quelles sont les difficultés d'accessibilité de la population d'étude ? La faisabilité d'une enquête ainsi que le choix de la méthode dépendront de l'accessibilité des enquêtés. Si on souhaite mener une enquête sur l'ensemble du territoire du département français de Guyane, il sera important d'évaluer la difficulté pour atteindre certaines zones de la forêt équatoriale en termes de temps et de moyens de transport. Afin de pouvoir répondre aux objectifs de l'enquête tout en menant une sélection aléatoire, il sera certainement opportun que l'échantillon soit construit par sondage à plusieurs degrés (chapitre 22). D'autres difficultés sont aussi à prendre en considération dans la planification d'une enquête comme, par exemple, l'absence de la plupart des personnes actives à leur domicile entre 8 h et 18 h qui peut rendre difficile, voire impossible, une enquête en face-à-face pendant la journée. L'accessibilité sera bien sûr influencée par la définition de la population cible de l'étude. Il faudra ainsi parfois faire preuve d'ingéniosité pour atteindre la population cible. Par exemple :
  - comment enquêter les personnes sans domicile fixe (SDF) ? Une des options possibles consiste à recruter ces personnes dans des lieux d'accueil ou de distribution de repas. Une autre option consiste à mener une enquête dite en boule de neige dans laquelle on demande à chaque personne SDF incluse de donner le nom et le lieu d'autres SDF qui pourront ainsi être appréhendés,
  - comment interroger par téléphone les personnes étant sur liste rouge (la liste des numéros pour lesquels les propriétaires ne souhaitent pas apparaître dans l'annuaire) ou celles ayant uniquement un téléphone portable (qualifiés d'enquêtés « portable

exclusif ») ? On peut se référer dans ce cas au principe de composition aléatoire (*random digit dialing* [RDD]) qui vise à construire de façon aléatoire plus ou moins sophistiquée une liste de numéros de téléphone à contacter. Les numéros ainsi générés au hasard pourront cependant ne pas être existants mais ainsi tous les numéros notamment ceux de la liste rouge pourront être joints. Il est aussi possible d'utiliser cette méthode pour atteindre les téléphones portables. De par l'évolution du nombre de personnes joignables uniquement par téléphone portable, de nombreux travaux méthodologiques sur les enquêtes téléphoniques ont été récemment menés ;

- quels sont les ressources et moyens budgétaires disponibles ou envisageables ? Il est nécessaire de connaître les ressources disponibles et le budget envisagé dans lequel on peut raisonnablement placer le montant du projet d'enquête. La construction d'un budget prévisionnel sera donc nécessaire sur la base des objectifs, du protocole retenu et des difficultés logistiques que l'on peut raisonnablement prévoir et il faudra mettre ce budget prévisionnel en regard du budget affecté à l'enquête. Cette phase pourra conduire soit à une renégociation du budget pour satisfaire les objectifs assignés, soit à réduire les ambitions de l'enquête pour que celle-ci soit en accord avec les moyens dont on dispose.

Une fois l'objectif défini et les contraintes soigneusement évaluées, on peut, et seulement à ce stade, envisager de construire la méthodologie détaillée de l'enquête.

## Gouvernance de l'étude

Pour mettre en œuvre une enquête épidémiologique, il est nécessaire de définir une équipe projet dans laquelle un chef de projet doit être désigné, lequel coordonnera l'ensemble de l'enquête. La notion même d'équipe est importante. La réalisation d'une enquête fait peser sur celle-ci une responsabilité importante vis-à-vis des commanditaires, des financeurs et des participants, avec fréquemment des surcharges de travail lors de ses étapes clés. La motivation de chaque personne participante à atteindre des objectifs communs est vitale pour le succès de l'enquête, d'où l'importance de la gestion de l'équipe et du rôle central du chef de projet. Le rôle de chaque acteur à chaque étape devra donc être précisé de manière écrite afin de disposer des bons éléments de gestion, communication entre membres de l'équipe et de dialogue tout au long de l'enquête. Cette programmation ne doit bien sûr pas être figée. Elle sera évolutive et révisable en fonction de l'avancée de l'enquête et bien sûr du pilotage du projet. Cette modalité souple de gestion permet d'identifier les compétences déjà acquises et surtout celles requises pour la bonne marche du projet. Il faudra, par exemple, préciser si les futurs enquêteurs doivent posséder des compétences particulières pour les besoins de l'enquête comme, par exemple, avoir le permis de conduire, avoir un moyen de locomotion, être bilingue, disposer d'une formation médicale (infirmier, médecin, etc.).

Une enquête, surtout si elle mobilise des moyens importants, ne peut être réalisée convenablement que si elle est suffisamment pilotée. Il sera nécessaire de constituer un Comité de pilotage composé des personnes clés responsables du projet mais au sein duquel sont également représentés les commanditaires et le promoteur de l'enquête ainsi que les institutions concernées par l'utilisation des futurs résultats. Le Comité de pilotage sera ainsi chargé de veiller au bon déroulement et fonctionnement de l'enquête. Il doit pouvoir rendre les arbitrages nécessaires à la conduite du projet. Il se réunit donc de manière très régulière avec des règles de prise de décision adaptées au bon déroulement de l'enquête. Un Comité scientifique peut aussi être nécessaire pour les projets d'enquête ambitieux ou innovants. Son objectif est d'assurer la qualité et la pertinence scientifique de l'étude. Il est composé d'experts du sujet (méthodologie, thématique de l'enquête, etc.) et se réunit tout particulièrement la première fois au moment de la fixation des objectifs, c'est-à-dire avant la validation du protocole et également avant le rendu des résultats. Le Comité scientifique se distingue clairement de l'équipe projet et en est indépendant ainsi que du Comité de pilotage.

Le Conseil scientifique rend ses avis à l'équipe projet et au promoteur de l'étude à qui il appartient de prendre en compte ou pas ses recommandations. Il est conseillé que le président du Comité scientifique participe aux travaux du Comité de pilotage pour éclairer ce dernier sur les enjeux scientifiques de l'enquête.

L'organisation qui vient d'être décrite est une organisation type. Les appellations et le rôle respectif des différentes instances mises en place pourront varier en fonction de la nature de l'enquête, de son thème et de la population dans laquelle elle a lieu.

## Méthode

Le choix puis la construction de la méthodologie de l'enquête nécessitent plusieurs étapes qui vont permettre de répondre aux quatre questions suivantes :

- quel schéma d'étude ?
- qui est concerné par l'enquête et combien d'enquêtés seront inclus, et comment seront-ils choisis ?
- quels sont les thèmes et items de l'enquête ?
- avec quel outil et mode de recueil va-t-on conduire l'enquête, à quel endroit et à quelle période ?

### Quel schéma d'étude ?

Il est très important de définir le meilleur schéma d'étude qui permette d'atteindre l'objectif retenu pour cette enquête. On devra décider si les objectifs assignés sont compatibles avec une enquête d'observation à visée strictement descriptive, ou bien s'ils nécessitent la constitution d'un ou de plusieurs groupes de référence pour des comparaisons à mener qui, selon le cas, pourrait aboutir à retenir un schéma d'enquête de cohorte ou d'enquête cas témoins (chapitre 26) ou bien, enfin, si l'on doit envisager un schéma expérimental ou quasi expérimental et non pas simplement une enquête (chapitre 59). En bref, une étude expérimentale maîtrise a priori les conditions d'exposition (randomisation de l'exposition) alors qu'une d'observation ne le permet pas. Cette dernière peut être descriptive et transversale (permettant de mesurer à un moment donné chez les individus d'une population donnée la prévalence d'expositions ou d'événements de santé et d'étudier les associations entre différentes variables). Il peut s'agir aussi d'une enquête de cohorte (un groupe de personnes est suivi prospectivement ou rétrospectivement pour étudier l'incidence d'un événement en fonction de critères d'exposition) ou enfin d'une enquête cas témoins dans laquelle deux groupes de sujets (au moins), l'un présentant l'événement (les « cas »), l'autre ne présentant pas l'événement (les « témoins ») sont comparés pour leur exposition antérieure à une (des) caractéristique(s) donné(s).

### Qui est concerné par l'enquête, combien d'enquêtés seront interrogés et comment seront-ils choisis ?

La réponse à ces questions revient à définir la population cible, choisir la population source de l'enquête et à décider de la méthode de sélection de l'échantillon, si sélection il doit y avoir. Il faut aussi décider si l'étude sera conduite dans la population générale ou, au contraire, dans tel ou tel sous-groupe particulier. Ce choix est directement fonction des objectifs de l'enquête ainsi que de la nature et de la distribution supposée des facteurs étudiés. D'autres aspects interviennent également dans cette décision, tels que la notion de faisabilité et la possibilité d'inférer des résultats à l'ensemble de la population (chapitres 22 et 27).

Le choix de la population enquêtée devra intervenir très tôt dans la planification, non seulement pour des raisons d'organisation et de logistique mais également parce que cette étape conditionne les autres à venir, comme l'élaboration du plan de sondage, le choix du mode de recueil ou le

contenu et la formulation des questions. Comme cela a été dit précédemment, il faut constamment garder à l'esprit les objectifs et les contraintes matérielles et effectuer la péréquation entre ces deux grands types de paramètres.

Le choix du nombre de sujets que l'on souhaite inclure dans l'étude est une partie importante de cette partie préparatoire (chapitre 22) et peut être vu sous deux angles, le point de vue du statisticien et celui du chef de projet gestionnaire de l'enquête :

- le statisticien va définir la taille minimum d'échantillon en fonction des principaux paramètres attendus (proportion, prévalence, moyenne, etc.), des critères probabilistes de risques d'erreurs acceptées de première et seconde espèce et du niveau de précision consenti. Pour déterminer la taille minimum nécessaire pour cet échantillon, il se référera finalement à des formules statistiques qui seront dépendantes du choix du mode de sélection. Enfin, des facteurs de correction pourront être appliqués pour tenir compte du taux de réponse attendu et des autres difficultés logistiques que l'on peut anticiper ;
- le chef de projet, quant à lui, va considérer les ressources et le budget dont il dispose pour l'enquête, d'où la nécessité d'une bonne planification, notamment l'élaboration du diagramme de Gantt avec une ligne financière définissant les coûts de chaque étape. Il sera tout particulièrement nécessaire de quantifier le coût du recueil d'information, le plus souvent par unité statistique. S'il s'agit, par exemple, d'une enquête réalisée par questionnaire en face-à-face au domicile de la personne, le coût peut se calculer comme la somme des frais de déplacement de l'enquêteur, du coût horaire de l'enquêteur multiplié par la durée de l'enquête qui est nécessaire pour identifier l'enquêté et collecter les informations nécessaires. Dans un second temps, en divisant le budget disponible pour cette étape par le coût moyen pour un enquêté, on pourra estimer le nombre de personnes que l'on pourrait réellement inclure dans l'enquête avec les moyens dont on dispose.

Il sera de toute manière utile de croiser les deux approches pour décider comment répondre de la manière la plus optimale possible à l'objectif qu'on s'est assigné dans les limites budgétaires qui vont s'imposer à l'équipe projet. Une première approche consiste à proposer des ajustements à la méthode de recueil pour que le nombre minimum de sujets nécessaire estimé statistiquement puisse être atteint. À l'inverse, si l'on privilégie la méthode de recueil initialement choisie, cet exercice permettra de définir une taille d'échantillon en deçà de laquelle la qualité des résultats ne serait pas compatible avec leur utilisation appropriée pour la santé publique.

Enfin, si des biais de participation sont anticipés, une enquête a minima devra être envisagée et budgétée pour essayer de recueillir des informations de base sur un échantillon des personnes n'acceptant pas de participer à l'étude, cela afin de mieux caractériser l'échantillon des participants et décider des redressements statistiques à réaliser au moment de l'analyse des données.

### **Quels sont les thèmes et items de l'enquête et pour quelle analyse ?**

Avant de construire l'outil de recueil, il faut définir les thèmes et items d'intérêt en fonction des objectifs de l'enquête. De nombreux modes de recueil sont, en effet, envisageables (téléphone, face-à-face, questionnaire auto-administré), chacun ayant des avantages et des inconvénients (chapitre 23). Le choix final du mode de recueil dépend de l'objectif, de la population d'étude et des choix méthodologiques de l'enquête. Il faut aussi prendre en compte la logistique et donc les prochaines étapes à planifier.

La rédaction du plan d'analyse en amont de l'élaboration de l'outil de recueil permettra de valider l'adéquation entre les items que l'on se propose de collecter et les objectifs de l'enquête. La préparation du plan d'analyse vise à transformer les questions exprimées dans le langage courant et

qui découlent des objectifs de l'étude en croisements de variables statistiques. La préparation du plan d'analyse ne doit pas être considérée comme une étape tardive et il importe de la planifier dans le protocole (chapitre 41) et ce bien avant l'élaboration du questionnaire. Cette démarche est d'ailleurs utile pour l'estimation précise du nombre minimum de sujets nécessaire en fonction du degré de complexité envisagé pour l'analyse. Grâce au plan d'analyse, on va pouvoir, d'une part, s'assurer que les réponses aux questions qui vont être formulées permettront de remplir les cases vierges des tableaux de résultats préparés lors de son élaboration et, d'autre part, on évitera de se disperser à rechercher des informations sans lien direct avec l'analyse projetée. Enfin, une réflexion préalable sur les résultats que l'épidémiologiste espère mettre en évidence le dissuadera de se lancer, au moment de l'exploitation des données, dans d'innombrables croisements de variables l'éloignant de son objectif initial.

### **Le circuit de communication et de relai entre les différents acteurs**

Il est important de définir ce circuit très tôt et très précisément pour des raisons organisationnelles mais aussi pour pouvoir compléter les documents nécessaires, par exemple, dans le cadre des demandes d'autorisations réglementaires de mise en œuvre de l'enquête. Il incombe au responsable de l'enquête d'assurer la confidentialité des données transmises par les personnes enquêtées, ainsi que la sécurité et la conservation de celles-ci. On peut élaborer le circuit d'information en répondant le plus souvent aux cinq grandes questions suivantes :

- comment les enquêteurs ont-ils en leur possession les outils de recueil nécessaires pour le nombre d'enquêtés qu'ils doivent rencontrer ? Qui les leur fournit ?
- si les enquêteurs utilisent un questionnaire papier, à qui doivent-ils transmettre les questionnaires déjà remplis et suivant quel rythme (par exemple, à la fin de chaque journée d'enquête ou à la fin de la partie de l'enquête dont ils sont responsables) ? Prévoit-on un contrôle de qualité, par exemple en envoyant un deuxième enquêteur au domicile d'un échantillon de certaines des personnes déjà enquêtées ?
- est-ce que ce sont les enquêteurs qui réaliseront le codage et la saisie ? Où s'effectuera la saisie ? Par qui et à quel rythme ?
- si la saisie informatique est directe par un système CAPI (*Computer-Assisted Personal Interviewing*), comment seront gérés les ordinateurs portables et la réception des fichiers informatiques ?
- qui analysera les données et où ? Comment les données seront-elles transmises (Internet, clés USB, etc.) ? À quel rythme ? Comment les données permettant l'identification des individus enquêtés seront-elles gérées ?

### **Demandes d'autorisations réglementaires**

L'ensemble des autorisations réglementaires permettant la mise en œuvre de l'enquête doit être obtenu avant que le travail de terrain ne commence (chapitre 60). Toutes ces instances réglementaires se prononcent sur la base des éléments consignés dans le protocole, d'où l'importance de la phase préparatoire au cours de laquelle ils ont été élaborés. Les structures ou personnes auprès desquelles les demandes doivent être faites ainsi que le type de demande dépendent du type d'enquête et aussi du pays de réalisation de celle-ci et de l'affiliation et du statut de l'épidémiologiste porteur du projet. Les structures dont les avis sont habituellement nécessaires en France sont détaillées ci-dessous.

L'avis du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) est obligatoire avant chaque mise en œuvre d'un traitement de données ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé. Le CCTIRS est chargé, en France,

de vérifier les conditions de traitement et de transmission des informations individuelles recueillies dans le cadre d'une recherche biomédicale. Le CCTIRS émettra un avis sur la méthodologie de l'enquête, sur la nécessité du recours à des données nominatives, la pertinence des données nominatives et des données collectées, notamment quand elles concernent des sujets sensibles par rapport à l'objectif de la recherche (<http://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid20537/cctirs.html> [consulté le 20/07/2011]).

Une autorisation de mise en œuvre doit, de plus, être accordée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) pour tout projet de traitement automatisé de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé en France. L'objectif est de protéger les personnes contre les risques liés à la conservation et à l'utilisation des fichiers informatiques. La CNIL est chargée de veiller au respect de la loi « Informatique et libertés » (<http://www.cnil.fr/vos-responsabilites/declarer-a-la-cnil/mode-demploi/comment-declarer/la-demande-dautorisation/> [consulté le 20/07/2011]).

Indépendamment de ces deux démarches, une enquête conduisant, par exemple, à prélever des échantillons biologiques, imposera en France de recueillir d'avis d'un Comité de protection des personnes (CPP). Son rôle est d'assurer que tout projet de recherche médicale sur l'être humain respecte toutes les dispositions médicales, éthiques et juridiques, et ce pour garantir la sécurité des personnes participant à ces recherches. Ce Comité essaiera de définir les attitudes à mettre en œuvre sur le terrain devant certaines imprécisions juridiques. Il existe 40 CPP différents en France, rattachés à des grands établissements hospitaliers publics (<http://www.recherche-biomedicale.sante.gouv.fr/pro/comites/coordonnees.htm> [consulté le 20/07/2011]).

Il est important de prendre en compte le temps de constitution des dossiers et surtout le temps nécessaire à la restitution des avis de chaque comité dans le calendrier général de l'enquête, ce d'autant qu'elles peuvent demander des modifications et révisions qui impacteront le protocole, les lettres d'information, les questionnaires, la gestion des bases de données et ainsi le calendrier de l'enquête.

## Phase opérationnelle

### Phase pilote et/ou tests

La réalisation d'une enquête pilote est fortement recommandée. *A minima*, des tests seront réalisés pour certaines des phases de terrain. Les objectifs de cette phase pilote ou des tests doivent être clairement définis. S'agit-il de tester un plan de sondage, un taux de participation, un circuit d'enquête (envoi d'une lettre d'information, puis appel téléphonique, puis renvoi de documents...), le contenu d'un questionnaire, les capacités de gestion de l'équipe ?

Une véritable enquête pilote se déroulera comme l'enquête grandeur nature, mais sur un petit échantillon ou sur une zone géographique bien définie, qui n'est pas exactement une des zones retenues dans le plan d'échantillonnage mais qui lui ressemble. Cette enquête pilote doit permettre de tester l'ensemble des phases et procédures de l'enquête et, idéalement, d'appréhender les principales difficultés attendues pour mettre en œuvre tout de suite les améliorations nécessaires avant le passage à la phase de terrain. Si une enquête précédente a permis de caractériser suffisamment certains éléments, des tests seront simplement réalisés sur les nouvelles phases de l'enquête (test d'un nouveau questionnaire, par exemple).

Une réunion de retour d'expérience de la phase pilote sera effectuée avant de mettre en œuvre l'enquête grandeur nature. Il est important de prévoir suffisamment de délai entre cette étude pilote ou ces tests, d'une part, et l'enquête elle-même, d'autre part, afin de tirer tout l'enseignement possible de la phase pilote et de disposer du temps pour les mettre en pratique pour l'exercice complet sur le terrain.



## Formation des enquêteurs et conduite de l'enquête sur le terrain

Pour mettre en œuvre l'enquête sur le terrain (y compris l'enquête pilote), il faut que les rôles de chaque membre soient très précisément définis, que chacun soit correctement préparé et que l'organisation soit clairement planifiée. Pour cela, il est nécessaire, en particulier, de prévoir le temps de recrutement puis de formation des enquêteurs. La formation comportera plusieurs temps forts. Tout d'abord, une présentation sera effectuée par le responsable de l'enquête afin d'exposer la justification et l'objectif de l'enquête, car il est important que chaque enquêteur ait une connaissance suffisante du thème de l'enquête et une excellente compréhension du contexte dans lequel ce travail de terrain va être réalisé. L'enquêteur sera ainsi davantage investi et responsabilisé dans sa démarche et aura compris tout l'intérêt et l'importance qu'il y a de recueillir, grâce à son travail, des données de qualité. On espère ainsi réduire au minimum les biais de recueil induits par les enquêteurs mais aussi éviter les refus des enquêtés.

Dans un second temps, l'outil de recueil et le mode de recueil seront présentés et toutes les informations nécessaires pour l'enquête seront communiquées aux enquêteurs. Puis des jeux de rôles de passation des questionnaires seront effectués entre les enquêteurs afin de standardiser la méthode de recueil et se familiariser avec l'outil.

Il sera aussi nécessaire de fournir aux enquêteurs une procédure écrite d'enquête qui comprendra des solutions proposées aux éventuelles difficultés rencontrées par les enquêteurs sur le terrain dont la plupart auront été appréhendées pendant la phase pilote. Enfin, une personne du groupe projet doit toujours être joignable (« personne de garde ») durant la réalisation de l'enquête, afin de répondre à tout instant aux questions des enquêteurs sur le terrain, en cas notamment de situation inattendue pour laquelle aucune procédure n'a été rédigée.

Le matériel nécessaire pour l'enquête (ordinateurs, questionnaires imprimés, crayons, cahier des procédures, moyens de locomotion, etc.) doit être préparé correctement par le chef de projet et son équipe pour ne pas risquer de rupture de stock durant l'enquête après le départ des enquêteurs sur le terrain. Des aide-mémoires destinés, par exemple, à montrer aux enquêtés des modèles de boîtes de médicaments ou toute autre forme d'aide visuelle devront également être préparés et confiés aux enquêteurs en leur spécifiant très précisément les conditions d'utilisation pour éviter les biais de collecte d'information.

Lors de la réalisation de l'enquête sur le terrain, il est nécessaire que chaque enquêteur soit muni d'une lettre exposant brièvement les motifs de l'enquête et invitant les personnes interrogées à lui réserver le meilleur accueil. On cherchera à obtenir et faire apparaître sur cette lettre la caution des commanditaires de l'étude (ministre ou son représentant, directeur de l'Agence régionale de santé, maire, préfet, etc.) et/ou de personnalités représentant l'organisme auquel appartient l'équipe projet. Sur cette lettre, devront également figurer un ou plusieurs numéros de téléphone des organismes responsables de la mise en œuvre de l'enquête que les personnes enquêtées pourront appeler si elles désirent obtenir la confirmation du bien-fondé de cette enquête. Cette lettre devra être reproduite en de nombreux exemplaires de manière à ce que l'enquêteur puisse en remettre une à chacun de ses interlocuteurs. Au cas où il ne trouverait personne dans le logement, cette lettre servira à prévenir de son passage et indiquera à quel autre moment de la journée il (elle) propose de revenir pour l'enquête. On tâchera également de munir chaque enquêteur d'un badge faisant apparaître son nom, son organisme de rattachement et, si possible, sa photo.

En ce qui concerne le matériel, on note aussi, pour une enquête par questionnaires, qu'il faut fournir à l'enquêteur des pochettes lui permettant de ne pas mélanger les questionnaires remplis et les questionnaires vierges, de ranger les lettres d'introduction, les photocopies d'éventuels articles de presse se rapportant à l'enquête, la notice précisant à l'enquêteur la conduite à tenir dans certaines conditions particulières (logement vacant, etc.), un plan de la ville si nécessaire, une fiche de synthèse sur laquelle il portera le nom des personnes interrogées (ce document sera détruit

avant l'exploitation informatique), l'adresse du logement dans lequel il doit se rendre et le numéro du dossier correspondant. Cette feuille permettra d'effectuer d'éventuels contrôles de qualité, elle permettra également de notifier certains renseignements utiles : refus, nécessité d'un passage ultérieur, nombre de visites effectuées...

La saisie des informations pourra être faite en direct au moment du recueil ou en différé après un recueil sur papier ou par enregistrement informatique ou, plus exceptionnellement, audio. La saisie directe sur le terrain est désormais possible par une méthode de type CAPI qui consiste en l'utilisation d'un ordinateur pour saisir directement les informations durant l'enquête au domicile des enquêtés, se rapprochant ainsi des techniques de collecte et de saisie de type CATI (*Computer-Assisted Telephone Interviews*) utilisées au cours des enquêtes téléphoniques. Le masque de saisie informatique devra avoir été préparé en amont et testé sur le terrain. Les enquêteurs seront bien sûr formés à son utilisation.

La saisie différée peut, quant à elle, être réalisée soit par l'enquêteur s'il a réalisé l'entretien en face-à-face, soit par des personnes ayant pour mission spécifique la saisie et ayant été formées pour avoir une compréhension suffisante du sujet de l'enquête. Il est, dans ce cas, nécessaire de rédiger avec précision une grille de codage et d'en faire un test avant la saisie complète des données.

À l'issue de la phase d'enquête sur le terrain, un rapport de mission ou d'activité doit être réalisé par chaque enquêteur ou équipe d'enquêteurs, permettant de décrire tout le déroulement effectif du travail de terrain. Ainsi, la synthèse du calendrier effectif du travail réalisé, et des difficultés rencontrées, permettra parfois de comprendre certains biais d'enquête et servira aussi de justification aux dépenses réellement effectuées.

## Phase d'analyse et de communication

### Analyse des données

Une fois les données recueillies, l'étape de l'analyse est enfin arrivée. Le plan d'analyse a été prévu dès le départ (*Figure 1*), cependant, il faut encore pallier les surprises de dernière minute. La première étape consiste alors en la vérification de la qualité des données recueillies. Le gestionnaire de bases de données, qui a en fait été sollicité dès l'élaboration du questionnaire et qui a préparé la grille de saisie, va maintenant créer les requêtes informatiques permettant de visualiser les données aberrantes, ainsi que les doublons potentiels.

Dès lors que le contrôle qualité aura été effectué, il s'agira de débiter l'analyse proprement dite par l'étude des données manquantes, c'est-à-dire l'étude de l'écart entre le nombre de sujets qui devaient avoir répondu et le nombre réel de questionnaires remplis, mais aussi l'étude question par question des questionnaires remplis par les sujets ayant accepté de participer à l'enquête et pourtant ayant refusé ou oublié de répondre à un certain nombre de questions. L'analyse des non-réponses est très importante en amont de l'analyse des données effectivement disponibles pour chaque objectif, car un trop grand nombre de non-réponses peut remettre en question le type d'analyse prévu. Enfin, la constitution à ce stade d'un dictionnaire des variables constituant la base de données facilitera considérablement l'analyse de l'enquête. Puis, le plan d'analyse prévu en amont pourra être exécuté en réajustant, si nécessaire, l'analyse en fonction des conséquences induites par les aléas de l'étude. Enfin, les résultats obtenus seront discutés et comparés aux résultats d'études précédentes.

### Diffusion des résultats

Toute enquête épidémiologique a pour objectif de recueillir des informations et de les analyser dans le but de décrire ou de comprendre une situation et d'analyser un problème de santé publique. Les résultats se doivent alors d'être communiqués à plus ou moins grande échelle, de manière

interne et si possible externe. Comme toute enquête nécessite l'intervention d'une équipe plus ou moins conséquente (investigateurs, enquêteurs, statisticiens, personnes enquêtées...), il est logique qu'au minimum les acteurs de l'enquête puissent avoir rapidement une information précise et détaillée sur les résultats obtenus. La diffusion de l'information auprès des participants enquêtés témoigne du respect dévolu aux personnes qui ont accepté de participer. Cela est souvent aussi le gage d'une meilleure qualité de participation pour les enquêtes suivantes, notamment celles pouvant être menées le cas échéant dans la même population.

La communication des résultats doit bien sûr tenir compte du contexte de réalisation de l'enquête. S'il s'agit d'une enquête commanditée, par exemple, par une autorité sanitaire dans une perspective décisionnelle ou de planification d'action de santé publique (ministère, Agence nationale spécialisée, Agence régionale de santé, collectivité territoriale...) cette dernière sera la première destinataire des résultats, si possible par une présentation orale et la production d'un rapport écrit. Quand l'enquête est réalisée dans le cadre d'un programme à finalité de recherche, la valorisation sous la forme d'un article scientifique est privilégiée d'emblée. Cependant, un rapport est aussi hautement souhaitable car il permet de partager avec l'ensemble des acteurs, au-delà des résultats synthétiques, l'expérience de la mise en œuvre et de la gestion de l'enquête. Mais on notera aussi que, lorsque l'enquête est réalisée pour une autorité publique, une publication scientifique est souhaitable dès que les résultats ont été présentés et remis et au commanditaire.

Le lecteur est invité à se référer aux chapitres 45 et 46 pour un aperçu des principales techniques de communication écrite et orale utilisées pour rapporter des faits épidémiologiques et aux Annexes 2 et 3 pour des modèles de rapport d'enquête dans le cas particulier d'une investigation de terrain et en fonction des destinataires ciblés.

## Retour d'expérience

Il est toujours important de tirer profit de l'ensemble de la démarche mise en œuvre lors d'une enquête et du vécu des acteurs afin d'éviter de renouveler des erreurs dans le futur et, aussi, de pouvoir réutiliser les procédures ayant bien fonctionné. Il est donc utile de programmer un retour d'expérience (RETEX) qui a comme objectif majeur de pouvoir faire une évaluation objective du projet.

Ce retour d'expérience traitera spécifiquement de plusieurs points clés. Dans un premier temps, une comparaison entre le calendrier initial et le calendrier final sera effectuée et tous les décalages temporels seront étudiés afin d'en comprendre les raisons. Un travail similaire sera effectué pour le budget de l'enquête. Le bilan des points forts et des points faibles du projet et des points d'amélioration pourra alors être réalisé grâce à la mise en place de groupes focaux constitués d'acteurs de l'enquête. Il peut même parfois s'avérer nécessaire de faire appel à des personnes extérieures au projet pour réaliser cette étape. Une trace écrite de ce retour d'expérience est bien sûr indispensable. Comme vous vous êtes appuyés sur l'expérience de ceux qui ont enquêté avant vous, d'autres travailleront après vous et souhaiteront bénéficier de votre retour d'expérience.

## CONCLUSION

**La réalisation dans des conditions satisfaisantes d'une enquête de terrain implique que les questions auxquelles elle doit répondre aient été posées précisément, que la population d'étude ait été bien définie et que l'on ait procédé à une évaluation réaliste des conditions de sa mise en œuvre. Il s'agit d'un projet souvent ambitieux et complexe qui nécessite une phase de préparation suffisante et méticuleuse, la constitution d'une équipe**

**projet motivée et compétente et une prudente planification de toutes les étapes, du calendrier, la prise en compte lucide des contraintes, la capitalisation optimale de toutes les compétences et expériences et le respect du répondant, acteur principal de l'enquête. Enfin, une enquête n'est totalement terminée que lorsque l'analyse des données a conduit à une production écrite, rapport ou article et, idéalement, un retour d'expérience. Les enquêtes épidémiologiques sont généralement destinées à informer un décideur, souvent dans le domaine de la santé publique à court, moyen ou long terme et c'est dans cet esprit qu'elles doivent être décidées, conçues, conduites sur le terrain, analysées et clôturées par la production de documents et autres vecteurs de communication adéquats afin de guider des interventions éventuelles.**

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Guilbert P, Baudier F, Gautier A, Goubert AC, Arwidson P, Janvrin MP. *Baromètre Santé 2000. Méthode*. Vanves : CFES, 2001, 142 p.
- Spira A, Bajos N, Groupe ACSF. *Les comportements sexuels en France*. Paris : La Documentation Française, 1993, 351 p.
- Wolter KM, Smith P, Blumberg SJ. Fondements statistiques des enquêtes par téléphone mobile. *Techniques d'Enquête* 2010 ; 36 : 221-34 ; <http://www.statcan.gc.ca/pub/12-001-x/2010002/article/11382-fra.pdf> [consulté le 20/11/2011].

## ● Chapitre 25

# Investiguer un épisode épidémique. Phase descriptive

Jean-Claude Desenclos

Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice



L'investigation des épidémies fait partie de la pratique de base des services de santé publique. C'est une étape nécessaire à la mise en œuvre des mesures de maîtrise adaptées afin de limiter l'impact sanitaire et social d'un épisode épidémique tel que défini dans ce chapitre.

La reconnaissance, l'investigation et la maîtrise des épidémies sont trois fonctions qui sont intimement liées. L'investigation des épidémies est généralement sous la responsabilité des structures publiques nationales et régionales ayant des compétences en épidémiologie et santé publique et appartenant aux, ou placées sous la tutelle des ministères chargés de la santé (en France, l'Institut de veille sanitaire [InVS]). Au niveau international, l'Union européenne lui consacre un programme dédié (*Early Warning and Response System* [EWRS]) et a mis en place, en 2005, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) pour la coordination des alertes et des investigations de maladies d'origine infectieuse au niveau européen. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) dispose d'une réglementation internationale spécifique, le Règlement sanitaire international (RSI) qui constitue le cadre international juridique d'investigation et de réponse aux menaces de santé publique (chapitre 19).

L'investigation d'un épisode épidémique repose sur une approche méthodologique multidisciplinaire (épidémiologique, clinique, environnementale, biologique et quelquefois sciences humaines et sociales) avec une première phase d'enquête épidémiologique descriptive suivie, si nécessaire par une phase analytique (test d'hypothèse) [1]. Nous traitons dans ce chapitre de la première phase, la seconde étant développée dans le chapitre 39.

## Définition d'une épidémie

Une épidémie est définie par la survenue en excès de cas d'une maladie en un lieu et une période de temps donnés par rapport à la situation habituelle. Cette définition implique de connaître le niveau de base de l'incidence de la maladie et de définir la période et le lieu de survenue de celle-ci. La reconnaissance précoce des épidémies est donc fortement liée au développement et à la qualité des systèmes de surveillance pour les maladies concernées. Le terme « cas groupés » (*outbreak*) est souvent utilisé pour parler d'une épidémie de taille limitée ou circonscrite. À l'autre bout de l'échelle, le terme pandémie définit une épidémie mondialisée. La notion d'épidémie ne préjuge pas de la nature de la maladie concernée. Si ces maladies sont souvent d'origine infectieuse, d'autres étiologies sont possibles : malaises psychologiques (épidémie sociogénique) qui se transmettent de personne à personne par suggestion, carences vitaminiques (épidémie de béri-béri infantile à l'île de Mayotte en 2004 [2]), origine toxique (diméthyl-fumarate, produit chimique destiné à traiter les cuirs des meubles), physique (coup de chaleur) ou traumatique...

De manière opérationnelle, on distingue deux modalités de survenue des phénomènes épidémiques : les épidémies par transmission de personne à personne (grippe, rougeole, infection à staphylocoque résistant à la méthicilline, etc.) et les épidémies de source commune impliquant un (ou des) véhicule(s) commun(s) contaminé(s) tel des aliments (salmonellose, listériose, agent toxique, etc.), l'eau (infection à *Cryptosporidium parvum*, à norovirus, etc.), un aérosol (légiellose, fièvre Q, etc.), un produit contenant un toxique (intoxications au diméthylfumarate). Ces deux modalités peuvent être concomitantes ou se succéder. Ainsi, une épidémie d'hépatite A liée à une source alimentaire commune peut être suivie d'une transmission secondaire de personne à personne. La distinction entre ces deux modalités, lorsqu'on peut la faire, influe sur la conduite ultérieure de l'investigation et les mesures de gestion (chapitre 42). Dans le premier cas, on centrera les recherches et les mesures de contrôle sur les facteurs qui favorisent le passage de la maladie d'une personne à une autre (isolement des malades à la phase infectieuse, port de masques, hygiène des mains, prophylaxie des contacts par des agents anti-infectieux ou la vaccination, etc.). Dans la deuxième situation, l'identification de la source commune et du (des) véhicule(s) de transmission donneront les clés de la maîtrise (rappel, retrait et arrêt de la production d'un produit contaminé).

## Principes méthodologiques

L'objectif ultime d'une investigation est d'identifier la source et le véhicule de l'épidémie, caractériser les modes de transmission de l'agent pathogène ainsi que les facteurs favorisant sa survenue, particulièrement ceux sur lesquels on peut agir [1]. L'investigation d'une épidémie se fera pour cela dans trois directions complémentaires et interactives : épidémiologique, environnementale et biologique (microbiologique ou toxicologique). On peut, schématiquement, considérer qu'il y a dix étapes dans l'investigation d'une épidémie (Tableau I).

**Tableau I ● Les 10 étapes de l'investigation d'une épidémie.**  
**Dans ce chapitre seront traitées les étapes 1 à 5 en grisé**

- |  |
|--|
| 1) Confirmer l'existence de l'épidémie   |
| 2) Définir la maladie épidémique   |
| 3) Répertoire les cas  |
| 4) Décrire les cas (caractéristiques de temps, de lieu et de personne)         |
| 5) Établir la (les) hypothèse(s) quant au mode de survenue de l'épidémie       |
| 6) Tester les hypothèses   |
| 7) Conduire une enquête environnementale adaptée                               |
| 8) Mettre en œuvre les analyses microbiologiques ou toxicologiques nécessaires |
| 9) Mettre en œuvre les mesures de contrôle et de prévention et les évaluer     |
| 10) Rédiger un rapport d'investigation   |

L'étape 10 fait toujours partie de la démarche d'investigation bien qu'elle ne se déroule pas sur le terrain lui-même. Elle doit permettre de partager l'expérience acquise avec la communauté de santé publique et scientifique (Annexe 3). L'investigation d'une épidémie est, dans la pratique, une démarche évolutive, les informations recueillies à chaque étape devant orienter la suivante de manière déductive. Les dix étapes qui viennent d'être évoquées ne suivent pas nécessairement cet ordre chronologique et peuvent, pour certaines, être menées de manière concomitante (par exemple, les étapes 6 à 8).

Nous traitons, dans la suite de ce chapitre, plus particulièrement des cinq premières étapes relatives aux aspects d'épidémiologie descriptive de l'investigation, les cinq autres étant traitées chapitre 39.

## Confirmer l'existence de l'épidémie

Cette première étape doit être la plus précoce possible après le déclenchement de l'alerte quelle qu'en soit l'origine. Les choses sont relativement simples quand on dispose d'un système de surveillance avec des données épidémiologiques, cliniques ou biologiques analysées en continu. Le diagnostic d'épidémie est alors fait par la comparaison des données actuelles avec celles du passé. Quand l'augmentation du nombre des cas est modérée, et peut paraître compatible avec les fluctuations habituelles de l'incidence de la maladie, ou quand les cas sont dispersés dans le temps ou l'espace, la détection de l'épisode épidémique devient plus difficile. Les algorithmes mathématiques de détection appliqués à des données de surveillance facilitent cette tâche (chapitres 37 et 38). Dans d'autres situations, la détection sera liée au constat par des cliniciens, des laboratoires ou tout autre personne [responsable de collectivité [école, crèche, maison de retraite, etc.], personnel hospitalier chargé de l'organisation de la lutte contre les infections nosocomiales [chapitre 52], etc.] de cas individuels ou d'événements en nombre perçu inhabituellement élevé (toxi-infections alimentaires collectives, épidémies d'infections respiratoires aiguës ou de gastro-entérites en collectivités d'enfants ou de personnes âgées, infections nosocomiales, etc.). Pour être traitées rapidement, ces situations doivent être signalées à l'autorité sanitaire régionale (Agence régionale de santé [ARS] en France depuis 2010) où les signaux font l'objet d'une évaluation épidémiologique et de santé publique sur la base de critères tels que la gravité, l'aspect inattendu, le caractère inhabituel, le risque de diffusion et la capacité a priori d'intervention susceptible de maîtriser le phénomène (chapitre 8). Initié tôt et analysé de manière collégiale, le signalement est une source de détection et d'investigation d'épidémies efficiente soit en termes de prévention de la propagation du phénomène, soit en termes de prévention des épisodes futurs (*Figure 1*) [3]. L'utilisation en routine de techniques de typage moléculaire des agents infectieux, notamment au niveau des Centres nationaux de référence (CNR) (chapitre 51) facilite la détection précoce d'épidémies liées à des sous-types bactériens ou viraux. Une mise en commun, au niveau européen, des données de surveillance contenant des résultats de typage facilite désormais l'identification d'épidémies infectieuses diffuses qui ne seraient pas nécessairement détectées au niveau national (chapitre 19).

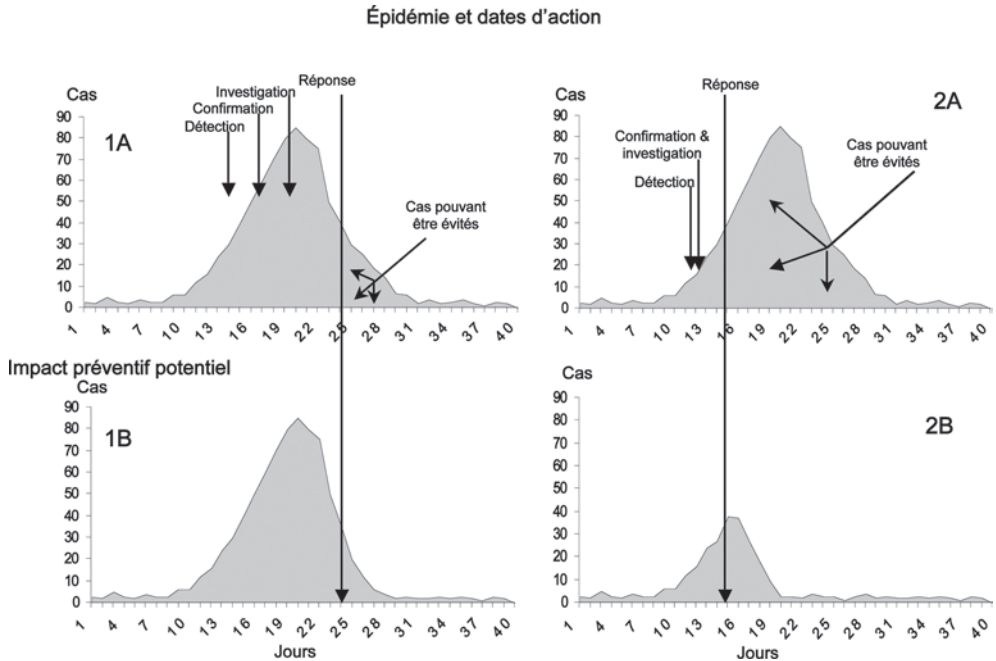
La confirmation d'un épisode épidémique peut aussi venir du rapprochement du signalement de quelques cas humains avec des données de surveillance environnementale, vétérinaire ou alimentaire indiquant la contamination par le même agent. Une épidémie de légionellose a ainsi été détectée dans le département du Pas-de-Calais en 2003 suite au signalement de deux cas dans la même ville associé à la connaissance de la contamination d'une tour aéro-réfrigérante d'une usine proche de la résidence des cas [4].

Le fait de constater l'augmentation de cas d'une maladie dans un lieu donné n'est, cependant, pas obligatoirement synonyme de cas groupés ou d'épidémie. Avant de conclure, il faudra avoir éliminé un phénomène saisonnier, une erreur de diagnostic (tests déficients ou manquant de spécificité, contamination de milieux de cultures, etc.), une notification groupée de cas (*batch reporting*) ainsi que la modification d'un système de surveillance induisant un artefact et non pas une réelle augmentation du nombre de cas.

### Figure 1 ● Illustration de l'intérêt de la détection, de l'investigation et de la réponse précoces, réactives et coordonnées aux épidémies (haut) sur l'impact préventif potentiel (bas)

Dans la situation (1A), l'impact préventif potentiel de la détection relativement tardive est limité (1B).

Dans la situation (2A) avec détection précoce, confirmation, investigation et réponse réactives et coordonnées, l'impact préventif potentiel sera beaucoup plus important comme indiqué dans la *Figure 2B* : la conjonction de la détection précoce, de l'investigation immédiate et de mesures efficaces rapides a l'impact préventif maximum [adapté de [3]]



## Définir la maladie épidémique

Il importe de définir très tôt la maladie elle-même en termes cliniques et biologiques et, donc, d'être sûr du diagnostic quand cela est possible mais aussi de caractériser le phénomène épidémique en termes de lieu, de temps et de personne, ce qui suppose que l'on s'entende sur la définition de la maladie dans le cadre de l'investigation. En ce qui concerne le diagnostic, il est souvent l'affaire au départ des équipes médicales qui ont vu les premiers cas. Il faudra simplement s'assurer, en début d'investigation, de la validité de ce diagnostic, au besoin en revoyant avec les praticiens concernés, au lit du malade et dans les laboratoires d'analyse, les données ayant abouti à ce diagnostic. Au besoin, on demandera à un spécialiste indépendant de donner un avis sur les dossiers médicaux et on suggérera l'envoi de prélèvements biologiques à un laboratoire spécialisé (CNR, chapitre 51) pour caractériser au mieux l'agent pathogène.

Il est évident que, dans la suite de l'investigation, tous les éléments d'un diagnostic médical complet risquent de ne pas être disponibles pour tous les malades. Pourtant, l'investigation doit établir l'étendue du phénomène épidémique pour le décrire. Il faut donc être capable de définir la maladie sur un plan épidémiologique, ce qui peut être sensiblement différent de la définition académique de la maladie telle qu'on peut la trouver, par exemple, dans un ouvrage de médecine. De plus, une



définition de cas utile à l'investigation doit comporter des limites temporelles et géographiques et, parfois, d'autres éléments caractérisant la population d'intérêt en plus de comporter des critères diagnostiques cliniques et biologiques comme pour toute maladie.

Si la sensibilité et la spécificité de la définition de cas développée à des fins d'investigation sont deux éléments importants, la définition doit rester simple et utilisable par le plus grand nombre de professionnels de santé qui vont contribuer à la recherche efficace des cas et à la mise en œuvre des mesures de contrôle. Définir les cas avec différents niveaux de sensibilité et de spécificité est finalement très utile et on distingue en général trois niveaux : le cas possible, le cas probable et le cas confirmé ou certain. Cette approche permet, dans un premier temps, une recherche sensible de cas pour en évaluer la fréquence et les décrire. Pour les éventuelles investigations épidémiologiques analytiques (chapitre 39), le recours aux niveaux de définition les plus spécifiques (cas confirmés et parfois aussi cas probables) est nécessaire pour limiter les erreurs de classification aléatoire qui réduiraient la capacité à conclure. Ce type de définition épidémiologique de cas à plusieurs niveaux permet de gérer la typologie des cas quand la capacité de confirmation des diagnostics est limitée ou retardée (pays avec des ressources limitées ou tests disponibles en quantité limitée). Au fur et à mesure de l'utilisation de nouveaux outils diagnostiques plus performants, la répartition des cas selon les niveaux de définition pourra alors évoluer. Une définition de cas avec plusieurs niveaux de spécificité permet aussi de gérer l'application des mesures de contrôle de l'épisode épidémique. Ainsi, pendant l'épidémie de Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) de 2003, les mesures d'isolement étaient appliquées dans pratiquement tous les pays concernés aux cas probables sans attendre la confirmation éventuelle et la quarantaine était imposée aux personnes ayant été en contact avec les cas probables et confirmés [3]. Enfin, la définition de cas pourra éventuellement prendre en compte les cas asymptomatiques pour lesquels la seule détection possible est biologique.

## Rechercher les cas et les répertoire

L'approche pour rechercher les cas variera selon la nature de la maladie et le lieu de survenue de l'épidémie. Dans une collectivité (école, crèche, maison de retraite...), la recherche des cas sera basée sur l'identification des symptômes de la maladie chez les personnes qui fréquentaient la collectivité pendant la période définie à risque. Lors d'une épidémie associée aux soins, la revue des dossiers médicaux ou des données de laboratoire permet de trouver la quasi-totalité des cas pouvant correspondre à l'épisode épidémique si la maladie survient pendant l'hospitalisation (chapitre 52). Si elle est différée (par exemple, hépatite B nosocomiale), la recherche de cas sera plus difficile et devra se faire *via* le médecin traitant ou les patients directement. Pour les épidémies communautaires, la recherche des cas implique de contacter les soignants (médecins libéraux, centre d'appel téléphonique dédié aux urgences, services hospitaliers des urgences, services d'hospitalisation classique et laboratoires). Quand une source commune est identifiée (produit alimentaire d'une marque donnée, par exemple), on peut envisager d'éventuelles annonces publiques ciblant les personnes exposées (*via* les médias les plus adaptés) pour qu'elles consultent, en particulier en cas de symptômes. Les objectifs d'une telle démarche sont d'améliorer le repérage des cas, mais aussi assurer une meilleure prise en charge des malades qui ne l'ont pas encore été quand la maladie est sévère et, éventuellement, limiter la transmission secondaire. Ces annonces publiques doivent être décidées après une analyse circonstanciée car elles peuvent générer de nombreux appels qu'il faudra gérer (numéro d'appel gratuit avec répondants formés) avec une faible efficacité et, donc, une faible spécificité (les appels sont le plus souvent le fait de personnes anxieuses). La recherche de cas peut être étendue à l'ensemble d'un pays, d'un continent, voire être organisée à l'échelle mondiale, si les premiers éléments de l'enquête suggèrent une zone très large de diffusion de l'agent responsable ou s'il existe un fort potentiel de transmission comme cela se produit de

plus en plus avec la plus grande circulation des personnes et des biens. Dans ce scénario, la recherche de cas devra avoir lieu *via* les instituts nationaux de surveillance des pays européens de plus en plus connectés entre eux, les réseaux de surveillance européens comme l'EWRS, l'ECDC, voire l'OMS.

Quand l'épidémie semble importante en taille et sévère, il peut être nécessaire de réaliser une enquête en population pour estimer plus directement le taux d'incidence et l'incidence cumulée (dénommé taux d'attaque lorsque la propagation de la maladie a été rapide et important) de la maladie dans la population. Par exemple, lors d'une épidémie de gastro-entérite d'origine hydrique dans le département du Lot, un échantillon aléatoire de la population touchée a été interrogé sur les symptômes de gastro-entérites et leur consommation d'eau provenant du réseau de distribution. Cela a permis d'estimer le taux d'attaque, qui était particulièrement élevé (30 %), et aussi de tester cette hypothèse avec un moindre risque de biais de sélection et d'information [5]. Quand une épidémie communautaire se prolonge avec un taux d'attaque élevé (épidémie de grippe, par exemple), la manière la plus efficace pour suivre les tendances est le recours à un échantillon de médecins ou laboratoires sentinelles qui notifient chaque semaine le nombre de nouveaux cas, permettant ainsi d'obtenir une vision dynamique de l'évolution de l'épidémie et d'estimer, par extrapolation, le nombre total de cas (chapitre 11). Cette approche a été utilisée lors de l'épidémie massive de Chikungunya à l'île de la Réunion en 2006 [6].

Si l'infection aiguë est asymptomatique dans une proportion importante ou demeure silencieuse pendant un intervalle de temps prolongé, la recherche de cas peut nécessiter un dépistage de la population exposée quand le dépistage des personnes infectées a une implication thérapeutique. En l'absence d'implication clinique, le dépistage peut être limité à un échantillon pour documenter l'incidence et la prévalence de l'infection asymptomatique (par exemple, pour les infections à virus du Nil Occidental ou la fièvre Q). En pratique, cette question se pose pour les épidémies d'hépatite A, B et C, de fièvre Q, d'infection à bactéries multi-résistantes qui comptent de fréquentes colonisations, de cause toxique ou liée à une carence nutritionnelle.

Quel que soit le mode de recherche des cas, un recueil simple d'information combinant des données démographiques (âge, sexe), cliniques (signes et symptômes), géographiques (lieu de résidence, travail, école, etc.), temporelles (date de début des signes, date de diagnostic, d'hospitalisation, voire d'exposition si une hypothèse existe, etc.) et sur le devenir (séquelles, décès) doit être organisé avant la recherche active des cas afin de pouvoir les collecter systématiquement lors de leur identification et, ainsi, décrire le plus finement possible les caractéristiques des personnes touchées.

## Décrire les cas

Il s'agit d'une étape essentielle qui permet de définir avec le plus de précision possible la population touchée pour y estimer le taux d'attaque et ses éventuelles variations selon les caractéristiques de lieu et de personnes, d'orienter les phases ultérieures de l'investigation, de générer des hypothèses argumentées sur la source, le véhicule et les modes de transmission et aussi de proposer les premières mesures de maîtrise à mettre en œuvre. Cette étape est quelquefois suffisante pour identifier la source et le mode de transmission et contrôler l'épidémie. Nous détaillons ci-dessous les trois dimensions, temps, lieux et personnes, selon lesquelles doit s'organiser cette description des cas (les principes méthodologiques de cette description ont été présentés chapitre 6).

### Caractéristiques de temps

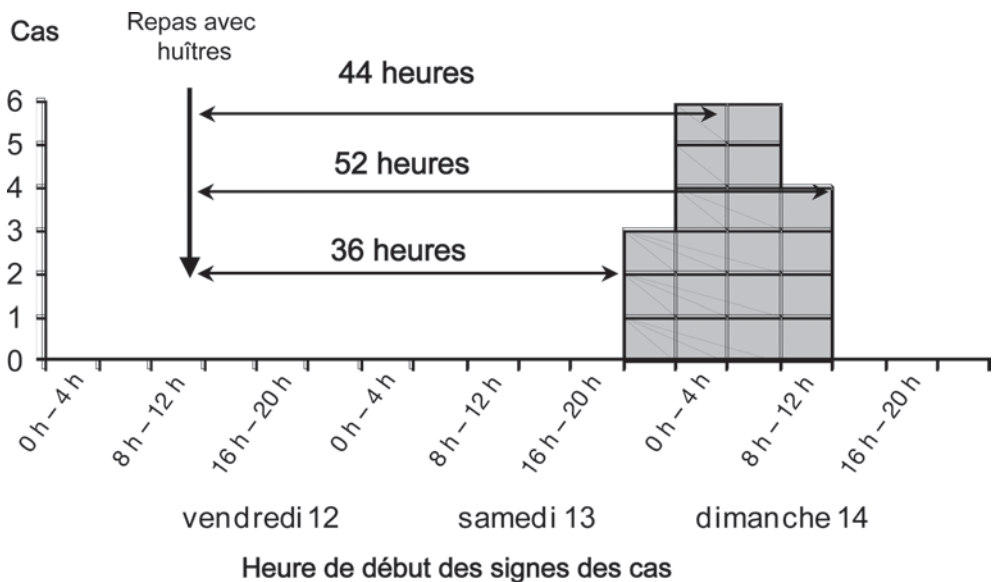
L'analyse des caractéristiques temporelles (date de début des signes, sinon de diagnostic, voire d'exposition, etc.) se concrétise spécifiquement par la production de la courbe épidémique qui doit respecter quelques règles de base. Il s'agit, en général, de réaliser un histogramme des cas par date de début des symptômes (la réalisation d'un diagramme en ligne et, donc, d'une réelle courbe

est, quant à elle, réservée à l'expression de la variation de taux d'incidence en fonction du temps). Un histogramme est un diagramme en barres jointives sur lequel chaque cas est représenté par un carré. Ainsi, une unité de temps en abscisses doit avoir la même dimension sur l'axe horizontal que l'unité choisie pour représenter en ordonnées le nombre de cas (un, cinq, dix cas, voire plus) sur l'axe vertical. Il est recommandé que l'unité de temps utilisée en abscisses soit équivalente à environ un tiers de la période d'incubation présumée de la maladie, voire un peu moins. On peut ainsi, après avoir établi la dite courbe épidémique, décrire et suivre la dynamique de l'épidémie (début, rapidité de progression, présence de cas index, pic unique ou pics multiples, vagues successives, décroissance, fin de l'épidémie, cas résiduels, etc.) et juger de l'impact des mesures de maîtrise à partir de leur date de mise en œuvre.

L'analyse de la courbe épidémique permet aussi d'estimer la période d'incubation et/ou la période d'exposition quand l'une des deux est connue ou présumée : pour une épidémie ponctuelle de gastro-entérite virale collective, l'application des périodes d'incubation minimale et maximale connues par la littérature aux dates de début des signes des premiers et derniers cas, respectivement, permet d'estimer avec une bonne précision la période d'exposition commune et de cibler le(s) repas ou événement(s) commun(s) survenus pendant cette période pour identifier la source (Figure 2) ; inversement, la production de la courbe épidémique par date de début des signes permet d'estimer la période d'incubation minimale, moyenne et maximale si l'on connaît ou suspecte la nature et la date de l'exposition commune à la survenue des cas. C'est ainsi que l'on a pu disposer d'une estimation rapide de la période d'incubation du SRAS en 2003 lors de l'épidémie hospitalière de Hanoï au Vietnam avec la connaissance de la date d'hospitalisation du cas index et des cas secondaires survenus suite à son hospitalisation (Figure 3).

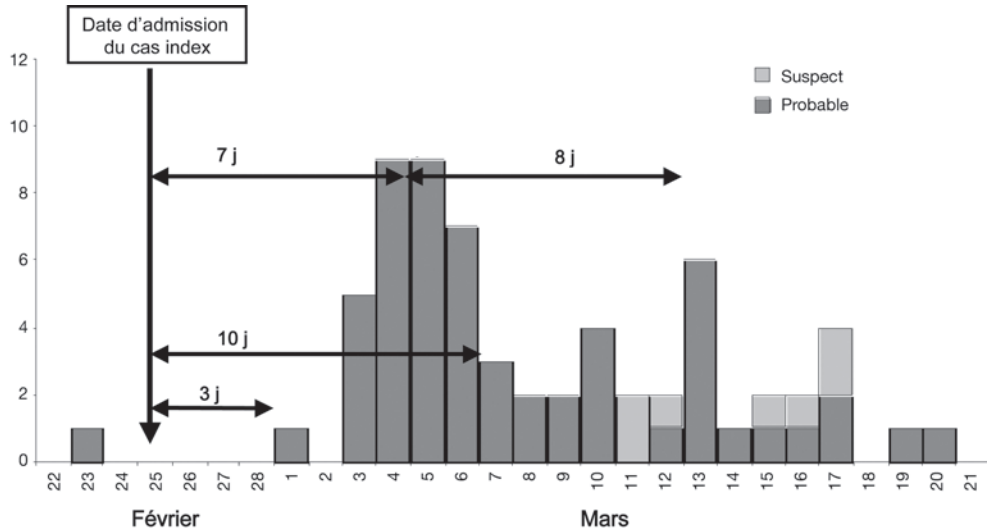
### Figure 2 • Épidémie de source commune ponctuelle : toxi-infection alimentaire collective à norovirus causée par la consommation d'huîtres contaminées

Les cas sont distribués selon la période d'incubation après le repas contaminé permettant d'estimer que celle-ci varie d'un minimum de 36 heures à un maximum de 52 heures avec une médiane de 44 heures (adapté de [3])



### Figure 3 ● Cas de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) probables et suspects (n = 63) par date de début des symptômes, Hôpital Français, Hanoï, Vietnam, février-mars 2003

Les cas de la première vague sont survenus entre 3 à 10 jours avec un pic (médiane) 7 jours après l'hospitalisation du cas index. On note la survenue d'une 2<sup>e</sup> phase dont le pic est 8 jours environ après le premier pic. Dans la situation d'une infection émergente, la courbe épidémique permet ici d'estimer la période d'incubation médiane (7-8 jours), minimale (3 jours) et maximale (10 jours) [adapté de [3]]

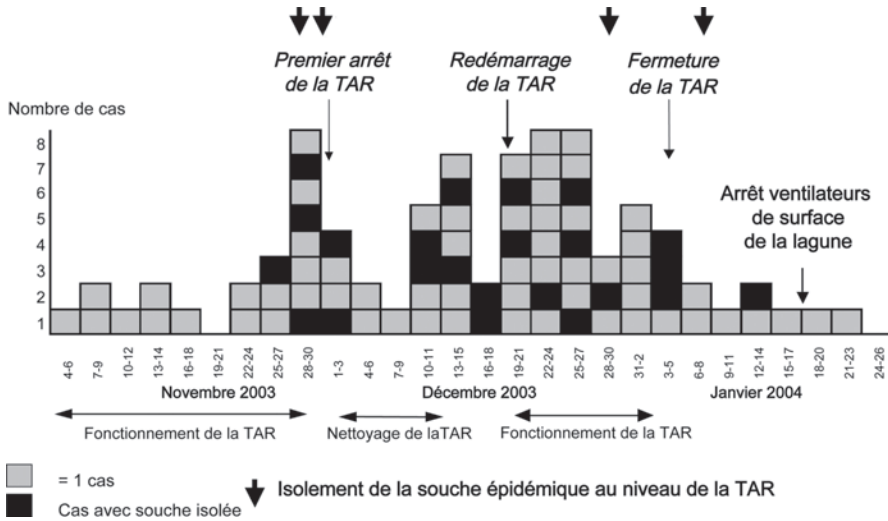


La courbe épidémique permet de faire des hypothèses sur le mode de transmission :

- source commune ponctuelle où le nombre de cas est distribué en une vague autour d'un pic qui correspond à la durée d'incubation médiane (Figure 4) ;
- source commune prolongée continue avec une augmentation initiale rapide du nombre de cas suivi d'un plateau qui fluctue de manière irrégulière et peu ample tout le temps que la source commune demeure (Figure 5) ;
- source commune intermittente où le nombre de cas après une augmentation brutale fluctue selon des vagues beaucoup plus amples (Figure 6) ;
- transmission de personne à personne au cours de laquelle les cas sont distribués de manière irrégulière sur une période qui va bien au-delà d'une période d'incubation avec des recrudescences limitées des cas (environ de deux à trois jours pour une épidémie de gastro-entérite virale, Figure 7) [7] ;
- enfin, dans certaines situations de maladies connues (toxi-infection alimentaire, gastro-entérite virale, salmonellose, hépatite A, etc.), la simple courbe épidémique permettra assez aisément l'identification de la source et du mode de transmission et la prise des mesures adaptées (Figures 2 et 4).

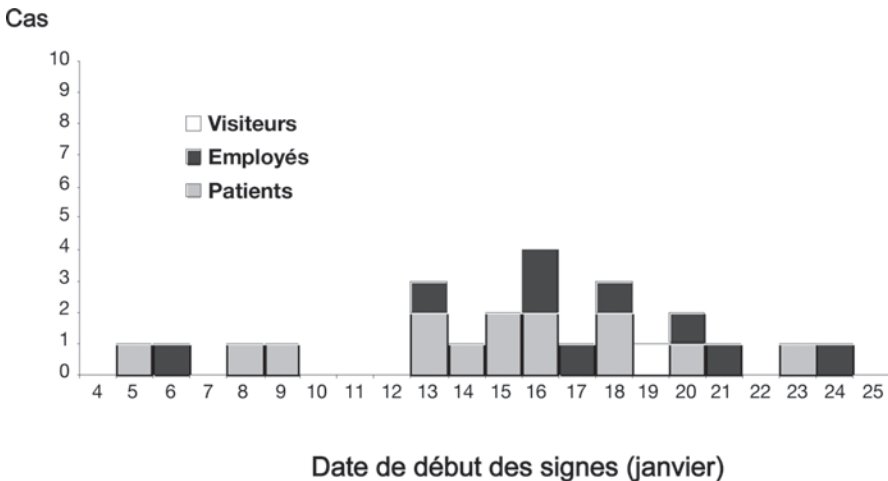
**Figure 6 ● Exemple d'épidémie de source commune prolongée et intermittente : épidémie de légionellose dans le département du Pas-de-Calais à partir d'une tour aéro-réfrigérante (TAR) industrielle, France, novembre 2003-janvier 2004**

Le suivi des cas par date de début des signes permet de suggérer des hypothèses en lien avec le fonctionnement de la TAR et d'évaluer l'impact des mesures prises (adapté de [4])



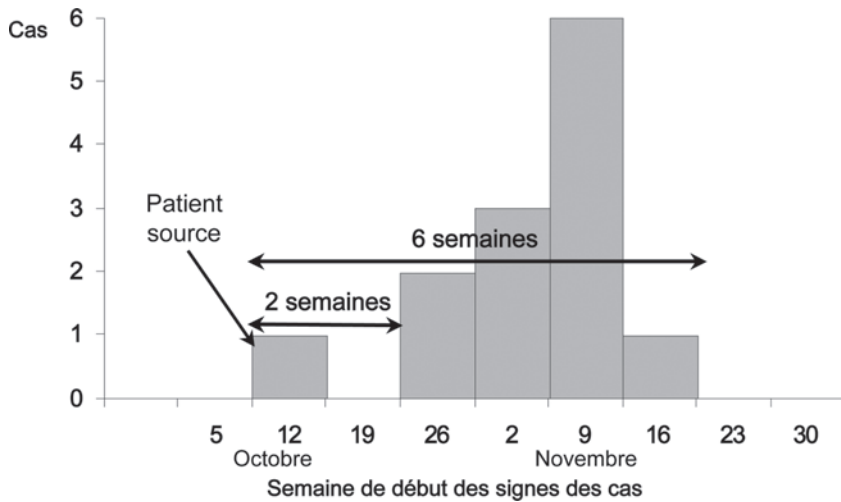
**Figure 7 ● Exemple d'épidémie par transmission de personne à personne : épidémie de gastro-entérite dans un service de moyens séjours, Floride, janvier 1989**

Les cas sont distribués de manière irrégulière sur une période qui va bien au-delà d'une période d'incubation avec des recrudescences limitées de cas d'environ de 2 à 3 jours ce qui correspond à l'incubation habituellement retrouvée pour les gastro-entérites virales (adapté de [7])



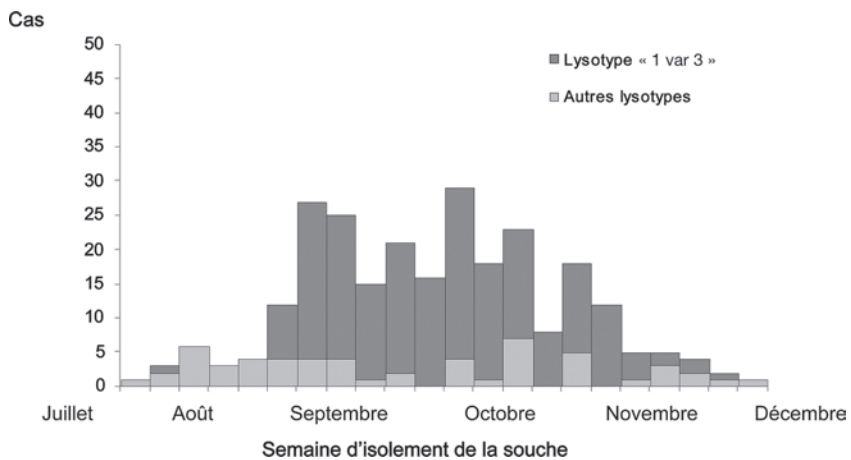
#### Figure 4 ● Épidémie d'hépatite A en milieu scolaire liée à la fréquentation d'une pataugeoire, Indre-et-Loire, 1993

Il s'agit d'une épidémie de source commune ponctuelle. L'ensemble des cas ont fréquenté la pataugeoire avec le patient source qui était contagieux et a développé des signes cliniques d'hépatite A le lendemain. On remarque que les cas sont distribués de 2 à 6 semaines après l'exposition au patient source avec le pic de l'épidémie à 4 semaines, ce qui correspond aux périodes d'incubation minimales, maximales et moyennes de l'hépatite A (adapté de [3])



#### Figure 5 ● Exemple d'épidémie de source alimentaire commune prolongée : épidémie de salmonellose paratyphi B due à un sous-type (lysotype) particulier (« 1 var 3 »), France, juillet-décembre 1993

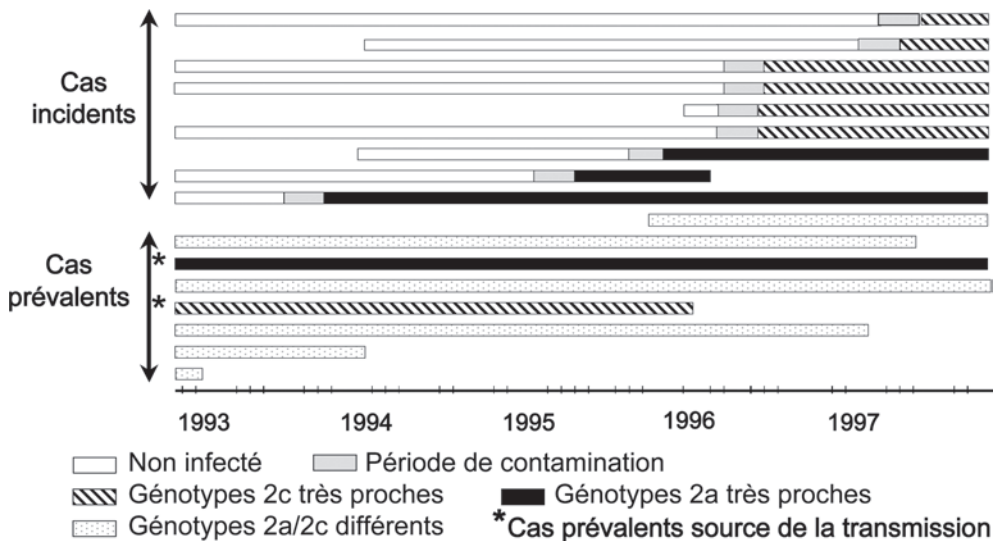
Après une augmentation rapide des cas, on assiste à un nombre de cas qui reste élevé pendant 8 semaines sans retour au niveau de base. Par ailleurs, un typage par lysotypie permet de différencier le sous-type épidémique unique d'autres sous-types qui ne sont pas augmentés (adapté de [3])



Une analyse plus détaillée des caractéristiques de temps peut s'avérer nécessaire et fera alors appel à la réalisation d'un diagramme sur lequel les dates des événements d'intérêt sont représentées pour chaque cas individuellement afin de reconstituer la transmission au cours du temps. Ce mode de représentation est particulièrement utile pour les épidémies à transmission de personne à personne directe ou indirecte dans une ou plusieurs collectivités ou survenant en milieu de soins. La *Figure 8* illustre la transmission de personne à personne du virus de l'hépatite C par les mains des soignants au sein d'une unité d'hémodialyse : deux patients chroniquement infectés et traités dans l'unité d'hémodialyse sont à la source de l'épidémie [8].

**Figure 8 • Représentation temporelle du stade (non infecté, période de contamination, infecté) des cas d'hépatite C lors d'une épidémie nosocomiale d'hépatite C dans une unité d'hémodialyse selon qu'ils étaient présents avant le début de l'épidémie (prévalents) ou acquis dans l'unité (incident) et le génotype viral**

Deux patients infectieux (marqués avec une « \* ») traités dans l'unité sont les sources des cas épidémiques (génotype 2c et génotype 2a non différenciables en analyse phylogénique) (adapté de [8])



**Caractéristiques de lieu**

On s'intéresse aux lieux de résidence, d'hospitalisation, de travail, de déplacement, de restauration, etc., pour décrire la survenue selon le lieu possible de contamination (chambre, salle de soins ou bloc opératoire pour les infections nosocomiales, lieu de travail, de restauration, de scolarisation, de rencontre ou de déplacement des cas pendant la période à risque d'exposition). Quand il s'agit d'une épidémie dans une collectivité de vie, une description des lieux et des activités dans chacun de ceux-ci est nécessaire : répartition des résidents et des cas selon les étages, les ailes du bâtiment, les chambres (uniques ou partagées), la fréquentation des parties communes, etc. La même approche sera appliquée s'il s'agit d'une épidémie nosocomiale en s'attachant plus particulièrement aux lieux de soins et d'examen et à la répartition des cas dans le service ou l'établissement (chapitre 52). Une représentation des cas ou des

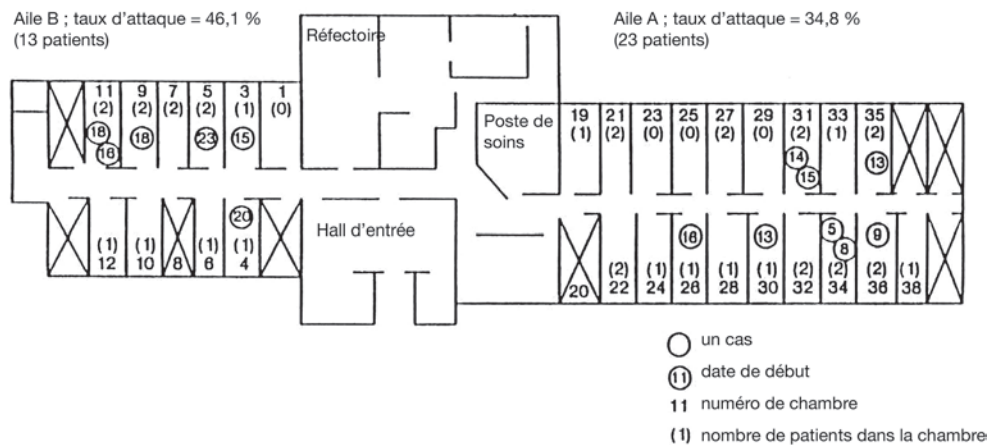
décès et, surtout, des taux d'attaque sur une carte ou un schéma du lieu de vie finiront de concrétiser cette description. La répartition des cas d'une épidémie de gastro-entérite dans un service de moyen séjour permet de visualiser de manière précise la dynamique des cas selon la chambre et suggère une transmission de patient à patient de proche en proche par le personnel soignant (Figure 9) [7]. C'est en répertoriant sur une carte les décès par le choléra que John Snow put émettre l'hypothèse que l'épidémie de choléra de Londres de 1854 était transmise par l'eau en lien avec la pompe de Broad Street (voir la carte à l'adresse URL : [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Chol\\_an.gif](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Chol_an.gif) ; consulté le 26/01/2011). Plus récemment, au cours de la première investigation d'épidémie due au virus Ebola dans l'ex-Zaïre, en 1976, il a été montré que le taux d'attaque dans les villages diminuait alors que l'on s'éloignait de la ville où était situé l'hôpital, suggérant le rôle de ce dernier dans la transmission du virus lors des soins (Figure 10) [9].

### Caractéristiques individuelles des personnes

Outre les données démographiques de base (âge, sexe), on attachera une importance particulière à la description des activités des cas (profession, déplacements), à la notion de contact avec un autre cas, au mode de vie (collectivité d'appartenance telle que classe dans une école, milieu rural ou urbain, exposition à des animaux), aux habitudes alimentaires, au terrain médical ou génétique sous-jacent, à l'existence de traitements médicaux. Une analyse de la distribution du nombre de cas et de l'intensité des taux d'attaque selon ces variables sera systématiquement réalisée. La Figure 11 indique le taux d'attaque par âge et par sexe observé lors de l'épidémie d'infection à *Escherichia coli* O104 : H4 survenue en mai 2011 en Allemagne. Le taux d'attaque plus élevé pour le sexe féminin suggère un véhicule alimentaire plus souvent consommé par les femmes, ici les pousses de graines germées [10].

### Figure 9 ● Épidémie de gastro-entérite dans un service de moyen séjour, Floride, 1989 : distribution des cas par chambre et date de début des symptômes

L'épidémie a débuté dans l'aile A où elle s'est d'abord propagée (du 5 au 15 janvier) avant de gagner l'aile B (du 15 au 20 janvier). On note que, dans la zone A, les 8 premiers cas sont regroupés dans la même zone et une tendance à l'agrégation des cas dans les chambres avec deux résidents. Cette distribution selon les chambres (lieu) avec la forme de la courbe épidémique (Figure 7) suggère une transmission de personne à personne par les soignants [7].

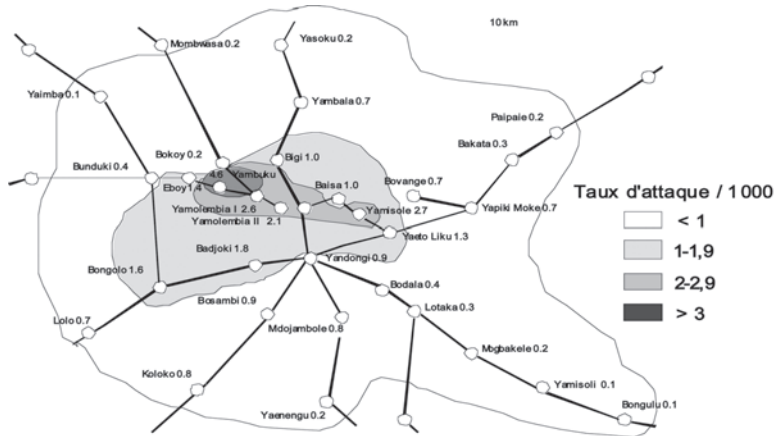




### Figure 10 ● Taux d'attaque de fièvre hémorragique dans les villages situés aux environs de la ville de Yambuku, région de Bumba, Zaïre (actuellement République démocratique du Congo), 1976

On constate que le taux d'attaque dans les villages diminue avec l'augmentation de la distance par rapport à la ville de Yambuku, suggérant une source au niveau de cette ville. L'investigation a montré que la source et la transmission étaient directement liées aux soins donnés à l'hôpital de Yambuku (transmission par l'exposition aux sang et fluides corporels des malades atteints de fièvre hémorragique [9])

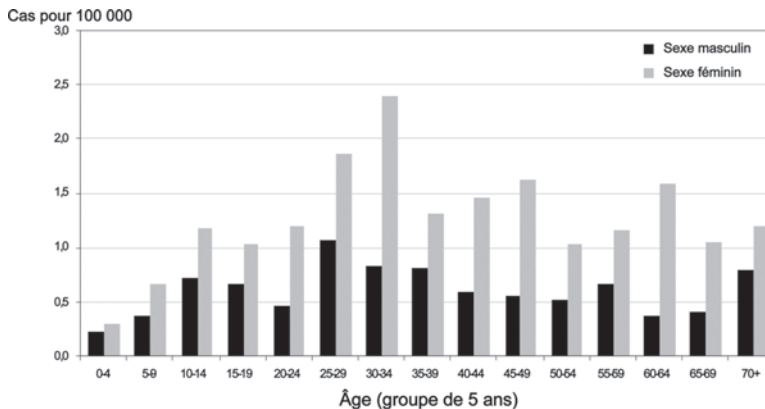
Source : documents pédagogiques du cours d'épidémiologie appliquée, InVS



### Figure 11 ● Incidence des infections à *Escherichia coli* O104 :H4 en Allemagne, mai 2011 selon l'âge et le sexe

On constate que l'incidence est plus élevée pour le sexe féminin que masculin à tous les âges. L'incidence est aussi plus élevée à l'âge adulte, notamment pour les femmes (tout particulièrement, les femmes adultes jeunes). Cette distribution selon l'âge et le sexe soulève l'hypothèse d'un aliment consommé plus fréquemment par les femmes que les hommes, surtout à l'âge adulte jeune. Le fait que le risque soit plus élevé chez les femmes à tous les âges suggère aussi une plus grande susceptibilité des femmes à l'infection [12]

Source : Askar M [12]



## Établir les hypothèses

La description épidémiologique telle que nous venons d'en exposer en détail les principes qu'il est recommandé de suivre avec minutie, la connaissance de la biologie et de l'épidémiologie de l'agent responsable, s'il est identifié, et les données de la littérature que l'on a pu récupérer sur le sujet (chapitre 44) orientent le plus souvent vers une ou plusieurs hypothèses qu'il faudra tester de manière appropriée. Dans certaines situations, les données descriptives sont insuffisantes par elles-mêmes pour développer une hypothèse assez spécifique pour être testée et une enquête exploratoire complémentaire est alors nécessaire. Elle consiste à interroger un certain nombre de cas de manière détaillée à l'aide d'un questionnaire ouvert par un personnel expérimenté afin, par recoupement des informations, d'ébaucher une (des) hypothèse(s) suffisamment précise(s) pour être testée(s). Cette enquête exploratoire est particulièrement importante quand on recherche une source ou un véhicule commun, alimentaire en particulier. C'est ainsi que, lors de l'épidémie d'infections à *Escherichia coli* O104 :H4 survenue en mai 2011 en Allemagne [10] puis en Aquitaine en juin 2011, l'hypothèse de la transmission de la bactérie par la consommation de pousses de graines germées n'a pu être soulevée dans les deux épidémies qu'après plusieurs enquêtes exploratoires itératives auprès des cas.

La ou les hypothèses qui auront ainsi pu être développées doivent être a priori biologiquement plausibles ou acceptables et, surtout, dans la situation épidémique présente, être cohérente(s) avec ce que l'on connaît de l'agent causal, son réservoir, les sources, les modes de transmission, la période d'incubation. Dans certaines situations, l'hypothèse prédominante sur le mode de transmission peut apparaître en désaccord avec les connaissances sur la biologie de l'agent. Si les autres éléments issus de la phase descriptive indiquent que l'hypothèse est cohérente, celle-ci ne doit pas être rejetée sur cette apparente contradiction et devra être testée, car la suite de l'investigation de l'épidémie peut révéler un nouveau mode de transmission. Lors des toutes premières épidémies de trichinellose (parasitose des carnivores), associées à la consommation de viande chevaline, l'hypothèse « cheval » n'avait pas été jugée crédible du point de vue parasitologique car un cheval ne pouvait être porteur de *Trichinella spiralis* et sa viande contaminer l'homme car celui-ci est herbivore (chapitre 1) ! Les multiples épidémies causées par la viande de cheval qui suivirent attesteront que l'hypothèse « cheval » parfaitement argumentée par la description de la première épidémie était valide ; des travaux montreront par la suite que le cheval peut tout à fait manger accidentellement de la viande, en particulier des rongeurs, et donc contracter une trichinellose et devenir réservoir potentiel d'infection [11]. On retiendra enfin que, en matière d'hypothèse, le fait d'identifier le plus tôt possible une ou des hypothèses crédibles permet d'orienter, voire d'anticiper, la mise en œuvre des mesures de maîtrise de l'épisode épidémique avant même que celle(s)-ci soien(t) confirmée(s) définitivement. Le chapitre 39 présente la phase analytique de l'investigation et donc ses cinq dernières étapes. L'*Encadré* présenté à la fin du chapitre 39 résume l'investigation d'une épidémie d'hépatite A et illustre l'ensemble des étapes de la conduite d'une investigation. Un rapport complet d'investigation d'un épisode épidémique figure en Annexe 3.

## ■ RÉFÉRENCES

- 1 ● Gregg MB. Conducting a field investigation. In : Gregg MD (ed). *Field Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2008, pp. 81-96.
- 2 ● Quatressous I, Tajahmady A, Sissoko D. *Épidémie de béri béri infantile à Mayotte. Rapport d'investigation. 25 mai-25 juin 2004*. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire, 2004 ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/beri\\_beri\\_071204/rapport\\_beriberi.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/beri_beri_071204/rapport_beriberi.pdf) (consulté le 07/07/2012).
- 3 ● Desenclos JC, Vaillant V, Delarocque Astagneau E, Campèse C, Che D, Coignard B, et al. Les principes de l'investigation d'une épidémie dans une finalité de santé publique. *Med Mal Infect* 2007 ; 37 : 77-94.

- 4 ● Nguyen TM, Illef D, Jarraud S, Rouil L, Campese C, Che D, *et al.* A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers – how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 102-7.
- 5 ● Gallay A, De Valk H, Cournot M, Ladeuil B, Hemery C, Castor C, *et al.* A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12 : 561-70.
- 6 ● Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, *et al.* A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg* 2007 ; 77 : 727-31.
- 7 ● Desenclos JC, Gunn RA. Étude de la transmission lors d'une épidémie de gastro-entérite dans un service de moyen séjour. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1991 ; 39 : 447-55.
- 8 ● Delarocque-Astagneau E, Baffoy N, Thiers V, Simon N, de Valk H, Laperche S, *et al.* Outbreak of hepatitis C infection in a hemodialysis unit: potential transmission through the hemodialysis machine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 ; 23(6) : 328-34.
- 9 ● International Commission. Ebola hæmorrhagic fever in Zaire, 1976. *Bull WHO* 1978 ; 56 : 271-93.
- 10 ● Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, Heiden MA, *et al.* Epidemic profile of shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104: H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1763-70.
- 11 ● Ancelle T. History of trichinellosis outbreaks linked to horse meat consumption 1975-1998. *Eurosurveillance* 1998 ; 3 : 86-9.
- 12 ● Askar M, Faber MS, Franck C, Bernard H, Gilsdorf A, Fruth A, *et al.* Update on the ongoing outbreak of hæmolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) serotype O104, Germany, May 2011. *Euro Surveill* 2011 ; 16.



PARTIE 4

ANALYSER, COMPRENDRE  
ET INTERPRÉTER LES DONNÉES  
ÉPIDÉMIOLOGIQUES

## ● Chapitre 26

# De l'hypothèse épidémiologique au schéma d'étude

**Brigitte Helynck<sup>1</sup>, Karen Leffondré<sup>2</sup>, Rémi Demillac<sup>3</sup>, François Dabis<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique et de la qualité, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>3</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), Cellule de l'InVS en région (CIRE) Ouest, Rennes



Dans le domaine de l'épidémiologie de terrain, qu'il s'agisse d'investigation d'épidémie ou d'étude de facteurs de risque, l'épidémiologiste cherche à mettre en évidence une association entre l'exposition à un facteur (que nous appellerons par la suite « l'exposition ») et la survenue d'une maladie ou de tout autre événement de santé (que nous appellerons par la suite « la maladie »). Nous avons vu, dans le chapitre précédent, comment les méthodes de l'épidémiologie descriptive permettent de formuler des hypothèses sur cette association. Dans ce chapitre, nous aborderons les études épidémiologiques analytiques ou étiologiques, dont l'objectif est de tester l'hypothèse de l'association entre l'exposition et la maladie. Contrairement aux études descriptives, qui ne s'attachent qu'à décrire les données observées en termes de caractéristiques de temps, de lieu et de personnes dans un seul groupe, les études étiologiques, pour expliquer le phénomène observé, vont avoir recours à un groupe de référence. C'est la comparaison entre les données observées et les données issues du groupe de référence qui va permettre de tester l'hypothèse de l'association entre exposition et maladie.

## Classification des études épidémiologiques étiologiques

On peut classer les principaux types d'études étiologiques en fonction de plusieurs critères :

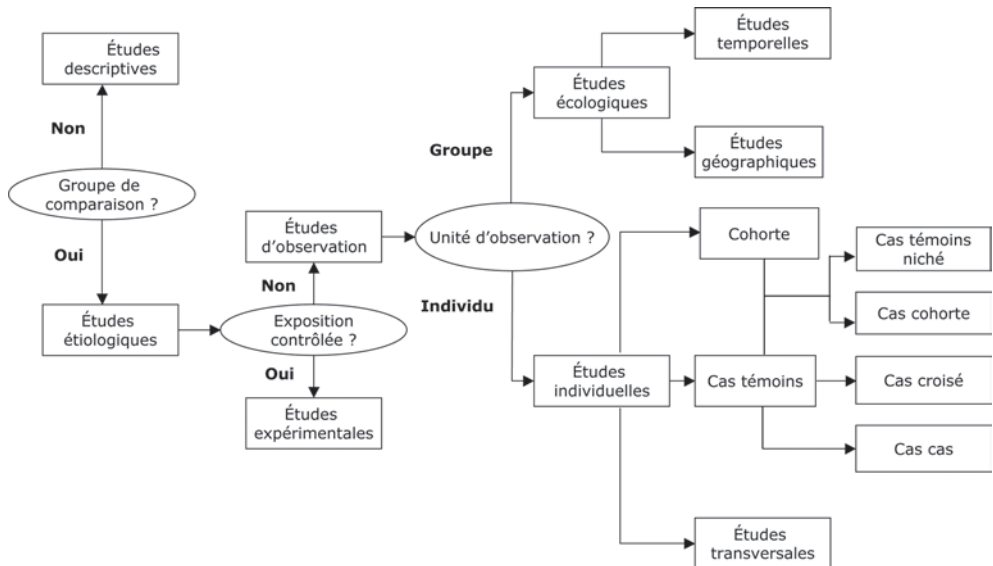
- le degré de contrôle de l'investigateur : études expérimentales, études d'observation ;
- l'unité d'observation : études écologiques, études individuelles ;
- les critères d'inclusion des sujets dans l'étude, le moment de réalisation de l'étude par rapport à l'exposition et à la maladie, les comparaisons effectuées : études transversales, études de cohorte prospectives ou rétrospectives, études cas témoins.

La *Figure 1* résume cette classification.

Dans les *études expérimentales*, comme les essais thérapeutiques et les essais d'intervention randomisés (chapitre 59), l'investigateur sélectionne les sujets qui vont participer à l'étude, les

## Figure 1 ● Classification des études épidémiologiques analytiques ou étiologiques

Source : Rémi Demillac, IDEA 2006



affecte de façon aléatoire au groupe exposé au facteur et au groupe non exposé, puis les suit dans le temps pour étudier la survenue du phénomène étudié. Ce type d'étude représente l'idéal de l'étude épidémiologique pour tester une association entre le facteur et l'événement étudié.

Cependant, dans la pratique de santé publique, les épidémiologistes ne sont pas, dans la majorité des cas, dans la situation où ils contrôlent l'exposition, sauf dans les essais d'intervention randomisés [chapitre 59]. Ils sont de plus souvent appelés à observer des situations dans lesquelles exposition et maladie se sont déjà produites. Les études menées dans ce contexte sont donc appelées *études étiologiques d'observation*. C'est à ce type d'études qu'est consacré ce chapitre.

L'unité d'observation peut être un groupe, on parlera alors d'*études écologiques*, de type temporelles ou géographiques ; alternativement, cette unité peut être un individu et on parle alors d'*études d'observation individuelles (ou sur individus)*.

La sélection des sujets de l'étude et le moment de la mise en place de l'étude par rapport à l'exposition et la survenue de la maladie permettent de distinguer parmi les études individuelles :

- les *études transversales* : la présence ou l'absence de la maladie et le caractère exposé ou non sont mesurés simultanément au moment de l'étude ;
- les *études de cohorte* : on pourrait définir une cohorte de manière générale, comme étant une étude au cours de laquelle on recrute un échantillon de sujets pour un suivi dans le temps jusqu'au développement d'une ou plusieurs maladies d'intérêt, le recrutement se faisant indépendamment du statut d'exposition : c'est le cas des grandes cohortes en population générale pour lesquelles on s'intéresse à l'association potentielle entre une variété d'expositions possibles et relativement fréquentes et plusieurs événements de santé. Il y a aussi le cas des cohortes pour lesquelles tous les sujets sont potentiellement exposés au facteur d'intérêt, comme les cohortes professionnelles : ces cohortes

d'exposés permettent d'étudier l'effet dose réponse d'expositions qui sont rares en population générale. Dans ce chapitre, nous considérerons qu'il y a une exposition d'intérêt majeur pour l'épidémiologiste, que les sujets sont inclus dans l'étude sur la base de leur statut exposé ou non exposé et que l'on va comparer le taux d'apparition de la maladie dans les deux groupes : ce sont les cohortes exposés non exposés ;

- les *études cas témoins* : les sujets sont inclus dans l'étude sur la base de leur statut malade ou non malade, et l'on compare les deux groupes quant à leur exposition antérieure au facteur de risque.

Les résultats de toutes les études analytiques peuvent se résumer dans un tableau de contingence à quatre cases où, par convention dans cet ouvrage, on présentera en colonnes les malades et les non-malades, et en lignes les exposés et les non-exposés (*Figure 2*) : l'effectif a représente le nombre de malades exposés, b le nombre de non-malades exposés, c le nombre de malades non exposés et d le nombre de non-malades non exposés.

**Figure 2 ● Le tableau de contingence à 4 cases : outil d'analyse des études étiologiques**

	Malades	Non-malades
Exposés	a	b
Non-exposés	c	d

## Études transversales

Dans les études transversales, l'exposition au facteur de risque et la maladie sont mesurées en même temps. Dans ce cas, la séquence temporelle « Exposition au facteur de risque → maladie » ne peut pas être appréciée, rendant délicate l'interprétation entre la cause et l'effet (chapitre 40). Ces études sont toutefois utiles à titre exploratoire pour émettre des hypothèses sur des associations qui resteront à vérifier par des études de type cas témoins ou cohorte.

Ainsi, dans une étude réalisée en 2000 sur les indicateurs d'activité physique et de sédentarité associés au surpoids et à l'obésité chez les enfants de 7 à 9 ans en France [1], les épidémiologistes ont mesuré la prévalence de l'obésité chez 571 enfants que l'on a également interrogés sur la pratique d'un sport. Les résultats figurent sur le *Tableau I*.

La prévalence de l'obésité était de 2,2 % chez les enfants pratiquant un sport (8/359) et de 7,0 % chez les enfants ne pratiquant pas de sport (15/197), avec une association statistiquement



**Tableau I ● Association entre l'obésité et la pratique d'un sport chez des enfants de 7 à 9 ans, France, 2000 (étude transversale)**

Source : Indicateurs d'activité physique et de sédentarité associés au surpoids et à l'obésité chez les enfants de 7 à 9 ans, France, 2000 [1]

Pratique d'un sport	Obèse	Non-obèse	Total
Oui	8	351	359
Non	15	197	212
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>548</b>	<b>571</b>

significative ( $p < 0,005$ ). On pourrait, de la même façon, comparer la prévalence de la pratique du sport chez les obèses et les non-obèses, et conclure à la même association statistiquement significative. Ces résultats indiquent donc bien qu'il existe une relation inverse entre la pratique du sport et l'obésité, mais la notion de temporalité entre exposition et maladie étant ici absente, il n'est pas possible de conclure quelle est la cause et quel est l'effet : l'absence de pratique sportive a pu entraîner l'obésité ou bien l'obésité a pu constituer un obstacle à la pratique du sport.

## Études de cohorte

Le principe est ici de comparer le taux d'incidence de maladie (chapitre 3) observé dans une population exposée à un facteur de risque, au taux d'incidence observé dans une population non exposée. On parle aussi d'étude exposés/non-exposés.

En pratique, on identifie un groupe de sujets exposés au facteur étudié, on sélectionne un groupe de sujets non exposés (la question du choix du groupe de comparaison sera traitée dans le chapitre 30) et on suit, au cours du temps, l'occurrence de la maladie dans les deux groupes. Le risque de survenue de la maladie est mesuré dans les deux groupes par le taux d'incidence, et on compare les taux observés dans les deux groupes de sujets exposés et non exposés. Cette comparaison se fait par le calcul du ratio entre les deux incidences, ou risque relatif (RR), qui mesure la force de l'association (chapitre 28).

Dans une étude de cohorte, l'analyse du tableau à quatre cases se fait dans le sens horizontal (Figure 3).

**Figure 3 ● Tableau à 4 cases : analyse d'une étude de cohorte**

	Malades	Non-malades	Total	Taux d'incidence	Risque relatif
Exposés	a	b	a + b	$a / (a + b)$	$\frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$
Non-exposés	c	d	c + d	$c / (c + d)$	

Les études de cohorte peuvent être prospectives si le suivi des sujets exposés et non exposés se fait réellement à partir de l'entrée dans l'étude pour observer l'apparition de la maladie au fur et à mesure qu'elle survient au cours du temps. Un exemple classique est celui de l'étude de cohorte menée par Doll et Hill dans les années 1950 [2] pour mettre en évidence la relation entre le tabagisme et le décès par cancer du poumon. Tous les médecins inscrits au registre des médecins britannique et résidant en Angleterre et au Pays de Galles avaient été interrogés en 1951 sur leurs habitudes tabagiques, puis ils ont été suivis prospectivement pour répertorier la mortalité par cancer du poumon.

Les études de cohorte peuvent être rétrospectives : l'étude est mise en place après l'exposition au facteur et la survenue de la maladie, mais les deux groupes étudiés sont constitués sur la base de leur statut exposé ou non exposé au facteur de risque pour comparer le taux d'apparition de la maladie. Notons que, au moment où l'étude rétrospective est décidée, il se peut que trop peu de sujets de la cohorte aient développé la maladie d'intérêt sur la période d'observation considérée et il est alors parfois possible d'étendre la période de suivi par une phase prospective permettant la détection des nouveaux cas sur une période d'étude plus longue.

Les études de cohorte prospectives permettent d'obtenir des informations plus fiables que les études rétrospectives car l'exposition est généralement mieux mesurée et le diagnostic de maladie peut être plus précis. Cependant, les études de cohorte purement rétrospectives sont très utiles dans le domaine de l'épidémiologie de terrain, notamment pour l'investigation d'épisodes épidémiques : l'exposition au facteur a déjà eu lieu et la maladie s'est déjà produite au moment où l'étude débute. L'exemple typique est l'investigation d'une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) dans une collectivité fermée : les investigateurs sont appelés du fait de la survenue de cas parmi les participants à un repas commun, ils doivent déterminer les aliments consommés et classer les participants en exposés ou non-exposés, selon qu'ils ont ou non consommé chaque aliment. L'incidence de la maladie (ou taux d'attaque) est calculée chez les consommateurs et les non-consommateurs de chaque aliment, ce qui consiste à réaliser une étude de cohorte rétrospective pour chaque aliment considéré. Deux exemples d'analyse de cohorte rétrospective réalisée lors de l'investigation d'une TIAC sont donnés dans les chapitres 25 et 39 et l'Annexe 3.

Les études de cohorte sont considérées comme le schéma idéal des études étiologiques d'observation et leurs avantages sont nombreux :

- la séquence exposition maladie et l'histoire de la maladie peuvent être clairement décrites à la fin de l'étude ;
- il est possible de calculer le taux d'incidence de la maladie dans le groupe exposé et dans le groupe non exposé, et donc d'apprécier réellement le risque associé à l'exposition ;
- il est possible d'étudier plusieurs niveaux d'exposition, ce qui permet d'apprécier une relation de type dose effet ;
- quand l'exposition est rare, l'étude de cohorte est bien adaptée puisque la sélection des sujets se fait sur la base du critère d'exposition ;
- il est possible, pour une même exposition, de s'intéresser à plusieurs maladies.

En revanche, plusieurs limites et inconvénients peuvent être soulignés en matière d'études de cohorte :

- il est souvent nécessaire de suivre un échantillon important de sujets pour observer un nombre suffisant de malades, surtout lorsque la maladie étudiée est rare ;
- lorsque la latence de la maladie est longue (comme, par exemple, pour les cancers), les sujets inclus doivent être suivis plusieurs années, ce qui est coûteux, avec le risque de perdre de vue un certain nombre d'entre eux avant que l'étude ne soit terminée ;

- l'attrition (perte d'effectif dans les groupes exposés et non exposés au cours de la durée de l'étude) peut entacher la validité des résultats, du fait que les patients qui participent au suivi peuvent être différents de ceux qui ont abandonné (chapitre 29). Plus le suivi est long et plus l'attrition risque d'être importante, avec un risque de résultats biaisés ;
- les études de cohortes peuvent poser des problèmes éthiques ; la question, en effet, peut se poser dans les cohortes prospectives de laisser des personnes exposées à un facteur de risque potentiel si l'on constate, avant la fin de la période de suivi, que le surnombre de cas dans le groupe exposé est très significatif ou que de nouvelles données externes à l'étude suggèrent fortement une telle association ;
- du fait du long temps de suivi on peut aussi avoir une possible modification de l'exposition au cours de la période d'étude : cela pourrait conduire à considérer comme exposés des sujets qui deviennent non exposés, et vice versa. Ce problème peut, cependant, être pris en compte en effectuant plusieurs mesures de l'exposition en cours d'étude et en prenant en compte, dans l'analyse, ces changements intervenus au cours du temps.

Ces inconvénients sont surtout propres aux cohortes prospectives ; ils se retrouvent aussi mais de façon moindre pour les cohortes rétrospectives.

## Études cas témoins

### Principes des études cas témoins

Les études cas témoins sont fréquemment utilisées en épidémiologie de terrain, car elles sont moins coûteuses que les études de cohorte quand la maladie est rare. En effet, l'investigateur contrôle le nombre de malades, en partant d'un événement de santé observé et remonte dans le temps vers l'exposition.

Le principe est de comparer l'exposition de sujets malades à l'exposition de sujets non malades issus de la même population. En pratique, on identifie un groupe de sujets malades (les « cas »), on sélectionne un groupe de référence (les « témoins ») et on recherche, dans les deux groupes, l'exposition à un facteur de risque. L'exposition est mesurée dans les deux groupes par la cote d'exposition (chapitre 3), et on compare la cote d'exposition observée chez les cas (nombre de cas exposés divisé par le nombre de cas non exposés) à la cote d'exposition observée chez les témoins (nombre de témoins exposés divisé par le nombre de témoins non exposés). Cette comparaison se fait par le ratio entre les deux cotes, rapport de cotes (RC) ou *odds ratio* (OR), qui mesure la force de l'association (chapitre 28). L'analyse du tableau à quatre cases se fait ici dans le sens vertical (Figure 4).

Les études cas témoins sont bien adaptées pour l'étude des maladies rares, puisque l'investigateur part des cas présents pour remonter de façon rétrospective vers l'exposition. La taille nécessaire des échantillons à comparer étant souvent limitée, les études cas témoins sont en général plus rapides à réaliser et moins coûteuses que les études de cohorte. Il est aussi possible d'étudier plusieurs niveaux d'exposition et plusieurs expositions différentes pour la maladie étudiée. Les études cas témoins posent généralement peu de problème éthique puisqu'elles sont réalisées alors que l'exposition et la maladie sont déjà survenues.

Elles sont, en revanche, plus sujettes aux différents biais : biais de sélection des cas et témoins, biais d'information et, notamment, biais de mémorisation (chapitre 29).

La mesure d'association par le rapport de cotes n'est pas d'interprétation intuitive ; cependant, si les témoins ont été correctement sélectionnés, l'OR peut être un bon estimateur du RR (chapitre 28).

**Figure 4 ● Tableau à 4 cases : analyse d'une étude cas témoins**

	Cas	Témoins
Exposés	a	b
Non-exposés	c	d
Total	a + c	b + d
Cote d'exposition	$\frac{a}{c} / \frac{a+c}{a+c}$	$\frac{b}{d} / \frac{b+d}{b+d}$
Rapport de cotes (RC) ou Odds Ratio (OR)	$\frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	

Dans l'étude de l'association entre un facteur de risque et une maladie donnée, surtout si le temps de latence est long et que la maladie est rare, il est fréquent de commencer par une étude cas témoins, et de confirmer les résultats par une étude de cohorte lorsque cela est possible. C'est ce qui avait été fait dans l'étude de la relation entre tabagisme et décès par cancer du poumon par Doll et Hill. Ces deux épidémiologistes avaient commencé, en 1947, par une étude cas témoins pour comparer les habitudes en matière de tabagisme entre des patients atteints d'un cancer du poumon, notifiés par des hôpitaux de Londres et des environs entre avril 1948 et février 1952, aux habitudes tabagiques de témoins choisis parmi les malades présentant d'autres problèmes, hospitalisés en même temps, dans les mêmes établissements [3]. Puis ils ont conçu et mis en place l'étude de cohorte prospective précédemment décrite [2].

Les études cas témoins sont aussi fréquemment utilisées en épidémiologie de terrain pour les investigations d'épidémies : dans les épidémies communautaires, lorsque la reconstitution de la cohorte de la population à risque est matériellement impossible, il est alors plus aisé de réaliser une étude cas témoins et de comparer tous les cas notifiés, ou un échantillon de cas, à des témoins, quant à leur exposition à un ou plusieurs facteurs suspectés (chapitre 39).

Dans les études cas témoins, la sélection des cas ne pose pas de difficulté majeure, une fois la définition des cas clairement posée en termes de temps, de lieu et de caractéristiques de personnes. Le choix des témoins est en fait le problème majeur de ce type d'étude. Cette question sera traitée plus en détail dans le chapitre 30.

## Appariement

Dans certaines situations, les témoins seront rendus très comparables sur un ou généralement plusieurs critères aux cas, on parlera alors d'étude cas témoins appariés. Le choix de l'appariement est réalisé au moment de la conception de l'étude et de l'élaboration du protocole. Il vise à rendre identiques ou similaires les cas et les témoins pour des facteurs de confusion potentiels (chapters 31 et 33). L'âge, la catégorie socioprofessionnelle, le lieu de résidence sont les facteurs d'appariement les plus souvent utilisés. L'appariement peut être individuel ou seulement de fréquence lorsque l'appariement individuel est difficilement réalisable en pratique. Dans le cas d'appariement de fréquence, on recrute les témoins de façon à ce que la distribution des facteurs de confusion soit similaire à celle des cas. L'appariement, qu'il soit individuel ou en fréquence, doit être pris en compte au moment de l'analyse des données (chapitre 33).

Dans la situation où un cas est apparié individuellement à un seul témoin, les résultats seront présentés sous la forme suivante (*Figure 5*) : e et h correspondent aux nombres de paires concordantes, cas exposé – témoin exposé et cas non exposé – témoin non exposé ; f et g correspondent aux nombres de paires discordantes, cas exposé – témoin non exposé, et cas non exposé – témoin exposé ; ce sont les paires discordantes qui contribueront à l'analyse statistique (chapitre 33).

### Figure 5 ● Modèle d'analyse de données appariées pour l'étude de la relation entre la consommation d'eau provenant d'un réseau et la survenue d'une gastro-entérite aiguë

Source : Deshayes F, Schmitt M, Pollution du réseau d'eau potable à Strasbourg et survenue concomitante de gastro-entérites — mai 2000. *BEH* 2001 ; (2) : 5-7

		Témoins	
		Exposés à l'eau du réseau	Non-exposés à l'eau du réseau
Cas	Exposés à l'eau du réseau	e	f
	Non-exposés à l'eau du réseau	g	h

## Études cas témoins nichées

Si l'étude cas témoins est menée au sein d'une cohorte spécifique et non pas dans une population ouverte, on parle d'une étude cas témoins nichée (*nested case control*). L'avantage est que l'on a une énumération complète de la population source qui est la cohorte. Connaissant parfaitement la population source, ce type de schéma offre de nombreuses possibilités pour échantillonner les cas et les témoins de manière efficace et parfaitement contrôlée. Ce type de schéma est généralement employé lorsque la mesure de l'exposition d'intérêt est coûteuse et qu'elle ne peut, par conséquent, pas être réalisée sur tous les membres de la cohorte. Un des grands avantages des études cas témoins nichées réside dans le fait que l'on est certain que les témoins proviennent de la même population source que les cas, ce qui évite les biais de sélection potentiels rencontrés dans les schémas cas témoins en population (chapitre 29).

## Études cas témoins en incidence cumulée et en densité d'incidence

Si les témoins sont choisis parmi les personnes non malades après la fin du recrutement des cas, on parle d'étude cas témoins avec échantillonnage en incidence cumulée (*cumulative case control study*). C'est le cas de la plupart des investigations d'épidémies (*epidemic case control study*). Si les témoins sont recrutés au fur et à mesure que les cas surviennent et sont ainsi chronologiquement comparables, on parle d'étude cas témoins en densité d'incidence (*density sampling ou density case control study*). C'est la méthode de sélection des témoins habituellement utilisée dans les études cas témoins nichées mentionnées ci-dessus. On peut également parfois utiliser cette méthode lors de l'investigation d'une épidémie qui se déroule sur une longue période de temps. C'est ce schéma qui fut utilisé lors d'une investigation d'une épidémie d'hépatite C dans un centre d'hémodialyse (chapitre 39) [4]. Dans ce schéma, les témoins une fois sélectionnés peuvent potentiellement devenir des cas au cours du suivi.

## Études cas cohorte

Le principe des études cas cohorte (*case cohort*) est de sélectionner aléatoirement une sous-cohorte des sujets inclus dans la cohorte initiale et de mesurer l'exposition d'intérêt sur tous les membres de la sous-cohorte et sur tous les cas en dehors de la sous-cohorte. Tous les cas de la cohorte initiale contribuent donc à l'analyse, et les sujets de la sous-cohorte constituent le groupe témoin (ces témoins peuvent eux-mêmes devenir des cas au cours du suivi). L'avantage des études cas cohorte par rapport aux études cas témoins nichées réside, entre autres, dans le fait que l'on peut s'intéresser à différents types d'événements (plusieurs maladies, le décès) et que l'on peut facilement estimer la prévalence de l'exposition dans la cohorte. Les données de ce type de schéma d'étude sont habituellement analysées avec le modèle de Cox (chapitre 34) en utilisant des pondérations spécifiques des sujets selon qu'ils appartiennent ou non à la sous-cohorte [5].

Les études cas cohorte peuvent aussi s'utiliser dans un contexte d'épidémiologie de terrain et d'investigation d'épidémie, en sélectionnant les témoins dans la population dont sont issus les cas indépendamment de leur statut vis-à-vis de la maladie. L'estimation du RR est alors meilleure que si les témoins sont sélectionnés parmi les non-malades uniquement (chapitre 39). On peut trouver un exemple d'application de ce schéma d'étude cas cohorte dans l'investigation d'épidémies hydriques à *Campylobacter* [6] ou lors de l'investigation d'une épidémie d'hépatite E au Darfour [7].

## Schémas dans lesquels les témoins sont des cas

### Schéma d'étude cas cas

Le schéma d'étude cas cas peut être utilisé pour les maladies infectieuses quand l'agent pathogène concerné présente plusieurs sous-types et que la maladie étudiée peut être classée en sous-groupes : des cas dus au sous-type épidémique et des cas sporadiques ou des cas dus à

d'autres sous-types, non liés à l'épidémie. L'exposition peut alors être comparée entre le groupe de cas épidémiques (les cas) et le groupe des cas non épidémiques (les témoins). La méthode, décrite par McCarthy et Giesecke [8] a été utilisée en France à plusieurs reprises, notamment lors d'une épidémie de listériose en 2000 [9] : des cas de listériose liés à la souche épidémique isolée, survenus entre novembre 1999 et février 2000, ont été comparés à des témoins constitués par des cas sporadiques de listériose dus à une souche différente, diagnostiqués à la même période.

Le recours à cette méthode requiert l'existence d'un système de surveillance avec typage systématique des souches de tous les cas notifiés. Ce choix de témoins présente plusieurs avantages : les témoins sont issus de la même population que les cas, permettant de réduire les biais de sélection ; l'information concernant les antécédents et les expositions alimentaires de ces témoins est déjà disponible, à travers le système de surveillance, permettant de réduire les biais d'information. L'inconvénient de choisir des cas sporadiques ou des cas dus à un autre sous-type bactérien ou viral comme témoins est que ceux-ci peuvent avoir des expositions différentes de la population non malade, mais cet inconvénient peut être limité par l'inclusion de cas sporadiques avec une large variété de sous-types de ces mêmes souches. L'approche cas cas a aussi été utilisée en pharmaco-épidémiologie pour l'étude de l'association entre la prise de benfluorex et la survenue d'une valvulopathie cardiaque de régurgitation, les cas étant des patients atteints de valvulopathie par régurgitation sans étiologie connue et les témoins des patients atteints de valvulopathie pour lesquels une étiologie connue avait été identifiée [10].

## Schéma d'étude cas croisés

Le schéma d'étude cas croisés (*case crossover*) peut être assimilé à un schéma d'étude avec appariement simple.

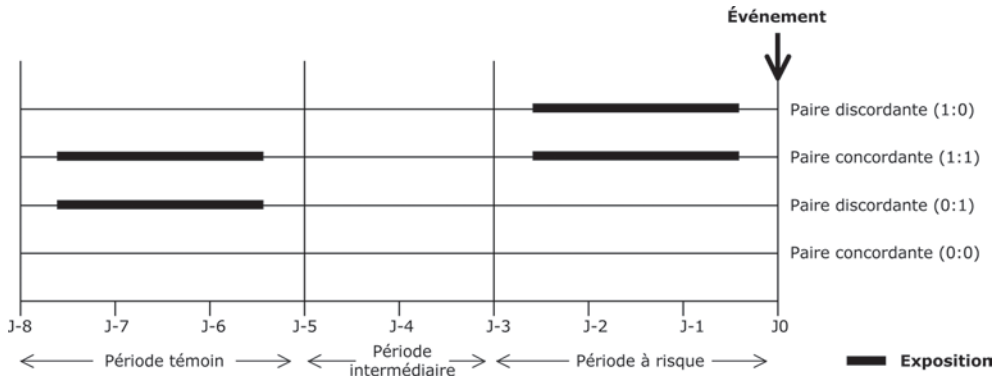
Il a été décrit pour la première fois en 1991 par Maclure [11] pour tester des hypothèses sur les déterminants de la survenue de l'infarctus du myocarde. Plus récemment, ce schéma a été utilisé par l'Institut de veille sanitaire (InVS) lors de l'investigation d'une épidémie de salmonelloses à *Salmonella* sérotype *typhimurium* [12]. Pour chacun des cas, il est effectué une comparaison entre l'exposition durant un intervalle de temps précédant immédiatement la survenue d'un événement de santé (période à risque) et celle correspondant à un ou plusieurs intervalles plus éloignés dans le temps (période témoin). Chaque cas est donc son propre témoin, ce qui est un avantage dans la maîtrise de facteurs de confusion liés à la susceptibilité individuelle. Les quatre situations possibles en termes d'exposition sont présentées sur la *Figure 6*. Comme pour l'analyse d'une enquête cas témoins appariée, seules les situations discordantes apportent une information permettant de calculer le rapport de cotes (chapitre 33). Ce schéma d'étude est actuellement très utilisé dans les études des facteurs de risque liés à la pollution atmosphérique urbaine.

## Études écologiques

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini, en 1994, l'éco-épidémiologie comme une spécialité de l'épidémiologie qui traite de l'identification, de l'évaluation et de la prévention des risques environnementaux au sein des populations et des collectivités. De même, elle définit l'environnement comme l'ensemble des facteurs physiques, chimiques et biologiques liés aux activités humaines ou non, entrant en contact avec l'homme par le biais des milieux (eau, air, sols, aliments) ou dans l'environnement général, en milieu de travail et pendant les loisirs.

Le principe des études écologiques est d'identifier des variations de fréquence d'un événement de santé (variable dépendante  $Y$ ) et de les mettre en relation avec des variations de facteurs environnementaux (variables indépendantes  $X_i$ ). Comme il est difficile, voire impossible, de mesurer

**Figure 6 ● Les 4 situations du schéma d'étude cas croisés**



l'exposition individuelle à de nombreux facteurs environnementaux, ces études utilisent des données agrégées ou regroupées, tant pour caractériser les événements de santé que pour caractériser l'exposition.

Les données utiles à ce type d'étude sont schématisées sur la *Figure 7*.

Deux types d'études écologiques sont traditionnellement différenciés :

- les études géographiques pour lesquelles l'unité d'observation est un groupe de personnes appartenant à une unité géographique déterminée (ville, région, quartier, école, zone d'attraction d'un établissement...);
- les études temporelles pour lesquelles l'unité d'observation est une unité de temps (jour, semaine, mois...). Ces dernières sont très utilisées dans le domaine de l'étude des impacts à court terme de la pollution atmosphérique urbaine.

L'interprétation des résultats produits par ce type d'étude doit être réalisée avec discernement en tenant compte des éventuels biais écologiques (chapitre 29). Il est, en effet, impossible de savoir si les individus qui présentent l'événement de santé ont été réellement exposés ou non au facteur de risque avant l'apparition de l'événement de santé.

**Figure 7 ● Schéma conceptuel des études écologiques**

	Malades	Non-malades	
<b>Exposés</b>	?	?	L1
<b>Non-exposés</b>	?	?	L0
	C1	C1	<b>N</b>

X : proportion de personnes exposées = L1/N

Y : taux de maladie = C1/N



## CONCLUSION

Les études épidémiologiques analytiques ont pour objectif de mettre en évidence une association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie. Les études de cohorte et les études cas témoins sont les outils de base en épidémiologie analytique. Cependant, de nombreux développements méthodologiques ont été réalisés sur des schémas d'études plus complexes. Développés initialement dans le cadre de la recherche et de l'épidémiologie clinique, ces schémas trouvent aussi leur application en épidémiologie de terrain et, notamment, pour l'investigation d'épidémies. Chaque type d'étude a des avantages et des inconvénients. La décision d'adopter un schéma d'étude ou une autre dépend du facteur de risque et de la maladie étudiée, du contexte de l'étude, du jugement de l'épidémiologiste, ainsi que des moyens qui seront à sa disposition.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Castetbon K, Rolland-Cachera MF. *Surpoids et obésité chez les enfants de 7 à 9 ans, France, 2000*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, Conservatoire national des arts et métiers, 2004, 41 p. ; [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=5733](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5733) [consulté le 27/12/2011].
- 2 ● Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *Br Med J* 1954 ; 1 : 1451-5.
- 3 ● Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950 ; 2 : 739-48.
- 4 ● Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infection at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 ; 26 : 752-60.
- 5 ● Onland-Moret NC, van der A DL, van der Schouw YT, Buschers W, Elias SG, van Gils CH, *et al*. Analysis of case-cohort data: A comparison of different methods. *J Clin Epidemiol* 2007 ; 60 : 350-5.
- 6 ● Martin S, Penttinen P, Hedin G, Ljungstrom M, Allestam G, Andersson Y, *et al*. A case-cohort study to investigate concomitant waterborne outbreaks of *Campylobacter* and gastroenteritis in Soderhamn, Sweden, 2002-3. *J Water Health* 2006 ; 4 : 417-24.
- 7 ● Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, Hamid N, Pinoges L, Nizou JY, *et al*. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 1685-91.
- 8 ● McCarthy N, Giesecke J. Case-case comparisons to study causation of common infectious diseases. *Int J Epidemiol* 1999 ; 28 : 764-8.
- 9 ● de Valk H, Vaillant V, Jacquet C, Rocourt J, Le Querrec F, Stainer F, *et al*. Two consecutive nationwide outbreaks of listeriosis in France, October 1999-February 2000. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 944-50.
- 10 ● Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS One* 2010 ; 5 : e10128.
- 11 ● Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects of the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991 ; 133 : 144-53.
- 12 ● Haegebaert S, Duché L, Desenclos JC. The use of the case-crossover design in a continuous common source food-borne outbreak. *Epidemiol Infect* 2003 ; 131 : 809-13.

## ● Chapitre 27

# L'inférence statistique

**Marthe-Aline Jutand, Marianne Savès**Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

Pour répondre à la question qu'il se pose ou qui lui est posée (par exemple, tel comportement augmente-t-il le risque de maladie ?), l'épidémiologiste recueille les informations nécessaires et pertinentes sur un ou des échantillons de la population (par exemple, un échantillon de cas et de témoins ou un échantillon de personnes exposées et non exposées). Outre la question de la mesure d'association entre l'exposition (chapitre 28), la question qui se posera lors de l'analyse des données est celle de la généralisation des résultats à la population d'étude.

La procédure qui consiste à utiliser les informations recueillies à partir d'un échantillon pour déduire des résultats concernant l'ensemble de la population est appelée inférence statistique ou statistique inférentielle. Elle est basée sur les lois de distributions de probabilité ainsi que sur leurs paramètres, permettant ainsi de décrire une population (moyenne, écart-type, fréquence, etc.) à partir des observations.

Dans ce chapitre, après avoir développé quelques concepts de base en probabilités déjà introduits chapitre 3, nous aborderons les notions d'estimation et de tests statistiques.

## Généralités

La notion intuitive de probabilité d'un événement nous est sûrement plus familière que la théorie des probabilités. Nous comprenons assez facilement que la probabilité d'un événement traduit les chances de cet événement de se produire, que cette probabilité varie entre 0 et 1, qu'un événement de probabilité nulle n'a aucune chance de se produire, et qu'un événement de probabilité égale à 1 a 100 % de chances de se produire (valeur certaine).

Considérons une expérience aléatoire pour laquelle a été établi l'inventaire des résultats possibles. Chaque résultat possible est appelé une éventualité.

*Exemple* : 10 personnes sont présentes dans une pièce où il y a des anophèles, espèce de moustiques responsable de la transmission à l'homme du paludisme notamment. On s'intéresse à l'expérience aléatoire « nombre de personnes parmi les 10 qui auront été piquées au moins une fois à la fin de la journée ». Les résultats possibles sont 0, 1, 2 ... 10.

Après avoir défini la notion de variable chapitre 4, nous allons spécifier ici la notion de variable aléatoire. Une *variable aléatoire* est une fonction dont le résultat dépend du résultat d'une expérience aléatoire. Une variable aléatoire est donc une fonction qui associe à chaque résultat possible un nombre. Pour éviter toute confusion, on note en général par des lettres majuscules les variables aléatoires, et par des lettres minuscules les valeurs prises par les variables aléatoires.

À partir de l'exemple ci-dessus, nous pouvons définir deux variables aléatoires. La première variable aléatoire est la variable  $X$ , « être piqué par un anophèle Oui/Non », à laquelle nous attribuons les valeurs possibles suivantes  $X$  (être piqué) = 1 et  $X$  (ne pas être piqué) = 0. Cette variable aléatoire prend alors la valeur 0 ou 1, et on dira alors que  $X = 1$  représente l'événement « être piqué », et  $X = 0$  représente l'événement « ne pas être piqué ». La seconde variable aléatoire que nous définissons est la variable  $Y$ , « nombre de personnes ayant été piquées parmi les 10 personnes présentes ». La variable aléatoire peut prendre les valeurs de 0 à 10.

Il existe uniquement deux types de variable aléatoire, les variables discrètes et les variables continues :

- une variable aléatoire discrète prend un ensemble dénombrable, fini ou infini de valeurs ;
- une variable aléatoire continue prend un ensemble infini et non dénombrable de valeurs.

Dans l'exemple précédent, la variable aléatoire  $X$  est une variable aléatoire discrète binaire, car seules deux éventualités existent. La variable  $Y$  est également une variable aléatoire discrète puisque nous ne pouvons pas imaginer que 2,5 personnes aient été piquées. En revanche, si nous avons recueilli l'information concernant l'âge de chacune des 10 personnes, la variable aléatoire âge serait considérée comme continue car l'âge est une information continue dans le temps.

Il est important de bien distinguer les deux types de variable aléatoire car leur traitement mathématique est différent. Dans la suite de ce chapitre, nous allons étudier, pour les différents types de variables aléatoires, comment se calculent les probabilités de chaque éventualité ou intervalle d'éventualités.

## Loi de probabilité d'une variable aléatoire

La loi de probabilité, ou distribution de probabilité, d'une variable aléatoire indique la probabilité de survenue de chaque événement possible.

### Loi de probabilité d'une variable aléatoire discrète

Si la variable aléatoire  $X$  est discrète, elle prend un nombre dénombrable de valeurs  $x_i$ , et on note  $p_i$  la probabilité que  $X$  soit égale à  $x_i$ , notée aussi  $\Pr[X = x_i]$ . La somme des valeurs  $p_i$  sur l'ensemble des valeurs  $x_i$  est égale à 1. La loi de probabilité correspond alors à l'ensemble des couples  $(x_i ; p_i)$ .

La moyenne, appelée aussi espérance mathématique et notée  $E(X)$  ou  $\mu$ , d'une variable aléatoire discrète  $X$  est définie par :  $\mu = E(X) = \sum_i x_i p_i$ .

La variance d'une variable aléatoire discrète, notée  $\text{Var}(X)$  ou  $\sigma^2$ , est définie par :

$$\sigma^2 = \text{Var}(X) = E(X - \mu)^2 = \sum_i (x_i - \mu)^2 \cdot p_i$$

L'écart-type, noté  $\sigma$ , correspond à la racine carrée de la variance.

### Loi de probabilité d'une variable aléatoire continue

Dans le cas d'une variable aléatoire continue, l'ensemble des valeurs possibles est infini et non dénombrable ; les probabilités  $p_i = \Pr[X = x_i]$  sont égales à 0. Il faut donc considérer les probabilités que  $X$  appartienne à des intervalles de nombres réels tels que  $]-\infty, x]$  ou  $]x, +\infty[$ , ou encore  $[x_1, x_2]$ .

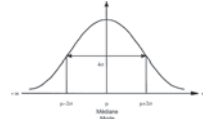
La définition de la loi de probabilité d'une variable continue repose sur la notion de fonction de répartition ou de fonction de densité de probabilité.

La fonction de répartition  $F(x)$  d'une variable aléatoire correspond à la probabilité que la valeur aléatoire soit inférieure à  $x$  :  $F(x) = \Pr[X < x]$ .

La fonction de densité de probabilité  $f(x)$  au point  $x$  est définie par :  $f(x) = \lim_{dx \rightarrow 0} \frac{\Pr[x \leq X \leq x + dx]}{dx}$ .

Lorsqu'on représente, par exemple, graphiquement la courbe de la loi normale (loi qui sera définie

précisément dans la suite de ce chapitre) par une cloche, la courbe représente la fonction de densité.



la courbe représente la fonction de densité.

Il faut noter que la fonction de densité de probabilité n'est pas une probabilité, elle peut, par exemple, prendre des valeurs supérieures à 1. La fonction de densité de probabilité  $f(x)$  correspond à la dérivée de la fonction de répartition  $F(x)$ . L'aire sous la courbe, mesurée par l'intégrale, d'une fonction de densité de probabilité entre deux points  $x_1$  et  $x_2$  permet de calculer la probabilité que la variable aléatoire soit comprise entre  $x_1$  et  $x_2$  :

$$\Pr[x_1 \leq X \leq x_2] = \int_{x_1}^{x_2} f(x) dx$$

Donc, la totalité de l'aire sous la courbe d'une fonction de densité de probabilité est égale à 1, ce qui se traduit par la propriété mathématique suivante :  $\lim_{a \rightarrow -\infty} \int_a^0 f(x) dx + \lim_{b \rightarrow +\infty} \int_0^b f(x) dx = 1$ , et se lit « l'intégrale de la fonction  $f(x)$  entre  $-\infty$  et  $+\infty$  est égale à 1 ».

La moyenne d'une variable aléatoire continue est définie par :  $\mu = E(X) = \int_{-\infty}^{+\infty} x f(x) dx$ .

La variance d'une variable aléatoire continue est calculée par :

$$\sigma^2 = \text{VAR}(X) = E(X - \mu)^2 = \int_{-\infty}^{+\infty} (x - \mu)^2 f(x) dx.$$

## Principales distributions théoriques

Toute variable aléatoire suit une distribution qui sera soit discrète, soit continue. Des exemples de lois sont cités ci-dessous et les plus fréquemment utilisées en épidémiologie seront précisées dans la suite du chapitre. On distinguera ici deux cas :

- les lois de probabilités discrètes : loi de Bernoulli, loi binomiale, loi hypergéométrique, loi de Poisson, etc. ;
- les lois de probabilités continues : la loi de Laplace-Gauss qui est la principale loi utilisée en épidémiologie ainsi que la loi du chi-deux, la loi exponentielle ou loi normale, la loi de Weibull, etc.

### Les principales lois de probabilité discrètes

#### Loi de Bernoulli

On dit qu'une variable aléatoire  $X$  suit une loi de Bernoulli de paramètre  $\pi$ , notée  $B(\pi)$ , si  $X$  prend deux valeurs : la valeur  $X$  (succès) = 1 avec la probabilité  $\pi = \Pr[X = 1]$  et la valeur  $X$  (échec) = 0 avec la probabilité  $1 - \pi = \Pr[X = 0]$ .

La loi de Bernoulli s'applique à chaque fois qu'on étudie une variable binaire (malade/non-malade, exposé/non exposé, décédé/vivant) et elle joue donc un rôle central en épidémiologie.

L'espérance mathématique d'une variable de Bernoulli est égale à  $E(X) = \pi$ .

La variance d'une variable de Bernoulli est égale à  $\text{Var}(X) = \pi \cdot (1 - \pi)$ .

#### Loi binomiale

Une variable suit une loi binomiale si elle est définie comme la somme de  $n$  variables aléatoires  $X_i$  suivant une loi de Bernoulli indépendantes et de même paramètre  $\pi$ . On dit que les variables

aléatoires  $X_i$ , sont indépendantes et identiquement distribuées, ce que l'on note « iid ». La loi binomiale est une loi de paramètres  $n$  et  $\pi$ , notée  $B(n, \pi)$ .

Soit une population de grande taille dont la proportion de sujets possédant le caractère d'intérêt est égale à  $\pi$ , dans laquelle est extrait de manière aléatoire un échantillon de  $n$  sujets tirés au sort avec remise. La variable aléatoire,  $X$ , correspondant au nombre de sujets de l'échantillon possédant le caractère, suit une loi binomiale  $B(n, \pi)$ . La probabilité que  $X$  soit égale à  $k$  se calcule de la manière suivante :

$$\Pr[X = k] = \binom{n}{k} \times \pi^k \times (1 - \pi)^{n-k} = \frac{n!}{k! \times (n-k)!} \pi^k (1 - \pi)^{n-k}$$
, avec  $k = 0, 1, 2, \dots, n$ , où  $\binom{n}{k}$  représente le nombre de possibilités de choisir  $k$  individus parmi  $n$ , noté parfois  $C_n^k$ , et se calcule par  $\frac{n!}{k! \times (n-k)!}$  avec  $n!$ , qui se lit « factorielle  $n$  » et se calcule par :  $n! = 1 \times 2 \times 3 \times \dots \times n$ . Par convention,  $0! = 1$ .

La moyenne est égale à  $\mu = E(X) = n\pi$ .

La variance est égale à  $\sigma^2 = \text{Var}(X) = n\pi(1 - \pi)$ .

*Exemple 1* : on sait que, dans une population de grande taille, la prévalence de la maladie  $M$  est de 8 % ( $\pi = 0,08$ ). Si on choisit, par tirage aléatoire, 12 sujets indépendamment les uns des autres dans cette population, le nombre  $X$  de sujets possédant le caractère est une variable aléatoire qui peut prendre les valeurs 0, 1, ..., 12, qui suit une loi binomiale de paramètres 12 et 0,08. La probabilité d'avoir sélectionné 3 personnes malades est égale à :

$$\begin{aligned} \frac{12!}{3! \times 9!} \times 0,08^3 \times 0,92^9 &= \frac{12 \times 11 \times 10 \times 9 \times 8 \dots \times 2}{3 \times 2 \times 9 \times 8 \times \dots \times 2} \times 0,08^3 \times 0,92^9 \\ &= \frac{12 \times 11 \times 10}{3 \times 2} \times 0,08^3 \times 0,92^9 = 0,053 \end{aligned}$$

La probabilité de sélectionner 3 personnes malades parmi les 12 personnes sélectionnées au hasard est de 5,3 %. L'espérance du nombre de sujets possédant le caractère dans l'échantillon est de  $12 \times 0,08 = 0,96$ .

*Exemple 2* : on a observé un épisode de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) sur un paquebot. Parmi les 600 passagers voyageant en cabine double, 360 malades ont été recensés, soit un taux d'attaque de la gastro-entérite de 60 % ( $\pi = 0,60$ ). Si les cas surviennent au hasard dans les cabines, la probabilité d'observer deux personnes malades dans une cabine double sera :  $P(X = 2) = 0,60^2 = 0,36$ . De la même manière, on peut calculer que la probabilité d'observer un seul malade par cabine double est égale à 0,48 ( $P(X = 1) = 2 \times 0,60 \times 0,4 = 0,48$ ) et que la probabilité de ne trouver aucun malade par cabine double est égale à 0,16 ( $P(X = 0) = 0,4^2 = 0,16$ ). Le paquebot comporte 300 cabines doubles. Leur répartition selon le nombre d'occupants malades devrait être :  $0,36 \times 300 = 108$  cabines dont les deux occupants ont été malades, soit 216 malades,  $0,48 \times 300 = 144$  cabines avec un seul occupant malade et  $0,16 \times 300 = 48$  cabines dont aucun des deux occupants n'a souffert de gastro-entérite.

En réalité, on a observé un plus grand nombre de cabines dont les deux occupants ont été malades et un plus faible nombre de cabines avec un seul malade : 150 cabines dont les deux occupants ont été malades, 60 cabines avec un seul occupant malade, et 90 cabines dont aucun des deux occupants n'a souffert de gastro-entérite. Le médecin de bord fait une hypothèse sur l'agent pathogène à l'origine de cette TIAC et suggère que ce regroupement des cas par cabine est dû à une transmission secondaire de personne à personne venant se surajouter à la source commune initiale (mathématiquement, la variable aléatoire n'est pas identiquement distribuée). Nous verrons ultérieurement comment l'épidémiologiste pourra répondre à cette question, en comparant ce qui a été observé à ce qui était attendu.

## Loi de Poisson

La loi de Poisson est un modèle probabiliste qui convient particulièrement au phénomène de comptage d'événements rares dans une période de temps donnée, ou lorsque le nombre de non-événements ou « échecs » ne peut être donné car l'échantillon est très grand (si l'on étudie la

probabilité d'avoir un accident de la route, ou « succès », on ne peut pas nécessairement dénombrer les non-accidentés qui représentent ici l'événement défavorable ou « échec »).

Le nombre d'événements dans une période de temps  $[0, T]$  est une variable aléatoire notée  $X$  qui suit une loi de Poisson de paramètre  $\lambda$ , valeur proportionnelle à la période de temps  $T$  et correspondant au nombre d'événements attendus sur la période d'observation, on dit que  $X$  suit une loi notée  $P(\lambda)$ .

La probabilité que  $X$  soit égale à  $k$  est :  $\Pr[X = k] = \frac{e^{-\lambda} \times \lambda^k}{k!}$ ,  $k=0, 1, 2, 3, \dots$  et  $e$  représente le nombre exponentiel de valeur 2,718.

L'espérance de la variable aléatoire  $X$  est égale à  $\mu = E(X) = \lambda$ .

Sa variance est égale à  $\sigma^2 = \text{Var}(X) = \lambda$ .

On peut noter que la variance d'une loi de Poisson est égale à son espérance  $\lambda$ . Cette égalité peut être utilisée comme moyen de vérification qu'une variable aléatoire suit bien une loi de Poisson de paramètre  $\lambda$ .

*Exemple 1* : on surveille l'apparition d'un effet indésirable majeur dans une population de personnes traitées avec un certain médicament. On sait que, tous les ans depuis la mise sur le marché de ce médicament, environ 10 événements indésirables spécifiques sont déclarés par an. Quelle est la probabilité que cette année on observe au moins 15 événements indésirables s'il n'y a pas de modification du risque d'effet indésirable ?

Le nombre d'événements suit une loi de Poisson de paramètre 10.

$\Pr[X \geq 15] = \sum_{k=15}^{\infty} \frac{e^{-10} \times 10^k}{k!} = 1 - \sum_{k=0}^{15} \frac{e^{-10} \times 10^k}{k!} = 1 - 0,917 = 0,083$ . La probabilité qu'on observe au moins 15 événements sur une année est de 0,083.

*Exemple 2* : supposons que l'incidence annuelle de la leucémie dans une région donnée est de 11,2/100 000 personnes. Si 100 000 sujets sont suivis pendant un an, quelle est la probabilité de n'observer aucun nouveau cas de leucémie ?

Pour répondre à cette question, on définit la variable  $X$  égale au nombre de nouveaux cas dans l'année parmi les 100 000 personnes. Cette variable suit une loi de Poisson de paramètre  $\lambda = 11,2$ . On peut donc calculer la probabilité d'obtenir aucun cas par :

$\Pr[X = 0] = \frac{e^{-11,2} \times 11,2^0}{0!} = 0,000\ 013\ 7$ . On a donc une probabilité très faible, inférieure à  $10^4$ , de n'avoir aucun cas de leucémie.

Si, maintenant, on ne suit que 1 000 personnes pendant un an, que devient cette probabilité ? Pour 1 000 sujets, on s'attend à observer  $11,2/100 = 0,112$  nouveaux cas dans l'année. La variable  $X$  suit donc une loi de Poisson de paramètre  $\lambda = 0,112$  et la probabilité d'obtenir aucun cas est égale à

$\Pr[X = 0] = \frac{e^{-0,112} \times 0,112^0}{0!} = 0,89$ . On a donc une forte probabilité de n'observer aucun cas en suivant seulement 1 000 sujets.

La loi de Poisson de paramètre  $\lambda$  peut être considérée comme une approximation de la loi binomiale  $B(n, \pi)$  lorsque  $n$  est grand et  $\pi$  petit ( $\pi < 0,1$  avec  $\lambda = n\pi < 10$ ). Dans ce cas, le paramètre de la loi de Poisson est donné par  $\lambda = n\pi$ , et la formule de la loi de Poisson peut être utilisée pour calculer les probabilités de la loi binomiale.

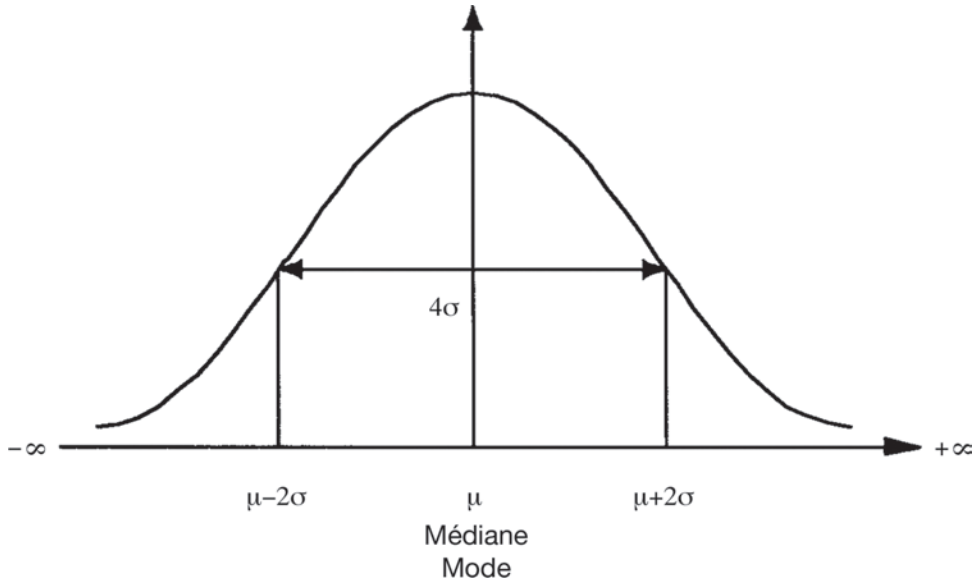
## Les principales lois de probabilité continues

### Loi de Laplace-Gauss ou loi normale

La distribution de Laplace-Gauss est incontournable en statistique. Les applications de cette loi sont si répandues et si fréquentes qu'elle mérite bien le nom de « loi normale » qui lui est donné.

La loi normale s'applique à des variables aléatoires continues. Elle est entièrement définie par deux paramètres, sa moyenne  $\mu$  et sa variance  $\sigma^2$ . On note  $X \sim N(\mu, \sigma^2)$  (on dit  $X$  est normale de moyenne  $\mu$  et de variance  $\sigma^2$ ), si sa fonction de densité  $f(x)$  est définie par l'expression mathématique :  $f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right]$  et représentée comme sur la Figure 1).

**Figure 1 • Représentation de la fonction de densité de la loi normale de moyenne  $\mu$  et de variance  $\sigma^2$**



Il existe autant de lois normales que de valeurs du couple de paramètres  $\mu$  et  $\sigma^2$ , mais on peut toujours se ramener, par une simple transformation (changement de variable), à la loi normale de moyenne 0 et de variance 1, notée  $N(0, 1)$  et appelée **loi normale centrée réduite** ou **loi de l'écart-réduit**.

En effet, si  $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ , la nouvelle variable  $U$  obtenue par la transformation  $U = \frac{X - \mu}{\sigma}$  suit une loi normale  $N(0, 1)$ . Selon les auteurs, la variable normale centrée réduite est notée  $U$ ,  $\varepsilon$ , ou  $Z$ . Dans ce chapitre, nous privilégierons la notation  $U$ .

La table de l'écart-réduit, qui est associée à cette loi et utilisée dans cet ouvrage (Annexe 1), donne  $\alpha$ , la valeur de la probabilité telle que la variable aléatoire soit en valeur absolue supérieure à une valeur  $u_\alpha$  donc que  $U$  soit à l'extérieur de l'intervalle  $[-u_\alpha, +u_\alpha]$ .

Quelques informations importantes concernant la distribution des valeurs d'une variable normale sont résumées dans le *Tableau 1* qui indique, pour la distribution d'une variable normale, les probabilités d'être dans et en dehors de l'intervalle d'un, deux et trois écarts-types autour de la moyenne.

On note qu'environ 95 % des valeurs d'une distribution normale se situent dans l'intervalle symétrique autour de la moyenne délimité par  $\mu - 2$  écarts-types et  $\mu + 2$  écarts-types. Pour être exact, 95 % des valeurs d'une distribution normale se situent dans un intervalle de chaque côté de la moyenne délimité par  $\mu \pm 1,96$  écarts-types. La table de la loi normale centrée réduite est donnée en annexe de cet ouvrage (Annexe 1).

**Tableau I ● Principales informations concernant la distribution des valeurs d'une variable normale**

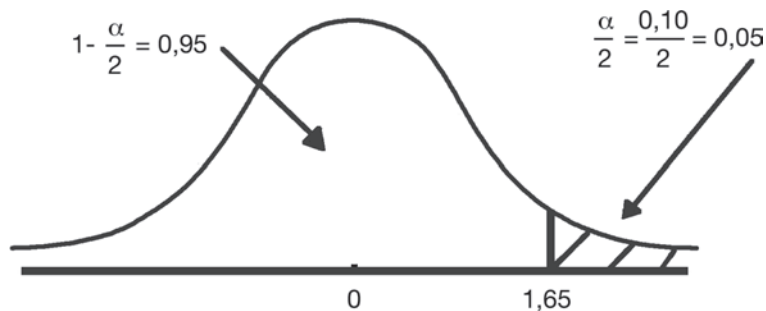
Intervalle	Probabilité d'être	
	dans l'intervalle	en dehors de l'intervalle
Moyenne $\pm$ 1 écart-type	0,683	0,317
Moyenne $\pm$ 2 écarts-types	0,954	0,046
Moyenne $\pm$ 3 écarts-types	0,997	0,003

*Exemple :* dans la population des hommes de 35-40 ans, la concentration moyenne de cholestérol total dans le sang est 1,84 g/L et l'écart-type 0,40 g/L. On fait l'hypothèse que la concentration de cholestérol total dans le sang a une distribution normale. Quelle est la probabilité d'observer une valeur de la concentration de cholestérol total supérieure à 2,50 g/L dans le sang si  $\mu = 1,84$  g/L et  $\sigma = 0,4$  g/L ?

Selon l'hypothèse que la concentration de cholestérol total dans le sang suit une distribution normale, on peut calculer de combien d'écart-types la valeur 2,50 g/L est éloignée de la moyenne :  

$$U = \frac{(2,5 - 1,84)}{0,4} = 1,65.$$

La valeur 2,50 g/L est éloignée de la moyenne 1,84 g/L de 1,65 écart-types. Dans la table de la loi normale centrée réduite (Annexe 1), on trouve que la probabilité d'être en dehors de 1,65 écarts types (au-dessous ou au-dessus) est  $\alpha = 0,10$ . On en déduit que la probabilité de se situer au-dessus de 1,65 écarts-types est donc  $\frac{\alpha}{2} = 0,10/2 = 0,05$  (Figure 2). Autrement dit, 5 % de la population a, en théorie, une concentration de cholestérol total dans le sang au-dessus de cette valeur de 2,50 g/L.

**Figure 2 ● Probabilité d'observer une valeur de la concentration de cholestérol total > 2,50 g/L dans le sang chez des hommes de 35-40 ans, si  $\mu = 1,84$  g/L et  $\sigma = 0,4$  g/L (partie hachurée)**



### Approximation de la loi binomiale par la loi normale

Une variable aléatoire  $X$  binomiale  $B(n, \pi)$  étant définie comme la somme de  $n$  variables de Bernoulli indépendantes de même paramètre  $\pi$ , on peut démontrer, que si le nombre  $n$  de variables de Bernoulli augmente indéfiniment, la variable  $X/n$  peut être approximée par une variable normale de moyenne  $\pi$  et de variance  $\frac{\pi \cdot (1 - \pi)}{n}$ .

Une conséquence importante et pratique de ce résultat est qu'il est possible de calculer avec une bonne approximation les probabilités de variables binomiales en utilisant la loi normale dès que le nombre  $n$  est suffisamment grand. Cette approximation est d'autant meilleure que  $\pi$  est proche de 0,5. Dans la pratique, et dans toute la suite de ce chapitre, on considère que  $n$  est grand dès lors que  $n$  est supérieur ou égal à 30 et que les produits  $n \times \pi$  et  $n \times (1 - \pi)$  sont supérieurs ou égaux à 5.

## Lois dérivées de la loi normale

Un certain nombre de lois statistiques sont dérivées de la loi normale et jouent un rôle important dans la théorie de l'estimation et la théorie des tests. Il s'agit de la loi du chi-deux ( $\chi^2$ , lire khi-deux ou khi-carré), la loi de Student ou encore la loi de Fischer pour ne citer que les plus utilisées en statistique. Nous décrivons ci-dessous succinctement ces lois dans le but de faciliter l'utilisation des tables de calcul des probabilités qui leur sont associées.

### Loi du chi-deux ( $\chi^2$ )

Si  $U_1, U_2, \dots, U_v$  sont des variables aléatoires normales centrées réduites et indépendantes entre elles, la somme des carrés de ces variables aléatoires définit une nouvelle variable aléatoire, notée  $X^2$ , qui est dite suivre une loi  $\chi^2$  à  $v$  degrés de libertés (ddl) :

$$X^2(v) = U_1^2 + U_2^2 + \dots + U_v^2$$

Ainsi, la variable aléatoire  $X^2(1)$  à un (ddl) ( $v = 1$ ) n'est autre que le carré d'une loi normale centrée réduite. La table du  $\chi^2$  associée à ces lois est présentée à l'Annexe 1 de l'ouvrage. Elle permet de déterminer la probabilité  $\alpha$  que la variable aléatoire soit supérieure à une certaine valeur choisie, notée  $\chi_{\alpha, v}^2$ , donc  $\alpha = P(\chi^2 > \chi_{\alpha, v}^2)$ .

Cette loi sera très utile pour étudier les relations entre deux variables qualitatives et déterminer les intervalles de confiance d'une variance sous certaines conditions (cette notion ne sera pas approfondie dans le cadre de cet ouvrage).

### Loi de Student

Soit  $X^2$  une variable aléatoire obéissant à une loi du  $\chi^2$  à  $v$  ddl, et  $U$  une variable aléatoire normale centrée réduite indépendante, la variable aléatoire  $T = \frac{U}{\sqrt{X^2/v}}$  suit par définition une loi de Student à  $v$  ddl.

Les tables de la loi de Student sont présentées à l'Annexe 1 pour un nombre de ddl allant de un à 2 000. Elles permettent le calcul des probabilités  $\alpha$  correspondant à la probabilité que la variable aléatoire en valeur absolue soit supérieure à une certaine valeur choisie, notée

$t_{\alpha, v}$  donc  $\alpha = P(|t| > t_{\alpha, v})$  d'une variable aléatoire  $T$ . Cette loi sera utilisée dans le cas de petits échantillons (taille inférieure à 30 et sous certaines hypothèses) pour déterminer les intervalles de confiance de moyennes et réaliser la comparaison de deux moyennes.

### Loi de Fisher

Soit  $X_1^2$  et  $X_2^2$ , un couple de variables aléatoires indépendantes suivant respectivement des lois du  $\chi^2$  à  $v_1$  et  $v_2$  ddl. Alors, la variable aléatoire :  $F = \frac{X_1^2/v_1}{X_2^2/v_2}$  suit une loi de Fisher-Snedecor (on dit usuellement loi de Fisher) à  $v_1$  et  $v_2$  ddl.

La loi de Fisher dépend de deux paramètres appelés ddl :  $v_1$  au numérateur et  $v_2$  au dénominateur, ce qui fait que la table de la loi de Fisher est plus difficile à manipuler que celle des autres lois. En fait, il existe une table pour chaque valeur  $\alpha$  telle que :  $\alpha = \Pr[F > F_{v_2}^{v_1}(\alpha)]$  ; la table (Annexe 1) comporte une première colonne qui indique  $v_2$ , une première ligne qui indique  $v_1$ , et l'intersection d'une ligne et d'une colonne indique la valeur  $F_{v_2}^{v_1}(\alpha)$ .

### Loi exponentielle et loi de Weibull

Une *loi exponentielle* correspond à un modèle pour lequel la variable aléatoire définit une durée de vie d'un phénomène qui, au-delà de l'instant  $T$ , est indépendante de l'instant  $T$ . On dit que la durée de vie est sans vieillissement.

Sa fonction de densité de probabilité se présente sous la forme :

$$f(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } x < 0 \\ \lambda e^{-\lambda x} & \text{si } x \geq 0 \end{cases}$$

Son espérance et ses paramètres de dispersion s'établissent comme suit :

$$E(X) = \sigma(X) = \frac{1}{\lambda} \quad \text{et} \quad \text{Var}(X) = \sigma = \frac{1}{\lambda^2}$$

Cette loi ne dépend donc que d'un seul paramètre ( $\lambda$ ). Le paramètre  $\lambda$  peut représenter le nombre de fois qu'un événement survient durant un laps de temps donné, par exemple le taux de décès, qui est indépendant du temps  $\lambda(t) = \lambda$ .

Dans le cadre d'une analyse de survie, l'hypothèse induite par l'usage de la loi exponentielle d'un taux de décès indépendant du temps est forte et, pour cette raison, il est fréquent d'utiliser la loi de Weibull (généralisation de la loi exponentielle). La loi de Weibull à deux paramètres donne la

probabilité qu'une durée  $T$  de survie sans décès soit supérieure à  $t$  avec  $P(T > t) = e^{-\left(\frac{t}{b}\right)^\alpha}$ . Le paramètre  $\alpha$ , qui est sans dimension, est appelé paramètre de forme.

## Fluctuation d'échantillonnage et intervalle de confiance

Le tirage au sort d'échantillons successifs à partir d'une même population conduit à des fluctuations d'échantillonnage qui ne s'effectuent pas de façon erratique mais en suivant des lois de probabilité, dont les plus utilisées en épidémiologie ont été décrites ci-dessus. Nous considérerons, dans la suite de ce chapitre, que les échantillons sont réalisés par sélection aléatoire simple dans des populations de grande taille. Dans le cas d'échantillons réalisés en grappes, à plusieurs degrés ou stratifiés, il est important de tenir compte du plan de sondage lors de l'analyse (chapitres 22 et 59). Il en est de même si l'échantillon a été sélectionné avec un taux de sondage supérieur à 10 %. Ces situations ne seront pas traitées dans le cadre de cet ouvrage, mais le lecteur pourra se référer aux ouvrages de Tillé, Levy et Lemeshow et Ardilly cités dans la bibliographie.

### Estimateurs et estimations

Un estimateur d'un paramètre inconnu est une variable aléatoire pour laquelle on souhaite que l'espérance soit égale au paramètre recherché : on dit alors que l'estimateur est sans biais. La valeur obtenue d'un estimateur à partir des données d'un échantillon est appelée estimation.

Soit  $X$  une variable quantitative d'espérance  $\mu$  et d'écart-type  $\sigma$  dans la population  $P$  :

- l'estimateur de l'espérance de  $X$ , noté  $m$  ou  $\hat{\mu}$  et appelé moyenne arithmétique, se calcule

$$\text{à partir des données d'un échantillon de taille } n \text{ de la façon suivante : } m = \hat{\mu} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n};$$

- l'estimateur de la variance de  $X$ , noté  $s^2$  ou  $\hat{\sigma}^2$  appelé variance estimée, se calcule à partir des données d'un échantillon de taille  $n$  de la façon suivante :  $s^2 = \hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - m)^2}{n - 1}$ .

On remarquera qu'au dénominateur il y a  $(n - 1)$  et non  $n$ .

Soit  $Y$  une variable binaire d'espérance  $\pi$  dans la population  $P$ , l'estimateur de l'espérance de  $Y$ , noté  $f$  et appelé fréquence, se calcule en déterminant le nombre de succès et en divisant par  $n$  la taille de l'échantillon aléatoire dont on étudie les données. On peut aussi considérer la fréquence comme la moyenne de la variable  $X$  prenant la valeur 0 pour les échecs et 1 pour les succès

$$f = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

## Fluctuation d'échantillonnage

Pour une *variable quantitative*  $X$  d'espérance  $\mu$  et d'écart-type  $\sigma$  dans la population  $P$ , les observations effectuées sur des échantillons de taille  $n$  déterminent des moyennes observées notées  $m$  ;  $m$  est une variable aléatoire qui a pour espérance  $\mu$  et pour écart-type  $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ . Si les échantillons

sont suffisamment grands ( $n \geq 30$ ) ou si la variable  $X$  suit une loi normale, alors  $m$  suit une loi normale  $N(\mu; \sigma^2/n)$ . Si les conditions ci-dessus ne sont pas vérifiées, on n'étudiera pas la moyenne comme estimateur d'intérêt.

Pour une *variable binaire*  $Y$ , prenant la valeur 1 pour la modalité succès et 0 sinon, et ayant une proportion  $\pi$  de succès dans la population  $P$ , les observations effectuées à partir d'échantillons aléatoires déterminent une fréquence observée notée  $f$  ;  $f$  est donc une variable aléatoire qui a pour espérance  $\pi$  et pour écart-type  $\sqrt{\frac{\pi \times (1 - \pi)}{n}}$ .

Si les échantillons sont suffisamment grands tels que  $n \geq 30$  et  $n \times \pi \geq 5$  et  $n \times (1 - \pi) \geq 5$ , c'est-à-dire que les nombres attendus de succès et d'échecs soient supérieurs ou égaux à 5, alors  $f$  suit approximativement une loi  $N(\pi; (\pi \times (1 - \pi))/n)$ .

Si les échantillons ne sont pas de taille suffisante, il faudra étudier la variable aléatoire représentant le nombre de succès qui suivra alors une loi binomiale d'espérance  $(n \times \pi)$  et de variance  $(n \times \pi \times (1 - \pi))$ .

## Intervalle de confiance

À partir d'un échantillon aléatoire, et sans connaissance d'informations sur la population, il est impossible de déterminer exactement la valeur du paramètre dans la population. On peut simplement essayer de déterminer un intervalle de valeurs probables de la population en fonction de ce qui a été observé sur l'échantillon, en supposant que l'échantillon a été réalisé sans biais et de manière aléatoire. C'est ce qu'on appelle l'intervalle de confiance (IC). Cet intervalle va dépendre de l'estimation et de sa loi de probabilité due à la fluctuation. Le principe est de construire une fourchette de valeurs numériques permettant de situer le paramètre avec un certain degré de confiance (les valeurs les plus habituellement utilisées en épidémiologie sont 95 % et 99 %). Toutes les valeurs incluses dans l'intervalle de confiance correspondent aux valeurs plausibles pour la population dont est issu l'échantillon au risque  $\alpha$  choisi ou au degré de confiance  $1 - \alpha$  ( $\alpha$  est une valeur comprise entre 0 et 1). Plus précisément, la définition d'un intervalle de confiance à 95 % permettra d'obtenir un intervalle qui contient la vraie valeur du paramètre 95 fois sur 100.

## Intervalle de confiance d'une proportion

L'intervalle de confiance d'une proportion  $\pi$  se détermine à partir d'une valeur  $f$  observée sur un échantillon. Si  $n \geq 30$  et  $(n \times f \geq 5)$  et  $(n \times (1 - f) \geq 5)$ , on calcule les bornes de l'intervalle en utilisant le fait que  $f$  suit approximativement une loi  $N(\pi; (\pi \times (1 - \pi))/n)$ , donc

$[b_{\text{inf}}, b_{\text{sup}}] = \left[ f \pm u_\alpha \times \sqrt{\frac{f \times (1 - f)}{n}} \right]$  et on vérifie, après le calcul des bornes, que  $(n \times b_{\text{inf}} \geq 5)$  et

$(n \times (1 - b_{\text{sup}}) \geq 5)$ .

Si c'est le cas, on peut écrire que :  $IC$  de  $\pi$  à  $(1 - \alpha) = \left[ f \pm u_\alpha \times \sqrt{\frac{f \times (1 - f)}{n}} \right]$ .

Lorsque ces conditions d'application ne sont pas vérifiées, il faut se référer à des abaques spéciales indiquant les principaux intervalles de confiance déjà calculés à l'aide de la loi binomiale ou de la loi de Poisson ou bien les calculer de façon exacte avec des logiciels spécifiques (par exemple, EpiInfo®).

*Exemple* : dans un article publié par Velter en 2010 et présentant les résultats de prévalence de l'infection à VIH et de comportements de dépistage dans le cadre d'une enquête réalisée auprès de 886 hommes fréquentant des établissements commerciaux de convivialité gay (étude Prevagay), le résultat suivant est donné : « Les prélèvements sanguins ont permis d'identifier une prévalence de 17,7 %, [intervalle [IC] à 95 % : 15,3 – 20,4] ». On peut retrouver les résultats de l'intervalle de confiance à 95 % en calculant les bornes de l'intervalle à partir des formules ci-dessus et en remplaçant  $u_\alpha$  par 1,96,  $f$  par 0,177 et  $n$  par 886.

## Intervalle de confiance d'une moyenne

L'intervalle de confiance d'une moyenne  $\mu$  ne se calcule pas de la même façon en fonction de la taille de l'échantillon :

●  $n \geq 30$  :  $IC$  de  $\mu$  à  $(1 - \alpha) = \left[ m \pm u_\alpha \times \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$  où  $u_\alpha$  est lu dans la table de l'écart-réduit (Annexe 1) ;

●  $n < 30$  mais la variable  $X$  suit une loi normale :  $IC$  de  $\mu$  à  $(1 - \alpha) = \left[ m \pm t_{\alpha, (n-1)} \times \frac{s}{\sqrt{n}} \right]$  où  $t_{\alpha, (n-1)}$  est lu dans la table de la loi de Student (Annexe 1).

*Exemple* : on veut estimer les caractéristiques (moyenne et variance) du nombre de globules blancs chez des patients atteints d'une maladie M. Pour cela, on dispose d'un échantillon représentatif de 50 malades.

Les calculs intermédiaires donnent :  $\sum_{i=1}^{50} (n_i \times x_i) = 393,90$  ;  $\sum_{i=1}^{50} (n_i \times x_i^2) = 3\,149$ . On en déduit :

$m = 393,9/50 = 7,878/\text{cm}^3$  et  $s = \sqrt{[3\,149 - (393,90)^2/50]/(50 - 1)} = \sqrt{0,936}/\text{cm}^3$ .

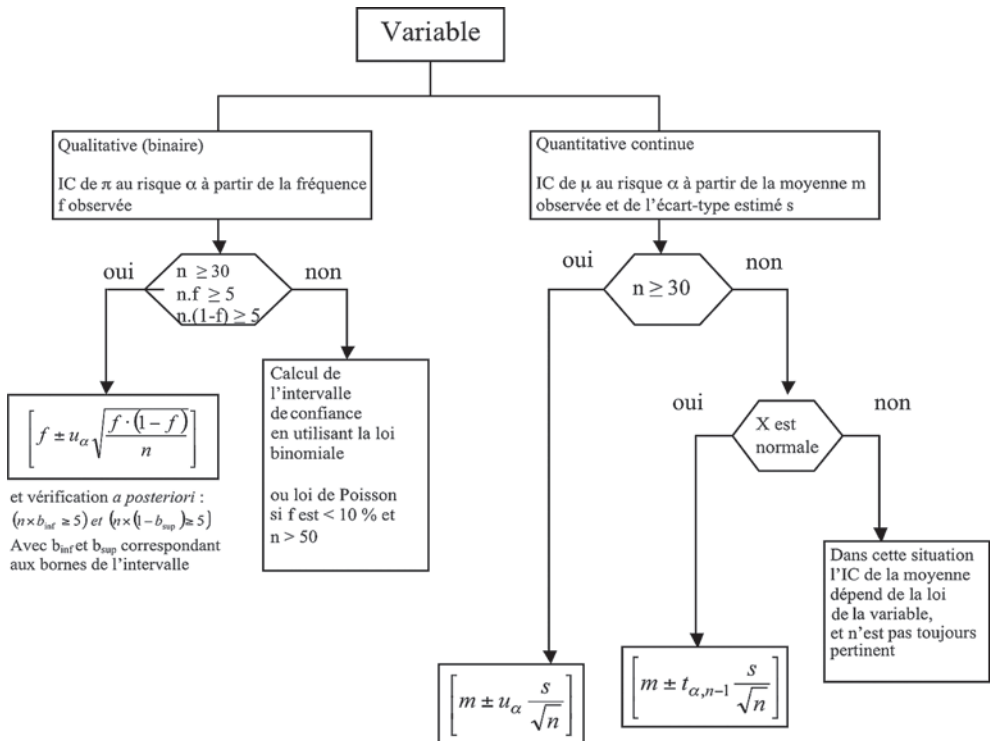
L'IC à 95 % de la moyenne est donc :  $\left[ 7,878 \pm 1,96 \sqrt{\frac{0,936}{50}} \right] = [7,878 \pm 0,268]$  ; soit  $[7,610 - 8,146]$ .

L'algorithme suivant (Figure 3) résume la stratégie pratique d'estimation d'une variable qualitative et quantitative par intervalle de confiance.

## Comparaison entre un intervalle de confiance d'un paramètre et une valeur de référence

*Exemple* : dans une maternité, sur 100 naissances, on observe que la proportion de garçons est de 0,44 ; les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % autour de cette estimation ponctuelle sont estimées à 0,34 et 0,54 en appliquant la loi normale. Le problème se pose alors de savoir si cette

Figure 3 ● Stratégie pratique d'estimation par intervalle de confiance (IC) des variables quantitatives et qualitatives



estimation par intervalle est différente de la statistique nationale la plus récente qui est de 0,53 (ou 53 %). La valeur 0,53 étant dans l'intervalle, on ne peut pas dire qu'il y a une différence, au risque  $\alpha = 5\%$ .

On peut conclure de cet exemple que le calcul d'un intervalle de confiance au risque  $\alpha$  peut permettre de comparer une estimation ponctuelle, noté  $t$ , à la valeur d'un paramètre, noté  $\theta$ . Ainsi :

- si la valeur du paramètre  $\theta$  n'appartient pas à l'intervalle de confiance au risque  $\alpha$ , on peut conclure avec un risque  $\alpha$  que l'échantillon ayant permis d'obtenir l'estimation par intervalle de confiance n'est pas issu d'une population ayant pour valeur du paramètre  $\theta$  ;
- si la valeur du paramètre  $\theta$  appartient à l'intervalle de confiance au risque  $\alpha$ , on ne peut pas conclure qu'il y a une différence entre la valeur estimée à partir de l'échantillon et la valeur du paramètre  $\theta$ .

Les notions résumées ci-dessus vont être approfondies dans les paragraphes suivants.

## Comparaison entre intervalles de confiance d'un même paramètre sur au moins deux groupes différents

*Exemple 1* : la mesure de la taille des élèves d'une classe A a donné les résultats suivant selon chaque genre :

- pour le groupe de 30 filles : moyenne = 135 cm ; IC 95 % : 132-138 cm ;
- pour le groupe de 30 garçons : moyenne = 143 cm ; IC 95 % : 139-147 cm.

On se demande si la taille moyenne des garçons est plus élevée que celle des filles. Les deux intervalles de confiance ne se chevauchant pas du tout, cela suffit pour pouvoir conclure au seuil  $\alpha$  de 5 % qu'il y a une différence statistiquement significative de taille moyenne entre les deux genres.

*Exemple 2* : la même étude est réalisée dans une autre école :

- pour le groupe de 30 filles : moyenne = 132 cm ; IC 95 % : 123-141 cm ;
- pour le groupe de 30 garçons : moyenne = 142 cm ; IC 95 % : 132-152 cm.

Les deux intervalles de confiance se chevauchent, cela ne permet pas de conclure, et nous allons donc étudier dans la suite les tests statistiques permettant de répondre à la question : le groupe garçon a-t-il ou non une taille supérieure à celui des filles ?

## Tests statistiques

En plus des exemples de questions vues précédemment, nous rencontrons fréquemment en épidémiologie des questions telles que celle posée dans l'exemple suivant : un épisode de TIAC a été mis en évidence dans une école. Dans un échantillon de 37 malades, la proportion d'enfants ayant consommé de la glace au chocolat est de 0,46 (IC 95 % : 0,30 – 0,62). Dans un échantillon de 116 enfants qui n'ont pas été malades, cette proportion est de 0,42 (IC 95 % : 0,33 – 0,51). Il s'agit ici de répondre à la question suivante : la proportion de consommateurs de glace au chocolat est-elle significativement différente entre les malades et les non-malades ? Une réponse positive à cette question, sous réserve de la représentativité de ces échantillons, permettrait d'incriminer statistiquement cet aliment dans la survenue de la TIAC.

Cet exemple nous amène à développer la notion de tests statistiques.

### Notion d'hypothèse

Pour mettre en œuvre un test statistique, il est nécessaire de formuler une hypothèse que l'on souhaite confirmer ou infirmer : ce sera l'hypothèse de travail. Dans la pratique, on ne connaît rien a priori de l'importance d'une éventuelle différence entre des proportions (ou des moyennes) que l'on souhaite comparer. De ce fait, il n'est pas logique de construire un test statistique sur l'hypothèse de l'existence d'une différence. On est donc conduit à procéder de façon inverse, c'est-à-dire en faisant initialement l'hypothèse qu'il n'existe pas de différence entre les proportions ou les moyennes. On dit encore que la différence observée est due aux fluctuations d'échantillonnage. La résolution d'un test statistique correspond en fait à une résolution selon un raisonnement par l'absurde, ce qui signifie qu'on pose une hypothèse et que l'on étudie si les valeurs obtenues à partir de l'étude sont conformes à cette hypothèse ; si ce n'est pas le cas, on rejette l'hypothèse nulle.

En réalité, on définit donc deux hypothèses :

- d'une part, l'hypothèse d'absence de différence, support du calcul du test statistique, habituellement appelée hypothèse nulle et que l'on note  $H_0$  ;

- d'autre part, l'hypothèse alternative correspondant à l'existence d'une différence entre les valeurs étudiées. Cette hypothèse alternative est notée  $H_1$ .

Si le signe de la différence n'est pas précisé, on effectue un test dit *bilatéral*. En revanche, si l'on souhaite mettre en évidence une différence positive ou négative, on effectuera un test unilatéral.

## Démarche suivie dans un test statistique

On peut résumer en sept étapes la réalisation d'un test statistique :

1. déterminer la nature des estimateurs à comparer et le type de comparaison qui devra être effectué. Choisir alors un test statistique selon le type de comparaison, le type d'échantillon(s) (nombre et taille). Des exemples de tests seront proposés dans la suite de ce chapitre ;
2. définir l'hypothèse nulle  $H_0$ , ainsi que l'hypothèse alternative  $H_1$  (formulation uni- ou bilatérale du test) ;
3. définir une statistique de test qui, sous l'hypothèse nulle, obéit à une loi de probabilité connue ;
4. fixer un seuil de décision, c'est-à-dire le risque de première espèce  $\alpha$  (dont la définition sera vue ultérieurement) ?
5. définir la région critique du test associée à ce seuil, c'est-à-dire la région où la statistique de test a, au plus, une probabilité égale à  $\alpha$  de se trouver sous l'hypothèse nulle ;
6. calculer la valeur de la statistique de test à partir des observations ;
7. pour le seuil de décision choisi, conclure si  $H_0$  doit être rejetée ou pas :
  - si la valeur de la statistique de test calculée à la sixième étape appartient à la région critique, on rejette  $H_0$  et on accepte donc implicitement  $H_1$  avec un risque d'erreur inférieur ou égal à  $\alpha$ . Le niveau de signification exact peut être déterminé par la lecture de la table statistique correspondante en fonction de la valeur calculée,
  - si la valeur de la statistique de test calculée à la sixième étape n'appartient pas à la région critique, on ne peut pas rejeter  $H_0$  avec un risque d'erreur de conclusion inférieur à  $\alpha$ . On peut donc conclure qu'on ne peut pas rejeter  $H_0$  avec un risque d'erreur de seconde espèce  $\beta$ .

Quelle que soit la décision, il restera à interpréter en termes épidémiologiques la conclusion statistique qui vient d'être portée.

## Les deux types de risque dans un test statistique

Compte tenu de l'existence de l'hypothèse nulle et de l'hypothèse alternative, il existe toujours deux risques possibles associés à la conclusion d'un test statistique :

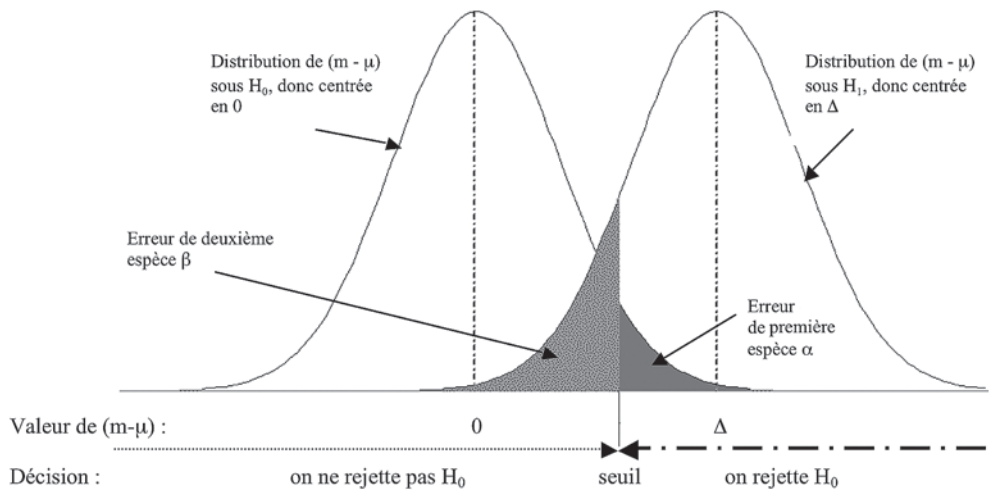
- le risque de première espèce, noté  $\alpha$ , qui correspond à la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle,  $H_0$ , alors qu'en réalité il n'y a pas de différence, c'est-à-dire que  $H_0$  est vraie ;
- le risque de seconde espèce, noté  $\beta$ , qui correspond à la probabilité de ne pas rejeter  $H_0$  alors qu'en réalité il existe une différence, c'est-à-dire que  $H_1$  est vraie.

On peut concevoir deux modes de représentation de ces deux types de risques : la représentation tabulaire présentée sur le *Tableau II* rend compte des différentes situations possibles. Toutefois, la représentation tabulaire est incomplète et, en particulier, ne permet pas d'apprécier les relations antagonistes des deux risques, ainsi que le fait que l'on peut fixer facilement  $\alpha$  mais que l'on ne connaît pas  $\beta$  ; la représentation graphique qui est proposée sur la *Figure 4* pour aider à la

**Tableau II ● Risques dans un test statistique**

CONCLUSION \ RÉALITÉ	Hypothèse $H_0$	
	Vraie	Fausse
Hypothèse $H_0$ non rejetée	Bonne conclusion Probabilité (non-rejet de $H_0$ sachant que $H_0$ est vraie) = $1 - \alpha$	Mauvaise conclusion Probabilité (non-rejet de $H_0$ sachant que $H_0$ est fausse) = $\beta$ Risque de deuxième espèce $\beta$
Hypothèse $H_0$ rejetée	Mauvaise conclusion Probabilité (rejet de $H_0$ sachant que $H_0$ est vraie) = $\alpha$ Risque de première espèce $\alpha$	Bonne conclusion Probabilité (rejet de $H_0$ sachant que $H_0$ est fausse) = $1 - \beta$ Puissance du test ( $1 - \beta$ )

**Figure 4 ● Représentation des différentes situations d'un test statistique unilatéral de comparaison d'une moyenne observée à une moyenne théorique**



compréhension suppose que la fluctuation d'échantillonnage de la statistique de test suit une loi de Laplace-Gauss. Dans ces conditions, les relations entre hypothèses peuvent se représenter sur un graphique permettant de visualiser les quatre situations précédentes. Le graphique représente la situation d'un test statistique unilatéral de comparaison d'une moyenne observée à une moyenne théorique. Sous l'hypothèse nulle,  $H_0$ , « il n'y a pas de différence statistiquement significative entre  $m$  et  $\mu$  », la variable  $(m - \mu)$  suit une loi normale centrée en 0. Sous l'hypothèse alternative,  $H_1$ , « il existe une différence statistiquement significative entre  $m$  et  $\mu$  », la variable  $(m - \mu)$  suit une loi normale centrée en  $\Delta$ . Dans cet exemple,  $\Delta$  est choisie positive.



À partir de la valeur choisie comme seuil de décision, on peut conclure si :

- l'hypothèse nulle n'est pas rejetée alors qu'elle est vraie : pas d'erreur ;
- l'hypothèse nulle est rejetée alors qu'elle est fautive : pas d'erreur ;
- l'hypothèse nulle est rejetée alors qu'elle est vraie : risque de première espèce  $\alpha$  ;
- l'hypothèse nulle n'est pas rejetée alors qu'elle est fautive : risque de deuxième espèce  $\beta$ .

De plus, le graphique met en évidence les éléments suivants :

- le seuil de décision est fixé de façon arbitraire ;
- la position et la forme de la loi de fluctuation sous  $H_0$  sont parfaitement connues ;
- comme la position de la loi de fluctuation sous  $H_1$  est inconnue, les risques  $\alpha$  et  $\beta$  vont varier de façon importante en fonction de la différence entre  $H_1$  et  $H_0$  ;
- les risques  $\alpha$  et  $\beta$  sont antagonistes car, si l'on déplace le seuil pour minimiser  $\alpha$ ,  $\beta$  augmente et réciproquement ;
- enfin, plus la différence entre  $H_0$  et  $H_1$  est grande, plus le risque  $\beta$  est petit et réciproquement.

Un test statistique est donc toujours accompagné de risques. Le risque de première espèce  $\alpha$  peut être fixé a priori, ce qui n'est pas le cas du risque de deuxième espèce  $\beta$ . Les performances d'un test statistique sont d'autant meilleures que la différence attendue est grande et, surtout, que les échantillons sont suffisamment grands.

La *puissance du test* est définie comme le complément du risque de deuxième espèce, c'est-à-dire la probabilité  $(1 - \beta)$ . La puissance d'un test est la probabilité de rejeter  $H_0$  lorsqu'elle est fautive ; autrement dit, la puissance d'un test est la probabilité de mettre en évidence une différence quand elle existe.

On notera  $p$  la probabilité qu'on a d'observer des valeurs telles que celles obtenues par l'étude ou encore des valeurs s'éloignant encore plus des valeurs théoriques attendues sous l'hypothèse nulle.

Reprenons l'exemple de la TIAC présenté précédemment. L'hypothèse nulle suggère qu'il n'y a pas de différence significative entre la proportion de consommateurs de glace au chocolat chez les malades et les non-malades. On a observé une différence  $(0,46 - 0,42) = 0,04$  entre les deux proportions, et on peut calculer la valeur de la statistique de test. Calculer  $p$  revient à :

- calculer la probabilité que la différence en valeur absolue (pour un test bilatéral) entre la proportion de consommateurs de glace au chocolat obtenue chez les malades et les non-malades soit supérieure ou égale à celle réellement observée ;
- ou, ce qui revient au même, calculer la probabilité que la statistique de test (notée STAT) soit supérieure en valeur absolue à la valeur calculée de la statistique de test (notée stat) à partir des observations sous l'hypothèse nulle. Ce que l'on peut écrire :  $p = \text{probabilité}(|STAT| > |stat|, \text{ en sachant que } H_0 \text{ est vraie})$ .

Cette valeur  $p$  (*p-value*) est le degré de significativité. Si  $p$  est inférieure au seuil  $\alpha$  choisi, cela revient à la situation de rejet de l'hypothèse nulle, avec un risque d'erreur de conclusion inférieur à  $\alpha$  et égal à  $p$ . Si  $p$  est supérieure au seuil  $\alpha$  choisi, cela revient à la situation de non-rejet de l'hypothèse nulle, avec un risque d'erreur de conclusion de deuxième espèce noté  $\beta$ .

Tous les logiciels statistiques indiquent la valeur  $p$  obtenue par le test choisi. Il est donc facile, à partir de cette information et en fonction du seuil choisi en amont, de conclure quant à la significativité d'une différence. La difficulté majeure dans l'usage des tests statistiques est de choisir le bon test à effectuer en fonction de la question posée et des données recueillies, ce que nous allons détailler ci-dessous.

## Généralités sur les tests statistiques

Il y a beaucoup de tests statistiques et dans, ce chapitre, on ne verra que les plus usuels. On peut cependant faire d'emblée quelques distinctions.

### Tests d'ajustement/tests d'homogénéité

Les *tests d'ajustement*, ou encore tests d'adéquation, permettent de mesurer si une caractéristique (moyenne, proportion ou distribution) obtenue à partir des données d'un échantillon est conforme à une caractéristique théorique (respectivement moyenne, proportion ou distribution) ou connue sur la population entière (par une étude antérieure, par exemple). Les tests d'ajustement permettent de vérifier qu'un échantillon est représentatif d'une population suivant certains critères. Dans les tests d'ajustement, on n'étudie qu'une seule variable qui est la variable d'intérêt.

Parmi les tests d'ajustement, nous verrons les tests comparant une moyenne observée à une moyenne théorique, ceux comparant une proportion observée à une proportion théorique, ainsi que le test du chi-deux d'ajustement qui compare la distribution d'une variable qualitative observée dans un échantillon à une distribution théorique.

Les tests d'homogénéité vont, quant à eux, servir à confirmer ou infirmer l'hypothèse d'une (ou des) différence(s) entre plusieurs distributions d'une variable au sein de populations différentes à l'aide d'échantillons extraits aléatoirement de ces populations. Par exemple, en épidémiologie, pour évaluer l'efficacité d'un traitement, on compare la fréquence de guérison dans un groupe traité par une molécule active à celle d'un groupe qui a reçu un *placebo*. Ou encore, pour savoir si un facteur a un effet protecteur ou délétère sur la survenue d'une certaine maladie, on compare la fréquence de la maladie dans un groupe exposé à ce facteur à la fréquence dans le groupe non exposé (cohorte) ou la fréquence de l'exposition au facteur de risque ou protecteur dans un groupe de malades (cas) à un groupe de non-malades (témoins) (chapitre 26).

On utilise des tests d'homogénéité lorsque l'on étudie conjointement *deux variables* : une variable représentant le statut malade et une variable d'exposition, par exemple. Il s'agit d'un croisement de variables. Il existe plusieurs tests d'homogénéité qui peuvent être classés en trois catégories :

- les tests de comparaison de deux caractéristiques observées (moyennes, variances, fréquences) ;
- le test du  $\chi^2$  d'indépendance et les tests associés ( $\chi^2$  de Yates, test de Fisher,  $\chi^2$  de Mac-Nemar) qui étudient le lien entre deux variables qualitatives ;
- les tests non paramétriques : test de comparaison de médianes et test de comparaison de distributions (test de Wilcoxon).

### Paramètres qui influencent la décision statistique

Nous allons développer, dans la suite de ce chapitre, le raisonnement et les calculs qui mènent à la décision statistique. On peut, cependant, essayer d'anticiper les paramètres qui influencent cette décision :

- si la différence observée que l'on étudie est petite, on peut penser que le test va conclure que celle-ci est due à la fluctuation d'échantillonnage et non à une différence réelle.

Inversement, si la différence est très grande, on peut penser que, à l'issue du test, le statisticien va conclure à une différence significative ;

- la taille des échantillons intervient également dans la décision statistique : une même différence obtenue sur peu de données ou sur un ensemble important de données ne va pas forcément conduire à la même conclusion. Le bon sens (et aussi la théorie des fluctuations d'échantillonnage) nous conduit à penser que plus les échantillons sont grands et plus on aura tendance, pour une même différence observée, à prendre une décision statistique concluant à une différence significative ;
- enfin, si on tient à prendre un risque d'erreur  $\alpha$  très petit, on va diminuer la région critique et l'on rejettera moins souvent l'hypothèse nulle qu'avec un risque plus grand. Le choix de  $\alpha$  influence donc la décision statistique, d'où la nécessité de choisir  $\alpha$  avant d'effectuer le test.

Il n'y a pas que le risque de première espèce, la taille de l'échantillon et la différence observée qui influencent la décision statistique : on verra que, suivant les tests, la dispersion de la variable (mesurée par l'écart-type) joue aussi un rôle dans la décision statistique.

Pour le bon choix et l'utilisation des tests d'homogénéité, il sera nécessaire de distinguer deux types de séries (ou échantillons) :

- le cas où les séries à comparer sont indépendantes : il s'agit de séries issues d'échantillons extraits de deux populations différentes. Les échantillons ont été constitués indépendamment l'un de l'autre. Par exemple, dans le cas d'un sondage stratifié, on réalise des échantillons dans chaque strate de manière indépendante. On considère donc que les échantillons sont indépendants ;
- le cas où les séries à comparer sont appariées : c'est le cas lorsque les deux séries de mesures sont liées. Deux cas de figure sont possibles :
  - on réalise une mesure à deux temps différents chez les sujets d'un même groupe. Par exemple, on mesure un paramètre biologique chez chaque sujet d'un groupe de malades avant l'administration d'un traitement, puis après le traitement. Il est évident que les deux mesures effectuées sur un même sujet ne sont pas indépendantes,
  - on relève une caractéristique chez deux personnes qui sont liées : supposons que, dans le cadre d'une étude, on sélectionne 60 couples mariés, puis que l'on souhaite comparer la proportion de personnes vaccinées contre l'hépatite B chez les hommes et chez les femmes de cette étude. Il sera bien entendu important de prendre en compte le fait que les données ont été recueillies auprès de couples d'individus. Donc, lors de l'analyse, chaque homme sera associé à la femme de son propre couple : on aura donc constitué des paires d'individus et on parlera d'échantillons appariés. De même, la comparaison de la taille d'un père et de celle de son fils ou encore la comparaison de l'exposition à une caractéristique donnée d'un cas et d'un témoin ayant été appariés pour l'âge (par exemple, sélection d'un témoin ayant le même âge à 5 ans près que le cas) sont également des exemples se rapportant à des échantillons appariés (chapters 26 et 33).

### Quel test statistique choisir et dans quel cas ?

Lorsque l'on a une hypothèse que l'on veut confirmer par un test, il convient donc de se poser différentes questions.

1. Faut-il faire un test d'ajustement ou un test d'homogénéité ? Pour répondre à cette question, il faut se rappeler que, dans les tests d'ajustement, on n'a qu'un seul échantillon, alors que, pour les tests d'homogénéité, on en a deux ou plus.

2a. S'il s'agit d'un test d'ajustement : quel est le type de la variable en jeu ?

- variable quantitative : on réalisera un test de comparaison d'une moyenne observée et d'une moyenne théorique, ou on peut aussi souhaiter comparer une variance observée à une variance théorique ;
- variable qualitative : on réalisera un test du  $\chi^2$  d'ajustement ou un test de comparaison d'une fréquence observée et d'une fréquence théorique (uniquement si la variable a seulement deux modalités).

2b. S'il s'agit d'un test d'homogénéité : quel est le type de croisement de variables en jeu ?

- variable qualitative/variable qualitative : on réalisera un test du  $\chi^2$  d'indépendance (ou l'un des tests associés) ou un test de comparaison de deux fréquences observées (uniquement si chaque variable a seulement deux modalités) ;
- variable quantitative/variable qualitative : on réalisera un test de comparaison de deux moyennes observées ou un test d'analyse de variance (ANOVA) s'il y a plus de deux groupes à comparer ;
- variable quantitative/variable quantitative : on réalisera une étude de corrélation entre les variables ou une régression linéaire qui ne sera pas développée ici mais abordée chapitre 34.

3. Les conditions de validité des tests usuels sont-elles remplies ? Si c'est le cas, on emploie le test usuel (paramétrique) ; sinon, on emploie le test non paramétrique correspondant. Les conditions de validité doivent toujours être vérifiées y compris pour les tests non paramétriques.

### Région critique bilatérale/région critique unilatérale

L'hypothèse nulle est souvent une hypothèse d'égalité. L'hypothèse alternative peut avoir plusieurs formes suivant la supposition que l'on a faite et que l'on veut démontrer :

- on peut souhaiter mettre uniquement en évidence qu'il y a une différence entre les informations qu'on compare, sans être intéressé par le signe de cette différence, on parlera alors de test bilatéral ;
- dans d'autres cas, on souhaite pouvoir mettre en évidence une différence positive (ou négative). C'est le cas, par exemple, si l'on souhaite montrer que la diffusion d'informations concernant les méfaits du tabac sur la santé réduit la consommation de tabac ; dans ce cas, l'hypothèse alternative serait : « la proportion de sujets tabagiques est significativement moins élevée chez les sujets exposés (c'est-à-dire ayant reçu des informations concernant les méfaits du tabac sur la santé) que chez les sujets non exposés », on réalisera donc un test unilatéral.

On doit décider si un test est bilatéral ou unilatéral à partir des questions que l'on se pose et sans tenir compte des données issues du (ou des) échantillon(s) que l'on a constitué(s) lors de l'étude. Si, a priori, on cherche une différence sans spécifier son sens, on choisira un test bilatéral. Si on cherche à mettre en évidence une amélioration ou une diminution du risque de maladie, c'est-à-dire une différence en spécifiant le sens, on réalisera un test unilatéral. Dans le doute, on se contentera d'un test bilatéral. Il est important de bien préciser si le test est uni- ou bilatéral dès le début de l'étude et indépendamment des données, car ce choix a un impact direct sur la région critique qui sera utilisée dans le test statistique et peut aussi avoir un impact lors de l'élaboration de l'enquête et de la définition de la taille des échantillons (chapitre 30).

Dans la suite du chapitre, on considérera uniquement les tests bilatéraux et des estimations obtenues à partir des données recueillies sur les unités statistiques d'un échantillon de taille  $n$  sélectionné par sondage aléatoire simple avec remise ou taux de sélection inférieur à 10 %.

## Comparaison de moyennes

Nous distinguerons deux cas : la comparaison d'une moyenne observée à une moyenne théorique, d'une part, et la comparaison de deux moyennes observées, d'autre part, en précisant pour chaque cas la démarche à suivre lorsque la comparaison portera sur un ou des petit(s) échantillon(s).

### Comparaison d'une moyenne observée $m$ à une moyenne théorique $\mu$

On s'intéresse à la distribution d'une variable quantitative  $X$  dans un échantillon de taille  $n$ . Les estimations de  $E(X)$  et de  $\text{Var}(X)$  obtenues à partir de cet échantillon sont notées respectivement  $m$  et  $s^2$ . L'hypothèse nulle du test permettant de comparer la moyenne observée à une moyenne théorique peut, dans ce cas, s'écrire, par exemple, « la différence entre la moyenne observée  $m$  et la valeur théorique  $\mu$  est uniquement due aux fluctuations d'échantillonnage ».

L'hypothèse alternative bilatérale peut être, par exemple, « la différence entre la moyenne observée  $m$  et la valeur théorique  $\mu$  n'est pas uniquement due aux fluctuations d'échantillonnage ».

Pour effectuer le test statistique, on se place sous l'hypothèse nulle. Comme pour le calcul de l'intervalle de confiance d'une moyenne, certaines conditions seront nécessaires pour réaliser les tests statistiques appropriés.

1) Si la taille de l'échantillon, notée  $n$ , est supérieure ou égale à 30, la statistique de test à utiliser

est :  $U = \frac{m - \mu}{\sqrt{\frac{s^2}{n}}}$  qui suit la loi normale centrée réduite.

Si on a fixé le seuil de décision  $\alpha$ , on définit la région critique du test associée à ce seuil :  $] - \infty; - u_\alpha [ \cup ] u_\alpha; + \infty [$ .

La règle de décision sera donc la suivante :

- si  $|u| < u_\alpha$ , la différence n'est pas significative au seuil  $\alpha$  et on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre la moyenne observée et la moyenne théorique est due à la fluctuation d'échantillonnage. La conclusion est à considérer avec un risque de deuxième espèce ;
- si  $|u| \geq u_\alpha$ , la différence entre la moyenne observée et la moyenne théorique est significative à un risque inférieur à  $\alpha$  que l'on notera  $p$ .

2) Si la taille de l'échantillon  $n$  est inférieure à 30 mais que la variable  $X$  est supposée suivre une loi normale, la statistique de test à utiliser est :  $t = \frac{m - \mu}{\sqrt{\frac{s^2}{n}}}$  qui suit une loi de Student à  $(n-1)$  ddl.

La région critique du test associée à ce seuil correspond à :  $] - \infty; - t_{\alpha/2, (n-1)} [ \cup ] t_{\alpha/2, (n-1)}; + \infty [$ .

La règle de décision sera donc identique à la règle précédente en remplaçant  $u_\alpha$  par  $t_{\alpha/2, (n-1)}$ .

L'hypothèse de normalité de la distribution de la variable étudiée ne peut pas toujours être vérifiée de façon formelle par un test de normalité (ces tests ne sont pas présentés ici). Cependant, la plupart des tests statistiques vus dans ce chapitre sont robustes à l'hypothèse de normalité et,

dans la plupart des cas, une simple inspection de la représentation graphique de la distribution de la variable peut suffire.

3) Si la taille de l'échantillon  $n$  est inférieure à 30 et que la variable  $X$  n'est pas supposée suivre une loi normale, la moyenne n'est pas un indicateur pertinent pour tester une distribution, et il faudra utiliser un test non paramétrique de comparaison de distributions qui sera brièvement présenté à la fin du chapitre.

Reprenons l'exemple de l'étude des tailles des élèves d'une classe où la taille moyenne du groupe de 30 filles était de 132 cm et l'écart type de 25 cm (cette information n'avait pas été précédemment indiquée mais l'intervalle de confiance à 95 % avait été présenté). La taille moyenne des filles de cette tranche d'âge étant de 131 cm dans la population générale, peut-on dire que l'échantillon est représentatif de la population à 95 % ?

L'hypothèse nulle est donc « l'échantillon est représentatif de la population ayant une taille moyenne de 131 cm », et le seuil choisi pour réaliser ce test est de 5 %.

La taille de l'échantillon étant de 30, on peut utiliser la statistique de test  $U = \frac{m - \mu}{\sqrt{\frac{s^2}{n}}}$  qui suit une

loi normale centrée réduite. La valeur de la statistique est  $u = \frac{132 - 131}{\sqrt{\frac{25^2}{30}}}$  et n'appartient pas à

la région critique, on ne peut donc pas rejeter l'hypothèse nulle, on conclut que l'échantillon est représentatif au risque de seconde espèce  $\beta$ .

## Comparaison de deux moyennes observées $m_1$ et $m_2$

### Échantillons indépendants

Dans ce cas, l'hypothèse nulle est « les moyennes observées,  $m_1$  et  $m_2$ , sur deux échantillons indépendants de tailles respectives  $n_1$  et  $n_2$  ne diffèrent pas significativement », ce qui signifie que les deux échantillons sont issus de populations ayant la même moyenne.

Pour effectuer le test statistique, on se place sous l'hypothèse nulle.

1) Si les tailles des deux échantillons sont supérieures ou égales à 30, la statistique de test à utiliser est :  $U = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$  qui suit la loi normale centrée réduite.

Si on a fixé le seuil de décision  $\alpha$ , on définit la région critique du test associée à ce seuil :  $] - \infty; - u_{\alpha} [U] + u_{\alpha}; + \infty[$ .

La règle de décision sera donc la suivante :

- si  $|u| < u_{\alpha}$ , la différence n'est pas significative au seuil  $\alpha$ , et on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre les moyennes observées est due aux fluctuations d'échantillonnage. La conclusion est à considérer avec un risque de deuxième espèce ;
- si  $|u| \geq u_{\alpha}$ , la différence entre les moyennes observées est significative à un risque inférieur à  $\alpha$  que l'on notera  $p$ .

2) Si au moins une des tailles est inférieure à 30 mais que la variable X est supposée suivre une loi normale, un test intermédiaire doit être utilisé permettant de comparer les variances des échantillons. Ce test ne sera pas présenté ici en détail, cependant il faut retenir que le principe de comparaison de variances estimées sur échantillons indépendants est d'étudier comme statistique de test le rapport entre les deux variances. Ce rapport, sous la condition que les variables suivent des lois normales, suit une loi de Fisher dont les ddl correspondent aux ddl du numérateur et du dénominateur. La lecture de la table de Fisher permet de conclure au rejet ou à l'acceptation de l'hypothèse nulle « pas de différence significative entre les deux variances », dite aussi hypothèse d'homocédasticité.

a) Si le test de comparaison des variances ne met pas en évidence une différence significative entre les deux variances, on estime la variance commune par le calcul suivant :

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1) \times s_1^2 + (n_2 - 1) \times s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

La statistique de test à utiliser pour la comparaison des moyennes est donc :  $t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{s^2 \times \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$  qui suit une loi de Student à  $(n_1 + n_2 - 2)$  ddl.

La règle de décision sera donc identique à la règle précédente en remplaçant  $u_\alpha$  par  $t_{\alpha; (n_1 + n_2 - 2)}$ .

b) Si le test de comparaison des variances met en évidence une différence significative entre les deux variances, on ne peut plus déterminer une variance commune et la statistique de test qu'il faut utiliser est :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)}} \quad \text{qui suit une loi de Student à} \quad \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2 \times \frac{1}{n_1 - 1} + \left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2 \times \frac{1}{n_2 - 1}} \quad \text{ddl.}$$

3) Si au moins une des tailles est inférieure à 30 et que la variable X n'est pas supposée suivre une loi normale, la moyenne n'est pas un indicateur pertinent pour tester une distribution, et il faudra utiliser un test non paramétrique de comparaison de distributions dont les principes sont donnés en fin de chapitre.

*Exemple :* on considère deux groupes de patients, que l'on note G1 et G2, venant dans un service de médecine A. On mesure dans le sang le taux de cholestérol pour chaque sujet dans ces deux groupes. Le groupe G1 est constitué de 83 femmes et est représentatif de la population des femmes venant en tant que patientes dans le service de médecine A. On trouve, dans ce groupe, un taux de cholestérol moyen de 1,80 g/L avec un écart-type de 0,30 g/L. Le deuxième groupe est constitué de 165 hommes et est représentatif de la population des hommes venant en tant que patients dans le service de médecine A. Dans ce groupe, la moyenne du taux de cholestérol est de 1,60 g/L avec un écart-type de 0,29 g/L. Peut-on considérer au risque de 5 % que la différence entre les taux de cholestérol de ces deux groupes est significative ?

Les effectifs sont tous supérieurs à 30, le test que l'on souhaite réaliser est bilatéral et le seuil choisi est de 5 %. On peut donc utiliser la statistique de test  $U = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$  qui suit une loi normale centrée réduite.

$$U = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

La valeur calculée de la statistique de test est égale à  $u = \frac{1,80 - 1,60}{\sqrt{\frac{0,30^2}{83} + \frac{0,29^2}{165}}} = 5,01$ . Elle appar-

tient à la région critique (supérieure à 1,96), on rejette donc l'hypothèse nulle et on conclut que le taux de cholestérol moyen est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (1,80 g/L *versus* 1,60 g/L,  $p < 10^{-6}$ ).

Nous avons étudié ci-dessus la comparaison de moyennes entre deux échantillons indépendants. Dans un certain nombre de situations, il s'agit de comparer plus de deux moyennes et d'utiliser pour cela l'analyse de variance encore appelée ANOVA qui ne sera pas abordée dans le cadre de cet ouvrage. Pour ce test, nous conseillons au lecteur de se reporter aux ouvrages de Bouyer, Valleron ou Saporta cités dans la bibliographie à la fin du chapitre.

### Échantillons appariés (séries appariées)

Comparer deux moyennes sur échantillons appariés revient à une comparaison d'une moyenne observée à une moyenne théorique. Si on souhaite comparer les moyennes des variables aléatoires  $X_1$  et  $X_2$  sur deux échantillons appariés, on travaille avec la variable aléatoire  $D$  représentant la différence entre les deux variables :  $D = X_1 - X_2$ .

Il s'agit donc d'un test de comparaison de la moyenne observée des différences et de la moyenne théorique 0. La moyenne observée et l'estimation de la variance  $s^2$  seront calculées à partir des valeurs des différences.

*Exemple* : dans le cadre d'une action d'éducation à la santé en faveur de l'activité physique pour les adolescents, on mesure le temps passé devant un écran (déclaration de l'enquêteur du nombre d'heures quotidiennes passées devant un écran de télévision, d'ordinateur ou autres consoles de jeu) avant l'intervention, puis on interroge de nouveau l'enquêteur quinze jours après l'intervention. Afin d'évaluer si la durée moyenne d'exposition à un écran est différente avant et après l'intervention tout en tenant compte du fait que les données ont été recueillies auprès des mêmes personnes, il est nécessaire de calculer pour chaque personne la différence entre les deux durées déclarées (durée après moins durée avant). Puis la moyenne de ces différences sera calculée et comparée à la valeur 0.

## Comparaison de proportions

On distinguera la comparaison d'une proportion observée à une proportion théorique (tests d'ajustement) et la comparaison de deux proportions observées (tests d'homogénéité).

### Comparaison d'une proportion observée $f$ à une proportion théorique $\pi$

L'hypothèse nulle peut, dans ce cas, s'écrire de différentes manières :

- « la différence entre la proportion observée  $f$  et la valeur théorique  $\pi$  est uniquement due aux fluctuations d'échantillonnage » ;
- « la différence entre la proportion observée  $f$  et la valeur théorique  $\pi$  est due au hasard » ;
- « la différence entre la proportion observée  $f$  et la valeur théorique  $\pi$  n'est pas statistiquement significative » ;
- « l'échantillon est représentatif de la population en ce qui concerne la distribution de la variable binaire d'intérêt, notée  $X$  ».

Parallèlement, on peut indiquer l'hypothèse alternative bilatérale, par exemple : « la différence entre la proportion observée  $f$  et la valeur théorique  $\pi$  n'est pas uniquement due aux fluctuations d'échantillonnage ».



Pour effectuer le test statistique, on se place sous l'hypothèse nulle. Comme pour le calcul de l'intervalle de confiance d'une proportion, des conditions seront nécessaires pour réaliser certains tests statistiques.

1) Si  $n \geq 30$  et  $(n \times \pi \geq 5)$  et  $(n \times (1 - \pi) \geq 5)$ , alors la statistique de test à utiliser est :

$$U = \frac{f - \pi}{\sqrt{\frac{\pi \cdot (1 - \pi)}{n}}} \text{ qui suit la loi normale centrée réduite.}$$

Si on a fixé le seuil de décision  $\alpha$ , on définit la région critique du test associée à ce seuil :

$] - \infty; - u_{\alpha} [U] + u_{\alpha}; + \infty[$ . On note  $u$  la valeur calculée de  $U$  en remplaçant les valeurs  $f$ ,  $\pi$  et  $n$  dans la formule.

La règle de décision sera donc la suivante :

- si  $|u| < u_{\alpha}$ , c'est-à-dire si  $|u|$  n'appartient pas à la région critique, la différence n'est pas significative au seuil  $\alpha$  et on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre la proportion observée et la proportion théorique est due aux fluctuations d'échantillonnage. La conclusion est à considérer avec un risque de deuxième espèce ;
- si  $|u| \geq u_{\alpha}$ , c'est-à-dire si  $|u|$  appartient à la région critique, la différence entre la proportion observée et la proportion théorique est significative à un risque inférieur à  $\alpha$  que l'on notera  $p$ .

2) Si  $n < 30$  ou  $(n \times \pi < 5)$  ou  $(n \times (1 - \pi) < 5)$ , on ne peut pas utiliser l'approximation par la loi normale et on doit considérer que le nombre de personnes ayant l'événement dans un échantillon de taille  $n$  suit une loi binomiale de paramètres  $n$  et  $\pi$ . Pour accepter ou rejeter l'hypothèse nulle, il sera nécessaire de calculer la valeur de  $p$  par la loi binomiale, comme présenté en détail dans le troisième exemple ci-dessous.

*Exemple 1* : dans une maternité, sur 100 naissances, une proportion de 0,44 garçons a été observée. Or, la statistique nationale la plus récente indique une proportion de 0,53 garçons parmi les naissances. Le directeur de la maternité souhaite savoir si cette différence est uniquement due au hasard. Il s'agit donc de comparer une proportion observée à la proportion théorique de 0,53. Nous allons détailler les différentes étapes du test statistique.

Choix des hypothèses :

- hypothèse nulle : la différence entre la proportion observée et la valeur théorique 0,53 est due au hasard ;
- hypothèse alternative : la différence entre la proportion observée et la valeur théorique 0,53 n'est pas uniquement due au hasard.

On calcule  $100 \times 0,53 = 53$  et  $100 \times (1 - 0,53) = 47$ . Ces deux valeurs étant supérieures à la valeur seuil de 5, la statistique de test à utiliser est :  $U = \frac{f - 0,53}{\sqrt{\frac{0,53 \cdot (1 - 0,53)}{100}}}$  qui suit la loi normale centrée réduite.

On fixe le seuil à 0,05.

La région critique est donc :  $] - \infty; - 1,96 [U] + 1,96; + \infty[$ .

On effectue le calcul en remplaçant dans la statistique de test  $f$  par la valeur observée 0,44. On obtient  $u = -1,80$ . Cette valeur n'appartient pas à la région critique, on ne peut donc pas rejeter

l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre la proportion observée (0,44) et la proportion théorique (0,53) peut être due au hasard. Cette conclusion est à prendre avec un risque d'erreur de deuxième espèce noté  $\beta$ .

*Exemple 2* : supposons que l'observation précédente ait été réalisée auprès d'un échantillon de 150 naissances. Nous n'allons pas reprendre les différentes étapes du test mais uniquement le calcul de la statistique de test. Comme  $150 \times 0,53 = 79,5$  et  $150 \times (1 - 0,53) = 70,5$  sont supérieures

à la valeur seuil de 5, la statistique de test s'écrit :  $U = \frac{f - 0,53}{\sqrt{\frac{0,53 \cdot (1 - 0,53)}{150}}}$  et suit la loi normale

centrée réduite. La région critique est inchangée si on ne change pas la valeur du seuil. La statistique de test prend la valeur  $-2,21$ . Cette valeur est comprise dans la région critique, on rejette donc l'hypothèse nulle. On conclut que la différence n'est pas uniquement due au hasard, qu'il y a donc une différence statistiquement significative. Cette conclusion est faite avec un risque d'erreur inférieur au seuil de 5 %. Pour déterminer la valeur de ce risque, on détermine la valeur de  $p$  sous l'hypothèse nulle, à partir de la table de la loi normale centrée réduite :

$p = \text{probabilité} (|U| > 2,21)$ , en sachant que  $U$  suit une loi normale centrée réduite).

Dans la table de la loi normale centrée réduite proposée en Annexe 1, la valeur la plus proche de 2,21 est la valeur 2,17 et correspond à la valeur  $p = 0,03$ . Le risque d'erreur est donc bien inférieur à 5 %.

*Exemple 3* : supposons que l'observation précédente n'ait été réalisée qu'auprès d'un échantillon de 9 naissances, et que 4 soient des garçons. Nous n'allons pas reprendre les différentes étapes du test mais uniquement le calcul de la statistique de test. Comme  $9 \times 0,53 = 4,77$  et  $9 \times (1 - 0,53) = 4,23$  sont tous les deux inférieurs à la valeur seuil de 5, les calculs doivent utiliser la loi binomiale. Pour calculer la valeur de  $p$ , il faut déterminer la probabilité d'avoir, sous  $H_0$ , des valeurs encore plus éloignées de la valeur attendue que la valeur observée. Dans le cas présent, la valeur observée est 4 et la valeur attendue est  $9 \times 0,53 = 4,77$ , donc les valeurs plus éloignées de 4,77 que 4, sont les valeurs 0, 1, 2, 3 mais aussi dans l'autre sens 6, 7, 8 et 9. Il s'agit donc de calculer la probabilité d'avoir 0 garçon parmi 9, ainsi que celle d'avoir 1 garçon, 2, 3, 4, 6, 7, 8 et 9. Le calcul est donc égal à l'opération ci-dessous :

$$\begin{aligned} & \binom{9}{0} \times 0,53^0 \times 0,47^9 + \binom{9}{1} \times 0,53^1 \times 0,47^8 + \binom{9}{2} \times 0,53^2 \times 0,47^7 + \binom{9}{3} \times 0,53^3 \times 0,47^6 + \binom{9}{4} \times 0,53^4 \times 0,47^5 \\ & + \binom{9}{6} \times 0,53^6 \times 0,47^3 + \binom{9}{7} \times 0,53^7 \times 0,47^2 + \binom{9}{8} \times 0,53^8 \times 0,47^1 + \binom{9}{9} \times 0,53^9 \times 0,47^0 = 1 - \\ & \binom{9}{5} \times 0,53^5 \times 0,47^4 = 0,74 \end{aligned}$$

La valeur de  $p$  est supérieure au seuil de 5 %, on ne peut donc pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre la proportion observée (0,44) et la proportion théorique (0,53) peut être due au hasard. Cette conclusion est à prendre avec un risque d'erreur de deuxième espèce noté  $\beta$ . À la lecture de ces différents résultats, on peut remarquer que, pour une même proportion observée, les résultats du test diffèrent en fonction de la taille de l'échantillon, et une différence est d'autant plus significative qu'elle est observée sur des échantillons de grande taille.

## Comparaison de deux proportions observées $f_1$ et $f_2$

### Échantillons indépendants

L'hypothèse nulle peut se formuler « les proportions observées ( $f_1$  et  $f_2$ ) sur deux échantillons indépendants de taille respectives  $n_1$  et  $n_2$  ne diffèrent pas significativement », ce qui signifie que les deux échantillons sont issus de populations ayant la même proportion. Sous l'hypothèse nulle, on peut calculer la moyenne pondérée des deux proportions observées afin d'obtenir une meilleure estimation de la proportion commune que l'on note  $\hat{\pi} = \frac{n_1 \cdot f_1 + n_2 \cdot f_2}{n_1 + n_2}$ .

1) Si  $(n_1 \times \hat{\pi} \geq 5)$  et  $(n_1 \times (1 - \hat{\pi}) \geq 5)$  et  $(n_2 \times \hat{\pi} \geq 5)$  et  $(n_2 \times (1 - \hat{\pi}) \geq 5)$ , alors la statistique de test à utiliser est :  $U = \frac{f_1 - f_2}{\sqrt{\frac{\hat{\pi} \cdot (1 - \hat{\pi})}{n_1} + \frac{\hat{\pi} \cdot (1 - \hat{\pi})}{n_2}}}$  qui suit approximativement la loi normale centrée réduite.

Si on a fixé le seuil de décision  $\alpha$ , on définit la région critique du test associée à ce seuil :  $] - \infty; - u_\alpha [U] + u_\alpha; + \infty[$ .

La règle de décision sera donc la suivante :

- si  $|u| < u_\alpha$ , la différence n'est pas significative au seuil  $\alpha$ , et on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre les deux proportions observées est due aux fluctuations d'échantillonnage. La conclusion est à considérer avec un risque de deuxième espèce ;
- si  $|u| \geq u_\alpha$ , la différence entre les deux proportions observées est significative, à un risque inférieur à  $\alpha$  que l'on notera  $p$ .

2) Si  $(n_1 \times \hat{\pi} < 5)$  ou  $(n_1 \times (1 - \hat{\pi}) < 5)$  ou  $(n_2 \times \hat{\pi} < 5)$  ou  $(n_2 \times (1 - \hat{\pi}) < 5)$ , on ne peut pas utiliser l'approximation par la loi normale pour comparer les proportions. On utilisera alors le test du chi-deux avec correction de Yates ou le test de Fisher, qui seront développés dans la suite de ce chapitre.

*Exemple de la TIAC* : on souhaite tester si la différence observée de proportion d'enfants ayant consommé de la glace au chocolat est due au hasard ou non entre un groupe d'enfants malades ( $n_1 = 37$ ) et un groupe d'enfants non malades ( $n_2 = 116$ ). L'hypothèse nulle est donc : il n'y a pas de différence significative entre les deux proportions.

On doit calculer  $\hat{\pi} = \frac{n_1 \cdot f_1 + n_2 \cdot f_2}{n_1 + n_2} = \frac{37 \times 0,46 + 116 \times 0,42}{37 + 116} = 0,43$ .

Comme  $(37 \times 0,43 \geq 5)$  et  $(37 \times (1 - 0,43) \geq 5)$  et  $(116 \times 0,43 \geq 5)$  et  $(116 \times (1 - 0,43) \geq 5)$ , la

statistique de test à utiliser est :  $U = \frac{f_1 - f_2}{\sqrt{\frac{0,43 \times (1 - 0,43)}{37} + \frac{0,43 \times (1 - 0,43)}{116}}}$  qui suit la loi normale centrée réduite.

On fixe le seuil à 0,05. La région critique est donc :  $] - \infty; - 1,96 [U] + 1,96; + \infty[$ .

On effectue le calcul et on obtient  $U = 0,43$ . Cette valeur n'appartient pas à la région critique, on ne peut donc pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre les proportions observées peut être due au hasard. Cette conclusion est à prendre avec un risque d'erreur de deuxième espèce noté  $\beta$ .

### Échantillons appariés (séries appariées)

Prenons l'exemple suivant pour présenter cette situation : une structure intervenant dans le cadre de l'éducation pour la santé désire évaluer l'impact d'une séance d'information sur la prévention de la transmission du VIH auprès d'étudiants en Institut universitaire de technologie (IUT). Pour cela, elle a réalisé une étude à partir d'un questionnaire avant la séance et d'un questionnaire administré 6 mois après la séance. À la question « Au cours des six derniers mois, si vous avez eu des relations sexuelles, avez-vous utilisé des préservatifs ? », 18 étudiants ont répondu OUI lors des deux questionnaires, 2 ont répondu OUI au premier questionnaire et NON au questionnaire après l'intervention, 7 ont répondu NON avant l'intervention et OUI après, et 8 ont répondu NON aux deux questionnaires. Dans ce cadre, les deux séries de réponses sont appariées puisque ce sont les mêmes étudiants qui répondent à la même question mais à six mois d'intervalle. Pour étudier s'il y a une différence entre les données avant et après, les données concordantes (c'est-à-dire ici les sujets ayant répondu OUI aux deux questions ou NON aux deux questions) ne sont pas informatives. Cependant, il est important d'indiquer dans cette situation que  $(18 + 8) / (18 + 8 + 2 + 7) = 74,3\%$  des paires sont concordantes, puis d'étudier s'il y a un sens pour les paires discordantes, c'est-à-dire si la proportion de paires discordantes est plus importante dans un sens que dans l'autre. Les paires discordantes (OUI, NON) et (NON, OUI) seront donc utilisées dans le cadre de ce test.

On veut tester s'il y a une discordance des réponses de deux séries de variables qualitatives binaires appariées  $X_1$  et  $X_2$ . Pour cela, seules les paires discordantes apportent de l'information. On note  $n$  le nombre de paires discordantes,  $n = n_1 + n_2$  car il y a deux types de paires discordantes,  $n_1$  est le nombre de paires pour lesquelles  $X_1 = \text{succès}$  et  $X_2 = \text{échec}$ , et  $n_2$  est le nombre de paires pour lesquelles  $X_1 = \text{échec}$  et  $X_2 = \text{succès}$ . L'hypothèse nulle peut dans ce cas s'écrire :

- « parmi les paires discordantes, la proportion de succès pour la variable  $X_1$  ne diffère pas significativement de la valeur 0,5 » ;
- ou « parmi les  $n$  paires discordantes la répartition de succès pour la variable  $X_1$  et de succès pour la variable  $X_2$  ne diffère pas significativement de la loi binomiale de paramètres  $n$  et 0,5 ».

En étudiant l'écart entre  $n_1$  et le nombre attendu  $(n_1 + n_2) / 2$ , on décide si la différence est significative ou non entre les deux séries. Pour cela, il suffit de comparer une distribution observée et une distribution d'ajustement.

Dans le cas où  $n \geq 10$ , on utilise la statistique de test suivante  $U = \frac{(n_1 - n_2)}{\sqrt{n_1 + n_2}}$  qui suit une loi normale centrée réduite (par approximation de la loi binomiale par une loi normale). Cette statistique de test découle directement de la statistique de test utilisée dans le cas de la comparaison d'une proportion observée à une proportion théorique.

Dans le cas où  $n < 10$ , pour un test unilatéral :

- si  $n_1$  est supérieure à  $n/2$ , il faut calculer la probabilité que la variable « nombre de succès de  $X_1$  parmi  $n$  » soit supérieure ou égale à  $n_1$  ;
- si  $n_1$  est inférieure à  $n/2$ , il faut calculer la probabilité que la variable « nombre de succès de  $X_1$  parmi  $n$  » soit inférieure ou égale à  $n_1$ .

Si le test est bilatéral, il suffit de multiplier par deux cette probabilité pour obtenir la valeur de  $p$  qui permettra de conclure.

Dans notre exemple, il y a neuf paires discordantes, on doit utiliser un test exact.

$H_0$  : il n'y a pas de différence significative entre le nombre d'utilisateurs de préservatifs après la séance d'information et le nombre avant la séance.

$H_1$  : après la séance, le nombre d'utilisateurs de préservatifs est significativement plus élevé.

On choisit  $\alpha = 0,05$ .

Sous l'hypothèse  $H_0$ , le nombre  $n_2$  de personnes qui n'utilisaient pas de préservatif avant et qui l'utilise après suit une loi binomiale de paramètres ( $n = 9, \pi = 0,5$ ).

On peut calculer directement la valeur de  $p$  :

$$p = P(n_2 \geq 7) = P(n_2 = 7) + P(n_2 = 8) + P(n_2 = 9) = \binom{9}{7} \times 0,5^9 + \binom{9}{8} \times 0,5^9 + \binom{9}{9} \times 0,5^9 = 0,09.$$

$p \geq 0,05$ , on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut donc qu'il n'y a pas de différence significative entre le nombre d'utilisateurs de préservatifs après et avant la séance d'information, conclusion à prendre au risque d'erreur de deuxième espèce  $\beta$ .

## Comparaison de distributions

Un cas fréquent en épidémiologie est celui de la comparaison de dénombrements ou de distributions pour des variables qualitatives. C'est la forme la plus générale d'observation sur une population.

De nombreux tests existent pour comparer des distributions, mais le plus fréquemment utilisé est le test du *chi-carré de Pearson* ( $\chi^2$ ).

Nous avons vu plus haut que l'inférence statistique permettait de répondre à quatre catégories de questions :

- une observation est-elle conforme à une référence théorique ? (test d'adéquation) ;
- deux séries d'observations d'une même variable provenant de deux échantillons sont-elles homogènes ? (test d'homogénéité sur échantillons indépendants) ;
- deux séries d'observations de deux variables différentes provenant d'un échantillon sont-elles indépendantes ? (test d'homogénéité, appelé aussi test d'indépendance) ;
- deux séries de mesures effectuées sur des échantillons appariés sont-elles indépendantes ? (test d'homogénéité sur échantillons appariés).

Nous allons étudier les différents tests du  $\chi^2$  permettant de répondre aux quatre types de questions.

### $\chi^2$ d'ajustement

Le  $\chi^2$  d'ajustement permet de comparer une distribution observée à une distribution théorique pour une variable qualitative (par exemple, la répartition selon les catégories socio-professionnelles). Lorsque la variable aléatoire est binaire, la réalisation du test du  $\chi^2$  d'ajustement est comparable à la comparaison d'une proportion observée à une proportion théorique.

Reprenons l'exemple où, sur 100 naissances étudiées, on a observé 44 garçons ; cette observation est-elle compatible avec la statistique nationale donnant des proportions de naissances de garçons de 53 %, au seuil de 5 % ? Nous avons déjà répondu à cette question en utilisant le test de comparaison d'une fréquence observée et d'une proportion théorique. Nous allons ici y répondre en réalisant le test du  $\chi^2$  d'ajustement.

Hypothèse nulle : la distribution par sexe observée à la maternité est conforme à la distribution nationale.

Un tableau répertoriant des effectifs est en général appelé *tableau de contingence*. Pour effectuer ce test nous devons compléter les valeurs manquantes dans le *Tableau III*.

**Tableau III ● Tableau de contingence présentant les effectifs observés (n = 100) de la distribution par sexe à la naissance**

	Garçons	Filles	Total
Effectif observé (O)	44	56	100
Effectif théorique (T)	?	?	100

Les effectifs théoriques correspondent aux effectifs qu'on s'attend à obtenir sous l'hypothèse nulle. Dans cet exemple, comme la proportion théorique de garçons (ou de filles) est de 0,53 (ou 0,47) et qu'on a observé 100 naissances, on aurait dû observer comme effectifs théoriques dans l'échantillon :  $0,53 \times 100 = 53$  garçons, et donc 47 filles (*Tableau IV*).

**Tableau IV ● Tableau de contingence présentant les effectifs observés et théoriques (n = 100) de la distribution par sexe à la naissance**

	Garçons	Filles	Total
Effectif observé (O)	44	56	100
Effectif théorique (T)	53	47	100

De manière générale, soit une variable nominale ayant  $k$  modalités, que nous noterons :  $\text{mod}_1, \text{mod}_2, \dots, \text{mod}_k$ .

On détermine la distribution observée de cette variable sur un échantillon aléatoire de taille  $n$ , on peut donc compléter la ligne des effectifs observés du tableau de contingence :  $n_1$  pour  $\text{mod}_1, \dots, n_k$  pour  $\text{mod}_k$ . La distribution théorique à laquelle on souhaite comparer la distribution observée est définie par les proportions théoriques pour chaque modalité :  $\pi_1$  pour la modalité  $\text{mod}_1, \pi_2$  pour la modalité  $\text{mod}_2, \dots, \pi_k$  pour la modalité  $\text{mod}_k$ . Les effectifs théoriques sont donc calculés par  $(n \times \pi_1)$  pour la modalité  $\text{mod}_1, (n \times \pi_2)$  pour la modalité  $\text{mod}_2, \dots, (n \times \pi_k)$  pour la modalité  $\text{mod}_k$  (*Tableau V*).

**Tableau V ● Tableau de contingence présentant les effectifs observés et théoriques d'une variable nominale à  $k$  modalités**

	$\text{mod}_1$	$\text{mod}_2$	...	$\text{mod}_k$	Total
Effectif observé (O)	$n_1$	$n_2$	...	$n_k$	N
Effectif théorique (T)	$(n \times \pi_1)$	$(n \times \pi_2)$	...	$(n \times \pi_k)$	N

L'hypothèse nulle que l'on veut tester est donc « la distribution observée ne diffère pas significativement de la distribution théorique ». Pour effectuer le test statistique, on se place sous l'hypothèse nulle.

1) Si tous les effectifs théoriques sont supérieurs ou égaux à 5, la statistique de test à utiliser est

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(n_i - n \times \pi_i)^2}{n \times \pi_i} : \text{qui suit une loi du chi-deux à } (k-1) \text{ ddl.}$$

Certains auteurs notent la statistique de test de manière plus simple :  $\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(o_i - t_i)^2}{t_i}$ , avec  $o_i$  : effectif observé et  $t_i$  : effectif théorique.

Si on a fixé le seuil de décision  $\alpha$  et pour un test bilatéral, on définit la région critique du test associée à ce seuil :  $] \chi^2_{\alpha/2}; +\infty[$ . La règle de décision sera donc la suivante :

- si la valeur calculée  $\chi^2$  n'appartient pas à la région critique, la différence n'est pas significative au seuil  $\alpha$  et on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre la distribution observée et la distribution théorique est due aux fluctuations d'échantillonnage. La conclusion est à considérer avec un risque de deuxième espèce  $\beta$  ;
- si la valeur calculée  $\chi^2$  appartient à la région critique, la différence entre la distribution observée et la distribution théorique est significative à un risque inférieur à  $\alpha$  que l'on notera  $p$ .

Dans l'exemple ci-dessus, les effectifs théoriques sont tous supérieurs à 5, la statistique de test

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(n_i - n \times \pi_i)^2}{n \times \pi_i} : \text{suit une loi du chi-deux à un (car } 2 - 1 = 1) \text{ ddl.}$$

Pour  $\alpha = 5\%$ , la région critique est donc égale à  $]3,84; +\infty[$ .

$$\text{On calcule } \chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(n_i - n \times \pi_i)^2}{n \times \pi_i} = \frac{(44 - 53)^2}{53} + \frac{(56 - 47)^2}{47} = 3,25.$$

Cette valeur n'appartient pas à la région critique. On ne peut donc pas rejeter l'hypothèse que la proportion de naissances de garçons observée dans la maternité ne diffère pas significativement de la proportion théorique, conclusion à prendre au risque d'erreur de deuxième espèce  $\beta$ . On conclura donc que la distribution observée est conforme à la répartition nationale par sexe des naissances.

Nous obtenons évidemment une conclusion identique à celle obtenue lors de la comparaison entre la proportion observée et théorique. La valeur de la statistique de test était alors égale à  $U = -1,80$ , c'est-à-dire la racine carrée de la valeur 3,25 de la statistique de test obtenue avec le  $\chi^2$ . Nous avons en effet vu, lors de la présentation de la loi du  $\chi^2$ , qu'une variable suivant une loi du  $\chi^2$  à un ddl correspondait à une loi normale centrée réduite élevée au carré.

Autrement dit, pour une variable dichotomique, et uniquement pour ce type de variable, la statistique du test du  $\chi^2$  à un ddl est égale au carré de la statistique du test obtenu par le test de comparaison de deux fréquences.

Imaginons que les effectifs de la série étudiée soient à présent dix fois plus grands, c'est-à-dire que les proportions aient été observées dans la maternité sur 1 000 naissances et non plus 100. Le tableau de contingence prend alors les valeurs suivantes (*Tableau VI*).

La valeur de la statistique de test  $\chi^2$  est égale à 32,5 et appartient donc à la région critique. On peut alors rejeter l'hypothèse nulle et déterminer la valeur de  $p$  en recherchant la valeur de la probabilité associée à la valeur 32,5 pour la loi du  $\chi^2$  à un ddl dans la table correspondante présentée en Annexe 1 ; on peut y lire que  $p < 0,001$ . On conclura alors que la distribution observée est significativement différente de la répartition nationale par sexe des naissances. Autrement dit, si, en réalité, la répartition par sexe dans l'échantillon est conforme à la répartition nationale, on a moins de 0,001 chance, soit moins d'une chance pour mille, de mettre en évidence, à tort, une telle différence.

On peut noter à partir de cet exemple que la valeur du  $\chi^2$  est directement proportionnelle aux effectifs observés.

**Tableau VI ● Tableau de contingence présentant les effectifs observés et théoriques (n = 1 000) de la distribution par sexe à la naissance**

	Garçons	Filles	Total
Effectif observé (O)	440	560	1 000
Effectif théorique (T)	530	470	1 000

 **$\chi^2$  d'indépendance ou d'homogénéité**

Pour répondre aux questions du type « les distributions d'une même variable observées sur plusieurs échantillons sont-elles homogènes ? » ou « les distributions de deux variables observées sur un même échantillon sont-elles indépendantes ? », on pourra sous certaines conditions effectuer un test appelé  $\chi^2$  d'indépendance ou un test de Yates ou un test de Fisher.

Ci-dessous, nous aborderons une situation représentant une comparaison de distributions entre plusieurs groupes. Le déroulement du test pour des questions d'indépendance entre deux variables serait effectué de la même façon.

Prenons l'exemple d'une cuisine collective servant des repas simultanément à deux écoles. Une TIAC s'est déclarée dans ces écoles. Le *Tableau VII* indique, pour les deux écoles touchées, la répartition des enfants malades et non malades. Le taux d'attaque est de 30,5 % pour l'école n° 1 (122/400) et de 74,6 % pour l'école n° 2 (296/397). Le taux d'attaque global pour les deux écoles est de 52,5 % (418/797).

**Tableau VII ● Tableau de contingence présentant les effectifs observés au cours d'un épisode de toxi-infection alimentaire collective dans deux écoles. Séries indépendantes**

	Malades	Non-malades	Total
École n° 1	122	278	400
École n° 2	296	101	397
<b>Total</b>	<b>418</b>	<b>379</b>	<b>797</b>

On souhaite effectuer un test statistique ayant pour hypothèse nulle « Il n'y a pas de différence de risque de survenue de la maladie entre les deux écoles » et pour hypothèse alternative « Il y a une différence de risque de la maladie entre les deux écoles ». Pour cela, on considère que l'hypothèse nulle est vraie et on détermine les effectifs théoriques que nous nous attendrions à observer sous cette hypothèse.

S'il n'y a pas de différence entre les deux écoles, le taux d'attaque attendu dans chaque école est en fait le taux global estimé à 52,5 % (418/797), donc le nombre de malades attendus dans l'école n° 1 est de  $400 \times \frac{418}{797} = 209,79$ , et celui dans l'école n° 2 de  $397 \times \frac{418}{797} = 208,21$ . On aurait pu

déterminer le nombre attendu dans l'école n° 2 en calculant  $418 - 209,79 = 208,21$ . En fait, il suffit ici de calculer un seul de ces effectifs théoriques pour en déduire les trois autres, du fait que les totaux marginaux du tableau de contingence sont fixés par l'observation.

On peut donc présenter le tableau de contingence théorique suivant (*Tableau VIII*).



**Tableau VIII ● Tableau de contingence présentant les effectifs théoriques au cours d'un épisode de toxi-infection alimentaire collective sous l'hypothèse d'absence de différence entre les deux écoles. Séries indépendantes**

	Malades	Sains	Total
École n° 1	209,79	190,21	400
École n° 2	208,21	188,79	397
<b>Total</b>	<b>418</b>	<b>379</b>	<b>797</b>

De manière générale, l'hypothèse nulle que l'on veut tester est alors « la distribution observée dans le groupe n° 1 ne diffère pas significativement de la distribution observée dans le groupe n° 2 ». On détermine les valeurs théoriques que l'on devrait obtenir sous l'hypothèse nulle ; elles se calculent de la manière suivante à partir du tableau de contingence des séries indépendantes observées (Tableau IX) : l'effectif théorique de la cellule correspondant à la  $i^{\text{ième}}$  colonne et  $j^{\text{ième}}$  ligne se calcule en multipliant le total de la  $j^{\text{ième}}$  ligne par le total de la  $i^{\text{ième}}$  colonne et en divisant par l'effectif total. On obtient ainsi le tableau de contingence des effectifs théoriques de ces deux séries indépendantes (Tableau X) avec les mêmes totaux marginaux et donc le même effectif total.

**Tableau IX ● Tableau de contingence présentant les effectifs observés. Séries indépendantes**

	mod_1	mod_2	Total
Groupe 1	a	b	(a + b)
Groupe 2	c	d	(c + d)
<b>Total</b>	<b>(a + c)</b>	<b>(b + d)</b>	<b>n</b>

**Tableau X ● Tableau de contingence présentant les effectifs théoriques. Séries indépendantes**

	mod_1	mod_2	Total
Groupe 1	$\frac{(a+b) \times (a+c)}{n}$	$\frac{(a+b) \times (b+d)}{n}$	(a + b)
Groupe 2	$\frac{(c+d) \times (a+c)}{n}$	$\frac{(c+d) \times (b+d)}{n}$	(c + d)
<b>Total</b>	<b>(a + c)</b>	<b>(b + d)</b>	<b>n</b>

Pour utiliser à bon escient ce test statistique, il faut vérifier les contraintes en termes d'effectifs théoriques.

Si tous les effectifs théoriques sont supérieurs ou égaux à 5, la statistique de test à utiliser est alors :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(o_{ij} - t_{ij})^2}{t_{ij}} = \frac{\left( a - \frac{(a+b) \times (a+c)}{n} \right)^2}{\frac{(a+b) \times (a+c)}{n}} + \frac{\left( b - \frac{(a+b) \times (b+d)}{n} \right)^2}{\frac{(a+b) \times (b+d)}{n}} + \frac{\left( c - \frac{(c+d) \times (a+c)}{n} \right)^2}{\frac{(c+d) \times (a+c)}{n}} + \frac{\left( d - \frac{(c+d) \times (b+d)}{n} \right)^2}{\frac{(c+d) \times (b+d)}{n}}$$

Dans cette formule  $o$  est l'effectif observé et  $t$  l'effectif théorique.  $\chi^2$  suit une loi du chi-deux à un ddl. Cette statistique de test est un moyen de mesurer d'une certaine façon la distance entre le tableau observé et le tableau théorique.

Une écriture plus simple peut être donnée et est plus communément utilisée en épidémiologie mais cette formule n'est utilisable que pour les tableaux à deux lignes et deux colonnes :

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 n}{(a + b) \times (b + d) \times (c + d) \times (a + c)}$$

Si on a fixé le seuil de décision  $\alpha$  et pour un test bilatéral, on définit la région critique du test associée à ce seuil comme suit :  $]\chi_{\alpha}^2; +\infty[$ .

La règle de décision sera donc la suivante :

- si la valeur calculée  $\chi^2$  n'appartient pas à la région critique, les distributions selon les deux groupes ne diffèrent pas de manière significative au seuil  $\alpha$  et on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle. On conclut que la différence entre la distribution observée et la distribution théorique est due aux fluctuations d'échantillonnage. La conclusion est à considérer avec un risque de deuxième espèce  $\beta$  ;
- si la valeur calculée  $\chi^2$  appartient à la région critique, la différence entre la distribution observée et la distribution théorique est significative à un risque inférieur à  $\alpha$  que l'on notera  $p$ .

Dans l'exemple précédent, si on souhaite réaliser le test au risque de 5 %, la région critique est donc  $]\chi_{0,05}^2; +\infty[$ .

Le calcul de  $\chi^2$  est égal à :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(o_{ij} - t_{ij})^2}{t_{ij}} = \frac{(122 - 209,79)^2}{209,79} + \frac{(278 - 190,21)^2}{190,21} + \frac{(296 - 208,21)^2}{208,21} + \frac{(101 - 188,79)^2}{188,79} = 155,10.$$

Cette valeur appartient à la région critique, et est très largement supérieure à 3,84. On conclut donc que la proportion de malades est significativement différente entre les deux écoles, avec une proportion significativement supérieure dans l'école n° 2 (74,6 %) par rapport à l'école n° 1 (30,5 %) avec  $p < 10^{-5}$ .

Il est tout à fait naturel de pouvoir généraliser ce qui vient d'être fait dans le cas de variables à plus de deux modalités. Ainsi, le nombre de colonnes du tableau représentant les modalités peut être supérieur à 2 et sera noté  $C$ . De même, on peut souhaiter comparer les distributions d'une variable dichotomique ou à  $C$  modalités entre plus de deux groupes ; le nombre de lignes sera alors supérieur à 2 et noté  $L$ . Le calcul des effectifs théoriques est réalisé de la même façon que pour les tableaux à deux lignes et deux colonnes.

L'hypothèse nulle est, dans ce cas, « il n'y a pas de différence significative entre les distributions obtenues dans les différents groupes ».

La statistique de test est définie par  $\chi^2 = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^C \frac{(o_{ij} - t_{ij})^2}{t_{ij}}$ , elle suit une loi du chi-deux à  $(L - 1) \times (C - 1)$  ddl.

Si au moins un effectif théorique est inférieur à la valeur seuil de 5 mais que tous les effectifs théoriques sont supérieurs à 2,5 et si et seulement si il s'agit d'un tableau de contingence à deux lignes et deux colonnes, la statistique de test à utiliser est la suivante :  $\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(|o_{ij} - t_{ij}| - 0,5)^2}{t_{ij}}$ , qui suit une loi du chi-deux à un ddl.

On peut aussi utiliser l'écriture simplifiée 
$$\chi^2 = \frac{\left( |ad - bc| - \frac{n}{2} \right)^2 \times n}{(a+b) \times (b+d) \times (c+d) \times (a+c)}$$

Ce test est connu sous le nom de  $\chi^2$  de Yates.

Dans les cas où tous les effectifs théoriques sont supérieurs à 2,5 et si et seulement si il s'agit d'un tableau de contingence à deux lignes et deux colonnes, on peut utiliser le test du  $\chi^2$  corrigé de Mantel-Haenszel qui est basé sur la taille  $n$  de l'échantillon à partir duquel le test du  $\chi^2$  de

Pearson est effectué : 
$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 \times (n - 1)}{(a + b) \times (b + d) \times (c + d) \times (a + c)}$$

suit une loi du chi-deux à un ddl.

Cette statistique peut être étendue à une série de tableaux de contingence et donc permettre un test d'hypothèse au cours d'une analyse stratifiée, c'est-à-dire une analyse effectuée sur différents groupes indépendants entre eux (chapitre 31). De ce fait, le test du  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel est devenu la méthode de choix pour les comparaisons statistiques de variables dichotomiques en épidémiologie.

Dans tous les cas, on peut utiliser le test exact de Fisher. Le terme « exact » s'explique par le fait que cette procédure permet non pas d'effectuer une estimation à l'aide d'une solution approchée, mais de calculer exactement la probabilité d'apparition d'une différence égale ou supérieure à celle qui a été observée. Ce test ne sera pas développé ci-dessous car les calculs sont souvent longs à faire manuellement. Il est cependant important de bien comprendre ce qui suit afin d'interpréter les sorties correspondantes des logiciels de statistiques.

Le test exact de Fisher, contrairement au test de Mantel-Haenszel ou au test de Yates, peut être réalisé à partir de n'importe quel tableau de contingence, quels que soient les nombres de lignes et de colonnes, mais plus le nombre de lignes et de colonnes sera grand plus le temps de réalisation du test sera long pour le logiciel. La réalisation du test de Fisher se base sur la loi hypergéométrique, qui n'est pas présentée dans cet ouvrage, et permet de calculer directement la valeur de  $p$  sans passer réellement par la définition d'une statistique de test. La plupart des logiciels indiquent dans le cas de tableaux à deux lignes et deux colonnes la valeur de  $p$  pour un test unilatéral et celle pour un test bilatéral ; on notera que, en raison du fait que la loi hypergéométrique n'est pas symétrique, la valeur de  $p$  bilatérale n'est pas égale à deux fois la valeur de  $p$  unilatérale. Enfin, s'il y a plus de deux lignes et deux colonnes, le test réalisé ne peut être que bilatéral.

La conclusion du résultat de ce test sera portée de la manière suivante :

- si la valeur  $p$  est supérieure au seuil  $\alpha$  choisi, on ne peut pas conclure à l'indépendance des deux variables ;
- si la valeur  $p$  est inférieure à  $\alpha$ , les deux variables sont considérées indépendantes à un risque  $p$  inférieur à  $\alpha$ .

## $\chi^2$ pour séries appariées

Nous avons vu précédemment la comparaison de deux distributions pour séries appariées avec un test de comparaison de proportions. Il est également possible d'utiliser un test du chi-deux pour répondre à ce type de question. Le tableau de contingence se présente alors différemment (*Tableau XI*). En effet, les catégories « exposé au facteur, E+ » et « non exposé au facteur, E- » ne figurent plus seulement en ligne, et les groupes de malades et de non-malades ne sont plus présentés tous les deux uniquement en colonne. Ainsi, les cellules internes du tableau de contingence contiennent désormais des paires d'individus satisfaisant les critères définis par l'intersection d'une

ligne et d'une colonne, et non plus des observations individuelles comme dans un tableau de contingence classique. Il y a donc un nombre  $n_{e^+}$  de paires concordantes de sujets dont le cas est exposé au facteur et dont le témoin apparié l'est également ; de même, il y a un nombre  $n_{e^-}$  de paires concordantes de sujets dont le cas n'est pas exposé au facteur et dont le témoin apparié ne l'est pas non plus. On pourrait ainsi représenter des données recueillies sur une étude « avant après ».

**Tableau XI ● Tableau de contingence présentant les effectifs observés. Séries appariées**

		Témoins		Total
		$E^+$	$E^-$	
Cas	$E^+$	$n_{e^{++}}$	$n_{e^{+-}}$	$n_{e^+}$
	$E^-$	$n_{e^{-+}}$	$n_{e^{--}}$	$n_{e^-}$
Total		$n_{e^+}$	$n_{e^-}$	$n$

Les cellules contenant  $n_{e^{++}}$  et  $n_{e^{--}}$  paires sont les cellules contenant les paires qualifiées de concordantes. La formule du  $\chi^2$  de Mac Nemar (comme dans le test de comparaison de proportions pour séries appariées) ne fait intervenir que les séries de paires discordantes,  $n_{e^{+-}}$  et  $n_{e^{-+}}$ . Le  $\chi^2$  de Mac Nemar est égal à  $\frac{(n_{e^{+-}} - n_{e^{-+}})^2}{(n_{e^{+-}} + n_{e^{-+}})}$  et suit une loi du chi-deux à un ddl.

La formule du  $\chi^2$  de Mac Nemar s'applique tant que la somme des paires discordantes ( $n_{e^{+-}} + n_{e^{-+}}$ ) est supérieure ou égale à 10. La correction de Yates peut être appliquée dans le cas contraire :  $\frac{(|n_{e^{+-}} - n_{e^{-+}}| - 1)^2}{(n_{e^{+-}} + n_{e^{-+}})}$ .

## Tests non paramétriques

La plupart des tests précédents nécessitent des conditions de validité (normalité ou effectifs supérieurs à une certaine valeur seuil), ce qui peut rendre leur réalisation impossible dans certaines situations. On peut alors avoir recours à des tests dits non paramétriques. Nous n'allons pas détailler ces tests ici mais nous proposons uniquement de donner certains grands principes des tests non paramétriques les plus classiques. Le lecteur pourra se reporter à l'ouvrage de Valléron cité dans la bibliographie pour plus de détails.

### Test de la médiane entre deux groupes indépendants

L'hypothèse que l'on souhaite tester est : « les deux médianes ne sont pas significativement différentes ». Pour cela, on regroupe, dans un premier temps, les deux échantillons et on détermine la médiane commune, puis on construit un tableau de contingence (Tableau XII).

On dénombre les valeurs correspondantes à chaque cellule et on réalise un test du chi-deux d'indépendance bilatéral. Si la statistique de test appartient à la région critique, on rejette l'hypothèse nulle ; sinon on ne peut pas la rejeter.

**Tableau XII • Tableau de contingence des effectifs observés de deux séries indépendantes pour le calcul du test de la médiane**

	Inférieure à la médiane commune	Supérieure à la médiane commune
Groupe n° 1		
Groupe n° 2		

### Test de Wilcoxon pour comparaison de deux distributions dans des échantillons indépendants

Le principe de ce test consiste à ne plus tenir compte des valeurs observées mais de leur ordre de classement, on parle ainsi de la famille des tests de rang. L'hypothèse à tester est : « les distributions des deux échantillons ne sont pas significativement différentes ». Dans un premier temps, on rassemble les deux séries de données des deux échantillons et on les ordonne, puis on attribue à chaque valeur le numéro de classement. Si l'hypothèse nulle est vérifiée, l'alternance entre les valeurs de l'échantillon n° 1 et de l'échantillon n° 2 devrait être assez régulière. On calcule la somme des rangs obtenus avec les valeurs de l'échantillon n° 1 et la somme des rangs obtenus avec l'échantillon n° 2, et le test consiste à comparer ces deux sommes entre elles. Si l'hypothèse nulle est valide, ces deux sommes ne doivent pas être significativement différentes. Le test de Wilcoxon permettra d'obtenir une valeur de p qui sera comparée au seuil choisi pour conclure.

## CONCLUSION

**Dans ce chapitre n'ont été abordés que les quelques tests statistiques les plus fréquemment utilisés en épidémiologie en insistant sur la démarche d'utilisation de ces tests. La compréhension des différentes étapes de ces tests est en effet plus importante que la connaissance exhaustive des différents tests existants. Une fois acquise la compréhension des principes et de l'application des tests présentés dans ce chapitre, il sera facile de comprendre comment utiliser d'autres tests employés aussi en épidémiologie et qui n'ont pas pu être traités dans ce chapitre. Nous renvoyons le lecteur qui souhaite approfondir la question aux ouvrages listés dans la bibliographie ci-dessous.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Ardilly P. *Les techniques de sondage*. Paris : Technip, 2006, 675 p.
- Bouyer J. *Méthodes statistiques. Médecine – Biologie*. Paris : Inserm, 1996, 353 p.
- Levy PS, Lemeshow S. *Sampling of Populations: Methods and Applications*, 4<sup>th</sup> ed. New York : Wiley, 2008, 576 p.
- Saporta G. *Probabilités, analyse des données et statistique*. Paris : Technip, 2006, 622 p.
- Tillé Y. *Théorie des sondages : échantillonnage et estimation en population finie*. Paris : Dunod, 2001, 284 p.
- Valleron AJ. *Introduction à la biostatistique*. Paris : Masson, 1998, 422 p.
- Velter A, Barin F, Bouyssou A, Le Vu S, Guinard J, Pillonel J, Semaille C. Prévalence du VIH et comportement de dépistage des hommes fréquentant les lieux de convivialité gay parisiens, Prevagay 2009. *Bull Epidemiol Hebd* 2010 ; (45-46) : 464-7.

## ● Chapitre 28

# Estimation et interprétation d'une association épidémiologique

Marianne Savès, Gaëlle Coureau, François Dabis

Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



## Concepts généraux

Dans une étude épidémiologique à visée analytique, l'objectif est d'estimer l'association entre un événement de santé d'intérêt, souvent une maladie, et chacun des déterminants (ou facteur d'exposition) que l'on a prévu d'étudier. Le principe repose sur la comparaison de deux groupes, définis a priori selon le schéma d'étude : comparaison de la fréquence de la maladie chez des sujets exposés et non exposés dans une cohorte, ou comparaison de l'exposition chez des malades et des non-malades dans un schéma cas témoins (chapitre 26). Des schémas plus complexes seront présentés dans les chapitres qui suivent avec leurs méthodes d'analyse, notamment les chapitres 31, 33 et 34.

## Tableau de contingence

Dans un premier temps, quel que soit le schéma d'étude, les données de base peuvent être présentées dans un tableau de contingence. Dans le cas d'une exposition et d'un événement binaire (à deux catégories), on dispose alors d'un tableau à quatre cases, ou tableau croisé  $2 \times 2$  (Tableau I).

**Tableau I ● Tableau de contingence  $2 \times 2$ . Modèle de présentation des résultats en épidémiologie analytique avec deux variables binaires**

	Malades	Non-malades	Total
Exposés	a	b	$E_1$
Non-exposés	c	d	$E_0$
Total	$M_1$	$M_0$	T

Le choix du sens des colonnes et des lignes n'a pas a priori d'importance. Cependant, il est indispensable de comprendre la signification de l'organisation d'un tableau avant d'effectuer les calculs et de les interpréter. La construction du tableau sans adapter les formules à l'ordonnement des lignes et des colonnes pourrait en effet aboutir à un résultat inverse de celui attendu. Dans ce chapitre, comme dans l'ensemble de cet ouvrage, toutes les formules et calculs seront réalisés à partir du modèle de tableau ci-dessus, avec l'événement de santé en colonnes et les données concernant l'exposition en lignes. La cellule en haut à gauche du tableau représente la configuration dans laquelle les sujets sont à la fois exposés et malades.

## Mesures de fréquence

Avant toute comparaison, une étude analytique s'appuie sur une bonne description des données grâce à des mesures de fréquence. Il s'agit de décrire la fréquence de l'exposition ou de l'événement, dans chaque groupe de comparaison, grâce aux indicateurs adaptés, principalement la prévalence, l'incidence et la cote, en fonction du schéma d'étude (chapitres 3 et 26).

## Principes de la mesure de l'association épidémiologique

La recherche d'une association entre un déterminant et un événement de santé vise à répondre aux deux questions suivantes :

- peut-on apprécier de manière quantitative (numérique) une éventuelle association entre l'exposition et la maladie ? Pour cela, il est nécessaire d'estimer la mesure d'association en la calculant de manière adaptée au schéma d'étude. Cette mesure brute d'association s'accompagnera de la production d'un intervalle de confiance (IC) donnant un niveau de précision à cet estimateur ponctuel, en général à 95 % (IC à 95 %) ;
- cette association observée est-elle statistiquement significative ? Pour répondre à cette seconde question, des tests statistiques permettent de mesurer la stabilité de l'association, autrement dit d'apprécier le rôle toujours possible du hasard dans ce que l'on a observé. Nous reprenons ici la notion d'inférence statistique qui a été développée chapitre 27.

## Interprétation des résultats

La dernière étape consiste à interpréter les résultats dans leur globalité. Il est indispensable, pour cela, de spécifier le sens de l'association observée (positif ou négatif), et d'en apprécier l'intensité, la précision et la significativité. Autrement dit, l'épidémiologiste va combiner les réponses aux questions qu'il s'est posées à partir de ce simple tableau de contingence pour leur donner du sens.

## Quelques considérations générales en préambule à ce chapitre

Nous avons choisi de présenter l'approche analytique par schéma d'étude (d'abord les études de cohorte, puis les études cas témoins et, enfin, les études transversales), afin d'en distinguer les particularités. Nous préconisons le rendu de ce type de résultats avec une décimale et parfois deux, en sachant que l'interprétation de différences ne peut pas être faite au-delà de ce degré de précision.

Ce chapitre n'aborde que l'estimation et l'interprétation de la mesure d'association *brute* entre un facteur et un événement. Néanmoins, les événements de santé ont le plus souvent une origine multifactorielle et il est indispensable, lorsqu'on étudie l'association entre un facteur et un événement, de pouvoir considérer en même temps le rôle possible des autres facteurs. C'est ce qui sera abordé en détail dans les chapitres 31, 33 et 34.

Enfin, ce chapitre n'aborde que la comparaison de séries indépendantes. En cas d'appariement (par exemple, cas et témoins rendus individuellement comparables sur le sexe ou l'âge), la construction du tableau de contingence serait différente et les formules utilisées également (chapitres 26 et 33).

## Études de cohorte

### Tableau de contingence

Dans le cas d'une étude de cohorte, les sujets sont sélectionnés en fonction de leur statut exposé/non exposé à un facteur, et sont suivis (prospectivement ou rétrospectivement) afin de recenser le nombre d'événements d'intérêt survenus durant une période donnée (chapitre 26). Selon que la durée de suivi est identique ou non pour tous les sujets, deux cas de figure sont à envisager.

Nous prendrons ici l'exemple d'une cohorte suivie une douzaine d'années et permettant de répondre à la question de la survenue du cancer de la vessie en fonction de la consommation de thé vert :

- le cas le plus simple est celui où la durée de suivi est identique pour tous les sujets (en fait, cette durée moyenne est ainsi estimée le plus souvent par manque d'informations individuelles). On peut alors construire le tableau de contingence suivant (*Tableau II*) selon le modèle général et les conventions de présentation et d'écriture qui ont été précédemment exposés ;

**Tableau II ● Cancer de la vessie, en fonction de la consommation quotidienne de thé vert, à partir d'une étude de cohorte, pour un suivi de 12 ans. Données cumulées pour le calcul de l'incidence moyenne sur la période**

Consommation de thé vert (en nombre de tasses/jour)	Cancer de la vessie	Pas de cancer de la vessie	Total
$\geq 3$	a = 30	b = 29 970	$E_1 = 30\ 000$
< 3	c = 12	d = 24 988	$E_0 = 25\ 000$
<b>Total</b>	<b><math>M_1 = 42</math></b>	<b><math>M_0 = 54\ 958</math></b>	<b>T = 55 000</b>

- si la durée de suivi diffère plus nettement selon les sujets (parce qu'il y a beaucoup de sujets perdus de vue, ou décédés pour tout autre événement que le cancer de la vessie) et que l'on dispose d'informations individuelles sur la durée de suivi, il est préférable de présenter l'effectif des personnes exposées et non exposées en personnes – unités de temps (jours, mois, années, etc.). On obtient alors le tableau suivant (*Tableau III*) dont la présentation s'écarte un peu du modèle du *Tableau I*. En effet, le nombre total d'individus rapporté à chaque groupe d'exposition (cellules de la dernière colonne) est remplacé par la somme du nombre d'unités de temps pendant lequel chaque individu de ce groupe a été observé au sein de la cohorte, soit des personnes – unités de temps.

**Tableau III ● Cancer de la vessie, en fonction de la consommation quotidienne de thé vert, à partir d'une étude de cohorte, pour un suivi de 12 ans. Données pour le calcul de la densité d'incidence par unité de personne et de temps**

Consommation de thé vert (en nombre de tasses/jour)	Cancer de la vessie	Total des personnes années (PA) à risque
$\geq 3$	a = 30	$E_1 = 400\ 000$
< 3	c = 12	$E_0 = 350\ 000$
<b>Total</b>	<b><math>M_1 = 42</math></b>	<b>T = 750 000</b>



## Mesures de fréquence

Dans une étude de cohorte, il est possible d'estimer directement la fréquence de survenue d'un événement sur une période donnée. On peut donc calculer l'*incidence* de l'événement (I), appelée aussi risque de survenue (R), correspondant au rapport du nombre de nouveaux cas sur le nombre de personnes à risque ou de personnes – unités de temps à risque (chapitre 3) :

- dans le groupe des exposés :  $R_1 = \frac{a}{E_1}$  ;
- dans le groupe des non-exposés :  $R_0 = \frac{c}{E_0}$ .

Pour une durée de suivi identique (*Tableau II*), la mesure de fréquence estimée est l'incidence cumulée. Les dénominateurs  $E_1$  et  $E_0$  correspondent respectivement à l'effectif des groupes exposés et non exposés. On estime ainsi la probabilité moyenne par groupe de développer l'événement au cours d'une période donnée.

Avec une meilleure prise en compte de la durée de suivi (*Tableau III*), l'estimateur de la fréquence de survenue de l'événement est la densité d'incidence. Les dénominateurs  $E_1$  et  $E_0$  correspondent alors respectivement au nombre de personnes – unités de temps dans les groupes exposés et non exposés. On calcule alors la probabilité moyenne de présenter l'événement pour une unité de temps donnée.

Ces mesures d'incidence doivent bien sûr être accompagnées de leur intervalle de confiance (IC). L'incidence cumulée étant une proportion, on utilise la formule vue dans les chapitres 3 et 26, en prenant soin de vérifier les conditions d'application.

En ce qui concerne la densité d'incidence, il existe une formule spécifique :

$$IC(1 - \alpha)\% = \left[ R \pm U\alpha \times \sqrt{\frac{R}{E}} \right] \text{ où } \alpha \text{ est le risque de première espèce (le plus souvent 5 \%).$$

Dans l'exemple, les risques de survenue d'un cancer de la vessie sont les suivants :

- incidence cumulée (*Tableau II*) :  $R_1 = \frac{30}{30\,000} = 100$  cas de cancer pour 100 000 personnes buvant trois tasses de thé ou plus par jour sur une période de 12 ans, soit 8,3 cas par an en moyenne ;  $R_0 = \frac{12}{25\,000} = 48$  cas de cancer pour 100 000 personnes buvant moins de trois tasses de thé par jour sur une même période de 12 ans, soit 4 cas par an en moyenne ;
- densité d'incidence (*Tableau III*) :  $R_1 = \frac{30}{400\,000} = 7,5$  cas de cancer pour 100 000 personnes suivies un an et buvant trois tasses de thé ou plus par jour, et  $R_0 = \frac{12}{350\,000} = 3,4$  cas de cancer pour 100 000 personnes suivies un an et buvant moins de trois tasses de thé par jour.

Ces deux dernières estimations sont bien sûr plus faibles que les incidences moyennes calculées à partir des données cumulées qui ne tenaient pas compte des différences de temps de suivi selon les sujets.

En cas d'incidence cumulée, on peut aussi calculer la cote de maladie (CM), correspondant au rapport entre la probabilité d'être malade et la probabilité de ne pas l'être :

- dans le groupe des exposés :  $CM_E = \frac{\frac{a}{E_1}}{1 - \left(\frac{a}{E_1}\right)} = \frac{\frac{a}{E_1}}{\frac{b}{E_1}} = \frac{a}{b}$  ;
- dans le groupe des non exposés :  $CM_{NE} = \frac{\frac{c}{E_0}}{1 - \left(\frac{c}{E_0}\right)} = \frac{\frac{c}{E_0}}{\frac{d}{E_0}} = \frac{c}{d}$ .

On verra l'usage de ces expressions algébriques pour l'analyse des résultats des études cas témoins, en sachant qu'on peut, bien sûr, les calculer pour tous les schémas d'étude.

## Mesures d'association

La mesure d'association la plus utilisée dans le cas d'une étude de cohorte est le rapport des risques de survenue de l'événement d'intérêt dans les deux groupes d'exposition, appelé risque relatif (RR) :  $RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{a/E_1}{c/E_0}$ .

Le risque relatif étant un rapport, il n'a pas d'unité (chapitre 3).

Afin de mesurer la précision de la mesure d'association, le RR doit s'accompagner d'un IC (le plus souvent à 95 %). Trois méthodes de calcul peuvent être utilisées : la méthode exacte (nécessitant un logiciel), la méthode semi-exacte basée sur une approximation de la loi binomiale, et la méthode dite de Miettinen. Cette dernière méthode est basée sur le résultat du test statistique appréciant la stabilité de l'association (la formulation de ce test est développée plus loin dans ce chapitre) et n'est utilisable en pratique que si les conditions d'application du test du chi-deux sont vérifiées (Olli Miettinen est un professeur d'épidémiologie d'origine finlandaise qui a développé et mis au point de nombreux concepts de l'épidémiologie moderne depuis le milieu des années 1960). Seules les formules relatives aux deux dernières méthodes, utilisables sans programmation informatique, sont présentées ici.

Méthode semi-exacte :

- incidence cumulée : IC (1- $\alpha$ ) % =  $RR \times \exp \left[ \pm U_\alpha \sqrt{\left(\frac{b}{a \times E_1}\right) + \left(\frac{d}{c \times E_0}\right)} \right]$  ;
- densité d'incidence : IC (1- $\alpha$ ) % =  $RR \times \exp \left[ \pm U_\alpha \sqrt{\left(\frac{1}{a}\right) + \left(\frac{1}{c}\right)} \right]$ .

Méthode de Miettinen : IC (1- $\alpha$ ) % =  $RR \left( \frac{U_\alpha}{\sqrt{\chi^2}} \right)$ .

Toujours avec le même exemple numérique, le risque relatif appréciant l'association entre la consommation de thé vert et la survenue d'un cancer de la vessie serait le suivant :

- incidence cumulée (*Tableau II*) : le risque relatif est égal à 2,1, et son IC à 95 %, selon la méthode semi-exacte, est compris entre 1,1 et 4,1 :

$$IC_{95\%} = 2,1 \times \exp \left[ \pm 1,96 \sqrt{\left( \frac{29970}{30 \times 30000} \right) + \left( \frac{24988}{12 \times 25000} \right)} \right] = [1,1 - 4,1] ;$$

- densité d'incidence : le risque relatif est égal à 2,2, et son IC à 95 %, selon la méthode semi-exacte, est compris entre 1,1 et 4,3 :

$$IC_{95\%} = 2,2 \times \exp \left[ \pm 1,96 \sqrt{\left( \frac{1}{30} \right) + \left( \frac{1}{12} \right)} \right] = [1,1 - 4,3].$$

On peut constater que, pour un risque de première espèce alpha donné, les IC produits par la méthode de Miettinen sont en général légèrement plus larges que ceux obtenus avec la méthode semi-exacte.

À partir des risques estimés dans chaque groupe, il est aussi possible de calculer directement la différence de risque (DR), qui est la différence algébrique entre l'incidence de l'événement dans le groupe exposé au facteur et l'incidence dans le groupe non exposé :  $DR = R_1 - R_0 = \frac{a}{E_1} - \frac{c}{E_0}$ .

Cet indicateur exprime le risque en excès de présenter l'événement, associé à l'exposition, le risque de base étant considéré comme celui du groupe non exposé. Son utilisation et son interprétation seront explicitées dans le cadre du calcul des mesures d'impact (chapitre 35).

La différence de risque s'exprime dans la même unité que les incidences. Le calcul de l'IC fait appel aux mêmes méthodes et avec les mêmes conditions d'application que pour le risque relatif : méthode exacte, méthode semi-exacte et méthode de Miettinen.

Méthode semi-exacte :

- incidence cumulée :  $IC (1-\alpha) \% = DR \pm U_\alpha \sqrt{\left[ \frac{R_1 \times (1 - R_1)}{E_1} \right] + \left[ \frac{R_0 \times (1 - R_0)}{E_0} \right]}$  ;

- densité d'incidence :  $IC (1-\alpha) \% = DR \pm U_\alpha \sqrt{\left( \frac{a}{E_1^2} \right) + \left( \frac{c}{E_0^2} \right)}$ .

Méthode de Miettinen :  $IC (1-\alpha) \% = DR \times \left[ 1 \pm \left( \frac{U_\alpha}{\sqrt{\chi^2}} \right) \right]$ .

Dans l'exemple, on obtient les différences de risque suivantes :

- incidence cumulée (*Tableau II*) :  $DR = 100.10^{-5} - 48.10^{-5} = 52$  cas de cancer de la vessie pour 100 000 personnes sur une période de 12 ans. L'IC à 95 % de la DR selon la méthode semi-exacte, est :

$$IC_{95\%} = 52.10^{-5} \pm 1,96 \sqrt{\left[ \frac{100.10^{-5} \times (1 - 100.10^{-5})}{30000} \right] + \left[ \frac{48.10^{-5} \times (1 - 48.10^{-5})}{25000} \right]}$$

$$= [7.10^{-5} - 97.10^{-5}]$$

- densité d'incidence :  $DR = 7,5 \cdot 10^{-5} - 3,4 \cdot 10^{-5} = 4,1$  cas de cancer de la vessie pour 100 000 personnes et par an. Son IC à 95 %, selon la méthode semi-exacte, est :

$$IC_{95\%} = 4,1 \cdot 10^{-5} \pm 1,96 \sqrt{\left(\frac{30}{400000^2}\right) + \left(\frac{12}{350000^2}\right)}$$

$$= [0,8 \cdot 10^{-5} - 7,4 \cdot 10^{-5}].$$

Enfin, pour les études de cohorte dont les résultats sont seulement exprimés en incidence cumulée, il est possible de calculer une troisième mesure d'association, le rapport de cotes de maladie ( $RC_M$ )

$$(disease odds ratio, dOR) : RC_M = \frac{CM_E}{CM_N} = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

Si l'événement est suffisamment rare dans la population d'où est extraite la cohorte d'étude (cette contrainte est finalement assez limitée puisque l'on s'accommodera d'une prévalence aussi élevée que 10 %, voire même 20 %), l'effectif  $a + b$ , soit  $E_1$ , est très proche de l'effectif  $b$ , de même que l'effectif  $c + d$ , soit  $E_0$ , est très proche de l'effectif  $d$ . La formule du risque relatif peut alors se simplifier :  $RR = \frac{a/E_1}{c/E_0} \approx \frac{a/b}{c/d} \approx \frac{ad}{bc} \approx RC_M$ . Sous cette hypothèse, le rapport de cotes de maladie est

donc une bonne approximation du risque relatif (qui peut, de toute façon, être calculé ici directement).

Le RR et le RC (moins fréquemment utilisé cependant dans ce contexte) sont les mesures les plus appropriées pour mesurer la force d'association épidémiologique dans une étude de cohorte. La différence de risque DR exprime une valeur qui a plus de sens en termes de santé publique : il s'agit de la différence de risque de maladie que l'on peut attribuer au facteur de risque s'il est causal (chapitre 35).

## Stabilité de l'association

Afin de mesurer la stabilité de l'association dans une étude de cohorte, différents tests statistiques permettent de vérifier l'hypothèse nulle,  $H_0$ , suivante : l'incidence de l'événement chez les personnes exposées n'est pas différente de celle observée chez les personnes non exposées, soit  $RR = 1$  (ou  $DR = 0$ ) :

- incidence cumulée : il s'agit ici de comparer des fréquences observées sur des séries indépendantes par les tests statistiques classiques pour ce type de configuration : test du chi-deux d'indépendance de Pearson, test du chi-deux de Mantel-Haenszel ou encore test exact de Fisher selon les conditions d'application telles qu'elles ont été exposées au chapitre 27. À noter qu'il existe une formule simplifiée du test du chi-deux de Pearson pour un tableau  $2 \times 2$ , cette formule n'étant utilisable que si les conditions d'application du test du chi-deux de Pearson sont vérifiées :  $\chi^2_p = \frac{[(ad) - (bc)]^2 \times T}{M_1 \times M_0 \times E_1 \times E_0}$  ;

- densité d'incidence : lorsque l'estimation de la survenue de l'événement est exprimée par la densité d'incidence, il est nécessaire d'utiliser une formule du chi-deux adaptée :  $\chi^2 = \frac{[a - [(M_1 \times E_1)/T]]^2}{[(M_1 \times E_1 \times E_0)/T^2]}$ .

Dans l'exemple :

- incidence cumulée (*Tableau II*) : les effectifs théoriques étant tous supérieurs à la valeur seuil de 5 sous l'hypothèse nulle, on obtient le résultat suivant en utilisant la formule simplifiée du chi-deux de Pearson :  $\chi^2 p = \frac{[(30 \times 24\,988) - (29\,970 \times 12)]^2 \times 55\,000}{42 \times 54\,958 \times 30\,000 \times 25\,000} = 4,83$ , à un degré de liberté,  $p < 0,05$ . On conclut à une différence statistique d'incidence cumulée entre les deux groupes ;
- densité d'incidence :  $\chi^2 = \frac{[30 - [(42 \times 400\,000)/750\,000]]^2}{[(42 \times 400\,000 \times 350\,000)/750\,000^2]} = 5,52$ , à un degré de liberté,  $p < 0,025$ . Dans ce cas de figure, le résultat du test permet donc également de rejeter l'hypothèse nulle et de conclure qu'il existe une association significative entre la consommation de thé vert et la survenue d'un cancer de la vessie, avec un risque inférieur à 2,5 % ( $p < 0,025$ ) de conclure à une différence alors que celle-ci n'existe pas.

## Interprétation des résultats

Dans une étude de cohorte, le risque de survenue de l'événement d'intérêt étant estimé en fonction des données d'incidence, pour un RR de valeur  $x$ , on pourra dire que le risque de présenter l'événement en cas d'exposition est  $x$  fois celui observé en l'absence d'exposition. On peut également énoncer ce résultat ainsi : un sujet exposé a un risque supérieur de  $[(x - 1) \times 100]$  % par rapport à un sujet non exposé.

Un risque relatif  $x$  supérieur à la valeur 1 indique donc une association positive entre l'exposition et l'événement et, donc, qu'on a détecté a priori un facteur de risque puisque  $R_1 > R_0$ . Le RR sera maximum (et estimé à  $+\infty$ ) quand, dans une cohorte, aucun des sujets non exposés n'est devenu malade ( $c = 0$ ) et que, donc, l'incidence dans ce groupe est nulle (*Tableau II*).

Un risque relatif  $x$  inférieur à la valeur 1 indique une association inverse entre l'exposition et l'événement. On a alors détecté, dans ce cas, un facteur protecteur puisque  $R_1 < R_0$ . Le RR peut être considéré comme minimum et valant a priori 0 bien que non calculable quand, dans une cohorte, aucun des exposés n'est devenu malade ( $a = 0$ ) et que l'incidence dans ce groupe est nulle (*Tableau II*).

Le test statistique, s'il est non significatif, permet de conclure à l'absence d'association entre l'exposition et l'événement puisque la valeur du paramètre ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle  $R_1 = R_0$ , et aboutit donc à la conclusion que l'estimation du RR n'est pas statistiquement différente de la valeur 1. À l'inverse, si le résultat du test est significatif, on est à même de rejeter l'hypothèse nulle d'absence de différence et donc, ici, de conclure à l'existence d'une association quantifiée par la valeur du RR, avec un risque  $\alpha$  inférieur à 5 % de se tromper.

L'IC du RR, en plus de procurer la précision autour de l'estimation ponctuelle du RR, permet de compléter ce jugement et, dans une certaine mesure, de se passer de la présentation du résultat du test statistique.

Prenons un tableau de contingence où l'estimateur ponctuel du RR est  $> 1$  et, donc, où l'on pense pouvoir conclure à l'existence d'un facteur de risque :

- par exemple,  $RR = 2,92$  avec un IC à 95 % :  $0,77 - 5,42$ . La borne inférieure de l'IC du RR vient largement se situer en dessous de la valeur 1. Tout en voulant conclure que l'on a à faire ici à un facteur de risque, on ne peut franchement pas exclure le scénario d'un facteur protecteur, ce qui n'est pas une conclusion très informative d'un point de vue épidémiologique. On pourrait vérifier que, dans une telle situation, le résultat du test statistique est non significatif et que toute conclusion s'avère finalement bien hasardeuse ;

- à l'inverse, la borne inférieure de cet IC pourrait aussi se situer franchement au-dessus de la valeur 1. En effet, dans cet exemple où le RR a été estimé à 2,92, l'IC à 95 % pourrait être 1,53 – 4,01. Dans ce cas de figure, le facteur semble bien être un facteur de risque et l'on peut aisément vérifier que le résultat du test statistique est statistiquement significatif ;
- le troisième et dernier cas de figure, un peu plus complexe à interpréter, est celui où, toujours avec la même estimation ponctuelle du RR à 2,92, l'IC à 95 % est 1,01 – 4,01. On aimerait pouvoir conclure à l'existence d'un facteur de risque, la tendance existe mais le test statistique ne permet pas de retenir complètement cette conclusion. Il faut cependant garder en mémoire qu'avec la méthode semi-exacte, dans le cas où le résultat est significatif d'après le test statistique, mais très proche du seuil fixé (en général 0,05), il est possible que l'IC à 95 % contienne à minima la valeur 1, par exemple 0,98 – 4,01.

À partir des données du *Tableau III*, quelle que soit la méthode de calcul de l'incidence, on peut conclure que les sujets buvant trois tasses ou plus de thé vert par jour ont environ deux fois plus de risque (2,1 ou 2,2 selon la méthode de calcul des incidences) de développer un cancer de la vessie que les sujets buvant moins de trois tasses par jour, et cela de manière statistiquement significative. On peut aussi dire que leur risque est supérieur d'environ  $(2 - 1) \times 100 = 100\%$  à celui observé chez les sujets non exposés.

Dans le cas d'un facteur protecteur, par exemple  $RR = 0,65$ , cela signifie que le risque d'un sujet exposé est 0,65 fois celui d'un sujet non exposé, ou encore qu'un sujet exposé a un risque d'être malade inférieur de  $(1 - 0,65) \times 100 = 35\%$  à celui observé chez un sujet non exposé.

## Généralisation

Les différentes étapes qui viennent d'être exposées sont également applicables lorsque la variable d'exposition comporte plus de deux catégories. Le tableau de contingence dont l'organisation a été proposée dans le *Tableau I* contient alors plus de deux lignes. Chaque catégorie de la variable d'exposition, rapportée en ligne, sera alors comparée à une catégorie de référence choisie (le plus souvent le groupe des non-exposés). De même, si l'événement comporte plus de deux catégories, le tableau contient alors plus de deux colonnes. Chaque catégorie de la variable événement rapportée en colonnes sera alors comparée à une catégorie de référence choisie, les non-malades. Dans tous les cas, la mesure de l'association repose sur la comparaison de groupes deux à deux. Le concept de la stratification des données sera développé dans le chapitre 31 avec les méthodes d'analyse approfondie des associations épidémiologiques.

Nous pouvons reprendre l'exemple précédent mais en détaillant cette fois beaucoup plus la consommation quotidienne de thé. Si l'on se place dans le cas d'une durée de suivi variable pour chaque participant de la cohorte, on obtient alors les résultats présentés sur le *Tableau IV*.

**Tableau IV ● Cas de cancer de la vessie, en fonction de la fréquence quotidienne de consommation de thé vert, étude de cohorte, pour un suivi moyen de 12 ans**

Consommation de thé vert (en nombre de tasses/jour)	Cancer de la vessie (nombre de cas)	Total des personnes années (PA) à risque	Incidence / 100 000 PA	RR (IC à 95 %)
< 3	12	350 000	3,4	Référence
3-4	9	200 000	4,5	1,3 (0,6-3,1)
≥ 5	21	200 000	10,5	3,1 (1,5-6,2)
<b>Total</b>	<b>M<sub>1</sub> = 42</b>	<b>T = 750 000</b>		

RR : risque relatif ; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, estimé à partir de la méthode semi-exacte.

Il faut noter ici que l'ordre des lignes a été délibérément inversé par rapport à la présentation du *Tableau III*, avec la catégorie qu'on qualifiera ici de non exposée en premier, ce qui permet de présenter l'exposition dans un ordre croissant quand les catégories de la variable d'exposition sont ordonnées. Chaque valeur du RR ponctuel et celle de l'IC à 95 % correspondant peuvent alors se calculer en prenant la catégorie considérée comme exposée et en la comparant à la catégorie de référence. De même, pour comparer l'incidence de l'événement de santé observée dans les différentes catégories de la variable d'exposition, on peut utiliser les tests classiques notamment le test du chi-deux d'indépendance de Pearson (chapitre 27).

On constate que la consommation quotidienne de trois à quatre tasses de thé n'augmente pas franchement le risque de cancer de la vessie par rapport à la consommation de moins de trois tasses. En effet, l'estimation ponctuelle du RR à 1,3 pourrait laisser penser qu'il y a un excès de risque, mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance se situe nettement en dessous de la valeur seuil de 1 et l'association n'est pas statistiquement significative au seuil de significativité de 5 %.

En revanche, une consommation quotidienne d'au moins cinq tasses de thé vert multiplie le risque de cancer de la vessie par un facteur 3 (ou l'augmente de 200 %) en comparaison à la consommation de moins de trois tasses, et cela de façon très significative (la borne inférieure de l'intervalle de confiance indique d'ailleurs que ce risque ne peut pas être inférieur à 1,5, c'est-à-dire une augmentation de 50 % par rapport au risque de base).

Lorsque la variable d'exposition correspond à une variable ordinale ou quantitative discrète (comme c'est le cas dans l'exemple présenté dans le *Tableau IV*), il peut être intéressant de comparer les incidences en tenant compte de l'ordre des catégories de la variable d'exposition, afin de tester une relation dose effet (ou relation durée effet) dont l'existence est un critère important pour juger de la causalité entre une exposition et une maladie (chapitre 40).

Dans l'exemple précédent, on ne s'intéressera donc plus seulement à la question : « Y a-t-il une différence entre l'incidence du cancer de la vessie observée dans les différentes catégories de consommation de thé vert ? » ou « Le RR est-il différent de 1 ? ». On sait qu'un test statistique classique, ne tenant pas compte de l'ordre des catégories de la variable d'exposition, répond à cette question (un même résultat serait ici obtenu quel que soit l'ordre des lignes). On s'intéressera donc plutôt à la question suivante : « Est-ce que l'incidence de l'événement croît lorsque l'exposition augmente (et cette relation est-elle linéaire ?) ou décroît-elle en cas d'association inverse ? » ou encore « Les RR augmentent-ils (ou diminuent-ils) en fonction du niveau d'exposition ? ». Il faut alors utiliser d'autres approches statistiques, telles que le test du chi-deux de tendance (le principe de ce test est présenté dans l'*Encadré 1*).

## Synthèse

L'*Encadré 2* présente l'ensemble des formules susceptibles d'être utilisées pour l'analyse brute de données de cohorte.



## ENCADRÉ 1

### Principe du test du chi-deux de tendance

Considérons un tableau comprenant un nombre de lignes  $L$  ( $L > 2$ ) et un nombre de colonnes  $C$  ( $C = 2$ ), avec des effectifs en nombre de personnes (permettant d'estimer, une incidence cumulée ou une prévalence, selon le schéma d'étude) (Tableau A).

**Tableau A • Modèle de présentation des résultats en épidémiologie analytique avec une variable d'exposition à plus de deux catégories, et une variable d'événement binaire**

Niveau d'exposition	Malades	Non-malades	Total
$x_1$ (non-exposés)	$o_{11}$	$o_{10}$	$n_1$
$x_2$	$o_{21}$	$o_{20}$	$n_2$
...	...	...	...
$x_L$	$o_{L1}$	$o_{L0}$	$n_L$
<b>Total</b>	<b><math>M_1</math></b>	<b><math>M_0</math></b>	<b><math>N</math></b>

$o_{ij}$  : effectif observé pour la  $i$ -ième ligne et la  $j$ -ième colonne.

Pour la variable d'exposition, on notera que :

- la catégorie non exposée apparaît ici à la première ligne et que les autres catégories sont ordonnées de la plus faible à la plus forte ;
- s'il s'agit d'une variable quantitative exprimée sous la forme d'intervalles, on attribue un score correspondant au centre de l'intervalle, par exemple, « 0 » pour la catégorie « Non-exposés », « 1,5 » pour la catégorie « 1-2 », etc. ;
- s'il s'agit d'une variable ordinaire, on attribue un numéro d'ordre à chaque catégorie (0, 1, ...,  $i$ ).

Si tous les effectifs théoriques ( $t_{ij}$ ) sont supérieurs ou égaux à 5 sous l'hypothèse nulle, et que l'association supposée entre la variable d'exposition et la variable d'événement peut être considérée comme linéaire, on peut utiliser le test du chi-deux de tendance dont la formule est la suivante :

$$\chi^2 = \frac{N^3 \left[ \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^2 x_i (o_{ij} - t_{ij}) \right]^2}{M_1 M_0 \left[ N \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^2 n_i x_i^2 - \left( \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^2 n_i x_i \right)^2 \right]}$$

à un degré de liberté.





## ENCADRÉ 2

### Principales formules permettant l'analyse des études de cohorte

#### Mesure de fréquence

*Incidence de l'exposition*

Groupe exposé

$$R_1 = \frac{a}{E_1}$$

Groupe non exposé

$$R_0 = \frac{c}{E_0}$$

Incidence cumulée : E = effectif

Densité d'incidence : E = effectif  
en personnes — unités de temps

#### Mesure d'association

*Risque relatif*

$$RR = \frac{R_1}{R_0} = \frac{a/E_1}{c/E_0}$$

Intervalle de confiance (à  $1-\alpha$ ) %

- Méthode semi-exacte

— incidence cumulée

$$RR \times \exp \left[ \pm U_{\alpha} \sqrt{\left( \frac{b}{a \times E_1} \right) + \left( \frac{d}{c \times E_0} \right)} \right]$$

— densité d'incidence

$$RR \times \exp \left[ \pm U_{\alpha} \sqrt{\left( \frac{1}{a} \right) + \left( \frac{1}{c} \right)} \right]$$

- Méthode de Miettinen

$$RR \left[ 1 \pm \frac{U_{\alpha}}{\sqrt{\chi^2}} \right]$$

*Différence de risque*

$$DR = R_1 - R_0 = \frac{a}{E_1} - \frac{c}{E_0}$$

Intervalle de confiance (à  $1-\alpha$ ) %

- Méthode semi-exacte

— incidence cumulée

$$DR \pm U_{\alpha} \sqrt{\left[ \frac{R_1 \times (1 - R_1)}{E_1} \right] + \left[ \frac{R_0 \times (1 - R_0)}{E_0} \right]}$$

— densité d'incidence

$$DR \pm U_{\alpha} \sqrt{\left( \frac{a}{E_1^2} \right) + \left( \frac{c}{E_0^2} \right)}$$

- Méthode de Miettinen

$$DR \times \left[ 1 \pm \frac{U_{\alpha}}{\sqrt{\chi^2}} \right]$$

## Études cas témoins

### Tableau de contingence

Dans une étude cas témoins, les sujets à comparer sont sélectionnés en fonction de leur statut malade/non-malade par rapport à l'événement de santé étudié, et une exposition à un ou plusieurs déterminants est recherchée dans leurs antécédents (chapitre 26).

Le *Tableau V* présente les résultats d'une étude cas témoins réalisée chez des personnels soignants ayant subi un accident d'exposition au sang (AES) avec un patient source infecté par le virus de l'hépatite C (VHC). Les sujets ayant séroconverti pour le VHC (cas) sont comparés aux témoins (absence de séroconversion) vis-à-vis de l'exposition d'intérêt définie par la charge virale plasmatique du VHC du patient source au moment de l'AES.

**Tableau V • Charge virale plasmatique du virus de l'hépatite C (VHC) du patient source et séroconversion au VHC du personnel soignant au décours d'un accident exposant au sang. Étude cas témoins**

Source : Yazadanpanah Y, et al., 2006

	Cas	Témoins	Total
Charge virale plasmatique du VHC (log <sub>10</sub> copies/mL)			
> 4	a = 11	b = 16	E <sub>1</sub> = 27
≤ 4	c = 1	d = 11	E <sub>0</sub> = 12
<b>Total</b>	<b>M<sub>1</sub> = 12</b>	<b>M<sub>0</sub> = 27</b>	<b>T = 39</b>

### Mesures de fréquence

Dans une étude cas témoins, le nombre de cas et de témoins, donc de sujets présentant ou non l'événement d'intérêt, est fixé dès la conception de l'étude. Il est donc impossible d'estimer l'incidence de l'événement d'intérêt ou même sa cote. En revanche, on peut calculer deux autres paramètres, la prévalence de l'exposition et la cote d'exposition :

- la prévalence de l'exposition peut se calculer dans les deux groupes :
  - dans le groupe des cas :  $P_{E_c} = \frac{a}{M_1}$  ;
  - dans le groupe des témoins :  $P_{E_T} = \frac{b}{M_0}$  ;
- la *cote d'exposition CE (exposure odds)* se définit comme le rapport entre la probabilité d'être exposé et la probabilité de ne pas être exposé. Elle est égale à :

$$\text{– dans le groupe des cas : } CE_C = \frac{\frac{a}{M_1}}{1 - \left(\frac{a}{M_1}\right)} = \frac{\frac{a}{M_1}}{\frac{c}{M_1}} = \frac{a}{c} ;$$

$$\text{– dans le groupe des témoins : } CE_T = \frac{\frac{b}{M_0}}{1 - \left(\frac{b}{M_0}\right)} = \frac{\frac{b}{M_0}}{\frac{d}{M_0}} = \frac{b}{d} .$$

À partir des données du *Tableau V*, la prévalence de l'exposition peut être calculée comme le rapport  $\frac{11}{12} = 0,917$ , soit 91,7 %, dans le groupe des cas, et de  $\frac{16}{27} = 0,593$ , soit 59,3 %, dans le groupe

des témoins.

Concernant les cotes d'exposition, les résultats sont les suivants :  $CE_C = \frac{11}{1} = 11,00$  et  $CE_T = \frac{16}{11} = 1,45$ .

## Mesures d'association

Dans les études cas témoins, il est en général impossible de calculer le risque relatif, à moins de connaître les fractions de sondage pour les cas et les témoins, ou dans certaines conditions particulières de sélection des sujets.

La mesure d'association la plus fréquemment utilisée dans ce schéma d'étude est le rapport entre la cote d'exposition dans le groupe des cas et celle dans le groupe des témoins. Il s'agit du rapport de cotes d'exposition ( $RC_E$ ) (*exposure odds, eOR*) :  $RC_E = \frac{CE_C}{CE_T} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$ .

Le calcul de l'IC du  $RC_E$  fait appel aux mêmes méthodes et aux mêmes conditions d'application que pour les mesures d'association utilisées dans les études de cohorte : méthode exacte, méthode semi-exacte et méthode de Miettinen :

- méthode semi-exacte :  $RC_E \times \exp \left[ \pm U_\alpha \sqrt{\left(\frac{1}{a}\right) + \left(\frac{1}{b}\right) + \left(\frac{1}{c}\right) + \left(\frac{1}{d}\right)} \right]$  ;
- méthode de Miettinen :  $RC_E^{1 \pm \left(\frac{U_\alpha}{\sqrt{\chi^2}}\right)}$ .

Dans l'exemple numérique du *Tableau V*, le rapport de cotes d'exposition est le suivant :

$$RC_E = \frac{11/1}{16/11} = \frac{11 \times 11}{16 \times 1} = 7,6.$$

Selon la méthode semi-exacte, l'intervalle de confiance à 95 % du  $RC_E$  est :

$$7,6 \times \exp \left[ \pm 1,96 \times \sqrt{\left(\frac{1}{11}\right) + \left(\frac{1}{16}\right) + \left(\frac{1}{1}\right) + \left(\frac{1}{11}\right)} \right] = [0,8 - 67,7].$$

### Cas particulier

Lorsque, dans le tableau de contingence, l'effectif b (témoins exposés) ou c (cas non exposés) est nul, il n'est pas possible algébriquement de calculer le  $RC_E$ . Dans ce cas, pour avoir une idée de la valeur de l'association entre l'exposition et l'événement, on peut calculer un rapport de cotes approximatif en ajoutant la valeur 0,5 à chacun des effectifs, a, b, c et d, du tableau de contingence. Ce  $RC_E$  est indicatif pour l'investigateur mais ne doit en aucun cas être rapporté dans une publication.

La méthode exacte de calcul de l'IC permettra d'obtenir une borne de l'IC dans toutes les situations numériques. Quand le  $RC_E$  est estimé à  $+\infty$  (aucun témoin exposé, b = 0), la méthode exacte donnera la borne inférieure de l'IC, autrement dit la valeur minimum au-dessus de laquelle le  $RC_E$  a (1- $\alpha$ ) chances de se trouver. Quand le  $RC_E$  n'est pas calculable (aucun cas n'est exposé, a = 0), la méthode exacte donnera la borne supérieure de l'IC, autrement dit la valeur maximum que peut prendre le  $RC_E$  avec  $\alpha$  chances de se tromper.

## Stabilité de l'association

L'évaluation de la stabilité de l'association mesurée dans une étude cas témoins repose sur les mêmes tests statistiques que ceux utilisés dans les études de cohorte pour lesquelles on dispose des données d'incidence cumulée. L'hypothèse nulle,  $H_0$ , est alors : la prévalence de l'exposition n'est pas différente chez les cas et les témoins, ou la cote d'exposition n'est pas différente chez les cas et les témoins, autrement dit  $RC_E = 1$ .

Dans l'exemple du *Tableau V*, l'un des effectifs théoriques est inférieur à 5 (3,69 cas non exposés sous  $H_0$ ) et le test exact de Fisher, qui est l'outil statistique approprié dans ce cas de figure (chapitre 27), donne un résultat juste au-dessus de la signification statistique usuelle ( $p = 0,06$ ). On doit donc conclure, pour un risque alpha de première espèce de 5 %, à l'absence d'association entre le niveau de la charge virale plasmatique du VHC du patient source et la survenue d'une séroconversion au VHC du personnel soignant au décours d'un AES. Une autre manière de porter cette conclusion consiste à remarquer que la borne inférieure de l'IC à 95 % du  $RC_E$  (0,8) est inférieure à 1, bien que l'estimation ponctuelle soit supérieure à la valeur seuil de 1 et qu'elle soit élevée ( $RC_E = 7,6$ ).

## Interprétation des résultats

On dira que la cote d'exposition des cas est  $x$  fois celle des témoins,  $x$  étant la valeur du  $RC_E$ , et l'interprétation en termes d'association positive, négative, significative ou non est la même que celle donnée pour le risque relatif.

En cas d'événement suffisamment rare dans la population (prévalence < 10 %), on a vu que, pour les études de cohorte, le rapport de cotes de maladie  $RC_M$  était une bonne approximation du risque relatif. Or, la formule du  $RC_E$  est la même que celle du  $RC_M$ . Ainsi, lorsque l'événement est rare et à la condition que les cas et les témoins soient représentatifs respectivement des sujets ayant développé ou non l'événement de santé d'intérêt dans la population cible, le  $RC_E$  estimé dans une étude cas témoins est une bonne approximation du RR que l'on pourrait estimer à partir d'une étude de cohorte menée dans la même population. L'interprétation en termes de risque du  $RC_E$  est bien la même que celle du RR.

À partir du *Tableau V*, on peut calculer que la cote d'exposition à une charge virale plasmatique du VHC > 4  $\log_{10}$  copies/mL du patient source est sept fois supérieure chez les sujets ayant présenté une séroconversion au VHC après un AES que chez les autres, mais cette différence n'est pas statistiquement significative au seuil statistique de 5 %.

On peut raisonnablement faire deux hypothèses, à savoir que la séroconversion au VHC après un AES est rare dans la population et que les cas et les témoins de l'étude sont jugés représentatifs de celle-ci. Avec les résultats obtenus lors de cette enquête, il est impossible ici de conclure que les sujets exposés à une charge virale plasmatique du VHC > 4  $\log_{10}$  copies/mL du patient source ont un risque plus fort de présenter une séroconversion au VHC après un AES que ceux qui ont été exposés à une charge virale inférieure à ce seuil. Ce résultat non significatif d'un point de vue statistique peut soit correspondre à une absence d'association entre l'exposition et la maladie dans la réalité, soit rendre compte d'un manque de puissance statistique de l'étude (chapitres 27 et 30), c'est-à-dire qu'avec une taille d'échantillon plus importante, on aurait sans doute mis en évidence une association statistiquement significative qui existe dans la réalité (à la condition que l'enquête n'ait pas été biaisée (chapitre 29).

## Généralisation

Comme cela a été vu pour les études de cohorte, dans une étude cas témoins, la variable d'exposition peut comporter plus de deux catégories. La présentation des résultats suit la même logique, de même que l'estimation de la mesure d'association pour chaque catégorie d'exposition par rapport à la catégorie de référence.

Reprenons l'exemple du *Tableau V* en détaillant le niveau de charge virale plasmatique du VHC du patient source (*Tableau VI*).

**Tableau VI • Relation entre les niveaux de charge virale plasmatique du VHC du patient source et la séroconversion au VHC au décours d'un accident exposant au sang. Étude cas témoins française**

Source : Yazadanpanah Y, *et al.*, 2006

Charge virale plasmatique du VHC ( $\log_{10}$ copies/mL)	Cas	Témoins	$RC_E$ (IC à 95 %)
$\leq 4$	1	11	Référence
]4 - 6]	5	10	5,5 (0,5-55,5)
$> 6$	6	6	11,0 (1,1-114,1)
<b>Total</b>	<b><math>M_1 = 12</math></b>	<b><math>M_0 = 27</math></b>	

VHC : virus de l'hépatite C ;  $RC_E$  : rapport de cotes d'exposition ; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %, estimée à partir de la méthode semi-exacte.

Le rapport de cotes d'exposition est égal à 5,5 pour un niveau de charge virale plasmatique du VHC compris entre 4 et 6  $\log_{10}$  copies/mL par rapport à une charge virale  $\leq 4$ . Ce résultat n'est pas significativement supérieur chez les sujets ayant présenté une séroconversion au VHC après un AES que chez les autres (l'intervalle de confiance du RC à 95 % englobe largement la valeur seuil de 1 avec une borne inférieure aussi basse que 0,5). En revanche, la cote d'exposition à une charge virale plasmatique du VHC  $> 6 \log_{10}$  copies/mL du patient source est significativement supérieure chez les sujets ayant présenté une séroconversion au VHC après un AES, toujours par rapport à ceux dont la charge virale est  $\leq 4 \log_{10}$  copies/mL ( $RC_E = 11,0$ ). L'intervalle de confiance du RC à 95 % ne contient pas la valeur seuil de 1 (la borne inférieure est de 1,1) et ce risque élevé est statistiquement significatif au seuil de 5 %.

## Synthèse

L'*Encadré 3* présente l'ensemble des formules susceptibles d'être utilisées pour l'analyse brute de données d'une enquête cas témoins.

## Enquêtes transversales

### Tableau de contingence

Dans une enquête transversale, les sujets ne sont sélectionnés ni selon leur statut malade/non-malade par rapport à un événement de santé, ni (habituellement) selon leur statut exposé/non-exposé par rapport à un déterminant éventuel de cet état de santé. Les deux paramètres sont cependant recherchés et mesurés pour chaque sujet simultanément au cours de l'enquête.

Le *Tableau VII* présente les résultats d'une enquête transversale visant à étudier l'association entre niveaux sonores et altération de l'audition chez des adolescents. Les deux informations ont été collectées simultanément : l'interrogatoire a porté sur les conditions d'exposition le jour de l'enquête, et on a réalisé aussitôt un audiomètre afin de rechercher une altération de l'audition pour tester une éventuelle association entre ces deux mesures.

**ENCADRÉ 3****Principales formules permettant l'analyse des études cas témoins**

<b>Mesure de fréquence</b>	<b>Groupe des cas</b>	<b>Groupe des témoins</b>
<i>Prévalence de l'exposition</i>	$\frac{a}{M_1}$	$\frac{b}{M_0}$
<i>Cote d'exposition</i>	$CE_C = \frac{a}{c}$	$CE_T = \frac{b}{d}$
<b>Mesure d'association</b>		
<i>Rapport de cotes d'exposition</i>	$RC_E = \frac{CE_C}{CE_T} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	
Intervalle de confiance (à $1-\alpha$ ) %		
• Méthode semi-exacte	$RC_E \times \exp \left[ \pm U_{\alpha} \sqrt{\left( \frac{1}{a} \right) + \left( \frac{1}{b} \right) + \left( \frac{1}{c} \right) + \left( \frac{1}{d} \right)} \right]$	
• Méthode de Miettinen	$RC_E^{1 \pm \left( \frac{U_{\alpha}}{\sqrt{\chi^2}} \right)}$	

**Tableau VII ● Altération de l'audition selon l'exposition à différents niveaux sonores. Enquête transversale (données fictives)**

Exposition	Altération de l'audition	Pas d'altération de l'audition	Total
Niveaux sonores élevés	a = 90	b = 360	E <sub>1</sub> = 450
Niveaux sonores normaux	c = 60	d = 990	E <sub>0</sub> = 1 050
<b>Total</b>	<b>M<sub>1</sub> = 150</b>	<b>M<sub>0</sub> = 1 350</b>	<b>T = 1 500</b>

**Mesures de fréquence**

Dans une enquête transversale, on peut estimer indifféremment deux mesures de prévalence, la prévalence de l'exposition ou celle de la maladie :

- la prévalence de l'exposition est estimée comme suit :
  - dans le groupe des sujets malades :  $P_{EM} = \frac{a}{M_1}$  ;
  - dans le groupe des sujets non malades :  $P_{ENM} = \frac{b}{M_0}$  ;
- la prévalence de la maladie est estimée quant à elle comme suit :
  - dans le groupe des sujets exposés :  $P_{ME} = \frac{a}{E_1}$  ;
  - dans le groupe des sujets non exposés :  $P_{MNE} = \frac{c}{E_0}$ .

À partir des données du *Tableau VII*, on obtient les résultats suivants en ce qui concerne la prévalence de la maladie :  $P_{M_E} = \frac{90}{450} = 0,200$ , soit 20,0 %, et  $P_{M_{NE}} = \frac{60}{1\ 050} = 0,057$ , soit 5,7 %.

Dans cette étude, 20 % des adolescents rapportant des niveaux sonores élevés présentent donc une altération de l'audition contre 5,7 % des adolescents ayant déclaré des niveaux sonores normaux.

On peut également estimer des cotes d'exposition chez les sujets malades et les sujets non malades comme on le fait dans les études cas témoins, ou des cotes de maladie chez les sujets exposés et les sujets non exposés comme on le fait dans des études de cohorte.

## Mesures d'association

Dans les enquêtes transversales, une mesure d'association fréquemment utilisée est le rapport de prévalences (RP) :

- rapport des prévalences d'exposition :  $RP_E = \frac{P_{E_M}}{P_{E_M}} = \frac{a/M_1}{b/M_0}$  ;
- rapport des prévalences de maladie :  $RP_M = \frac{P_{M_E}}{P_{M_{NE}}} = \frac{a/E_1}{c/E_0}$ .

Le calcul de l'intervalle de confiance du rapport des prévalences de maladie fait appel aux mêmes méthodes et aux mêmes conditions d'application que pour le risque relatif calculé à partir d'incidences cumulées, en remplaçant RR par  $RP_M$  dans les formules algébriques.

Dans l'exemple rapporté *Tableau VII*, le rapport des prévalences de maladie se calcule comme suit :

$$RP_M = \frac{90/450}{60/1\ 050} = 3,5.$$

Son intervalle de confiance à 95 % calculé à partir de la méthode semi-exacte vaut :

$$3,5 \times \exp \left[ \pm 1,96 \sqrt{\left( \frac{360}{90 \times 450} \right) + \left( \frac{990}{60 \times 1050} \right)} \right] = [2,6 - 4,8].$$

On peut également estimer le rapport de cotes d'exposition comme dans les études cas témoins et le rapport de cotes de maladie comme dans les études de cohorte.

## Stabilité de l'association

L'évaluation de la stabilité de l'association dans une enquête transversale repose sur les mêmes tests statistiques que ceux utilisés dans les études de cohorte permettant de mesurer des incidences cumulées.

L'hypothèse nulle,  $H_0$ , peut alors être formulée de deux façons différentes : la prévalence de l'événement n'est pas différente chez les sujets exposés et non exposés ( $RP_M = 1$ ), ou encore, la prévalence de l'exposition n'est pas différente chez les sujets malades et non malades ( $RP_E = 1$ ).

Dans l'exemple du *Tableau VII*, tous les effectifs théoriques étant supérieurs à la valeur seuil de 5, le test du chi-deux de Mantel-Haenszel est applicable :  $\chi^2_{MH} = \frac{[(90 \times 990) - (360 \times 60)]^2 \times (1\ 500 - 1)}{150 \times 1\ 350 \times 150 \times 1\ 050}$

= 71,38, à un degré de liberté,  $p < 10^{-3}$ . On peut donc dire qu'il y a une association très significative chez ces adolescents entre le fait de déclarer des niveaux sonores élevés et celui de présenter une altération de l'audition.

## Interprétation des résultats

On dira que la prévalence de l'exposition des sujets malades est  $x$  fois celle des sujets non malades,  $x$  ayant pour valeur algébrique celle du rapport des prévalences d'exposition. Alternativement, on peut dire aussi que la prévalence de la maladie des sujets exposés est  $y$  fois celle des sujets non exposés,  $y$  ayant pour valeur algébrique celle du rapport des prévalences de maladie.

Dans l'exemple du *Tableau VII*, la prévalence de l'altération de l'audition est 3,5 fois supérieure chez les adolescents déclarant des niveaux sonores élevés que chez ceux qui rapportent des niveaux sonores normaux, et cette différence est statistiquement significative au seuil statistique de 5 %.

Il faut toujours être très prudent dans l'interprétation des résultats des enquêtes transversales, car il est particulièrement difficile d'établir le sens de la relation temporelle entre l'exposition et l'événement, et donc de conclure que le facteur d'exposition associé à l'événement est bien un facteur de risque ou un facteur protecteur (et a fortiori qu'il existe une relation causale). Ce type d'interprétation ne devient relativement aisé que lorsque l'exposition concerne des caractéristiques qui ne varient pas dans le temps telles que les facteurs génétiques ou lorsque l'exposition actuelle est un reflet valide de l'exposition passée ou, enfin, lorsque l'exposition antérieure a pu être précisément reconstituée et que la date de survenue de l'événement étudié est parfaitement bien documentée.

Dans l'exemple de l'étude de la relation entre niveaux sonores et audition, du fait du caractère transversal de l'enquête et de l'impossibilité d'établir une relation temporelle claire entre les deux types de mesure, il est difficile de dire si l'altération de l'audition des adolescents est la conséquence d'une exposition actuelle à des niveaux sonores trop élevés ou si elle en est la cause.

## Synthèse

Dans l'*Encadré 4*, sont présentées les formules concernant l'estimation des prévalences de maladie et du rapport des prévalences de maladie. On peut bien sûr également estimer, comme décrit plus haut, les prévalences d'exposition et le rapport des prévalences d'exposition, ainsi que les cotes d'exposition ou de maladie et leur rapport.



### ENCADRÉ 4

#### Principales formules permettant l'analyse des études transversales

##### Mesure de fréquence

*Prévalence de la maladie*

##### Groupe exposé

$$P_{M_E} = \frac{a}{E_1}$$

##### Groupe non exposé

$$P_{M_{NE}} = \frac{c}{E_0}$$

##### Mesure d'association

*Rapport de prévalences de maladie*

$$RP_M = \frac{P_{M_E}}{P_{M_{NE}}} = \frac{a/E_1}{c/E_0}$$

Intervalle de confiance (à  $1-\alpha$ ) %

Même formule que pour le RR pour des études de cohorte avec incidence cumulée, en remplaçant RR par  $RP_M$



## CONCLUSION

Les techniques d'analyse abordées dans ce chapitre permettent de mesurer la force d'une association entre l'exposition à un facteur et la présence d'un événement (maladie) dans des séries indépendantes. L'association qui est ainsi estimée reste une association brute, ne tenant pas compte des tiers facteurs d'exposition dont il faudra justement tenir compte afin d'estimer l'association réelle (chapitre 31).

Par ailleurs, il faut garder à l'esprit qu'une association statistiquement significative n'implique pas que le facteur d'exposition soit la cause de l'événement. Afin d'établir une relation de cause à effet, il sera nécessaire, après avoir éliminé les biais (chapitre 29), de s'assurer par la suite que l'association répond à un certain nombre de critères de causalité (chapitre 40).

Enfin, rechercher et quantifier une association entre une exposition et une maladie ne permet pas d'apprécier son réel impact, qui dépend de la fréquence de l'exposition et du niveau de risque chez les non-exposés dans le contexte d'une relation a priori causale. Ainsi, une force d'association élevée entre une exposition et une maladie pourrait avoir un impact plus faible si l'exposition reste rare dans la population qu'une association plus faible mais concernant une exposition très fréquente. Les mesures d'impact sont détaillées chapitre 35.

## BIBLIOGRAPHIE

- Bernard PM, Lapointe C. *Mesures statistiques en épidémiologie*. Québec : Presses de l'Université du Québec, 1987 : pp. 85-104.
- Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. *Épidémiologie principes et méthodes quantitatives*. Paris : Inserm, 2009 : pp. 57-86, 365-421.
- Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguères B, Lot F, Campins M, Colombo C, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to Health Care Workers after occupational exposure: a European case-control study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2006 ; 54 : 1S23-1S31.

## ● Chapitre 29

# Biais de sélection, d'information et erreur de classification

Anne Gallay<sup>1</sup>, François Dabis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département de coordination des alertes et des régions, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Ce chapitre traite des facteurs à prendre en compte dans l'élaboration et la conduite des enquêtes épidémiologiques non randomisées. L'objectif est d'empêcher une distorsion, toujours possible dans ce contexte, de la réalité par rapport à la population source. L'épidémiologiste espère produire ainsi les informations les plus valides possible à partir de données d'enquête. En effet, dès la conception d'un protocole d'enquête et tout au long de sa réalisation et de son analyse, il est nécessaire de prendre en considération le fait que de nombreux facteurs sont susceptibles d'entraîner des conclusions erronées. Comme cela sera discuté plus en détail dans le chapitre 40 traitant des critères de causalité, l'association entre un facteur et une maladie peut être tout à fait réelle (causale ou pas), mais aussi due au hasard ou encore être la conséquence de biais. Le rôle (ou l'effet) du hasard peut être minimisé en travaillant sur un échantillon de taille adéquate (chapitre 30). Ce rôle du hasard est évalué au moment de l'analyse par les résultats des tests statistiques (chapitre 27) et la production de l'intervalle de confiance des estimateurs de la force de l'association (chapitre 28). Reste le rôle possible des biais. Certains sont évitables en grande partie au moment de la conception d'un protocole. Il importe donc de prévoir le rôle qu'ils pourraient jouer et de tenter de les maîtriser a priori. D'autres sont plus difficiles à appréhender en amont de l'enquête elle-même mais méritent toujours d'être discutés à la lumière des résultats obtenus.

Dans ce chapitre, nous définissons et proposons une typologie des biais puis examinons en détail les différents types de biais de sélection et d'erreur de classification et la manière de les prévenir.

## Définition

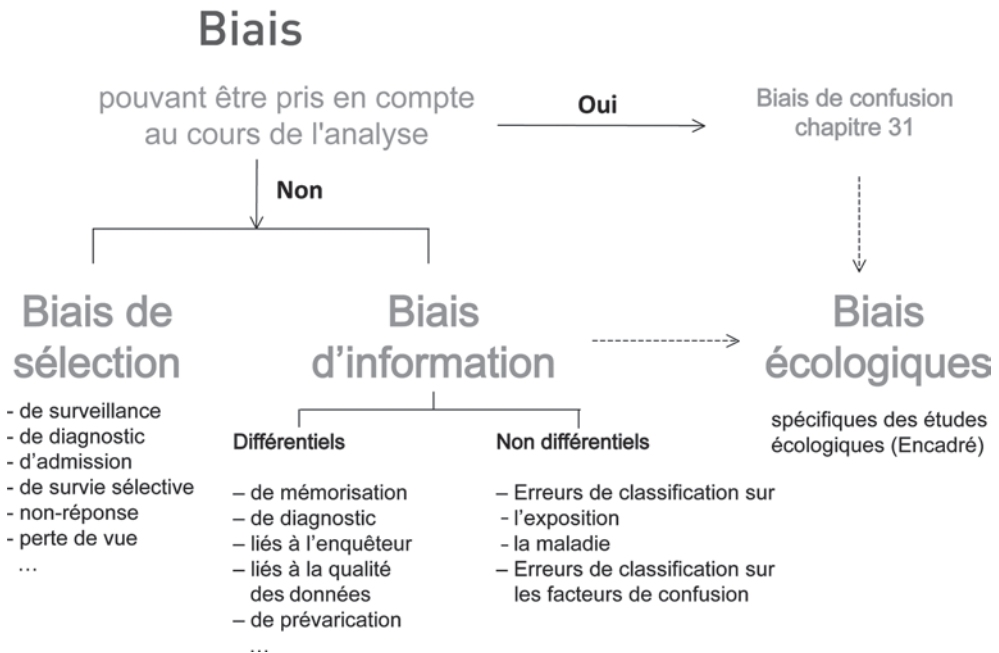
Un biais est défini comme une distorsion de l'estimation de la mesure d'une association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie. L'effet qui en résulte peut être une surestimation ou une sous-estimation de la force de l'association, voire un défaut d'appréciation du sens même de l'association.

Les biais ne sont pas l'apanage des enquêtes épidémiologiques d'observation et les études d'intervention en santé publique autres que les essais randomisés (chapitre 59) sont aussi sujettes aux risques de biais.

Dans les enquêtes épidémiologiques, on peut distinguer trois grandes catégories de biais (Figure 1) :

- les *biais de sélection*, les *biais d'information* et les *erreurs de classification* que l'on peut éviter lors de la conception du protocole et la mise en place de l'étude, mais qui peuvent difficilement être contrôlés lors de l'analyse et qui seront traités en détail dans ce chapitre ;
- les *biais de confusion* que l'on peut éviter au moment de la conception du protocole, mais qui peuvent être également contrôlés lors de l'analyse et qui seront traités dans le chapitre suivant (chapitre 31) ;
- les *biais écologiques*, qui sont l'apanage des études écologiques spatiales (chapitres 26, 38 et 49), analysent la relation entre une exposition et un événement de santé au niveau de groupes de population. Ils résultent de l'effet de facteurs de confusion soit au sein des groupes, soit entre les groupes ou d'un effet modificateur selon les groupes. Ils font l'objet de l'*Encadré*.

Figure 1 ● Les catégories de biais



## Biais de sélection

On parle de biais de sélection lorsque la distorsion de l'estimation est la conséquence d'une sélection préférentielle et systématique des sujets à comparer. Cette sélection ne se fait pas alors de manière indépendante de leur statut malade/témoin dans une étude cas témoins ou de leur statut exposé/non-exposé dans une étude de cohorte.



## ENCADRÉ

### Les biais écologiques

Le chapitre 49 traite des études épidémiologiques appliquées aux relations entre la santé et l'environnement et des difficultés méthodologiques inhérentes à ce champ d'application de l'épidémiologie. Les études écologiques spatiales ou géographiques (chapitre 26) font partie de ce champ particulier de l'étude des relations entre la santé et environnement. On peut, par exemple, s'intéresser à la relation entre la concentration moyenne d'un polluant dans le sol et/ou l'eau et le taux de mortalité par cancer dans un ensemble de communes d'une région donnée. D'autres applications du schéma écologique concernent aussi l'épidémiologie dite sociale (par exemple, étude du niveau de couverture vaccinale selon le niveau social ou d'éducation par commune ou département) et l'épidémiologie nutritionnelle (relation entre le taux de mortalité et la consommation alimentaire selon la région).

Les études écologiques se distinguent des études épidémiologiques conventionnelles par l'unité de recueil de l'information et d'analyse qui est ici un groupe d'individus répartis sur une unité géographique plus ou moins étendue et non pas un individu. Les deux variables d'intérêt (exposition et effet) sont alors mesurées au niveau des groupes de population et non pas au niveau des individus eux-mêmes. Ainsi, au niveau de chaque groupe, on dispose d'une valeur moyenne et de la distribution de l'exposition ou d'une proportion du groupe qui est exposée au facteur de risque et d'un taux de maladie, de mortalité pour l'effet sur la santé. Ainsi, on ne dispose pas de la distribution croisée de l'exposition et de l'effet sanitaire par individu. Par exemple, dans une étude écologique dans laquelle on étudie la relation entre deux variables dichotomiques, on dispose des effectifs marginaux pour chaque unité géographique mais on n'a aucune information sur le nombre de cas et de témoins qui sont exposés (*Tableau A*).

De ce fait, la principale limite de l'analyse écologique est liée à la difficulté de déterminer un lien causal entre les effets observés sur des groupes d'individus et les niveaux d'expositions moyens de ces groupes et d'interpréter les résultats au niveau individuel. Ainsi, une relation linéaire positive entre le niveau moyen d'exposition et le taux d'une maladie ne signifie pas nécessairement que les personnes exposées sont plus à risque de développer la maladie que les personnes non exposées.

Les biais écologiques sont l'expression des conséquences de l'analyse d'une information agrégée au niveau d'un groupe d'individus. Leur impact est généralement plus important et moins prévisible que celui des biais inhérents aux études d'observation menées au niveau individuel tels qu'ils ont été décrits dans ce chapitre.

On recense trois sources de biais écologiques [1] :

- un biais de confusion au sein des groupes (confusion intra-groupe) lié à un tiers facteur non mesuré au niveau individuel. On retrouve ici le problème posé dans les études individuelles quand un facteur de confusion n'a pas été

**Tableau A • Distribution de l'exposition et de la maladie au sein du groupe  $i$  dans une étude écologique conduite sur  $j$  groupes géographiques : on dispose des effectifs marginaux de malades ( $M_1$ ), de non-malades ( $M_0$ ), d'exposés ( $E_1$ ) et de non-exposés ( $E_0$ ) mais pas des effectifs des cellules du tableau croisé**

Exposition	Malade	Non-malade	Total
Oui	?	?	$E_1$
Non	?	?	$E_0$
Total	$M_1$	$M_0$	$N$

mesuré (chapitre 31). Si l'effet de ce biais de confusion sur la distorsion de la mesure de l'effet de l'exposition est identique dans tous les groupes que l'on cherche à comparer, l'estimation de la mesure de l'effet de l'exposition obtenue par l'analyse écologique sera biaisée. Supposons que l'on étudie l'incidence du cancer de l'œsophage selon le niveau socio-économique par zone administrative (département en France) et que l'on mette en évidence une relation négative entre l'incidence de la maladie et le niveau socio-économique. La consommation d'alcool et de tabac qui n'aurait pas été mesurée dans une telle étude écologique est probablement un facteur de confusion pour la relation entre le statut social et la maladie et peut varier dans chaque département de l'étude et pour chaque individu. Le niveau de ces consommations est, en effet, associé à la maladie, mais il est aussi tout à fait possible qu'il le soit avec le niveau social. Dans le cas présent, l'association qui serait mise en évidence par une étude écologique entre le statut social et la survenue du cancer de l'œsophage résulterait probablement d'un biais de confusion au sein des groupes ;

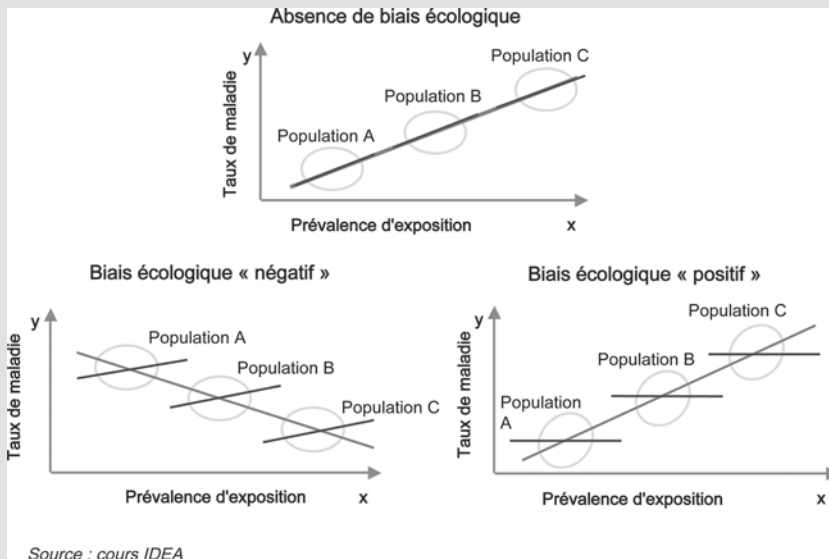
- un biais de confusion lié au groupe. C'est le cas lorsque la fréquence de la maladie, parmi les personnes non exposées, varie entre les groupes que l'on cherche à comparer et que la maladie étudiée est également associée à d'autres facteurs distribués différemment entre les groupes étudiés que l'exposition d'intérêt. Ces tiers facteurs sont ici des facteurs de confusion. Le niveau moyen d'exposition variant habituellement entre les groupes, l'appartenance au groupe devient un facteur de confusion de la relation entre l'exposition et la maladie au niveau individuel. C'est ce type de biais qui pourrait expliquer la relation négative mise en évidence entre la dureté de l'eau et le taux de maladies coronariennes dans une quinzaine de centres européens différents [2]. En effet, si la distribution d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (comme la consommation de graisses saturées ou le tabagisme par exemple) varie chez les personnes non exposées entre les groupes comparés, les conditions sont réunies pour créer un biais de confusion lié au groupe ;
- une modification de l'effet liée au groupe. Le biais est lié à la présence d'un tiers facteur distribué inégalement entre les groupes et modifiant l'effet de l'exposition selon les groupes. Ce biais écologique est d'autant plus important

que la variabilité de l'exposition moyenne entre les groupes est modérée ou faible et ce même si l'effet modificateur est modéré. On rencontrerait ce biais écologique si l'on étudiait l'effet de la pollution atmosphérique sur l'incidence des admissions pour insuffisance respiratoire aiguë dans les services d'urgence de plusieurs villes et si la proportion de personnes avec une insuffisance respiratoire chronique, qui constitue un effet modificateur de la relation entre l'exposition et l'événement de santé, était distribuée de manière inégale entre les groupes. On conçoit que ce type de biais serait d'autant plus important dans cette situation que l'exposition moyenne varierait relativement peu entre villes. L'effet observé lors de l'analyse écologique résulterait alors quasi uniquement de la distribution différentielle de la variable insuffisance respiratoire chronique entre les villes.

Il ressort de ce qui précède que le biais écologique peut tout à fait conduire à une distorsion de la mesure d'association entre l'exposition et la maladie dans le sens inverse de la relation (lorsqu'il y en a une) ou en minimisant cette relation (biais écologique négatif) ou au contraire en la surestimant (biais écologique positif) (Figure A).

Les études sans biais écologique supposeraient que la fréquence de la maladie dans la population non exposée et l'effet de l'exposition ne varient pas entre groupes et qu'il n'existe pas de facteur de confusion intragroupe. Ces trois conditions ne sont pratiquement jamais remplies. De ce fait, les résultats des études écologiques géographiques observationnelles doivent être interprétés avec beaucoup de précaution et n'ont, pour l'étude d'une association entre une exposition environnementale et un événement de santé, qu'une valeur exploratoire.

Figure A ● Illustration du concept des biais écologiques



Les biais écologiques doivent donc être dépistés et contrôlés au moment de la planification d'une étude écologique. L'exposition ou la non-exposition homogène de chaque groupe permet en théorie de s'affranchir du risque de biais écologiques liés à de la confusion ou à un effet modificateur. Afin de tendre vers cette situation et, ainsi, minimiser les biais écologiques, il est recommandé, dans la mesure du possible, de sélectionner des groupes ou zones géographiques qui vont réduire la variabilité de l'exposition intragroupe ou intrazone et augmenter cette variabilité entre les groupes ou zones étudiés. Cela revient à privilégier les plus petites unités d'analyse disponibles. Il faut cependant garder à l'esprit que cette démarche ne garantira pas l'homogénéité des groupes d'individus vis-à-vis de l'exposition. D'autres problèmes méthodologiques doivent, de toute façon, également être envisagés dans les études écologiques, tels que la migration d'individus entre groupes, la difficulté à apprécier la séquence temporelle exposition — occurrence de la maladie ou encore la colinéarité plus forte qu'au niveau individuel de facteurs sociodémographiques et environnementaux [1].

Lors de l'analyse, il peut être possible de diminuer l'impact des biais écologiques par stratification ou analyse multivariée lorsque les données épidémiologiques complémentaires sont disponibles au niveau de groupes ou unité géographiques étudiés (chapitre 38). Cependant, il faut garder à l'esprit que l'ajustement sur les variables qui sont susceptibles de produire un biais écologique est généralement insuffisant pour le contrôler complètement.

En conclusion, le biais écologique est inhérent aux approches écologiques géographiques. Il résulte de l'intervention de tiers facteurs non pris en compte au niveau individuel ou au niveau des groupes. Il peut ainsi résulter de facteurs de confusion qui agissent au sein des groupes (facteur de confusion individuel), entre les groupes ou d'un effet modificateur entre les groupes. Les associations issues d'analyse d'étude écologique doivent donc être interprétées avec la plus grande prudence et doivent en fait être testées par des schémas d'étude étiologique individuelle (cohorte, cas témoins, chapitre 26).

La conclusion d'une étude écologique de la relation entre le niveau de chlore de l'eau de boisson et le cancer du colon et du rectum, réalisée en Norvège, illustre parfaitement la précaution avec laquelle il faut interpréter ce type d'étude [3]. Après ajustement pour les facteurs de confusion mesurés au niveau du comté (densité de la population, revenu, éducation, quantité de graisses consommée, de fibres...), les auteurs mirent en évidence, aussi bien chez l'homme et la femme, une augmentation significative du risque du cancer du colon et du rectum de 20 à 40 % lorsque l'eau de boisson avait un niveau de chlore supérieur à un seuil donné. Les auteurs conclurent que, du fait des limites méthodologiques du schéma écologique, l'interprétation causale des résultats devait finalement être extrêmement prudente et que le niveau de preuve qu'ils fournissaient ne pouvait pas être considéré comme élevé.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Morgenstern H, Thomas D. Principles of study design in environmental epidemiology. *Environmental Health Perspectives* 1993 ; 101 (S4) : 23-38.
- 2 ● Masironi R, Pisa Z, Clayton D. Myocardial infarction and water hardness in the WHO myocardial infarction registry network. *Bull World Health Organ* 1979 ; 57 : 291-9.
- 3 ● Flaten TP. Chlorination of drinking water and cancer incidence in Norway. *Int J Epidemiol* 1992 ; 21 : 6-15.

## Exemples de biais de sélection

### Les biais de surveillance et de diagnostic

Ils peuvent survenir lorsque le facteur de risque étudié influence directement la détection de la maladie. Par exemple, dans une enquête cas témoins, on veut comparer les antécédents de traumatisme accidentel (facteur de risque) chez des cas de spondylarthrite ankylosante (SA) et dans un groupe témoin issu de la population générale. En raison de la surveillance médicale étroite qu'entraîne un traumatisme, la probabilité de détection d'une SA est plus élevée chez un individu qui a subi un traumatisme que chez un sujet sans antécédent de ce type. En conséquence, même en l'absence d'association réelle entre traumatisme et SA, on pourrait observer plus fréquemment un antécédent de traumatisme chez les cas que chez les témoins. Un tel résultat avec une association exagérément forte serait dû à un biais de sélection.

Une autre situation voisine dans laquelle un biais de sélection peut être introduit est celle où les moyens diagnostiques utilisés pour identifier la maladie sont influencés par la connaissance de l'exposition au facteur étudié. Par exemple, on veut réaliser une étude cas témoins concernant la relation entre la prise d'œstrogènes et la survenue d'un cancer de l'utérus. Il faut envisager que les femmes venues consulter pour des métrorragies (les saignements constituent en effet le signe d'appel le plus fréquent du cancer de l'utérus), dès lors qu'elles utilisaient des œstrogènes (contraceptifs oraux), ont probablement eu plus de chance de se voir proposer une biopsie utérine que celles qui n'en utilisaient pas. Ces femmes ont donc plus de chance d'avoir un diagnostic précoce de cancer de l'utérus que celles non exposées à la prise d'œstrogènes. Ainsi, les critères diagnostiques d'inclusion dans les groupes cas et témoins risquent de ne pas être identiques. De ce fait, il y a un risque non négligeable de trouver une association plus forte qu'en réalité entre le facteur (œstrogènes) et la maladie (cancer de l'utérus).

Le biais de diagnostic risque surtout de survenir dans les études qui concernent des maladies longtemps asymptomatiques ou susceptibles d'échapper à des examens médicaux de routine. Les cas ont alors davantage de chance d'être diagnostiqués dans une population mieux suivie sur le plan médical que les témoins.

### Les biais d'admission

Ils surviennent, le plus souvent, dans les études qui se déroulent en milieu hospitalier. Ce type de biais résulte de la probabilité différente d'utiliser le système de soins chez les cas et chez les témoins. Cela se produit notamment lorsque les cas exposés sont plus facilement admis dans l'hôpital où se déroule l'étude que les témoins.

Par exemple, si l'on recherche une association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'un cancer dans un service hospitalier hautement spécialisé en cancérologie, on risque de sélectionner les cas les plus sévères, les plus atypiques, provenant d'une population différente de la population



d'attraction des autres services de ce même hôpital. Se pose alors aux investigateurs la question du choix de témoins dans ce même hôpital, témoins qui risquent donc de ne pas provenir de la même catégorie de population (le choix des groupes de comparaison est discuté plus avant chapitre 30).

### Les biais de survie sélective

Ils s'observent lorsque l'on inclut surtout dans l'étude les cas survivants d'une maladie à forte létalité. En effet, si le facteur d'exposition étudié modifie la durée de survie des cas (ou des témoins), l'observation des seuls sujets survivants risque de conduire à une mesure biaisée de la force de l'association. Supposons, par exemple, que les sujets atteints d'infarctus du myocarde lié au stress décèdent plus rapidement que ceux dont l'infarctus du myocarde est lié à d'autres facteurs. Dans une étude conduite dans une unité de soins intensifs cardiologiques sur la relation entre les circonstances occasionnant le stress et l'infarctus, on doit alors conseiller d'inclure tous les cas (y compris ceux décédés précocement) et non pas seulement les cas survivants car, dans cette dernière éventualité, on se limiterait probablement à l'étude des cas d'infarctus non compliqués et on sous-estimerait le risque réel lié au stress. Reste le problème de la qualité des données sur le stress, qui pourrait être différente entre les cas décédés et les autres, source de biais d'information comme on le verra dans la suite de ce chapitre.

### Les biais de non-réponse ou biais de perte de vue

Ils peuvent être introduits lorsque le refus de participer à l'enquête ou l'abandon en cours d'enquête sont des situations liées au facteur d'exposition ou à la maladie étudiée. Les non-répondants ou les perdus de vue peuvent comprendre des individus moins soucieux de leur santé et potentiellement plus exposés à certains facteurs de risque que l'on peut vouloir étudier, tels que le tabac, l'alcool, la vitesse excessive en conduite... À l'inverse, les sujets non répondants ou perdus de vue peuvent être moins susceptibles d'être affectés par certaines maladies (sujets jeunes, actifs, mobiles). Il peut s'agir aussi d'individus qui ne peuvent collaborer à l'enquête pour des raisons de santé, notamment celles que l'on veut étudier (cancers, cardiopathies). Dans ce contexte, si le taux de non-réponse est différent chez les cas et chez les témoins ou si le taux de perdus de vue au cours du suivi est différent chez les exposés et chez les non-exposés, l'éventualité d'avoir introduit des biais de sélection posera un sérieux problème dans l'interprétation des résultats de l'étude.

Par exemple, une enquête cas témoins a été réalisée par voie postale auprès de médecins pour évaluer la relation entre leur quantité de cigarettes consommées et la survenue d'un infarctus du myocarde. Si on a constaté moins de retours de questionnaires chez les sujets atteints d'infarctus du myocarde (cas) que chez les témoins, il faut craindre un biais de sélection qui risque de conduire à sous-estimer la relation réelle entre la quantité de tabac consommé et le risque d'infarctus du myocarde dans cette population. En effet, on peut craindre que les non-répondants parmi les cas soient plutôt des fumeurs alors que la proportion de fumeurs a été correctement estimée chez les témoins. Les quantités de tabac consommé ne sont pas alors estimées de la même manière dans les deux groupes du fait de ce biais de sélection à l'origine d'une sous-estimation de la proportion de fumeurs parmi les cas.

Dans une étude cas témoins multicentrique sur la relation entre la survenue de différents types histologiques de cancer du cerveau et l'utilisation des téléphones cellulaires, on a pu déterminer que les utilisateurs de téléphones cellulaires avaient moins tendance à participer à l'étude que les non-utilisateurs. Ainsi, Vrijheid *et al.* [1] ont estimé que ce biais de sélection avait pu entraîner une sous-estimation de 10 % du rapport des cotes de l'association entre l'utilisation régulière du téléphone cellulaire et la survenue d'une tumeur du cerveau.

Ces exemples de biais de sélection ne sont, bien sûr, pas exhaustifs. Selon le sujet et le type d'étude, on doit essayer d'envisager a priori les différentes possibilités d'une sélection préférentielle des participants à l'étude en fonction des groupes constitués, et surtout réfléchir à leur prévention.

## Prévention des biais de sélection

La prévention des biais de sélection doit être, avant tout, envisagée au moment de la conception du protocole de l'étude car, en général, on ne peut plus contrôler cette catégorie de biais au moment de l'analyse, c'est-à-dire à partir du moment où les sujets de l'étude ont été recrutés.

Les biais de sélection affectent surtout les études rétrospectives (cohorte rétrospective ou enquête cas témoins). Pour les prévenir, il faut s'assurer que les groupes de sujets sont choisis de façon comparable, c'est-à-dire que les cas et les témoins proviennent de la même population source et que les sujets exposés et non exposés ont autant de chance d'être diagnostiqués et identifiés comme malades dans l'étude s'ils développent la maladie au cours du suivi.

Voici quelques critères simples de prévention des biais de sélection à garder en mémoire lorsque l'on constitue les groupes d'étude. Ces recommandations seront approfondies dans le chapitre 30 :

- dans une étude cas témoins, sélectionner les cas et les témoins sans connaître leur statut vis-à-vis de l'exposition aux facteurs étudiés ;
- dans une étude de cohorte rétrospective, choisir les sujets exposés et non exposés sans connaître leur statut vis-à-vis de la maladie étudiée ;
- quel que soit le type d'étude, utiliser une définition précise et uniforme de la maladie, basée sur des critères diagnostiques objectifs. Utiliser toujours la même définition des cas/malades au cours de l'étude ;
- recruter tous les cas ou tous les sujets exposés dans une population bien définie et choisir les témoins ou les sujets non exposés au hasard dans cette même population.

## Biais d'information

Les biais d'information relèvent d'une différence systématique dans la façon dont on a recueilli (mesuré) l'information concernant l'exposition chez les cas et chez les témoins ou la maladie chez les exposés et les non-exposés. Ces biais d'information résultent d'un cadre ou d'un instrument d'observation défectueux indépendamment de ce qu'il est advenu au stade de sélection des participants à l'étude. Autrement dit, on peut introduire des biais d'information indépendamment ou pas de l'introduction de biais de sélection.

Les erreurs de mesure concernant des variables qualitatives discrètes (variables catégorielles) conduisent à des erreurs de classification. La conséquence d'une erreur de classification est différente selon que la distribution de l'erreur de mesure dépend ou non de la valeur d'autres variables.

Les biais d'information peuvent donc être de deux types :

- les *biais différentiels* : l'erreur de classification est dépendante d'une autre variable (*erreur de classification différentielle*), c'est-à-dire que l'erreur de classification sur l'exposition diffère chez les cas et les témoins, ou bien l'erreur de classification sur la maladie diffère chez les exposés et non-exposés ;
- les *biais non différentiels* : l'erreur de classification n'est pas dépendante d'une autre variable (*erreur de classification non différentielle*), c'est-à-dire que l'erreur de classification n'est pas dépendante du statut cas/témoin ou exposé/non-exposé.

## Exemples de biais d'information différentiels

### Les biais de mémorisation

Dans une étude cas témoins, les biais de mémoire sont possibles dès que l'information à recueillir concerne des événements passés. Les cas et les témoins ont, par définition, une expérience différente vis-à-vis de la maladie étudiée et se souviennent avec une acuité différente de leur exposition au(x) facteur(s) de risque étudié(s). Par exemple, une mère dont l'enfant est né avec une malformation (groupe des cas) se souviendra plus facilement de tout événement survenu lors de sa grossesse et pouvant expliquer ou pas cette malformation, qu'une mère qui a donné naissance à un enfant en parfaite santé (groupe des témoins). La qualité de l'information concernant l'exposition (par exemple, la prise de médicaments pendant la grossesse) sera dépendante du statut de l'enfant (malformé ou non) auquel la mère aura donné naissance. On pourra alors observer une relation apparente et en fait biaisée (ici cette relation est probablement surestimée) entre la malformation et la prise de médicaments pendant la grossesse, conséquence du biais de mémorisation et non d'un effet biologique propre de l'exposition.

### Les biais de diagnostic

Dans une enquête de cohorte, les biais de diagnostic peuvent survenir si la maladie étudiée peut passer inaperçue en dehors d'un suivi médical particulier pour être diagnostiquée. Si les personnes exposées au facteur de risque étudié bénéficient, par ailleurs, d'un suivi médical particulier en raison d'autres effets ou conséquences de ce facteur de risque sur la santé, le diagnostic de la maladie étudiée sera plus fréquent chez les personnes exposées que chez les personnes non exposées au facteur de risque.

Par exemple, l'emphysème, maladie respiratoire pouvant passer inaperçue, pourrait être plus fréquemment diagnostiqué chez les fumeurs que chez les non-fumeurs en raison d'un suivi médical particulier des fumeurs lié aux autres conséquences sur la santé du tabac (maladie à venir comme le cancer ou maladie avérée comme la bronchite chronique). La relation observée entre l'exposition au tabac et la survenue d'un emphysème serait alors la conséquence, du moins en partie, d'un excès apparent (la relation biaisée est ici surestimée) de diagnostics d'emphysème chez les fumeurs et non de l'effet propre du tabac.

### Les biais liés à l'enquêteur

La façon dont un enquêteur administre un questionnaire est susceptible d'induire un biais s'il procède différemment selon qu'il interroge un cas ou un témoin sur son exposition, ou selon qu'il interroge un sujet exposé ou un sujet non exposé sur l'apparition éventuelle d'une maladie. Par exemple, l'enquêteur risque (inconsciemment bien sûr !) d'interroger de façon plus approfondie les personnes malades que les témoins bien portants. Une relation apparente (biaisée) entre la survenue de la maladie et l'exposition étudiée sera la conséquence du biais induit par l'enquêteur dépendant du statut malade/non-malade et non de l'effet propre de l'exposition étudiée.

### Les biais liés à la qualité des données disponibles

Supposons que l'on souhaite déterminer s'il existe une association entre l'utilisation de dispositifs intra-utérins (DIU) à des fins contraceptives et certaines infections gynécologiques. On réalise à cet effet une enquête cas témoins. On décide d'étudier les données disponibles dans un service spécialisé de gynécologie, concernant des femmes admises pour infection annexielle (cas). Les témoins sont sélectionnés parmi des femmes admises dans un service de chirurgie plastique du même hôpital dont on va également étudier les dossiers. La fréquence de la documentation de la présence d'un DIU sera probablement plus grande et la qualité des informations disponibles

meilleure dans les dossiers du service de gynécologie que dans ceux du service de chirurgie plastique. Pour cette raison, le risque d'infection annexielle associé à la présence d'un DIU sera vraisemblablement surestimé.

### Les biais de prévarication (mensonge et omission volontaire)

Ce sont des biais que l'on risque de rencontrer dans les enquêtes qui s'intéressent à des facteurs socioculturels ou liés à la vie privée (raisons intimes, religieuses, politiques). La collecte des informations est ici basée sur la déclaration des individus. Ces derniers peuvent délibérément induire en erreur l'enquêteur en fournissant des réponses fausses à certaines questions. Si les cas ont davantage tendance que les témoins à nier l'exposition au facteur de risque étudié, on risque ainsi de sous-estimer l'association entre le facteur de risque et la survenue de cette maladie.

À noter qu'il peut exister certaines similarités entre des biais de sélection et des biais d'erreurs de classification différentielles. Par exemple, un biais de diagnostic peut induire un biais de sélection dans une étude cas témoins ou un biais d'information différentiel dans une étude de cohorte.

### Les biais d'information non différentiels

Selon le type d'enquête, on distinguera :

- les erreurs de classification non différentielles sur l'exposition : lorsque la proportion de personnes mal classées selon l'exposition ne dépend pas du statut vis-à-vis de la maladie dans une étude cas témoin ;
- les erreurs de classification non différentielles sur la maladie : lorsque la proportion de personnes mal classées selon le statut vis-à-vis de la maladie ne dépend pas du statut vis-à-vis de l'exposition dans une étude de cohorte.

Lorsque la maladie ou l'exposition sont binaires (oui/non), les conséquences des biais d'information non différentiels sont prévisibles et tendent le plus souvent à minimiser la force de l'association entre la maladie et l'exposition.

Exemple de biais d'information non différentiel sur l'exposition : une étude de cohorte a pour objectif de comparer l'incidence annuelle de cancers laryngés chez les consommateurs d'alcool et chez les non-consommateurs d'alcool. Supposons que cette incidence soit de cinq cas pour 10 000 chez les consommateurs d'alcool et de près d'un cas pour 10 000 (0,9) chez les non-consommateurs d'alcool. Supposons que deux tiers de la population d'étude sont consommateurs d'alcool. Le tableau de contingence des résultats serait le suivant en l'absence de biais (*Tableau I*).

**Tableau I ● Données non biaisées de la relation entre la consommation d'alcool et l'incidence des cancers laryngés – Enquête de cohorte**

	Cancer du larynx	Total	Taux d'incidence
Consommation d'alcool	33	66 000 (2/3)	5/10 000
Pas de consommation	3	34 000 (1/3)	0,9/10 000
<b>Total cohorte</b>	<b>36</b>	<b>100 000</b> <b>(100 %)</b>	<b>3,6/10 000</b>

Risque relatif :  $5/0,9 = 5,7$ .

Or, seulement la moitié de cette population consommatrice d'alcool le déclare à l'interrogatoire. Les conséquences sont que seulement un tiers de la population (soit la moitié des consommateurs réels) sera correctement classé en consommateurs d'alcool alors que les deux autres tiers seront constitués pour moitié de consommateurs d'alcool incorrectement classés et pour l'autre moitié de non-consommateurs d'alcool. L'incidence annuelle sera toujours correctement estimée dans le groupe exposé mais sera beaucoup plus élevée qu'en réalité dans le groupe non exposé (environ 3 cas pour 10 000 au lieu de 0,9 précédemment) (*Tableau II*).

**Tableau II ● Données biaisées (biais d'information non différentiel) de la relation entre la consommation d'alcool et l'incidence des cancers laryngés – Enquête de cohorte**

	Cancer du larynx	Total	Taux d'incidence
Consommation d'alcool	16	33 000 (1/3)	5/10 000
Pas de consommation	20	67 000 (2/3)	3/10 000
<b>Total cohorte</b>	<b>36</b>	<b>100 000</b> <b>(100 %)</b>	<b>3,6/10 000</b>

Risque relatif :  $5/3 = 1,7$ .

Le résultat est une diminution de la différence des incidences annuelles de cancers entre les deux populations et donc une diminution du rapport d'incidences (ou risque relatif) qui passe de 5 à 1,7. Ce biais induisant une sous-estimation du risque de cancer lié à la consommation d'alcool résulte d'une erreur de classification non différentielle d'une partie des consommateurs d'alcool en non-consommateurs.

De la même manière, les erreurs de classification sur la maladie, lorsque celle-ci est codée en variable binaire, biaiseront les estimations du risque relatif vers les valeurs postulées sous l'hypothèse nulle d'absence d'association.

Les erreurs de classification peuvent également se produire pour les variables de confusion (chapitre 31) et gêner le contrôle de la confusion dans l'analyse.

## Prévention des biais d'information

Les biais d'information doivent, autant que possible, être envisagés, dépistés et contrôlés au moment de la planification de l'étude. La correction des biais d'information est, en effet, rarement possible au moment de l'analyse, c'est-à-dire après que l'information ait été collectée.

Pour prévenir les biais d'information, l'investigateur essaie de choisir des instruments d'observation les plus fiables possibles. Il doit affiner le questionnaire au mieux (chapitre 23), choisir et former correctement les enquêteurs, définir un cadre rigoureux d'observation, utiliser des techniques d'enquête à simple ou double insu, quand cela est possible, afin de réduire au maximum les biais liés à l'observateur et à celui ou celle qui est observé(e) (chapitre 24).

Voici donc quelques règles générales à bien connaître et prendre en compte au moment de la construction d'un protocole d'enquête :

- lorsqu'on fait appel à la mémoire pour les expositions anciennes ou chargées d'affectivité chez des malades, il convient de choisir un groupe témoin présentant une maladie d'un niveau de gravité analogue : si on étudie, par exemple, la relation entre la prise de certains

médicaments pendant la grossesse et le fait d'avoir un enfant avec une anomalie neurologique, on peut choisir comme témoins des mères qui ont accouché d'enfants atteints d'autres anomalies congénitales d'étiologie connue (trisomie 21, mucoviscidose) au lieu de prendre comme témoins des mères d'enfants normaux ;

- on peut améliorer et objectiver la précision de la mémoire en utilisant des aides visuelles montrant le conditionnement des médicaments ou des calendriers sur lesquels on peut identifier des points de repère d'événements marquants de la vie personnelle de la personne interrogée ou de la société dans laquelle elle vit ;
- bien que cela soit souvent difficile, dans certaines études, on peut décider d'envoyer des enquêteurs « aveugles » quant au statut malade/témoin ou exposé/non-exposé des individus interrogés ;
- pour garantir l'objectivité des entretiens, on doit toujours utiliser le même questionnaire standardisé, ne contenant pratiquement que des questions fermées et conçu de telle façon que les questions pertinentes soient mêlées à des questions plus anodines et, enfin, que les questions « sensibles » ne figurent pas au début du questionnaire. D'autres conseils concernant l'élaboration du questionnaire ont été donnés chapitre 23 ;
- pour minimiser le risque de biais lié à la qualité des données, on peut chercher à vérifier les informations obtenues auprès de plusieurs sources différentes (interrogatoire direct des sujets, dossiers médicaux, registres, etc.).

## CONCLUSION

**Au terme de ce chapitre, on peut recentrer le problème des biais autour de deux points essentiels :**

- **il faut consacrer suffisamment de temps à la réflexion lors de la conception d'un protocole d'étude épidémiologique afin d'envisager les biais possibles inhérents au thème et à la méthode d'enquête choisis. La majorité des biais de sélection et d'information peuvent ainsi être évités en choisissant un groupe de référence adéquat (chapitre 30) et en se forgeant des instruments de recueil d'informations qui assurent une comparabilité maximum dans la collecte des données auprès des deux groupes ;**
- **malgré toutes ces précautions au niveau de la conception et de la planification de l'étude, si on suspecte que des biais de sélection ou d'information ont pu être introduits en cours d'enquête, il est toujours nécessaire, au moment de l'analyse, de discuter comment ces biais ont pu modifier les mesures d'association qui ont été estimées, c'est-à-dire dans quelle direction ces biais ont pu influencer les résultats (surestimation ou sous-estimation de la mesure d'association choisie) et quelle est l'ampleur possible de la distorsion des résultats. Ces discussions devraient idéalement être basées sur des résultats d'analyses de sensibilité.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Bernard PM, Lapointe C. *Mesures statistiques en épidémiologie*. Québec : Presses de l'Université, 1987, pp. 209-38.
- Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston : Little Brown, 1987, pp. 272-87.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp. 128-47.
- Schlesselman JJ. *Case-Control Studies : Design, Conduct, Analysis*. Oxford : University Press, 1982, pp. 124-43.

## ● Chapitre 30

# Le bon groupe de comparaison en épidémiologie de terrain

Karen Leffondré<sup>1</sup>, Jean-Claude Desenclos<sup>2</sup>, François Dabis<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique, Saint-Maurice



Dans le chapitre 26, nous avons introduit le principe des études de cohorte et cas témoins. Dans les études de cohorte de type exposés/non-exposés, on recrute un groupe de sujets exposés que l'on compare à un groupe de sujets non exposés. Dans les études cas témoins, on recrute un groupe de sujets malades (les cas) que l'on compare à un groupe de sujets non malades (les témoins). Dans les deux types d'études, on mesure l'association entre l'exposition et la maladie, généralement par le calcul d'un risque relatif (RR) dans une étude de cohorte et par celui d'un rapport de cotes (RC) dans une étude cas témoins. Afin d'éviter des biais majeurs dans l'estimation des mesures d'association, la constitution d'un bon groupe de comparaison (non-exposés ou témoins) est un enjeu méthodologique majeur pour l'épidémiologiste. Nous développons ici cette problématique en distinguant les deux types de schémas d'étude.

## La sélection des témoins dans une enquête cas témoins

Dans les études cas témoins, le groupe témoin doit être représentatif de la population d'où proviennent les cas, en particulier vis-à-vis de l'exposition étudiée. Il en découle un certain nombre de règles à respecter dans la sélection des témoins [1].

### Principes

#### Les témoins ne doivent pas être atteints par la maladie

Cette règle peut sembler a priori évidente. Cependant, dans certaines situations, elle peut être difficile à vérifier quand la maladie est caractérisée par des formes asymptomatiques. Par exemple, si l'on étudie la transmission d'une infection lors d'une épidémie, on pourra rencontrer des difficultés si l'infection est asymptomatique dans une proportion élevée (ce qui est le cas pour les infections respiratoires virales comme la grippe, la dengue, l'hépatite A, la fièvre Q, etc.). Dans ces situations, il pourra s'avérer nécessaire de réaliser un test sérologique pour les témoins sélectionnés et ne retenir dans l'analyse que ceux pour lesquels on peut affirmer qu'ils n'avaient pas acquis l'infection au moment du recueil des données.

La question se pose aussi pour les maladies infectieuses pour lesquelles il existe des phénomènes de colonisation qui sont à distinguer de l'infection à proprement parler (par exemple, pour le



staphylocoque doré ou les *Clostridium difficile*). Selon l'objectif de l'enquête cas témoins, la méthode de sélection des témoins pourra différer pour ce type d'infection. S'il s'agit de l'étude de la transmission de l'agent infectieux, les témoins ne devront pas être colonisés et on devra les tester préalablement pour la présence ou non d'une colonisation si c'est un phénomène fréquent. En revanche, s'il s'agit d'évaluer les facteurs de survenue de l'infection invasive, les cas seront constitués de patients atteints d'infections et les témoins de patients colonisés.

Enfin, dans certaines situations, des malades atteints de la même maladie que les cas peuvent servir de témoins. Ainsi un schéma « cas – cas » (chapitres 26 et 39) est tout à fait approprié s'il s'agit d'étudier la transmission d'un génotype particulier de l'agent responsable de la maladie.

### **Les sujets témoins doivent être sélectionnés dans la population source des cas**

Pour ce faire, il est nécessaire d'identifier et caractériser avec précision la population source d'où viennent les cas. Imaginons que l'on conduise une étude cas témoins dans laquelle les cas sont tous les patients diagnostiqués avec un cancer du poumon dans les hôpitaux de la ville de Lyon entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2002. Pour sélectionner les témoins, il faut d'abord identifier la population source d'où proviennent ces cas. Cette population source peut être définie comme la population constituée des personnes qui pourraient potentiellement se rendre dans les hôpitaux de Lyon entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2002 s'ils développaient un cancer du poumon. Si cette population est géographiquement très large et qu'il n'est pas réalisable de recruter des témoins sur la base de cette zone géographique, il est possible d'appliquer des critères d'éligibilité plus retreints. Par exemple, on peut se limiter à la population dont la résidence principale est située dans la région administrative de Lyon (région Rhône-Alpes en l'occurrence). Ce critère doit alors s'appliquer de la même manière aux cas et aux témoins. Cependant, de telles restrictions géographiques peuvent conduire à devoir étendre la période de recrutement afin d'atteindre le nombre de sujets nécessaire pour assurer une puissance statistique suffisante au moment de l'analyse (voir plus loin).

Nous illustrons cette règle à propos de la réalisation d'une enquête cas témoins lors d'une épidémie de salmonellose touchant les élèves des écoles d'une grande ville [2]. L'épidémie était liée à la consommation des repas servis pour le déjeuner d'un jour donné dans les cantines des écoles de la ville. Ces repas étaient préparés dans deux cuisines centralisées (cuisines A et B). Les cas ont été définis par la survenue d'une gastro-entérite fébrile survenue dans les 12 à 72 heures suivant le(s) repas potentiellement incriminé(s) chez les élèves et enseignants ayant déjeuné dans une des cantines de la ville. Les témoins devaient donc être sélectionnés parmi les personnes non malades issues de la population dont sont issus les cas, à savoir les élèves et enseignants ayant pris le(s) déjeuner(s) servi(s) dans les cantines et préparé(s) dans les deux mêmes cuisines de la ville. Imaginons que, en fait, la description des données (chapitres 6 et 25) ait permis assez vite de formuler l'hypothèse que tous les cas ou presque étaient survenus dans les écoles desservies seulement par la cuisine A. La population source des cas devenait alors celle des élèves et des enseignants ayant consommé un des déjeuners préparés par la cuisine A. Ne pas l'avoir pris en compte en ne formulant aucun critère de restriction pour le choix des témoins n'aurait pas été approprié et aurait probablement conduit à des conclusions erronées. Ainsi, le choix trop large des témoins par rapport aux cas aurait conduit à une dilution de l'effet observé, donc à une moindre performance du schéma d'étude, voire à une distorsion de l'effet par un biais de sélection (chapitre 29). D'où l'importance du point de vue de l'efficacité du schéma d'étude, que ce soit en situation d'investigation ou d'étude planifiée à plus long terme, de définir, sur la base de l'épidémiologie descriptive, la population de survenue des cas et donc celle des témoins de la manière la plus rigoureuse possible.

Prenons un autre exemple d'enquête, fictive cette fois sur la gastro-entérite du voyageur (la *tourista*). Imaginons que l'on veuille tester l'hypothèse d'une association entre la consommation de certains cocktails alcoolisés et la survenue des troubles digestifs. On décide de choisir les cas parmi les

touristes consultant pour une diarrhée aiguë dans le service d'accueil d'un hôpital durant une certaine période de temps. Pour s'assurer que les témoins proviennent de la même population source que les cas, le groupe témoin le plus approprié sera constitué de touristes fréquentant le même hôpital durant la même période pour des maladies de sévérité comparable (traumatismes mineurs, infections cutanées, etc.), et ne manifestant pas de signes de gastro-entérite au moment où ils sont recrutés. S'il est peu probable que tous les témoins proviennent de la population source des cas, il faut être certain que la population sous-jacente aux témoins présente une distribution de l'exposition d'intérêt identique à la population source des cas. Cette règle est discutée dans la section suivante.

### La distribution de l'exposition chez les sujets témoins doit représenter la distribution de l'exposition dans la population source des cas

Dans l'exemple de la *turista*, on pourrait choisir des témoins parmi les patients admis dans le même hôpital pour une pneumonie, une fracture ou une appendicite. Imaginons les résultats présentés sur le *Tableau I*.

**Tableau I ● Résultats d'une enquête cas témoins – Témoins choisis dans la population d'origine des cas et sans sélection vis-à-vis de l'exposition**

	Cas ( <i>turista</i> )	Témoins (pas de <i>turista</i> )
Ont bu des cocktails	50	20
N'ont pas bu de cocktail	50	80
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

RC estimé = 4,0.

La cote de la *turista* est quatre fois plus élevée chez les personnes ayant consommé des cocktails que chez les personnes n'en ayant pas consommé.

Si l'on prenait comme témoins exclusivement des sujets avec un faible risque de consommation de cocktails alcoolisés comme, par exemple, des sujets souffrant d'ulcère gastrique chronique, on pourrait obtenir les résultats présentés sur le *Tableau II*.

**Tableau II ● Résultats d'une enquête cas témoins – Témoins choisis dans la population d'origine des cas mais à risque faible d'exposition**

	Cas ( <i>turista</i> )	Témoins (pas de <i>turista</i> )
Ont bu des cocktails	50	10
N'ont pas bu de cocktails	50	90
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

RC estimé = 9,0.

Avec ce groupe de témoins, la cote de la *turista* est neuf fois plus élevée chez les personnes ayant consommé des cocktails que chez celles n'en ayant pas consommé. En prenant un groupe témoins qui a une fréquence d'exposition plus faible que la population source générale dont sont issus les

cas, on surestimerait donc l'effet de l'exposition sur la maladie. Cependant, il ne faut pas pour autant exclure de l'étude les sujets n'ayant pas pu être exposés.

À l'inverse, si l'on prenait des témoins exclusivement à haut risque de consommation d'alcool tels que des sujets souffrant de manifestations d'alcoolisme chronique (cirrhose, polynévrite, etc.), on pourrait obtenir des résultats tout à fait opposés, jusqu'à suggérer un rôle protecteur de la consommation de cocktails (*Tableau III*).

**Tableau III • Résultats d'une enquête cas témoins – Témoins choisis dans la population d'origine des cas mais à risque fort d'exposition**

	<b>Cas (<i>turista</i>)</b>	<b>Témoins (pas de <i>turista</i>)</b>
Ont bu des cocktails	50	90
N'ont pas bu de cocktails	50	10
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

RC estimé = 0,11.

Parmi les témoins pris dans le *Tableau I* (pneumonie, fracture ou appendicite), si on se limitait uniquement aux patients avec fracture, on obtiendrait peut-être un RC plus faible que 4. En effet, parmi les patients de traumatologie, on a peut-être des sujets qui ont tendance à avoir un comportement plus à risque que la population générale comme, par exemple, celui de boire inconsidérément. Cela n'implique pas que les patients de traumatologie ne doivent pas être utilisés comme sujets témoins. Cependant, il faut être conscient des biais possibles que l'on introduit en les recrutant dans les enquêtes qui étudient des facteurs de risque tels que la consommation de boissons alcoolisées.

Ces exemples illustrent la direction et l'amplitude de l'effet que l'on pourrait observer si le groupe témoin était constitué exclusivement de sujets ayant une probabilité d'exposition plus élevée ou plus faible que l'ensemble des personnes de la population source des cas. Cela peut arriver lorsque les témoins sont choisis parmi les sujets atteints d'une maladie positivement ou négativement associée avec l'exposition étudiée. De tels biais sont très difficiles à corriger au moment de l'analyse, d'où l'importance de bien choisir le groupe témoin. Lorsque les sujets témoins sont sélectionnés parmi des malades (sujets hospitalisés, par exemple), il est ainsi souhaitable de sélectionner plusieurs groupes de malades différents pour constituer le(s) groupe(s) témoins, afin de limiter les biais de sélection.

Lorsque les témoins sont appariés aux cas sur un facteur très corrélé à l'exposition, cela induit également généralement un biais de sélection puisque les témoins ont alors peu de chance d'être représentatifs de l'ensemble de la population source des cas vis-à-vis de l'exposition. Ce biais doit être corrigé dans l'analyse en tenant compte de ce facteur d'appariement. Le chapitre 33 discutera plus avant les avantages et les inconvénients de l'appariement.

### **Les sujets témoins doivent pouvoir développer la maladie étudiée après leur recrutement comme témoin**

Cela implique que l'on doit exclure du groupe témoin toutes les personnes qui ont déjà développé la maladie au moment où les sujets sont recrutés, ou qui ne peuvent pas, pour diverses raisons, développer cette maladie. Par exemple, dans une étude sur la relation entre la prise de contraceptifs oraux et la survenue d'un cancer de l'ovaire, on exclura du groupe témoin les femmes ayant eu auparavant une ovariectomie. De même, lors des investigations d'épidémies de maladies infectieuses, il faudra veiller à prendre en compte l'état immunitaire dans la sélection des témoins. Si, en particulier, un vaccin efficace est disponible et que l'objectif de l'investigation n'est pas la mesure

de l'efficacité du vaccin mais l'identification de la source de l'épidémie (épidémie d'hépatite A, par exemple), on devra exclure des témoins les personnes préalablement vaccinées.

En revanche, comme mentionné précédemment, on ne doit pas nécessairement exclure les sujets qui ne peuvent pas être exposés. Par exemple, dans l'exemple sur l'étude de la relation entre les contraceptifs oraux et le cancer de l'ovaire, on ne doit pas nécessairement exclure les femmes stériles qui, par conséquent, n'utilisent pas les contraceptifs oraux. Si, pour diverses raisons, on choisit d'exclure les femmes stériles, alors ce critère d'exclusion devrait s'appliquer à la fois aux cas et aux témoins.

### **Les sujets recrutés comme témoins à un temps donné peuvent devenir des cas après cette sélection s'ils développent la maladie étudiée dans la période d'étude**

Dans notre exemple sur la *turista*, si, après leur recrutement comme témoins, certains sujets développent la maladie avant la fin de recrutement des cas (on est dans ce cas dans un échantillonnage de type densité d'incidence, chapitre 26), alors ils doivent aussi pouvoir être inclus comme des cas dans l'étude. Ces sujets contribueront aux analyses comme témoins au moment où ils ont été recrutés comme témoins, et comme cas ultérieurement. Ignorer cette règle n'est évidemment un problème que si la maladie est assez fréquente.

### **Les sujets recrutés comme témoins à un temps donné peuvent être sélectionnés à nouveau comme témoins à un temps ultérieur**

Si les témoins sont recrutés de manière prospective, les sujets recrutés comme témoins à un temps donné restent éligibles pour être recrutés comme témoins après ce temps.

## **Sources de témoins possibles**

On peut sélectionner les témoins parmi la population générale, la population hospitalière, ou les proches des cas [1, 3]. Ces trois sources de témoins sont discutées ci-dessous.

### **Les témoins de la population générale**

Cette source de témoins est idéale si les cas proviennent de la population générale, même si ces cas sont identifiés par un recrutement hospitalier. On peut tirer aléatoirement ces témoins à partir de différentes listes de la population générale décrites ci-dessous. Cependant, il faut bien avoir à l'esprit que ce mode de recrutement peut être fastidieux et coûteux à réaliser.

#### **Listes électorales**

Elles sont limitées aux citoyens du pays qui ont effectué la démarche de s'inscrire sur les listes électorales. Être un citoyen du pays doit donc être un critère d'inclusion pour les cas également. Les migrants récents ne peuvent donc pas être inclus dans l'étude, ce qui peut être problématique selon la maladie étudiée.

#### **Numéros de téléphone (*random digit dialing*)**

Cette source de témoins est limitée aux personnes possédant un téléphone. Posséder un téléphone doit donc être un critère d'inclusion également pour les cas. De plus, cela nécessite de nombreux appels avant de pouvoir contacter effectivement les gens, ce qui peut engendrer des coûts importants. Cette approche peut aussi induire des biais de sélection : les personnes en activité professionnelle ont moins de chance d'être contactées que les sujets restant à la maison selon les heures d'appel ; les sujets vivant seuls ont plus de chance d'être sélectionnés que des sujets partageant le même numéro. Enfin, de plus en plus de sujets de la population générale utilisent majoritairement, voire uniquement, le téléphone portable et leur ligne de téléphone fixe, s'ils en ont une, peut

être utilisée pour d'autres fonctions que répondre à un appel (Internet, télévision). Il est donc généralement préférable d'utiliser une procédure d'échantillonnage qui permette de tirer aléatoirement également les numéros de téléphones portables.

### Bases de données administratives

Il existe, dans certains pays comme la Belgique, des registres de la population générale qui visent à enregistrer de manière continue et exhaustive tous les individus résidant dans une zone géographique donnée. Cependant, ces registres généraux restent relativement rares et il faut, là aussi, s'assurer du caractère exhaustif des listes afin d'identifier toutes les sources possibles de biais potentiels de sélection (chapitre 7). Dans la plupart des pays, les seuls registres disponibles sont des registres spécifiques d'une pathologie donnée comme les registres des cancers en France (chapitre 15). Ces registres spécifiques ne peuvent pas être utilisés pour identifier des témoins de la population générale. Il existe, dans certains pays comme au Canada, des bases de données administratives telles que les bases du régime général d'assurance maladie qui sont de plus en plus souvent utilisées pour sélectionner les cas et les témoins. Ces études cas témoins nichées (chapitre 26) sont peu coûteuses car elles sont basées sur des données déjà existantes, mais sont évidemment restreintes aux données disponibles et à la population enregistrée dans ces fichiers informatisés.

### Les témoins de la population hospitalière

Cette source de témoins peut être utilisée quand les cas sont identifiés dans les hôpitaux et qu'il est très difficile de caractériser la population source d'où proviennent ces cas. En effet, si ces cas hospitaliers ne sont qu'une proportion particulière des cas dans la population générale, alors il peut être difficile d'identifier cette population d'origine à partir des informations dont on dispose sur les seuls cas hospitaliers. Par conséquent, il est plus judicieux de sélectionner les témoins parmi les sujets se rendant dans les mêmes hôpitaux afin de garantir une meilleure correspondance entre les populations sous-jacentes aux cas et aux témoins (on parle alors d'« *hospital-based case-control study* » et non pas de « *population-based case-control study* »). De plus, ces témoins hospitaliers sont généralement beaucoup plus faciles à sélectionner et à interroger que les témoins en population générale, et il est possible d'utiliser les examens cliniques et biologiques déjà disponibles pour eux dans le cadre de leur parcours hospitalier pour mesurer un certain nombre de facteurs intéressants pour l'enquête. Cependant, comme déjà évoqué plus haut avec l'exemple de la *turista*, il reste difficile avec ce type de témoins de s'assurer qu'ils sont parfaitement représentatifs de la population source des cas vis-à-vis de l'exposition. Pour s'en rapprocher, on peut utiliser comme témoins plusieurs groupes de malades différents.

### Les témoins proches des cas

Dans ce type d'étude, les témoins sont nécessairement appariés individuellement aux cas et il faut le prendre en compte dans l'analyse (chapitre 33). On peut identifier plusieurs sources possibles de témoins parmi les proches des cas.

### Les voisins

Les témoins voisins sont parfois utilisés quand les cas sont identifiés à partir des hôpitaux. Si un cas est recruté, alors un ou plusieurs voisins de ces cas sont identifiés et éventuellement recrutés comme témoins. Cela revient à faire en pratique un appariement des témoins sur le lieu de résidence des cas. Cependant, il faut s'assurer que ces témoins se rendraient effectivement au même hôpital que le cas s'ils développaient la maladie étudiée. Si l'exposition est a priori liée au voisinage, il faut alors prendre en compte l'appariement individuel dans l'analyse, et réfléchir à ses conséquences (chapitre 33).

### Les amis

Dans ce type d'enquête cas témoins, on demande à chaque cas une liste de ses amis et on sélectionne aléatoirement un ou plusieurs témoins dans cette liste. Cependant, ces listes ne sont pas nécessairement représentatives de la population générale puisqu'une personne avec une vie sociale importante a plus de chance d'être sur ces listes qu'une personne avec une vie sociale restreinte. Certaines expositions telles que le tabagisme, la consommation d'alcool et les activités sportives peuvent donc être surreprésentées dans ce groupe témoin, ce qui peut engendrer des biais importants. D'un autre côté, les témoins peuvent ressembler trop aux cas, ce qui peut engendrer des biais liés à un sur-appariement de fait.

### Les membres de la famille

Ils sont essentiellement utilisés comme témoins dans les études sur des facteurs génétiques (*family based case-control studies*). Dans certaines épidémies communautaires, on utilise les membres de la famille comme témoins car il s'agit d'une source de témoins facile à constituer, très opérationnelle et rapide à mettre en œuvre. Elle a, par exemple, été utilisée dans le foyer parisien d'une épidémie de trichinellose survenue en France en 1993 [étude présentée succinctement chapitre 1] [4]. Dans le foyer parisien où les témoins étaient issus des familles comportant au moins un cas, 99,6 % des cas avaient consommé de la viande de cheval contre 72 % des témoins alors que des études en population indiquaient qu'environ 15 % des Parisiens consommaient de la viande de cheval à cette époque. La surestimation de la consommation de viande de cheval chez les témoins était à l'évidence liée au mode de choix des témoins qui partageaient en partie les habitudes alimentaires des cas. Malgré ce biais, l'étude cas témoins a permis de mettre en évidence l'association extrêmement forte entre la consommation de viande de cheval et la survenue de la trichinellose (Tableau IV). Dans un autre foyer de cette épidémie (Charente-Maritime), les témoins ont été sélectionnés par voie téléphonique avec une fréquence de consommation de viande de cheval beaucoup plus faible et probablement plus représentative de la consommation en population générale (Tableau V).

**Tableau IV ● Enquête cas témoins dans le foyer parisien avec sélection des cas dans la famille de cas, épidémie de trichinellose, 1993 [4]**

Consommation de viande de cheval	Cas	Témoins
Oui	238 (99,6 %)	128 (72,3 %)
Non	1	49
<b>Total</b>	<b>239 (100 %)</b>	<b>177 (100 %)</b>

RC estimé = 91,1 (IC à 95 % : 5,1 – 330,4).

**Tableau V ● Enquête cas témoins dans le foyer de Charente-Maritime avec sélection des témoins dans la communauté, épidémie de trichinellose, 1993 [4]**

Consommation de viande de cheval	Cas	Témoins
Oui	71 (100 %)	7 (18,9 %)
Non	0	30
<b>Total</b>	<b>71 (100 %)</b>	<b>37 (100 %)</b>

RC estimé = ∞ (IC à 95 % : 54,5 – ∞).

## La sélection des non-exposés dans les enquêtes de cohorte

Selon la nature de la question posée et de la population d'étude, les sujets inclus dans une étude de cohorte peuvent être recrutés de manière très variée : parmi la population générale (pays, région, ville, etc.), un groupe professionnel (*occupational cohort*) ou des groupes particuliers tels que les retraités, les anciens combattants, les enfants d'âge scolaire ou les membres d'une collectivité.

### La population générale

Pour obtenir un échantillon de la population générale, on peut constituer, par exemple, un échantillon de sujets vivant dans une ville ou un quartier. On détermine par exemple leur consommation de tabac, leur degré d'obésité, leur taux de cholestérol. On crée ainsi un groupe de sujets exposés à un certain facteur ou à un ensemble de facteurs, et un groupe de sujets non exposés. On organise alors le suivi de cette cohorte le temps nécessaire pour observer le développement de la (les) maladie(s) d'intérêt en fonction des groupes exposé et non-exposé. La cohorte de Framingham est un des exemples historiques de cohorte construite en population générale et ayant permis de caractériser les principaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (<http://www.framinghamheartstudy.org/> [consulté le 14 août 2011]). Lors d'une épidémie de gastro-entérite à taux d'attaque élevé dans la ville de Gourdon (département du Lot en France) en 2000, pour laquelle l'hypothèse était la contamination de l'eau du robinet à la source du réseau d'eau, un schéma de cohorte rétrospective a été utilisé [5]. Un échantillonnage en grappes (foyers inscrits sur l'annuaire téléphonique) a permis d'inclure dans la cohorte 300 foyers dans lesquels vivaient 709 résidents de Gourdon présents au moins un jour entre le 1<sup>er</sup> et le 25 août 2000. L'enquête a eu lieu par téléphone et a ainsi recueilli des informations sur les symptômes de gastro-entérite et l'exposition à la consommation de l'eau du robinet pour la période suspectée de contamination, la consommation alimentaire et le nombre de verres d'eau du robinet consommés. Le groupe exposé était constitué des personnes incluses dans la cohorte et ayant consommé de l'eau du robinet entre le 1<sup>er</sup> et le 25 août et le groupe non exposé de celles ayant rapporté ne pas en avoir consommé pendant cette période. Avec un taux d'attaque de gastro-entérite estimé globalement à 28,4 % à partir de l'échantillon, l'enquête de cohorte rétrospective a estimé le RR ajusté sur l'âge à 3,25 (IC à 95 % : 2,4 – 4,4) avec un effet dose-réponse selon le nombre de verres d'eau du robinet consommé [5].

### Un groupe professionnel

Si l'on s'intéresse, par exemple, à l'étude de l'association entre l'exposition à l'uranium et le risque de développer un cancer pleuro-pulmonaire et que l'on choisit de constituer une cohorte, on peut sélectionner les mineurs qui travaillent dans une mine d'uranium depuis son ouverture et déterminer rétrospectivement leur niveau d'exposition à ce produit. À l'intérieur de chaque groupe d'exposition, on observe la survenue de cas de cancer et l'on pourra comparer les taux d'incidence en utilisant comme groupe de référence les travailleurs ayant les emplois administratifs. On peut également recruter l'ensemble des mineurs, sans se préoccuper de leur degré d'exposition à l'uranium, et comparer la fréquence globale de survenue du cancer du poumon dans ce groupe (cohorte exposée) avec celle observée dans la population générale (groupe non exposé).

### Un groupe particulier

Un groupe particulier fréquemment cité est celui des anciens combattants des armées américaine (Viêtnam) et française (guerre du Golfe) chez lesquels on a déterminé rétrospectivement leur exposition ou non aux produits chimiques durant les combats. L'incidence de différentes pathologies caractérisées (par exemple, certains types de cancer) a ensuite été estimée et comparée entre les groupes exposé et non exposé.

Dans les enquêtes de cohorte, il faut d'assurer que les sujets non exposés auraient le même risque de contracter la maladie que les sujets exposés s'ils étaient mis en contact avec le facteur de risque. Cette condition peut être illustrée par l'exemple des essais de vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b qui ont été réalisés dans l'État de l'Alaska aux États-Unis dans les années 1980. On a comparé des enfants vaccinés (exposés) d'un village esquimau à des enfants non vaccinés (non exposés) d'un village esquimau voisin. Il était important, dans cette étude, de ne recruter dans le groupe des non-exposés que des enfants de l'ethnie esquimaude, si les sujets exposés étaient exclusivement des enfants esquimaux. En effet, les sujets de race blanche vivant dans le même État ont des caractéristiques socio-économiques, notamment un mode d'habitat, différentes de celles des esquimaux, qui risqueraient d'influencer la survenue de telles infections. De plus, les enfants esquimaux ont fréquemment une déficience immunitaire qui les rend davantage susceptibles aux otites, pneumonies et méningites à *Haemophilus influenzae* b que les enfants de race blanche. Inclure des enfants de race blanche dans le groupe des non-exposés de la cohorte risquait donc d'induire une trop faible incidence de la maladie dans ce groupe et donc de sous-estimer l'effet protecteur de la vaccination.

Dans les collectivités fermées, la constitution de cohortes rétrospectives est relativement facile à réaliser quand on y investigue une épidémie, que la taille de la population n'est pas trop importante et que les données sont faciles d'accès. Selon la nature de l'exposition que l'on veut étudier, on pourra reconstituer facilement les groupes exposés et non exposés. Quand les expositions font l'objet d'un enregistrement de nature administrative (repas consommé, par exemple) ou médicale (traitements, investigation médicale invasive dans un hôpital, par exemple), la constitution des groupes exposé et non-exposé est simple (chapitre 39).

## Calcul du nombre minimum de sujets nécessaire

Avant de recruter les sujets participants à toute enquête épidémiologique, il faut déterminer le nombre minimum de sujets nécessaire aux analyses statistiques des données qui vont être recueillies. En effet, si ce nombre est insuffisant, les résultats de l'enquête seront non concluants par manque de puissance statistique. À l'inverse, si ce nombre est beaucoup plus élevé que celui réellement nécessaire, l'enquête utilisera par excès des ressources humaines et financières. Le calcul de la taille d'échantillon nécessaire est, par ailleurs, un élément indispensable dans l'élaboration d'un protocole d'enquête pour une demande de financement (chapitre 41). En effet, le budget nécessaire à la réalisation de l'enquête dépend en grande partie du nombre de sujets à recruter, et il faut donc justifier ce nombre de manière rigoureuse et pouvoir démontrer qu'il sera nécessaire et suffisant pour répondre aux objectifs de l'enquête. En toute logique, dans le document d'un protocole d'enquête, ce calcul devrait apparaître après avoir décrit les méthodes d'analyse statistique anticipées puisque ce nombre est calculé pour pouvoir obtenir des résultats concluants avec ces analyses. Il doit aussi apparaître avant la description du budget. Nous avons intégré cette question à ce chapitre dans la mesure où la taille respective des deux groupes est un des paramètres importants dans le calcul du nombre minimum de sujets nécessaire à une enquête épidémiologique analytique.

Dans les enquêtes qui visent à étudier *l'association entre une exposition à un facteur et une maladie*, il faut déterminer le nombre minimum de sujets nécessaires pour détecter une telle association si elle existe. Cette association sera généralement détectée à l'aide d'un test d'hypothèse (chapitre 27) basé sur les données quand elles seront recueillies. On notera que les analyses anticipées pourront être complexes, mais que le calcul de la taille d'échantillon nécessaire est souvent basé sur des analyses simplifiées basées sur des tests d'hypothèse classiques (souvent le test du chi-deux si le facteur étudié est une variable binaire exposé – non-exposé et que la maladie est elle aussi une variable binaire malade – non-malade).

Un test d'hypothèse teste une hypothèse nulle (il n'y a pas d'association entre le facteur de risque étudié et la maladie) contre une hypothèse alternative (il y a une association entre le facteur de



risque étudié et la maladie). Si les données nous permettent de rejeter l'hypothèse nulle (habituellement quand le degré de signification du test statistique  $p$  est inférieur à 0,05), on conclura qu'il y a une association significative entre le facteur de risque et la maladie. Si les données ne nous permettent pas de rejeter l'hypothèse nulle ( $p \geq 0,05$ ), on conclura qu'il n'y a pas d'association significative entre le facteur de risque et la maladie. Si le nombre de sujets n'est pas suffisant, on risque de ne pas pouvoir conclure qu'il y a une association même si cette association existe. On dit alors que l'étude manque de puissance. Il faut donc déterminer le nombre minimum de sujets nécessaire pour garantir une certaine puissance statistique. En fait, celle-ci se définit formellement par la probabilité que l'on aura de rejeter l'hypothèse nulle d'absence d'association quand c'est l'hypothèse alternative (existence d'une association ou d'une différence entre les groupes) qui est en fait vraie. Autrement dit, la puissance statistique, c'est la probabilité de détecter l'association quand elle existe réellement. Dans le calcul de la taille d'échantillon, on fixe généralement à 80 % le niveau de puissance requis. On fixe également le risque de rejeter à tort l'hypothèse nulle (risque de première espèce) en retenant le plus souvent le seuil de 5 %. Autrement dit, on calcule le nombre minimum de sujets nécessaire pour avoir 80 % de chances de détecter l'association si elle existe, tout en s'assurant que, si elle n'existe pas, on conclura qu'elle existe dans seulement 5 % des cas.

Le calcul de la taille d'échantillon nécessite donc de postuler des valeurs de paramètres sous l'hypothèse alternative qui reflètent des valeurs attendues plausibles pour la mesure de l'association entre le facteur de risque et la maladie (RC pour les études cas témoins et RR pour les études de cohorte). Plus ces valeurs attendues sont éloignées des valeurs postulées par l'hypothèse nulle, moins on va avoir besoin de sujets pour détecter l'association (c'est-à-dire rejeter l'hypothèse nulle). Pour être certain de mener l'enquête avec un nombre suffisant de sujets, il faut donc faire préalablement le calcul pour la valeur minimum de la mesure de l'association que l'on souhaite détecter d'un point de vue clinique, épidémiologique ou de santé publique. Par exemple, pour une exposition binaire (statut exposé – non-exposé) qui n'a a priori pas un fort effet sur le risque de la maladie étudiée, on peut faire le calcul pour détecter un RC de 1,5. En revanche, dans les investigations d'épidémie, on recherche des facteurs de risque qui ont dans la plupart des cas des effets forts, correspondant en général à des RC ou des RR d'au moins 3 ou 4 (chapitre 39). On verra plus loin dans cette section les conséquences en termes de taille d'échantillon.

Le nombre minimum de sujets nécessaire dépend aussi de la distribution du facteur de risque dans la population (donc dans le groupe témoin pour les enquêtes cas témoins) et de la fréquence de la maladie dans la population pour les enquêtes de cohorte. Si, dans les objectifs de l'étude, on s'intéresse à plusieurs facteurs de risque potentiels, il faut faire le calcul pour chacun des facteurs importants à étudier. On basera en général le calcul de la taille des groupes de cas et de témoins ou des exposés et non-exposés sur un facteur de risque et un degré d'association qui correspondent à l'hypothèse principale que l'étude entend tester. Il faudra s'assurer néanmoins par des simulations que l'atteinte des autres objectifs assignés à cette étude est également possible avec cette taille d'échantillon.

Dans une étude cas témoins, on peut aussi améliorer la puissance en augmentant le nombre de témoins par cas. Si l'exposition est relativement fréquente, il est généralement inutile de recruter plus de quatre témoins par cas car, au-delà, le gain en termes de puissance statistique est minime. En revanche, si l'exposition est rare, augmenter le nombre de témoins par cas augmente l'efficacité statistique (les estimations des RC seront plus précises). S'il est coûteux d'obtenir des cas et de les interroger alors que le recrutement et l'obtention d'information sur les sujets témoins sont peu coûteux, il peut être intéressant d'augmenter le nombre de témoins par cas.

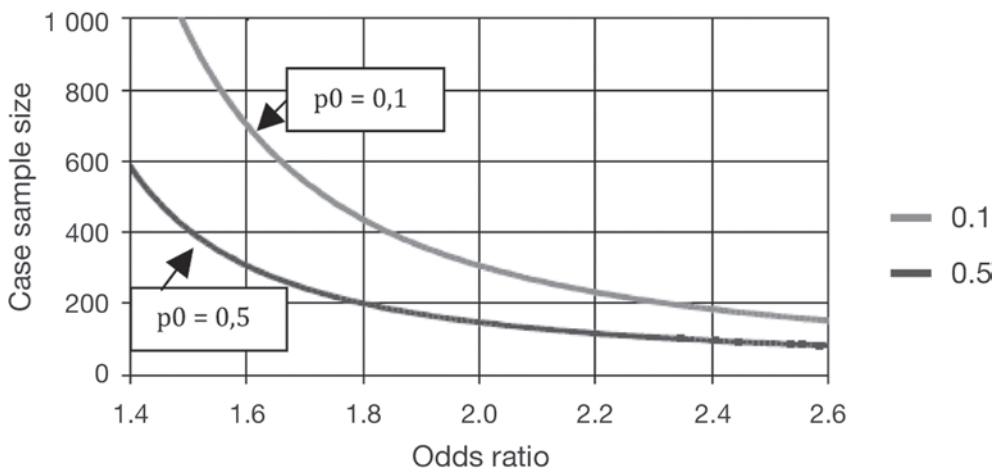
Des formules de calcul donnent ainsi directement le nombre minimum de sujets nécessaire en fonction de tous les paramètres mentionnés jusqu'à présent. Le résultat obtenu est en fait très sensible à la valeur de tous ces paramètres. Pour être plus réaliste et anticiper ce que l'on pourrait observer une fois l'enquête réalisée, il convient donc de faire varier ces paramètres dans des

étendues de valeurs plausibles, plutôt que de se restreindre à une seule valeur pour chacun de ces paramètres. En particulier, on ne se limite pas à calculer le nombre minimum de sujets nécessaire pour une seule valeur du RC ou du RR. On postule généralement plusieurs valeurs plausibles, de la plus faible (nécessitant le plus de sujets) à la plus forte (nécessitant le moins de sujets). Ces valeurs doivent idéalement être justifiées à partir de valeurs trouvées dans la littérature, ou à partir d'études similaires à celle proposée.

Il existe de nombreux logiciels permettant désormais facilement le calcul du nombre minimum de sujets nécessaire pour une enquête épidémiologique. Certains sont gratuits et d'autres plus complets sont payants comme les logiciels *nQuery™* et *PASS™*. Parmi les logiciels gratuits spécifiques, on peut trouver sur Internet de nombreuses pages de calculs interactives [6], des logiciels relativement faciles à utiliser tels que *PS Power and Sample Size* [7], des packages spécifiques du logiciel *R* (*Sample Size* ou *PWR*) pour les calculs de puissance. On peut également télécharger gratuitement *Epi Info*, le logiciel des *Centers for Disease Control* américains mis au point par et pour des épidémiologistes depuis déjà 25 ans, traduit en français [8] et qui comporte un module interactif de calcul de taille d'échantillon.

Par exemple, pour une étude cas témoins sans appariement pour laquelle on souhaite recruter autant de témoins que de cas, et où la fréquence de l'exposition principale est de 10 % chez les témoins, on aura besoin, selon *Epi Info*, de 957 cas et autant de témoins pour avoir 80 % de chance de détecter un RC de 1,5 avec un test de Fisher exact bilatéral et un risque de 1<sup>re</sup> espèce à 5 % (avec un test du chi-carré disponible dans *PS Power and Sample Size*, on obtiendrait un nombre de sujets légèrement plus faible, 911 par groupe). Le logiciel *PS Power and Sample Size* peut fournir, en plus, des graphiques montrant l'impact de la variation de certains des paramètres sur la taille de l'échantillon. Par exemple, on peut obtenir le nombre minimum de cas nécessaire (« *case sample size* » en ordonnées) selon différentes valeurs du RC (« *odds ratio* » en abscisses) et selon différentes valeurs de la fréquence de l'exposition chez les témoins (« *p0* » en légende) pour atteindre, là encore, 80 % de puissance tout en assurant un risque de première espèce à 5 %. Ainsi, on obtient le graphique présenté sur la *Figure 1* pour lequel le nombre minimum de cas nécessaire se lit en ordonnées pour chacune des combinaisons de ces paramètres.

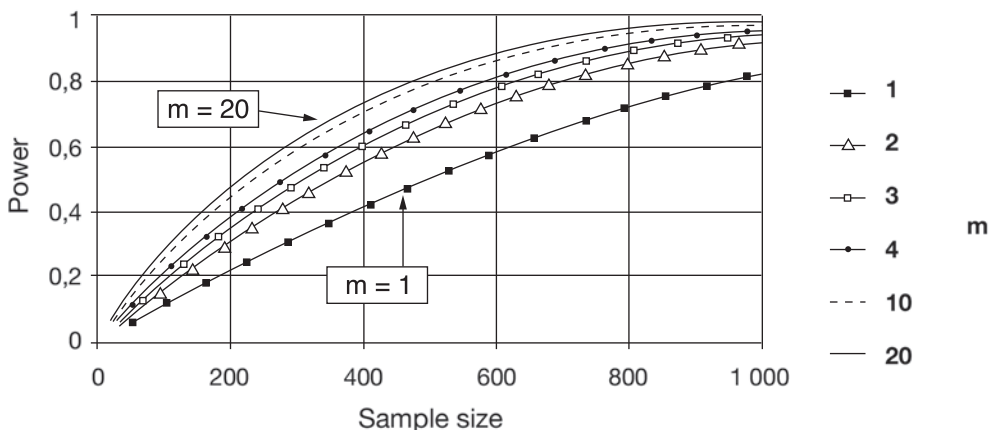
**Figure 1 ● Variation du nombre minimum de cas nécessaire en fonction de l'estimation du rapport des cotes (RC) et de la fréquence de l'exposition parmi les témoins**



La *Figure 1* montre qu'il faut plus de sujets pour détecter une association entre une exposition et une maladie si cette association est faible (*odds ratio* ou RC se rapprochant de 1) et si l'exposition est rare (10 % *versus* 50 %). Par exemple, pour un RC de 1,5 et une fréquence d'exposition de 10 %, on a besoin de 957 cas (et autant de témoins) pour atteindre 80 % de puissance avec un risque de première espèce (test bilatéral) de 5 %, alors que, pour une fréquence d'exposition de 50 %, le nombre minimum de cas (et de témoins) nécessaire est de 407. Pour un RC de 2,0, le nombre minimum de cas nécessaire (et de témoins) est de 307 pour une fréquence d'exposition de 10 %, et de 148 pour 50 %. De manière générale, le nombre minimum de sujets nécessaire tend à diminuer quand la fréquence de l'exposition se rapproche de 50 % et augmente à nouveau lorsqu'elle dépasse cette valeur et se rapproche de 100 %. Ce graphique illustre aussi à quel point les résultats sont sensibles aux valeurs postulées des paramètres, et l'importance de les choisir de manière éclairée, en les faisant varier dans des étendues de valeurs plausibles.

Si on reprend le premier exemple (RC de 1,5 et fréquence d'exposition parmi les témoins de 10 % pour une puissance de 80 % et un risque de première espèce de 5 %), un nombre équivalent de cas et de témoins élevé ( $2 \times 957 = 1\,914$ ) est nécessaire. Si l'on décidait et s'il était faisable de recruter plus de témoins que de cas, par exemple trois témoins pour un cas, le calcul avec les mêmes paramètres montre qu'il faudrait 618 cas et 1 854 témoins. De ce fait, la taille totale de l'échantillon serait passée de 1 914 à 2 472. On peut, par ailleurs, montrer qu'on ne gagne pratiquement plus en puissance si l'on augmente le rapport du nombre de témoins par cas au-delà de trois témoins pour un cas. Cette remarque est illustrée dans la *Figure 2* qui indique la puissance (« *power* » en ordonnées) en fonction du nombre de cas (« *sample size* » en abscisses), pour différents nombres de témoins par cas (« *m* » en légende). Dans ce graphique obtenu avec le logiciel *PS Power and Sample Size*, on retrouve la puissance de 80 % atteinte pour 618 cas et trois témoins par cas, ou pour 957 cas et un seul témoin par cas. En revanche, comme mentionné précédemment, si augmenter le nombre de témoins par cas au-delà de trois n'améliore que très peu la puissance, il n'en est pas de même pour l'efficacité statistique qui peut être améliorée si l'exposition est rare [9]. Cependant, les logiciels de calcul de taille d'échantillon ne proposent généralement comme critère statistique que la puissance (qui est centrée sur les tests d'hypothèse) et n'offrent pas la possibilité de s'intéresser à l'efficacité statistique qui est davantage centrée sur l'estimation des paramètres. Dans la pratique, seul le critère de puissance est donc considéré pour choisir le nombre de témoins par cas.

**Figure 2 • Variation de la puissance en fonction du nombre *m* de témoins par cas pour un rapport des cotes (RC) de 1,5 et une fréquence d'exposition de 10 %**



## CONCLUSION

**Le choix du groupe de comparaison, en épidémiologie de terrain, est une démarche raisonnée, devant suivre un certain nombre de règles exposées dans ce chapitre. Le chapitre 29, qui traitait des biais, et le chapitre 33, qui traitera de l'appariement, montrent les risques encourus de s'écarter de ces principes. On retiendra, enfin, que le calcul du nombre de sujets nécessaire doit toujours être compris comme aboutissant à une estimation du nombre minimum de sujets et non pas d'un nombre idéal. On sera d'ailleurs souvent amené à lui appliquer d'emblée un facteur de correction pour tenir compte, par exemple, des refus de participation, des non-réponses et des perdus de vue anticipés.**

## RÉFÉRENCES

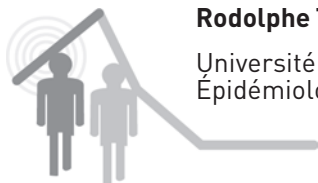
- 1 ● Wacholder S, McLaughlin JK, Silverman DT, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies, I. Principles. *Am J Epidemiol* 1992 ; 135 : 1019-28.
- 2 ● Richard F, Pons E, Lelore B, Bleuze V, Grandbastien B, Collinet C, *et al.* Toxi-infection alimentaire collective du 8 juin 1993 à Douai. *Bull Epidemiol Hebd* 1994 ; (3) : 9-11.
- 3 ● Grimes DA, Schulz KF. Compared to what? Finding controls for case-controls studies. *Lancet* 2005 ; 365 : 1429-33.
- 4 ● Ancelle T, Dupouy-Camet J, Desenclos JC, Maillot E, Savage-Houze S, Charlet F, *et al.* A multifocal outbreak of trichinellosis linked to horse meat imported from North America to France in 1993. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 : 615-9.
- 5 ● Gallay A, De Valk H, Cournot M, Ladeuil B, Hemery C, Castor, *et al.* A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12 : 561-70.
- 6 ● Pezzullo JC. *Interactive statistical calculation pages* ; <http://statpages.org/index.html> (consulté le 16/01/2011).
- 7 ● Dupont WD, Plummer WD. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Control Clin Trials* 1998 ; 19 : 589-601.
- 8 ● EpiInfo. Version 6.04d en français ; <http://www.epiconcept.fr/fr/page/telechargements> (consulté le 19/03/2011).
- 9 ● Breslow N, Day NE. Design considerations. In : *Statistical methods in cancer research, Vol. II. The design and analysis of cohort studies*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987 : pp. 302-4 ; <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/stat/sp82/index.php>

## ● Chapitre 31

# Confusion, modification de l'effet et analyse stratifiée

Rodolphe Thiébaud, Ahmadou Alioum, François Dabis

Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



On pense souvent qu'un tableau de contingence à quatre cases suffit à résumer les résultats d'une enquête épidémiologique (chapitres 26 et 28). Or, la plupart des études réclament une analyse statistique plus sophistiquée, allant même de plus en plus souvent jusqu'à la modélisation (chapitre 34). Même lorsque l'investigateur est uniquement intéressé par l'association a priori simple entre un facteur et une maladie, d'autres variables peuvent compliquer la mesure de cette association. En plus des biais de sélection et d'information présentés au chapitre 29, il existe deux autres types de complications fréquemment rencontrés au cours des enquêtes épidémiologiques, la modification de l'effet et la confusion que nous définirons et décrirons ci-dessous.

Les facteurs modificateurs de l'effet et les facteurs de confusion sont des tierces variables qui peuvent être prises en compte à deux moments distincts. Au stade de conception de l'enquête, il est tout d'abord possible de réaliser une stratification a priori des données dont on pense que leur agrégation serait excessive et de planifier alors toutes les analyses par groupes. Les investigateurs peuvent également prévoir de recueillir l'information sur les variables dont ils pensent qu'elles pourraient avoir l'un ou l'autre de ces effets et les étudier au moment de l'analyse. Il restera donc à prendre en compte cette (ces) variable(s) dans l'analyse statistique. L'analyse stratifiée exposée en détail dans la suite de ce chapitre vise ainsi à étudier l'association facteur de risque – maladie pour chacun des niveaux (ou strates) d'un tiers facteur avant de donner éventuellement des résultats pondérés, c'est-à-dire tenant compte du rôle de ce tiers facteur. Cette étape de l'analyse stratifiée est indispensable à mettre en œuvre et précède toujours la modélisation complexe.

Tous ces concepts seront illustrés au cours de l'analyse d'une investigation détaillée dans un *Encadré* en fin de chapitre.

Enfin, la présentation des modèles d'interaction permettra d'approfondir les conséquences de la modification de l'effet.

## Modification de l'effet

On parle de modification de l'effet si la force de l'association entre un facteur d'exposition et une maladie diffère d'un sous-groupe (strate) à l'autre de la population étudiée, c'est-à-dire lorsque le risque relatif ou le rapport de cotes diffèrent d'une strate à l'autre. Il y a donc ici hétérogénéité dans la mesure de l'association selon la présence ou l'absence du tiers facteur. Toute mesure d'association globale qui n'examinerait pas l'effet dans les strates donnerait une mauvaise appréciation de la relation entre le facteur d'exposition et la maladie à cause du manque d'homogénéité des données.

L'exemple fictif suivant (*Tableau I*) illustre le phénomène au cours d'une enquête cas témoins mesurant l'association entre les antécédents de prise de contraceptifs oraux (CO) et la survenue d'un infarctus du myocarde (IM). Le rapport de cotes, estimé à 4,8 dans cette analyse brute, permet de conclure en première intention que le risque d'IM est plus élevé chez les femmes utilisant des CO que chez les femmes n'en utilisant pas.

Des études précédentes ont montré que le fait de fumer pouvait avoir une influence sur l'association entre CO et IM. Le *Tableau II* décrit la relation entre CO et IM en fonction de la consommation de tabac, stratifiant ainsi les données brutes en fonction d'une tierce variable, le tabagisme.

Que les femmes fument ou pas, le risque d'IM est plus élevé chez les utilisatrices de CO que chez les non-utilisatrices. On peut observer cependant, après cette stratification, que le rapport des cotes (RC) est deux fois plus élevé dans le groupe des fumeuses que dans le groupe des non-fumeuses (6 au lieu de 3). Le tabac vient donc modifier, en le majorant, l'effet de la prise de CO sur la survenue de l'IM.

**Tableau I ● Enquête cas témoins mesurant l'association entre la prise de contraceptifs oraux (CO) et l'infarctus du myocarde (IM). Données non stratifiées (exemple fictif)**

Exposition aux CO	IM (Cas)	Témoins	Rapport de cotes (IC à 95 %*)
Utilisent les CO	693	320	4,8 (4,0-5,8)
N'utilisent pas	307	680	
<b>Total</b>	<b>1 000</b>	<b>1 000</b>	<b>/</b>

\* Intervalle de confiance calculé selon la méthode semi-exacte.

**Tableau II ● Enquête cas témoins mesurant l'association entre la prise de contraceptifs oraux (CO) et l'infarctus du myocarde (IM). Données stratifiées sur la consommation de tabac (exemple fictif)**

Exposition au tabac	Exposition aux CO	IM (Cas)	Témoins	Rapport de cotes (IC à 95 %*)
Fument	Utilisent	517	160	6,0 (4,7-7,7)
	N'utilisent pas	183	340	
Ne fument pas	Utilisent	176	160	3,0 (2,2-4,1)
	N'utilisent pas	124	340	
<b>Total</b>		<b>1 000</b>	<b>1 000</b>	<b>/</b>

\* Intervalle de confiance calculé selon la méthode semi-exacte.

La comparaison entre les strates est ici aisée puisque les intervalles de confiance des RC ne se chevauchent pas. Dans la plupart des situations, il faudra cependant utiliser des tests statistiques d'homogénéité pour déterminer si le RC observé dans une strate (ou le risque relatif [RR] dans une enquête de cohorte) diffère significativement de ceux observés dans les autres strates. Ces tests seront développés plus loin dans ce chapitre.

La modification de l'effet n'est pas un biais, c'est une information utile dont l'analyse des données doit tenir compte. Sa description peut en fait correspondre à un effet biologique (on parle aussi d'interaction). La détection d'une modification de l'effet permet aussi de mettre en évidence des

sous-groupes à haut risque dans la population et sa caractérisation peut aider à guider une politique de santé publique. C'est ce qui se passe notamment lorsque l'on détecte une modification de l'effet d'un vaccin dans différents groupes d'âge.

## Facteur de confusion

C'est également un tiers facteur. Le facteur de confusion est une variable associée à la fois au facteur d'exposition et à la maladie avec pour conséquence une distorsion de la réalité épidémiologique. La déformation de l'estimation de la force de l'association est due à une distribution différente du tiers facteur entre les groupes exposés et non exposés, ou bien entre les cas et les témoins selon le type d'étude considéré.

Pour être un facteur de confusion, une variable doit être :

- associée à l'exposition mais ne pas en être une conséquence (auquel cas il s'agit d'un facteur intermédiaire sur le chemin causal entre exposition et maladie) ;
- associée à la maladie indépendamment de l'exposition, c'est-à-dire que cette affection doit être retrouvée chez les sujets exposés comme chez les sujets non exposés.

Dans une analyse brute, une association apparemment forte entre exposition et maladie peut en fait être partiellement ou même totalement due à un facteur de confusion. La prise en compte de ce dernier peut donc grandement modifier l'intensité de l'association, en l'atténuant ou en la renforçant. Moins souvent, un facteur de confusion peut masquer, voire inverser, le sens d'une association.

Supposons que l'on veuille étudier si les Mercedes sont des voitures plus sûres que les Porsche. On entreprend une étude de cohorte prospective incluant 800 propriétaires de chaque marque, choisis au hasard à partir de listes provenant des vendeurs des deux marques de ces voitures. Ces cohortes sont suivies pendant un an et le taux de survenue d'accidents est calculé pour chaque marque (Tableau III). Le groupe exposé est ici représenté par les conducteurs de Porsche et le groupe non exposé par les conducteurs de Mercedes.

**Tableau III ● Enquête de cohorte mesurant la relation entre la marque du véhicule et le risque d'accident (exemple fictif). Données non stratifiées**

Marque	Conducteurs	Accidents	Taux %	RR* (IC à 95 %**)
Porsche	800	200	25,0	2,0 (1,6-2,5)
Mercedes	800	100	12,5	
<b>Total</b>	<b>1 600</b>	<b>300</b>	<b>18,75</b>	<b>/</b>

\* Risque relatif ; \*\* Intervalle de confiance calculé par la méthode semi-exacte.

Doit-on publier ces résultats et faire retirer du marché les Porsche qui semblent deux fois plus dangereuses que les Mercedes d'après la valeur estimée du RR d'accident en fonction de la marque du véhicule ? Nous savons que, en général, les jeunes conducteurs, s'ils sont assez riches, apprécient plus les voitures d'allure sportive comme les Porsche que les voitures plus classiques comme les Mercedes. L'âge, tiers facteur, pourrait donc être ici associé à l'exposition, le choix de la marque de voiture que l'on conduit. De plus, l'âge du conducteur est un déterminant important et connu du risque d'accident quelle que soit la voiture que l'on conduit. Donc ici le tiers facteur (l'âge) est

probablement associé à l'événement d'intérêt (l'accident) indépendamment de l'exposition (la marque de la voiture conduite). L'âge respecte bien les conditions définissant a priori un facteur de confusion de l'association étudiée.

Examinons les données en fonction de l'âge en créant deux strates au sein de notre échantillon, l'une comportant tous les conducteurs de moins de 25 ans, l'autre les conducteurs âgés de 25 ans ou plus (*Tableau IV*).

Les RR mesurés dans chaque groupe d'âge sont identiques en valeur brute. Celle-ci est proche de 1 et les intervalles de confiance incluent la valeur 1 sans dégager de tendance nette. On notera donc qu'il n'y a pas d'hétérogénéité flagrante dans ces données stratifiées en fonction de l'âge. À l'intérieur de chaque groupe d'âge, les Porsche ne semblent donc pas plus dangereuses que les Mercedes.

**Tableau IV ● Enquête de cohorte mesurant la relation entre la marque du véhicule et le risque d'accident (exemple fictif). Données stratifiées selon l'âge du conducteur**

Âge du conducteur	Marque du véhicule	Conducteurs	Accidents	Taux %	RR* (IC 95 %**)
< 25 ans N = 520 (100 %)	Porsche	400 (77 %)	170	42,5	1,02 (0,8-1,3)
	Mercedes	120	50	41,7	
≥ 25 ans N = 1 080 (100 %)	Porsche	400 (37 %)	30	7,5	1,02 (0,7-1,6)
	Mercedes	680	50	7,4	
<b>Total</b>		<b>1 600</b>	<b>300</b>		

\* Risque relatif ; \*\* Intervalle de confiance calculé par la méthode semi-exacte.

Pour réaliser l'étape suivante, c'est-à-dire mettre en évidence la présence du facteur de confusion (ici l'âge), on calcule tout d'abord une mesure pondérée de la force de l'association, ici le RR. On utilise souvent pour cela la méthode de Mantel-Haenszel décrite plus loin. Dans notre exemple, on pourra ainsi calculer la force de l'association pondérée pour l'âge. Si le RR pondéré diffère (en plus ou en moins) du RR brut d'au moins 15 à 20 %, alors la variable sur laquelle la stratification a été effectuée est un facteur de confusion potentiel qu'il faut prendre en compte dans l'analyse.

À partir des données du *Tableau IV*, on obtient un RR pondéré (ou ajusté) sur l'âge de 1,02 (IC à 95 % = 0,82 – 1,27), à comparer au RR brut faussement estimé à 2 (*Tableau III*). L'association mesurée par le RR brut est donc bien déformée par le fait que, dans cette étude, plus de 75 % (400/520) des jeunes conducteurs conduisent des Porsche. La distorsion de la mesure de la force de l'association est due à une distribution différente des effectifs de conducteurs jeunes (< 25 ans) et moins jeunes (≥ 25 ans) dans les deux groupes d'utilisateurs que l'on cherche à comparer. L'apparente relation entre le fait de conduire une Porsche et le risque d'accidents n'a donc rien à voir avec la sécurité de la voiture. Elle reflète simplement l'âge de celui qui est au volant et son attraction pour telle ou telle marque de voiture en fonction de son âge.

La comparaison du RR brut (2,0) avec le RR pondéré pour l'âge (1,02) a permis de déterminer que l'âge est un facteur de confusion et que c'est donc l'estimateur pondéré qui mesure correctement la force de l'association étudiée. On peut vérifier tout d'abord que l'âge est bien associé avec le fait de conduire une Porsche (facteur d'exposition). Ainsi, 77 % des conducteurs âgés de moins de 25 ans dans cet échantillon conduisent une Porsche contre seulement 37 % des 25 ans et plus (*Tableau IV*). Bien évidemment, être jeune (tiers facteur) n'est pas la conséquence de la conduite



d'une Porsche (facteur d'exposition). On peut vérifier enfin que, indépendamment de la marque de la voiture (facteur d'exposition), le jeune âge augmente (est associé à) la probabilité d'avoir un accident : les moins de 25 ans ont un risque estimé à 42 % contre 7,5 % chez les plus âgés et ce dans les deux groupes d'utilisateurs de voitures de marques aussi différentes que les Porsche et les Mercedes (*Tableau IV*).

Comme nous venons de le voir dans cet exemple, un facteur de confusion n'est pas un facteur intermédiaire entre l'exposition et la maladie. Il faut bien s'assurer que cette propriété est bien vérifiée avant de rechercher un éventuel facteur de confusion. La première raison est que, si l'on s'intéresse à l'effet global de l'exposition sur la maladie, il n'est pas intéressant d'ajuster sur le facteur intermédiaire alors qu'une partie de l'effet de l'exposition passe par ce facteur. On préfère alors l'ignorer. De plus, l'ajustement sur ce tiers facteur pourrait créer une association fortuite entre l'exposition et des facteurs non mesurés, eux-mêmes facteurs de risque de la maladie.

## Résumé de la conduite à tenir

La recherche d'un facteur modificateur de l'effet ou d'un facteur de confusion peut être résumée en quatre étapes. Il est particulièrement important de respecter leur chronologie (*Figure 1*).

### Étape 1 : réaliser une analyse brute

Cela revient à mesurer la force de l'association (RR ou RC) entre un facteur d'exposition et une maladie, à calculer sa précision grâce à l'intervalle de confiance et à tester l'hypothèse nulle  $H_0$  qu'il n'y a pas de lien entre l'exposition et la maladie ( $H_0 : RR = 1$  ou  $RC = 1$ ).

### Étape 2 : stratifier les données et mesurer la force de l'association par strate

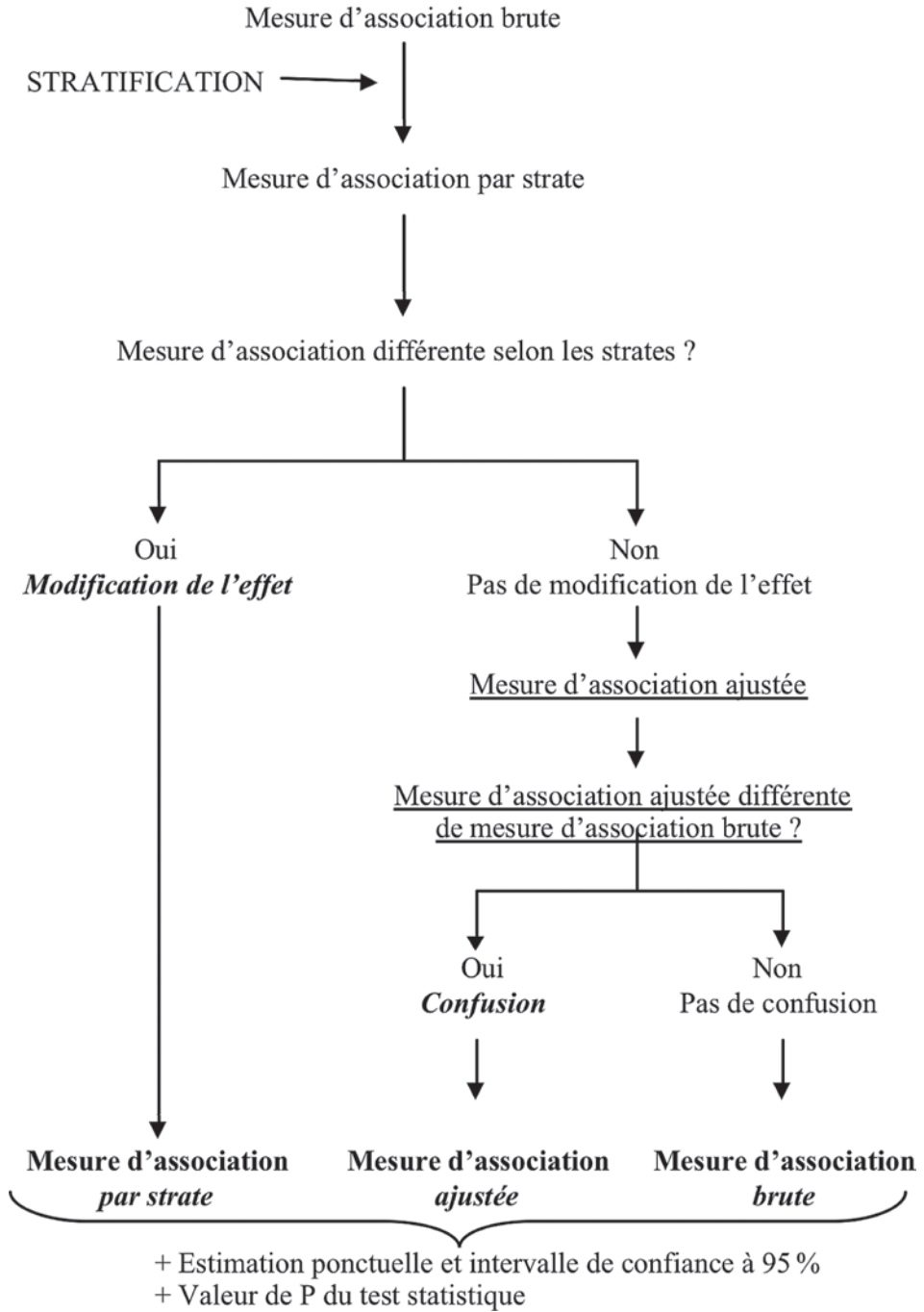
Après avoir effectué une analyse brute, si une troisième variable (un tiers facteur) est suspectée être un facteur de confusion ou un facteur modificateur de l'effet, on stratifie les données par catégories (strates) créées à l'intérieur de la distribution de valeurs de cette variable. Cela suppose bien sûr que l'on ait collecté l'information sur cette variable au moment de l'enquête. Le but de cette étape est de créer des strates homogènes, c'est-à-dire que tous les sujets inclus dans une même strate soient semblables en ce qui concerne le tiers facteur (l'âge, par exemple). Dans chaque strate, on mesure alors la force de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie (RR ou RC).

### Étape 3 : rechercher une éventuelle modification de l'effet

L'identification d'un facteur modificateur de l'effet repose sur la mise en évidence de strates dans lesquelles la valeur de l'estimateur de la force de l'association (RR ou RC) diffère de ce que l'on observe dans les autres strates. Pour porter une conclusion à cette étape, il importe de répondre à deux questions. Premièrement, la différence de force d'association entre strates a-t-elle une importance en termes scientifiques ou en termes de santé publique ? Deuxièmement, la différence de force d'association entre strates est-elle statistiquement significative ? Cette évaluation quantitative repose sur la réalisation d'un test d'homogénéité, que nous présenterons plus loin dans ce chapitre.

Si l'on peut conclure à l'existence d'une modification de l'effet, toute mesure pondérée de l'association devient inappropriée car elle ne reflète pas le fait que la force de l'association observée diffère dans chacune des strates. Mais la mesure brute est également un mauvais résumé de l'association étudiée. La seule solution est alors de présenter les résultats obtenus au niveau de chaque strate.

**Figure 1 ● Résumé de la conduite à tenir pour l'analyse stratifiée**



## Étape 4 : recherche d'un facteur de confusion

Si la variable de stratification n'est pas un facteur modificateur de l'effet, on recherche alors si elle est un facteur de confusion.

Une méthode empirique de détection d'un facteur de confusion consiste à rechercher les valeurs extrêmes de la force d'association parmi les strates (la plus petite et la plus grande valeur du RR ou du RC) et à les comparer à l'estimateur brut. Si la valeur brute n'est pas comprise entre ces deux extrêmes, le tiers facteur est probablement un facteur de confusion. Prenons un exemple dans lequel le RC brut a été estimé à 5,0. L'échantillon est divisé en deux strates et les RC par strate sont respectivement égaux à 4,0, et 4,6. Ici, le RC brut n'est pas compris entre les valeurs extrêmes mesurées dans les strates et le tiers facteur qui a servi à la stratification a toutes les chances d'être un facteur de confusion.

La méthode la plus classique de détection d'un facteur de confusion consiste à calculer une mesure pondérée du RR ou du RC et de la comparer à la valeur brute. Malheureusement, il n'existe pas de règles ou de tests statistiques pour déterminer ce qui constitue une différence appréciable entre ces deux valeurs. La détermination est en fait basée sur le jugement de l'investigateur. Un consensus semble s'être établi au fil du temps entre épidémiologistes et statisticiens pour dire qu'une différence de 15 à 20 % est en général considérée comme le minimum nécessaire pour parler de facteur de confusion. À partir de cette limite, l'utilisation de l'estimateur pondéré est conseillée.

## L'analyse stratifiée en détail

D'une manière générale, le tiers facteur dont on veut tenir compte dans l'analyse stratifiée peut comporter un nombre quelconque  $j$  de modalités ( $j \geq 2$ ), représentant chacune une strate. Pour chaque strate, par exemple la  $j$ -ième, le tableau de contingence suivant (*Tableau V*) peut être construit.

**Tableau V • Tableau de contingence – Strate  $i$**

	Malades	Non-malades	Total
Exposés	$a_i$	$b_i$	$L1_i$
Non-exposés	$c_i$	$d_i$	$L0_i$
	$C1_i$	$C0_i$	$T_i$

Selon que la méthodologie utilisée est celle d'une enquête de cohorte ou d'une enquête cas témoins, les différents paramètres de mesure de la force de l'association définis dans le chapitre 28 peuvent être calculés pour chaque strate. De même, on peut calculer un test du Chi-deux et porter une conclusion au sens statistique du terme sur l'association facteur de risque – maladie pour la strate  $i$ . Enfin, le calcul de l'intervalle de confiance donnera une idée de la précision de l'estimateur calculé dans cette strate.

## Mesure pondérée de l'association entre un facteur de risque et une maladie

Trois méthodes peuvent être utilisées pour calculer un estimateur ajusté ou pondéré pour les  $j$  strates constituées à partir du tableau brut :

- **la méthode exacte** est basée sur le calcul d'estimateurs du maximum de vraisemblance ;
- **la méthode directe** se rapproche de l'utilisation des séries de Taylor dans l'analyse des données brutes. Le poids respectif  $p_i$  attribué par cette méthode à la strate  $i$  dans le calcul de l'estimateur pondéré est inversement proportionnel à la variance calculée sur les données de la strate et dépend donc des effectifs. Cette méthode ne donne cependant des résultats de bonne qualité que si toutes les cases des  $j$  tableaux de contingence sont remplies, autrement dit s'il n'y a aucun effectif nul. Les estimateurs calculés avec cette méthode directe seront notés avec un indice D ;
- **la méthode de Mantel-Haenszel** est la plus simple à mettre en œuvre. Ses propriétés statistiques font que les résultats obtenus sont en général très proches de ceux que donnent les deux autres méthodes. De plus, les formules restent utilisables même lorsque certains effectifs sont nuls. La méthode de Mantel-Haenszel est donc la méthode de choix. Les estimateurs calculés avec cette méthode seront notés avec un indice M-H.

Nous présentons ci-dessous les formules de calcul des principaux paramètres tels qu'ils ont été présentés dans le chapitre 28 pour l'analyse brute.

## Différence de risque pondérée

Seule la méthode directe est recommandée. L'estimateur pondéré de la différence de risque DR se calcule comme suit :  $DR_D = \frac{\sum_{i=1}^j (p_i DR_i)}{\sum p_i}$ .

$$DR_i \text{ est la différence de risque calculée dans la strate } i : DR_i = \frac{\sum_{i=1}^j (p_i DR_i)}{\sum p_i} .$$

Le poids  $p_i$  de la strate  $i$ , c'est-à-dire l'inverse de la variance de la différence de risque dans cette

$$\text{strate se calcule par la formule : } p_i = \frac{1}{\left\{ \left[ \frac{a_i b_i}{L1_i^3} \right] + \left[ \frac{c_i d_i}{L0_i^3} \right] \right\}} .$$

$$\text{Le poids } p_i \text{ peut encore se calculer comme suit : } p_i = \frac{L1_i^3 L0_i^3}{(a_i b_i L0_i^3) + (c_i d_i L1_i^3)} .$$

Cette formule est modifiée si l'enquête de cohorte permet le calcul des taux de densité d'incidence :

$$p_i = \frac{1}{\frac{a_i}{L1_i^2} + \frac{c_i}{L0_i^2}} = \frac{L0_i^2 L1_i^2}{(a_i L0_i^2) + (c_i L1_i^2)} .$$

## Risque relatif pondéré

L'estimateur pondéré du risque relatif RR peut être calculé selon la méthode directe :

$$RR_D = \exp \left[ \frac{\sum_{i=1}^j p_i \ln(RR_i)}{\sum p_i} \right]$$

$RR_i$  est le risque relatif calculé dans la strate  $i$  dont on utilisera le logarithme népérien (Ln) pour

$$\text{le calcul du } RR_p : RR_i = \frac{\frac{a_i}{L1_i}}{\frac{c_i}{L0_i}}$$

Le poids  $p_i$  de la strate  $i$  est ici exprimé comme l'inverse de la variance du logarithme du risque

$$\text{relatif dans cette strate : } p_i = \frac{1}{\frac{b_i}{a_i L1_i} + \frac{d_i}{c_i L0_i}}$$

On peut encore calculer ce poids comme suit :  $p_i = \frac{a_i c_i L1_i L0_i}{a_i d_i L1_i + b_i c_i L0_i}$

Et, si l'enquête de cohorte permet le calcul de taux de densité d'incidence, le poids  $p_i$  devient :

$$p_i = \frac{1}{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{c_i}} = \frac{a_i c_i}{a_i + c_i}$$

L'estimateur pondéré du risque relatif peut également être calculé selon la méthode de Mantel-Haenszel. La formule utilisée est la même que l'on travaille avec des incidences cumulées ou avec

des taux de densité d'incidence :  $RR_{M-H} = \frac{\sum_{i=1}^j \frac{a_i L0_i}{T_i}}{\sum_{i=1}^j \frac{c_i L1_i}{T_i}}$

## Rapport de cotes (RC) pondéré

L'estimateur pondéré du RC peut être calculé selon la méthode directe :

$$RC_D = \exp \frac{\sum_{i=1}^j p_i \ln(RC_i)}{\sum_{i=1}^j p_i}$$

$RC_i$  est le rapport de cotes calculé dans la strate  $i$  :  $RC_i = \frac{a_i d_i}{b_i c_i}$

Le poids  $p_i$  de la strate  $i$ , c'est-à-dire l'inverse de la variance du logarithme du RC dans cette strate,

se calculera comme suit :  $p_i = \frac{1}{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}}$

L'estimateur pondéré du RC peut également être calculé selon la méthode de Mantel-Haenszel. C'est d'ailleurs pour cet estimateur que, en 1959, les deux statisticiens ont développé cette méthode qui a été étendue depuis au calcul des autres paramètres de mesure de la force d'une association

épidémiologique :  $RC_{M-H} = \frac{\sum_{i=1}^j \frac{a_i d_i}{T_i}}{\sum_{i=1}^j \frac{b_i c_i}{T_i}}$

## Test statistique de l'association épidémiologique pondérée

Il s'agit de tester si la mesure d'association pondérée ou ajustée entre exposition et maladie (RR ou RC) est significativement différente de 1. Autrement dit, l'objet du test est de s'assurer s'il existe ou pas une association statistiquement significative entre exposition et maladie après prise en compte d'un tiers facteur.

Le test du chi-deux de Mantel-Haenszel est communément utilisé au cours des analyses stratifiées aussi bien dans les enquêtes cas témoins que dans les enquêtes de cohorte avec des données d'incidence cumulée. Il faut cependant noter que le résultat du test obtenu à l'aide de la formule présentée ci-dessous se compare toujours aux valeurs de la distribution du chi-deux à un degré de liberté, quel que soit le nombre de strates construites pour les besoins de l'analyse :

$$\chi_{M-H}^2 = \frac{\left[ \sum_{i=1}^j a_i - \sum_{i=1}^j \left( \frac{L1_i C1_i}{T_i} \right)^2 \right]}{\sum_{i=1}^j \left[ \frac{L1_i L0_i C1_i C0_i}{T_i^2 (T_i - 1)} \right]}$$

Dans le cas où l'enquête de cohorte permet le calcul de taux de densité d'incidence, le test statistique se calcule de façon légèrement différente. En effet, c'est la loi binomiale qui est ici le modèle approprié, comme dans l'analyse des données brutes. Mais on peut faire à nouveau une approximation de calcul à l'aide de la formule suivante du chi-deux :

$$\chi_{M-H}^2 = \frac{\left[ \sum_{i=1}^j a_i - \sum_{i=1}^j \left( \frac{L1_i C1_i}{T_i} \right)^2 \right]}{\sum_{i=1}^j \left[ \frac{L1_i L0_i C1_i}{T_i^2} \right]}$$

## Intervalles de confiance des estimateurs pondérés

Avec les logiciels usuels, il est possible de calculer les intervalles de confiance à partir de la méthode exacte. Nous présentons ici les modalités de calcul des bornes des intervalles de confiance par la méthode directe et la méthode de Miettinen, cette dernière étant basée sur le résultat du test de signification statistique. Le calcul de la variance pour les estimateurs obtenus par la méthode de Mantel-Haenszel conduit à des résultats très proches de ceux obtenus par la méthode directe.

### Intervalle de confiance de la différence de risque pondérée

#### Méthode directe

$$IC \text{ à } 95 \% = DR_D \pm \left[ \frac{1,96}{\sqrt{\sum_{i=1}^j p_i}} \right]$$

$DR_D$  est la différence de risque pondérée calculée sur l'ensemble des  $j$  strates ;  $p_i$  est le poids de la strate  $i$ , dont la formule de calcul dépend du type de données traitées ; l'écart type de la différence de risque pondérée se calcule comme la racine carrée de l'inverse de la somme des poids calculés pour les  $j$  strates.

#### Méthode de Miettinen

$$IC \text{ à } 95 \% = DR_D \left[ 1 \pm \frac{1,96}{\sqrt{\chi^2}} \right]$$

Cette méthode utilise le résultat du test du chi-deux de Mantel-Haenszel ou de l'approximation de la loi binomiale selon le type de données traitées.

### Intervalle de confiance du risque relatif pondéré

#### Méthode directe

$$IC \text{ à } 95 \% = RR_D \exp \left[ \pm \frac{1,96}{\sqrt{\sum_{i=1}^j p_i}} \right]$$

$RR_D$  est le risque relatif pondéré calculé sur l'ensemble des  $j$  strates ;  $p_i$  est le poids de la strate  $i$ , dont la formule de calcul dépend du type de données traitées ; l'écart type du risque relatif pondéré se calcule comme la racine carrée de l'inverse de la somme des poids calculés pour les  $j$  strates.

### Méthode de Miettinen

$$IC \text{ à } 95 \% = RR_{M-H} \left[ 1 \pm \frac{1,96}{\sqrt{\chi^2}} \right]$$

Cette méthode utilise le résultat du test du chi-deux de Mantel-Haenszel ou de l'approximation de la loi binomiale selon le type de données traitées.

## Intervalle de confiance du rapport de cotes pondéré

### Méthode directe

$$IC \text{ à } 95 \% = RC_D \exp \left[ \pm \frac{1,96}{\sqrt{\sum_{i=1}^j p_i}} \right]$$

$RC_D$  est le rapport de cotes pondéré calculé sur l'ensemble des  $j$  strates ;  $p_i$  est le poids de la strate  $i$  ; l'écart type du rapport de cotes pondéré se calcule comme la racine carrée de l'inverse de la somme des poids calculés pour les  $j$  strates.

### Méthode de Miettinen

$$IC \text{ à } 95 \% = OR_{M-H} \left[ 1 \pm \frac{1,96}{\sqrt{\chi^2}} \right]$$

Cette méthode utilise le résultat du test du chi-deux de Mantel-Haenszel.

## Test d'homogénéité pour l'évaluation statistique d'un facteur modificateur de l'effet

Pour que l'on considère qu'un facteur de stratification exerce un rôle modificateur de l'effet, il faut que les différences de force d'association observées d'une strate à l'autre soient importantes en termes scientifiques ou de santé publique, et qu'elles n'aient qu'une chance réduite d'être expliquées par les seules fluctuations d'échantillonnage.

La méthode la plus simple pour apprécier la modification d'effet est basée sur les résultats du calcul de la mesure pondérée de l'effet par la méthode directe. Il s'agit d'un test du chi-deux appelé parfois test d'homogénéité ou test de Woolf. Il s'agira, dans tous les cas, d'un chi-deux à  $(j-1)$  degrés de liberté,  $j$  étant le nombre de strates.

La principale limite de ce test est qu'il manque de puissance. Un résultat non significatif, mais proche du seuil de signification choisi, nécessite de considérer qu'il existe un risque de réelle modification de l'effet, à discuter selon le contexte et sa plausibilité.

## Test d'homogénéité pour la différence de risque

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^j \frac{[DR_i - DR_D]^2}{Var DR_i}$$

$DR_i$  est la différence de risque pour la strate  $i$  ;  $Var DR_i$  est la variance de cette différence de risque pour la strate  $i$ , c'est-à-dire l'inverse du poids  $p_i$  tel qu'il a été défini au début de ce chapitre ;  $DR_D$  est la différence de risque pondérée calculée selon la méthode directe.

## Test d'homogénéité pour le risque relatif

La formule de calcul du test reste la même que le risque relatif soit estimé à partir de données d'incidence cumulée ou de taux de densité d'incidence :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^j \frac{[\ln(RR_i) - \ln(RR_D)]^2}{Var [\ln(RR_i)]}$$

$RR_i$  est le risque relatif pour la strate  $i$  ;  $Var RR_i$  est la variance du logarithme de ce risque relatif pour la strate  $i$ , c'est-à-dire l'inverse du poids  $p_i$  tel qu'il a été défini au début de ce chapitre ;  $RR_D$  est le risque relatif pondéré calculé selon la méthode directe.

## Test d'homogénéité pour le rapport de cotes

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^j \frac{[\ln(RC_i) - \ln(RC_D)]^2}{Var [\ln(RC_i)]}$$

$RC_i$  est le rapport de cotes pour la strate  $i$  ;  $Var [\ln(RC_i)]$  est la variance du logarithme de ce rapport de cotes pour la strate  $i$ , c'est-à-dire l'inverse du poids  $p_i$  tel qu'il a été défini au début de ce chapitre ;  $RC_D$  est le rapport de cotes pondéré calculé selon la méthode directe.

L'Encadré illustre ces concepts au cours de l'analyse d'une investigation.

## Interactions statistiques et conséquences de santé publique

Une modification de l'effet, lorsqu'elle est détectée (voir plus haut) doit pouvoir s'expliquer, c'est-à-dire qu'un phénomène biologique doit être évoqué pour rendre compréhensible le résultat positif du test statistique mis en œuvre. De plus, lorsque l'on étudie la présence potentielle d'une modification d'un effet selon un tiers facteur, il est important de spécifier quelle mesure d'association on utilise dans les tableaux de contingence. En effet, l'échelle des différences entre strates ne sera pas la même selon que l'on constate une interaction additive (au niveau des DR) ou pas, (au niveau des RR ou RC). L'interaction non additive est souvent qualifiée d'interaction multiplicative. Autrement dit, quand il y a interaction, l'effet conjoint de l'exposition et du tiers facteur diffère du produit ou de l'addition de chacun des effets. Une absence de modification du RR ou du RC (absence d'interaction multiplicative) pourra se produire en présence d'une modification de la DR selon le tiers facteur (interaction additive) (Tableau VI).

**Tableau VI ● Exemple fictif d'une modification de la différence de risque sans modification du risque relatif – Modèle additif**

Tiers facteur	Exposition	Incidence (%)	Différence de risque (%)	Risque relatif
Présent	Exposés	10	5	2
	Non-exposés	5		
Absent	Exposés	4	2	2
	Non-exposés	2		

Dans ce cas de figure, l'effet est bien non additif : la DR entre le groupe exposé en présence du tiers facteur et le groupe non exposé en l'absence du tiers facteur est de 8 % (10 % – 2 %). Cette



DR est bien supérieure à la somme algébrique de la  $DR_E$  en l'absence de tiers facteur ( $4\% - 2\% = 2\%$ ) et de la  $DR_{TF}$  liée au tiers facteur en l'absence d'exposition ( $5\% - 2\% = 3\%$ ), soit  $DR_E + DR_{TF} = 2\% + 3\% = 5\%$ .

## CONCLUSION

Deux raisons principales peuvent justifier la réalisation d'une analyse stratifiée au cours d'une étude épidémiologique. Il est tout d'abord nécessaire de mettre en évidence et de décrire une modification de l'effet strate par strate et ensuite d'identifier et de contrôler un éventuel facteur de confusion. Ce dernier est un biais dont il faut se débarrasser alors que la modification de l'effet est une information utile dont la mise en évidence a des conséquences pratiques. Quelle que soit l'étude entreprise, la recherche méthodique de ces deux facteurs est une tâche primordiale pour l'épidémiologiste.



### ENCADRÉ

#### Huîtres, alcool et hépatite A : un facteur de confusion qui masque une association

##### Historique : épidémie d'hépatite A dans le golfe du Mexique

En août 1988, une épidémie d'hépatite A, survenue dans une station balnéaire du Golfe du Mexique, est notifiée au département de Santé publique de l'État de Floride aux États-Unis [1]. Un épidémiologiste est chargé de l'enquête. Son objectif est d'identifier le plus précisément possible la source et le(s) véhicule(s) alimentaire(s) pour proposer les mesures de contrôle les plus appropriées pour ce qui semble être une épidémie communautaire d'hépatite A d'origine alimentaire. Les informations descriptives initiales indiquaient qu'au moins 50 cas étaient survenus chez les résidents de cette station balnéaire ainsi que parmi des touristes en provenance des états voisins (*Georgia, Alabama, Tennessee*). Les données initiales orientaient vers l'hypothèse d'une épidémie liée à la fréquentation des restaurants de fruits de mer de la station balnéaire et, plus particulièrement, à la consommation d'huîtres crues. Afin de confirmer cette hypothèse, il est décidé de réaliser une enquête cas témoins.

Un cas a été défini par la présence d'immunoglobulines de type M (IgM) anti-virus de l'hépatite A (VHA) dans le sérum, ou par un ictère fébrile pour lequel le diagnostic d'hépatite A avait été porté par un médecin, chez une personne ayant fréquenté un restaurant de fruits de mer de la station balnéaire 10 à 50 jours avant le début de la maladie. Les témoins ont été sélectionnés parmi les personnes qui accompagnaient les patients dans ces restaurants.

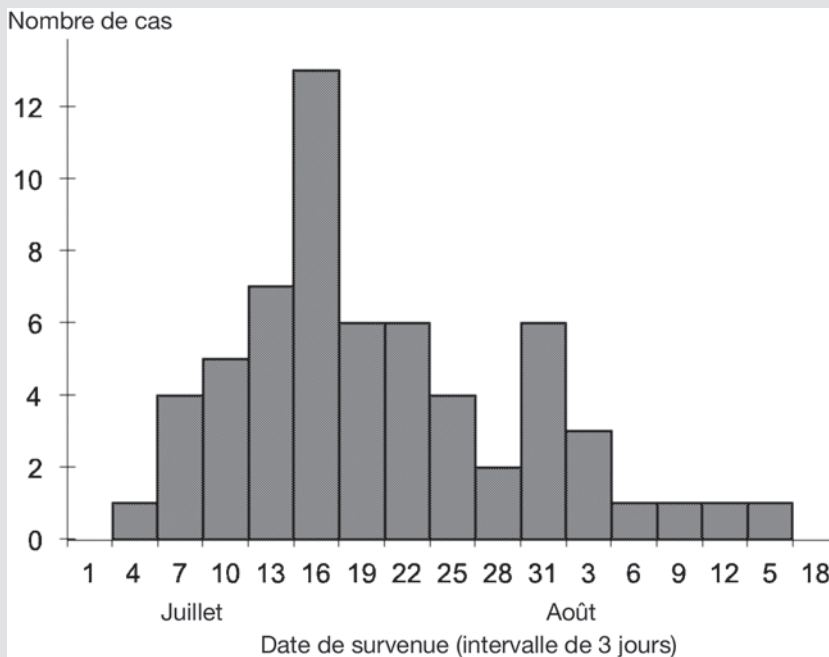
Cas et témoins ont été interrogés par téléphone. Outre les informations cliniques, démographiques et alimentaires (restaurant, type de fruits de mer consommés lors du repas, quantité et mode de cuisson, etc.), l'épidémiologiste

a décidé de compléter le questionnaire par un module sur la consommation d'alcool afin d'évaluer l'effet de celle-ci sur le risque de survenue d'hépatite A [2]. Les informations suivantes ont été systématiquement recueillies : type d'alcool consommé lors du repas présumé responsable de la contamination (bière, vin, whisky et cocktail) et quantité (nombre de verres).

Au total, 61 cas d'hépatite A survenus en juillet et août 1988 ont été identifiés (Figure A). Cinquante trois des 61 cas et 64 témoins ont été inclus dans l'enquête cas témoins. Les Tableaux A et B résument les résultats de cette enquête concernant l'aliment responsable. Par ailleurs, les cas étaient plus jeunes (27,5 ans en moyenne) que les témoins (32,2 ans,  $p = 0,02$ ) et plus souvent de sexe masculin (81 % et 39 %, respectivement,  $p < 0,001$ ).

Les résultats de l'analyse des données alimentaires indiquent que les huîtres crues seraient la source de l'épidémie. Consommées par 96 % des cas, le risque d'hépatite A est significativement augmenté (Tableau A) et un effet dose réponse est vraisemblable (Tableau B). Ce résultat a été conforté par la mise en évidence du VHA par amplification génomique dans des prélèvements d'huîtres et de l'environnement effectués dans le lieu de récolte des huîtres incriminées.

**Figure A ● Distribution des cas d'hépatite A selon la date de survenue des symptômes. Épidémie d'hépatite A, Floride, juillet-août 1988**



**Tableau A • Consommation de fruits de mer par les cas et les témoins, épidémie d'hépatite A, Floride (États-Unis), juillet-août 1988**

Fruits de mer consommés*	Cas (53)		Témoins (64)		RC	IC à 95 %
	N	%	N	%		
Huîtres crues	51	96	33	52	24,0	5,4-214,7
Huîtres frites	7	13	13	20	0,6	0,2-1,8
Huîtres à la vapeur	1	2	5	8	0,2	0,01-2,1
Crevettes crues	3	6	1	2	3,8	0,3-201,5
Coques à la vapeur	1	2	3	5	0,4	0,01-5,1
Poisson	17	32	18	28	1,2	0,5-2,9

RC : rapport des cotes ; IC : intervalle de confiance ; N : nombre de sujets ; \* référence = non-consommateurs pour chaque produit.

**Tableau B • Nombre d'huîtres crues consommées par les cas et les témoins. Épidémie d'hépatite A, Floride (États-Unis), juillet-août 1988**

Nb d'huîtres	Cas (53)		Témoins (64)		RC	IC à 95 %
	N	%	N	%		
≥ 12	44	83	12	19	56,8	11,4-522,8
1-11	7	13	21	33	5,2	0,9-54,3
Aucune	2	4	31	48	1,0	Référence

RC : rapport des cotes ; IC : intervalle de confiance ; N : nombre de sujets. p-value globale  $p < 0,001$ .

#### **Illustration, à partir des données de cette épidémie d'hépatite, de la mise en évidence d'un facteur modificateur d'effet ou de confusion entre la consommation d'alcool et la survenue d'une hépatite A**

Il est apparu, dès les premières analyses, que l'alcool aurait pu avoir un effet protecteur quant à la survenue d'une hépatite A. Pour illustrer la mise en œuvre des méthodes exposées dans ce chapitre, les données sur l'épidémie d'hépatite A sont analysées ci-dessous en considérant comme facteur d'exposition la consommation d'alcool et comme tiers facteur la quantité d'huîtres consommée.

Afin d'étudier spécifiquement l'éventuel effet protecteur de l'alcool, les cas et les témoins doivent avoir été exposés au VHA, c'est-à-dire à l'aliment contaminé (les huîtres crues). L'analyse a donc été restreinte aux 51 cas et aux 33 témoins ayant consommé des huîtres crues. Afin de comparer l'effet des différents types d'alcool, on a créé une variable à trois niveaux : pas d'alcool, consommation d'alcool « léger » (degré d'alcool < 10 %, tous types de bière dans le cas particulier) et consommation d'alcools « forts » (degré d'alcool ≥ 10 %, ce qui correspond aux vins, whisky et cocktails). Notons ici que le

facteur d'exposition est à trois niveaux, il faut donc choisir une référence (ici pas de consommation d'alcool) et comparer les deux autres groupes d'exposition à la référence. Le *Tableau C* résume ces résultats.

**Tableau C • Type d'alcool consommé lors du repas contaminant chez les cas et les témoins ayant consommé des huîtres crues. Épidémie d'hépatite A, Floride (États-Unis), juillet-août 1988**

Type d'alcool consommé	Cas (N = 51)		Témoins (N = 33)		RC	IC à 95 %
	N	%	N	%		
Fort*	4	8	9	27	0,4	0,1-1,8
Léger**	32	63	11	33	2,5	0,8-7,8
Aucun	15	29	13	39	1,0	Référence

RC : rapport des cotes ; IC : intervalle de confiance ; N : nombre de sujets ; \*  $\geq 10\%$  d'alcool ; \*\*  $< 10\%$  ; p-value globale  $p = 0,01$ .

Globalement, la consommation d'alcool est associée à l'acquisition de l'infection par l'hépatite A. Bien que les RC ne soient pas significativement différents de 1, on constate que les alcools légers semblent favoriser la survenue de l'hépatite A, alors que les alcools forts auraient tendance à en réduire le risque d'acquisition comparativement à l'absence de consommation. La différence significative est entre la consommation d'alcool « léger » *versus* « fort » (catégorie de référence) : RC = 6,6, IC = 1,4-32,4. Cependant, des biais ou la présence d'un facteur de confusion peuvent compromettre la validité de ces résultats.

Dans la situation présente, la quantité d'huîtres consommée (dichotomisée en plus ou moins une douzaine d'huîtres) pourrait être un facteur de confusion si elle respecte les deux conditions définissant un tel facteur. Nous avons vu que la quantité d'huîtres consommée est associée à la survenue de l'hépatite A et ce indépendamment de la consommation d'alcool (*Tableau D*). C'est la première condition nécessaire pour qu'une variable puisse être un facteur de confusion. Il convient aussi de vérifier qu'il existe une association entre la consommation d'huîtres crues et le facteur d'exposition d'intérêt, la consommation d'alcool. Pour cette deuxième condition, il est logique ici de penser que plus on mange (des huîtres), plus on boit ! Cette association peut être vérifiée directement par les données de l'étude (*Tableau E*). Ici, ceux qui consomment au moins une douzaine d'huîtres ne boivent pas plus d'alcool fort, bien au contraire, mais globalement ils déclarent boire de l'alcool pour près de 79 % d'entre eux contre 43 % environ pour ceux qui ont mangé moins d'une douzaine d'huîtres. On a également recherché dans la littérature des informations de nature à confirmer l'association entre le facteur potentiel de confusion (consommation d'huîtres) et la variable d'exposition (consommation d'alcool).

Lors d'une enquête téléphonique sur les facteurs de risque des maladies chroniques (*Behavioral Risk Factor Survey [BRFS]*) réalisée sur un échantillon aléatoire de 1 481 résidents de Floride en 1988, des questions sur la consommation d'huîtres avaient été ajoutées au questionnaire de base (tabagisme,

**Tableau D • Nombre d'huîtres crues consommées par les cas et les témoins chez les consommateurs d'huîtres. Épidémie d'hépatite A, Floride (États-Unis), juillet-août 1988**

Nb d'huîtres	Cas (51)		Témoins (33)		RC	IC à 95 %
	N	%	N	%		
> 12	44	83	12	19	11,0	3,4-37,4
1-11	7	13	21	33		

RC : rapport des cotes ; IC : intervalle de confiance ; N : nombre de sujets. p-value globale  $p < 0,001$ .

**Tableau E • Type d'alcool consommé selon la fréquence de consommation des huîtres crues. Épidémie d'hépatite A, Floride (États-Unis), juillet-août 1988**

Nombre d'huîtres	Alcool fort*		Alcool léger**		Pas d'alcool	
	N	%	N	%	N	%
≥ 12 (N = 56) 100 %	(7)	12,5	(37)	66,1	(12)	21,4
1 - 11 (N = 28) 100 %	(6)	21,4	(6)	21,4	(16)	57,2

N : nombre de sujets ; \* ≥ 10 % d'alcool ; \*\* < 10 %. p-value globale  $p < 0,001$ .

consommation d'alcool, habitudes alimentaires, tension artérielle, exercice physique, etc.) afin d'estimer la prévalence de cette habitude alimentaire dans cet état côtier du sud des États-Unis [3]. Cette enquête montrait bien une association positive entre la consommation d'huîtres crues et la prise d'alcool (*Tableau F*) : les consommateurs d'alcool étaient plus souvent des consommateurs d'huîtres crues que les non-consommateurs d'alcool. L'ensemble de ces données confirme que le lien entre consommation d'huîtres et d'alcool n'a pas été induit par la sélection de l'échantillon mais constitue bien un lien intrinsèque entre ces deux variables.

Pour prendre en compte l'effet confondant potentiel lié à la quantité d'huîtres, l'analyse de l'effet des alcools forts et légers consommés au cours du repas contaminant a été stratifiée selon la quantité d'huîtres consommées crues (moins d'une douzaine contre une douzaine ou plus). Le *Tableau G* donne les résultats de cette stratification.

En calculant les RC de chaque strate, on remarque tout d'abord qu'il ne semble pas exister d'effet modificateur puisque la direction et l'intensité de l'effet de la consommation d'alcool sur la survenue d'hépatite A semblent les mêmes quelle que soit la consommation d'huîtres, et ce pour les deux niveaux de consommation d'alcool. On peut être gêné par la valeur nulle du RC pour les alcools forts dans la strate des moindres consommateurs d'huîtres. Cependant, les RC dans les deux strates de consommation d'huître vont bien dans le même

**Tableau F ● Association entre la consommation d'alcool et d'huîtres crues, Floride (États-Unis). Source : Behavioral Risk Factor Survey (N = 1 481), 1988**

Consommation d'alcool	Consommateurs d'huîtres crues		Non-consommateurs		RC	IC à 95 %
	N	%	N	%		
Oui (N = 852)	333	39,1	519	60,9	2,2	1,7-2,8
Non (N = 629)	142	23,7	487	76,3	1,0	Référence

RC : rapport des cotes ; IC : intervalle de confiance ; N : nombre de sujets.

**Tableau G ● Enquête cas témoins sur la relation entre consommation d'alcool fort et hépatite A chez les consommateurs d'huîtres. Données stratifiées selon le nombre d'huîtres consommées. Épidémie d'hépatite A, Floride, juillet-août 1988**

Type d'alcool	Cas (N = 51)		Témoins (N = 33)		RC	IC à 95 % p
	N	%	N	%		
<u>&lt; 12 huîtres (N = 28)</u>						
Alcool fort*	0	0	6	28,6	0,0	0,0-2,8
Alcool léger*	2	28,6	4	19,0	1,1	0,1-11,2
Aucun alcool	5	71,4	11	52,4	1	Référence
<u>≥ 12 huîtres (N = 56)</u>						
Alcool fort*	4	9,1	3	25,0	0,3	0,0-3,5
Alcool léger*	30	68,2	7	58,3	0,9	0,1-5,6
Aucun alcool	10	22,7	2	16,7	1	Référence

RC : rapport des cotes ; IC : intervalle de confiance ; N : nombre de sujets ; \* ≥ 10 % d'alcool.

sens, à savoir une tendance à un effet protecteur de la consommation d'alcool sur la survenue de la maladie. L'effet global n'était significatif dans aucune des strates.

On remarque, par ailleurs, que les RC bruts estimés pour les deux niveaux de consommation d'alcool (Tableau C) sont extérieurs à la gamme des RC estimés dans les strates. Ainsi, pour la consommation d'alcools légers, le RC brut était de 2,5 (Tableau C) alors que les RC ont été estimées à 1,1 et 0,9 pour les petits et les grands consommateurs d'huîtres (Tableau G). Pour la consommation d'alcools forts, le RC brut était de 0,4 (Tableau C) alors que les RC ont été estimés à 0 et 0,3 pour les petits et grands consommateurs d'huîtres (Tableau G). Cette constatation indique habituellement la présence d'un facteur de confusion important, ce qui semble donc être le cas pour la quantité d'huîtres consommée.

On doit donc calculer une mesure d'association ajustée sur la consommation d'huîtres telle qu'elle a été dichotomisée dans cette analyse stratifiée. La valeur pondérée du RC peut être obtenue de différentes manières (voir plus haut) mais nous utiliserons ici la technique de Mantel Haenszel, la plus simple, qui peut s'appliquer aux petits effectifs y compris les effectifs nuls, et peut être exploitée à la main. La formule de calcul est rappelée ci dessous :

$$RC_{MH} = \frac{\sum [a_i d_i / T_i]}{\sum [b_i c_i / T_i]}$$

Les  $a_i$ ,  $d_i$ ,  $b_i$ ,  $c_i$  sont les effectifs des cellules et  $T_i$  est le total de chacune des  $j$  strates. Ainsi, à partir du *Tableau G* pour les alcools forts, on peut calculer les sommes et le  $RC_{M-H}$  :

$$\Sigma [(a_i d_i) / T_i] = (0 \times 11) / 22 + (4 \times 2) / 19 = 0,42 ;$$

$$\Sigma [(b_i c_i) / T_i] = (5 \times 6) / 22 + (10 \times 3) / 19 = 2,94.$$

$RC_{MH} = 0,14$  pour les alcools forts.

Et on peut faire de même à partir du même *Tableau G* pour les alcools légers :

$$\Sigma [(a_i \times d_i) / T_i] = (2 \times 11) / 22 + (30 \times 2) / 49 = 2,22 ;$$

$$\Sigma [(b_i \times c_i) / T_i] = (5 \times 4) / 22 + (10 \times 7) / 49 = 2,34.$$

$RC_{MH} = 0,95$  pour les alcools légers.

Les bornes des intervalles de confiance des RC pondérés et les valeurs du chi-deux de Mantel-Haenszel correspondantes sont indiquées ci-dessous :

- pour la consommation d'alcools forts, la valeur ponctuelle du  $RC_{MH}$  (0,14) est encadrée d'un IC à 95 % allant de 0,01 à 1,32 [ $\chi^2_{MH} = 2,39$ ,  $p = 0,10$ ] ;
- pour la consommation d'alcools légers, la valeur ponctuelle du  $RC_{MH}$  (0,95) est encadrée d'un IC à 95 % allant de 0,19 à 3,89 [ $\chi^2_{MH} = 0,06$ ,  $p = 0,80$ ].

On constate donc qu'après contrôle de l'effet de confusion entraîné par la variable « douzaine d'huîtres », il n'existe plus d'association entre la variable « alcool léger » et l'hépatite A puisque le RC pondéré de Mantel-Haenszel est pratiquement égal à 1. Pour la variable « alcool fort », on met aussi en évidence un effet de confusion de la variable « douzaine d'huîtres » puisque le RC ajusté est égal à 0,14, contre un RC brut de 0,4. Pour cette variable, l'effet de confusion masquait l'importance du facteur protecteur.

Comme cela est souvent constaté en épidémiologie, l'âge et le sexe peuvent aussi être des facteurs de confusion. Cette hypothèse est confortée par les données de l'enquête cas témoins puisque les cas sont plus jeunes et plus souvent de sexe masculin que les témoins (voir plus haut). Ces associations sont également retrouvées dans l'enquête *BRFS* de 1988 puisque les consommateurs d'alcool y sont plus jeunes que les non-consommateurs, avec des âges moyens respectifs de 46,5 contre 52,8 ans ( $p = 10^{-5}$ ) et une fréquence plus élevée d'hommes parmi les consommateurs (50,2 %) que chez les non-consommateurs (36,6 %) ( $p = 10^{-6}$ ).

Pour prendre en compte à la fois l'effet de l'âge et du sexe dans l'analyse de la relation entre le type d'alcool consommé et l'hépatite A, ainsi que celui de la quantité d'huîtres consommées, on doit utiliser une méthode d'analyse

multivariable (chapitre 34), ici la régression logistique multiple. Cinq variables indépendantes, « alcool faible » (oui/non), « alcool fort » (oui/non), « douzaine d'huîtres crues » (oui/non), âge (en continu) et sexe masculin (oui/non), ont ainsi été incluses dans le modèle. Les deux premières variables sont des variables indicatrices associées aux niveaux de la variable « consommation d'alcool », le niveau « non-consommation » étant choisi comme référence. Les résultats du modèle final sont rapportés dans le *Tableau H*. La faible consommation d'alcool ne semble finalement avoir aucun effet marquant sur la survenue d'hépatite A tandis que l'effet protecteur de la consommation d'alcool fort persiste avec, cette fois ci, un IC à 95 % qui exclut la valeur 1 (sachant que le test global de la variable consommation d'alcool est significatif). Ces résultats prennent en compte l'effet de toutes les autres variables et on note, en particulier, que le fait d'être un homme, plus âgé et consommant plus d'une douzaine d'huîtres sont des facteurs aggravant le risque de survenue d'une hépatite A au cours de cette épidémie.

**Tableau H ● Enquête cas témoins sur la relation entre consommation d'alcool léger et hépatite A. Épidémie d'hépatite A, Floride, juillet-août 1988. Résultats de la régression logistique multiple (modèle final)**

Variable	RC	IC à 95 %	p
Alcool faible ( <i>versus</i> aucun)	0,7	0,2-2,9	0,6
Alcool fort ( <i>versus</i> aucun)	0,1	0,02-0,9	0,04
≥ 12 huîtres ( <i>versus</i> < 12 huîtres)	8,9	2,4-33,4	0,001
Sexe masculin ( <i>versus</i> féminin)	3,2	1,0-10,1	0,053
Âge en années*	1,05*	1,0-1,1	0,09

RC : rapport des cotes ; IC : intervalle de confiance ; \* RC pour 1 année d'âge supplémentaire ; p-value globale pour l'effet de l'alcool  $p < 0,05$ .

### Épilogue

Cette analyse approfondie des données de l'investigation illustre la distorsion que peut entraîner un facteur de confusion sur l'association entre une exposition et une maladie. Cet effet de distorsion peut artificiellement faire apparaître une association ou la masquer. La recherche des facteurs de confusion potentiels et leur maîtrise représentent donc une des étapes essentielles de l'analyse des données d'une enquête épidémiologique. Il importe donc impérativement, lors de la préparation du protocole d'enquête, de prévoir le recueil des éventuelles variables confondantes afin de les recueillir pour pouvoir les prendre en compte lors de l'analyse.

L'association (protectrice) entre consommation d'alcool fort et hépatite A est-elle finalement causale ? On note tout d'abord que la force de l'association est importante et que l'exposition à l'alcool a été concomitante de l'ingestion des



huîtres crues contaminées. Cependant, la relation temporelle n'a pas été clairement établie puisque le questionnaire n'a pas précisé si l'alcool a été ingéré avant, pendant ou après la consommation des huîtres. La relation dose réponse a aussi été explorée pour les alcools forts et l'analyse n'est pas concluante, probablement du fait des petits effectifs. On ne peut donc pas écarter formellement un biais, même si aucun argument objectif n'en atteste la présence.

S'agissant de la première étude cas témoins sur ce sujet, de nouvelles études similaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer cette association. Les résultats d'une étude ultérieure sont en fait tout à fait compatibles avec une atténuation du risque en cas de consommation d'alcool [4]. Ainsi, au cours d'une autre épidémie d'hépatite A à source commune pour laquelle le véhicule était constitué de salades de fruits contaminées par le cuisinier en phase contagieuse d'hépatite A, le RC pour la salade de fruits servie dans de l'alcool (alcool fort dans ce type de produit) a été estimé à 2 alors qu'il était de 5 pour la salade de fruits sans alcool.

Concernant la plausibilité biologique, il n'existe pas de travaux expérimentaux connus sur ce sujet. S'il semble acquis expérimentalement et aussi épidémiologiquement que l'alcool exerce un effet protecteur vis-à-vis de certaines bactéries d'origine alimentaire par le biais d'une augmentation de l'acidité gastrique [5], ce mécanisme ne peut expliquer l'action contre le VHA puisque ce dernier est très résistant en milieu acide. L'effet direct de l'alcool est aussi improbable car des concentrations d'alcool de 70 % ou plus sont nécessaires pour inactiver le VHA. L'hypothèse biologique serait un phénomène d'adsorption des particules virales par l'alcool au niveau du tractus digestif. Cet effet d'adsorption par l'alcool à des concentrations de 10 % a été montré expérimentalement pour certains virus [2]. Il n'a cependant pas été étudié pour le VHA.

En conclusion, de nombreux critères de causalité sont manquants. À ce stade, on ne peut formellement conclure sur la nature causale de l'association observée.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Desenclos JC, Klontz KC, Wilder MH, Nainan OV, Margolis MD, Gunn RA. A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of oysters. *Am J Public Health* 1991 ; 81 : 1268-72.
- 2 ● Desenclos JC, Klontz KC, Wilder MH, Gunn RA. The protective effect of alcohol on the occurrence of epidemic oyster-borne hepatitis A. *Epidemiology* 1992 ; 3 : 371-4.
- 3 ● Klontz KC, Desenclos JC, Wolfe LE, Hoecherl SA, Roberts C, Gunn RA. The raw oyster consumer-a risk taker? Use of the Behavioral risk factor surveillance system. *Epidemiology* 1991 ; 2 : 437-40.
- 4 ● Lowry PW, Levine R, Stroup DF, Gunn RA, Wilder MH, Konigsberg C Jr. Hepatitis A outbreak on a floating restaurant in Florida, 1986. *Am J Epidemiol* 1989 ; 129 : 155-64.
5. Peterson LW, Mackowiak PA, Barnett C, Marling-Cason M, Haley ML. The human gastric bactericidal barrier: mechanisms of action, relative antibacterial activity, and dietary influences. *J Infect Dis* 1989 ; 159 : 979-83.

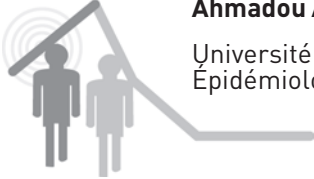
## BIBLIOGRAPHIE

- Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 1999 ; 10 : 37-48.
- Hernán MA, Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 : 176-84.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research, Principles and Quantitative Methods*. New York : Lifetime Learning Publications, 1982, pp. 242-65 et 403-18.
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959 ; 22 : 719-48.
- Morgenstern H, Thomas D. Principles of study design in environmental epidemiology. *Environ Health Perspect* 1993 ; 101 (S4) : 23-37.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott William & Wilkins, 2008, pp. 258-282 et 459-480.

## ● Chapitre 32

# Standardisation

Ahmadou Alioum, Rodolphe Thiébaud

Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

Un taux mesure le risque de survenue de maladie, de décès ou d'autres événements de santé au sein d'une population. Un taux brut  $T$  est défini comme le rapport du nombre de nouveaux cas  $D$  dans une période donnée sur le nombre de personnes à risque  $N$  dans la population durant cette période (chapitre 31). Il est parfois utile de calculer des taux spécifiques dans des sous-groupes bien définis de la population. On peut, par exemple, calculer les taux spécifiques dans différentes tranches d'âge pour déterminer si les risques varient en fonction de l'âge. Le taux brut peut alors s'exprimer comme une moyenne pondérée de taux spécifiques dans les différents groupes ou classes qui composent cette population. Les poids ou coefficients de pondération sont les proportions de la population correspondant à ces groupes, par exemple aux  $k$  tranches d'âge (*Tableau I*) ; ils influencent directement la valeur du taux brut selon leur importance respective.

**Tableau I ● Présentation générique de données pour le calcul de taux**

Classe	Population à risque	Nouveaux cas	Taux
$C_1$	$N_1$	$D_1$	$T_1 = D_1/N_1$
$C_2$	$N_2$	$D_2$	$T_2 = D_2/N_2$
...	...	...	...
$C_k$	$N_k$	$D_k$	$T_k = D_k/N_k$
<b>Total</b>	<b>N</b>	<b>D</b>	<b>T = D/N</b>

Le taux spécifique  $T_i$  dans la classe  $i$  est égal à  $T_i = D_i/N_i$  et le taux brut est égal à  $T = D/N$ , où

$D = \sum_{i=1}^k D_i = \sum_{i=1}^k N_i T_i$ . On peut donc exprimer le taux brut comme une somme pondérée des taux

spécifiques :  $T = \frac{\sum_{i=1}^k N_i T_i}{N} = \sum_{i=1}^k \frac{N_i}{N} T_i = \sum_{i=1}^k w_i T_i$  où la pondération  $w_i = N_i/N$  est la proportion (poids)

représentée par la classe  $i$  dans la population.

Il est souvent intéressant de comparer des taux dans différents groupes de sujets ou différentes populations. Mais la comparaison des taux bruts n'est pertinente que si les groupes sont comparables sur des facteurs importants que sont, par exemple, l'âge, le sexe ou la catégorie

socio-économique car liés à la survenue de la plupart des événements de santé. En effet, ces facteurs, ou d'autres en fonction des enquêtes, peuvent influencer les valeurs des taux bruts et induire un biais de confusion (chapitre 31).

Supposons que l'on veuille comparer, à partir des statistiques du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc), la mortalité féminine entre le Nord et le Sud de la France, et que l'on considère le Pas-de-Calais et le Var comme des départements « représentatifs » de ces deux parties du pays. Les *Tableaux II et III* présentent la répartition par âge de la population féminine et les nombres de décès dans cette population dans les deux départements en 2003.

De façon simple, on peut calculer les taux bruts de mortalité pour ces deux départements : 9,16 et 10,21 pour 1 000 habitants/an pour le Pas-de-Calais et le Var, respectivement. Le taux brut de mortalité du Var est ici supérieur de plus de 10 % à celui du Pas-de-Calais. Cette constatation peut surprendre car il est traditionnel d'entendre dire que l'on meurt plus dans le Nord que dans le Sud pour diverses raisons (rigueur du climat, pollution industrielle, mauvaises conditions socio-économiques, etc.). Lorsqu'on regarde de plus près la distribution de l'âge, on constate que la proportion de personnes âgées de plus de 55 ans est supérieure dans le Var que dans le Pas-de-Calais ; de même, l'âge moyen des habitants du Var est plus élevé que celui des habitants du Pas-de-Calais (43,61 ans *versus* 39,60 ans). Le Var, et plus généralement le Sud, semble être une belle région pour y vivre sa retraite professionnelle.

À l'évidence, la population du Var est en moyenne plus âgée que celle du Pas-de-Calais. Or, on sait que la mortalité est très liée à l'âge (les taux spécifiques augmentent avec l'âge dans les *Tableaux II et III*). L'âge est donc un tiers facteur qui remplit les conditions pour être un facteur de confusion (chapitre 31) : être à la fois lié à l'exposition (département de résidence) et à l'événement étudié (mortalité). Il est important de déterminer si cette différence d'âge a affecté la mortalité brute observée. Autrement dit, on va chercher à prendre en compte l'effet de l'âge pour la comparaison de la mortalité. Pour ce faire, on va utiliser les données spécifiques par tranche d'âge (*Tableaux II et III*) et utiliser les méthodes statistiques de standardisation, encore appelées méthodes d'ajustement.

**Tableau II ● Mortalité féminine spécifique par tranche d'âge, département du Pas-de-Calais, 2003**

Tranche d'âge en années	Population N	%	Décès D	Taux spécifique de mortalité pour 1 000 habitants/an
< 1 an	9 150	1,22	34	3,72
1-4 ans	38 278	5,11	8	0,21
5-14 ans	96 386	12,86	16	0,17
15-24 ans	100 000	13,35	17	0,17
25-34 ans	94 527	12,62	38	0,40
35-44 ans	102 110	13,63	150	1,47
45-54 ans	101 930	13,60	375	3,68
55-64 ans	68 661	9,16	443	6,45
65-74 ans	69 192	9,23	959	13,86
75-84 ans	52 821	7,05	2 272	43,01
≥ 85 ans	16 236	2,17	2 555	157,37
<b>Total</b>	<b>749 291</b>	<b>100,00</b>	<b>6 867</b>	<b>9,16</b>

**Tableau III • Mortalité féminine spécifique par tranche d'âge, département du Var, 2003**

Tranche d'âge en années	Population N	%	Décès D	Taux spécifique de mortalité pour 1 000 habitants/an
< 1 an	5 059	1,02	23	4,55
1-4 ans	20 408	4,12	4	0,20
5-14 ans	55 118	11,13	7	0,13
15-24 ans	50 847	10,27	12	0,24
25-34 ans	54 054	10,92	30	0,56
35-44 ans	68 619	13,86	82	1,20
45-54 ans	66 800	13,49	167	2,50
55-64 ans	60 328	12,18	243	4,03
65-74 ans	55 573	11,22	542	9,75
75-84 ans	43 026	8,69	1 510	35,10
≥ 85 ans	15 369	3,10	2 438	158,63
<b>Total</b>	<b>495 201</b>	<b>100</b>	<b>5 058</b>	<b>10,21</b>

Il existe deux méthodes principales de standardisation qui diffèrent selon la référence utilisée : soit la distribution du tiers facteur dans une population de référence (standardisation directe), soit des taux spécifiques dans une population de référence (standardisation indirecte).

L'idée sous-jacente est que, si le taux brut s'écrit :  $T = \sum_{i=1}^k w_i T_i$ , en remplaçant les poids  $w_i$  par la distribution  $w_i^{(r)}$  du tiers facteur dans une population de référence, on peut calculer des taux standardisés dans chacune des populations à comparer (standardisation directe). On élimine ainsi la relation entre le tiers facteur et l'exposition. L'alternative consiste à remplacer les taux spécifiques  $T_i$  par des taux spécifiques  $T_i^{(r)}$  dans une population de référence et à calculer des taux dits indexés dans chacune des populations à comparer (standardisation indirecte). On élimine ainsi la relation entre le tiers facteur et l'événement étudié. Dans les deux cas, l'effet du tiers facteur est neutralisé dans la comparaison des taux dans les différentes populations par une méthode d'ajustement. Nous allons détailler dans la suite de ce chapitre les deux méthodes de standardisation.

## Standardisation directe

### Principe

La méthode de standardisation directe, ou méthode de la population type, utilise une population de référence à laquelle on applique les taux spécifiques par tranche d'âge de la population étudiée. On obtient alors un nombre attendu de décès pour chacune des tranches d'âge de la population de référence. La somme de ces décès attendus divisée par la population de référence permet de calculer un taux standardisé pour l'âge par la méthode directe. Cette méthode est simple à utiliser. Elle est assez intuitive. Elle nécessite que l'on connaisse la distribution des décès et l'effectif par tranche d'âge dans la population étudiée pour pouvoir calculer les taux spécifiques par tranche d'âge et les appliquer à la population de référence.

## Calcul

Soit la population de référence d'effectif  $N^{(r)}$  divisée en  $k$  tranches d'âge  $C_1, C_2, \dots, C_k$  d'effectif  $N_1^{(r)}, N_2^{(r)}, \dots, N_k^{(r)}$ . Le poids de la classe d'âge  $i$  dans la population de référence est donc défini par  $w_1^{(r)} = N_1^{(r)}/N^{(r)}$ . Soit la population étudiée d'effectif  $N$  ayant un taux brut de mortalité  $T_b = \sum_{i=1}^k w_i T_i$ , où  $w_i = N_i/N$  représente le poids de la classe d'âge  $i$  dans cette population et  $T_i$  le taux de mortalité spécifique dans cette classe d'âge. Le taux standardisé par la méthode directe est calculé par la

formule suivante :  $T_{(d)} = \sum_{i=1}^k w_1^{(r)} T_i = \frac{\sum_{i=1}^k N_1^{(r)} T_i}{N^{(r)}} = \frac{D_t}{N^{(r)}}$ .

Le numérateur  $D_t = \sum_{i=1}^k N_1^{(r)} T_i$  représente le nombre total de décès attendus (ou « théoriques ») dans la population de référence.

Les *Tableaux IV et V* montrent le calcul des taux standardisés par la méthode directe pour les départements du Pas-de-Calais et du Var, en utilisant la population française métropolitaine comme population de référence.

## Choix de la population de référence

Dans l'exemple développé au-dessus, la population de référence qui a été utilisée est la population française métropolitaine. Ce choix est raisonnable compte tenu que le Pas-de-Calais et le Var sont deux sous-ensembles de cette population. Une autre population de référence aurait pu être considérée : la somme des populations du Pas-de-Calais et du Var, ou une population fictive. Le *Tableau VI* donne les structures d'âge de trois populations de référence possibles : France métropolitaine, Pas-de-Calais et Var réunis, et population fictive.

**Tableau IV ● Standardisation directe appliquée à la mortalité de la population féminine du département du Pas-de-Calais de 2003. Population de référence : France métropolitaine**

Tranche d'âge en années	Population type	Taux spécifique $T_i$ de mortalité pour 1 000 habitants/an	Nombre attendu de décès
< 1 an	757 781	3,72	2 819
1-4 ans	3 008 547	0,21	632
5-14 ans	7 470 588	0,17	1 270
15-4 ans	7 825 050	0,17	1 330
25-34 ans	8 103 495	0,40	3 241
35-44 ans	8 696 594	1,47	12 784
45-54 ans	8 426 230	3,68	31 009
55-64 ans	6 171 229	6,45	39 804
65-74 ans	5 161 528	13,86	71 539
75-84 ans	3 621 691	43,01	155 769
≥ 85 ans	1 085 930	157,37	170 893
<b>Total</b>	<b>60 328 663 (N<sup>(r)</sup>)</b>		<b>491 090 (D<sub>t</sub>)</b>

Taux standardisé direct de mortalité (2003) :  $T_{(d)} = D_t/N^{(r)}$ .

$T_{(d)} = 491\,090/60\,328\,663 = 8,14$  pour 1 000 ha/an.

**Tableau V ● Standardisation directe appliquée à la mortalité de la population féminine du département du Var de 2003. Population de référence : France métropolitaine**

Tranche d'âge en années	Population type	Taux spécifique $T_i$ de mortalité pour 1 000 habitants/an	Nombre attendu de décès
< 1 an	757 781	4,55	3 448
1-4 ans	3 008 547	0,20	602
5-14 ans	7 470 588	0,13	971
15-24 ans	7 825 050	0,24	1 878
25-34 ans	8 103 495	0,56	4 538
35-44 ans	8 696 594	1,20	10 436
45-54 ans	8 426 230	2,50	21 066
55-64 ans	6 171 229	4,03	24 870
65-74 ans	5 161 528	9,75	50 325
75-84 ans	3 621 691	35,10	127 121
≥ 85 ans	1 085 930	158,63	172 261
<b>Total</b>	<b>60 328 663</b>		<b>417 516</b>

$T_{(d)} = 417\,516/60\,328\,663 = 6,92$  pour 1 000 ha/an.

**Tableau VI ● Structures d'âge de trois populations-type utilisables pour la standardisation directe : France métropolitaine (2003), Pas-de-Calais + Var (2003) et population fictive**

Tranche d'âge en années	Population-type		
	France métropolitaine	Pas-de-Calais + Var	Population fictive
< 1 an	757 781	14 209	100
1-4 ans	3 008 547	58 686	100
5-14 ans	7 470 588	151 504	100
15-24 ans	7 825 050	150 847	100
25-34 ans	8 103 495	148 581	100
35-44 ans	8 696 594	170 729	100
45-54 ans	8 426 230	168 730	100
55-64 ans	6 171 229	128 989	100
65-74 ans	5 161 528	124 765	100
75-84 ans	3 621 691	95 847	100
≥ 85 ans	1 085 930	31 605	100
<b>Total</b>	<b>60 328 663</b>	<b>1 244 492</b>	<b>1 100</b>

On peut appliquer la même méthode que celle utilisée dans les *Tableaux IV et V* pour calculer les taux standardisés directs dans les deux départements en utilisant successivement la somme des populations du Pas-de-Calais et du Var, et la population fictive comme population de référence. Les résultats sont présentés dans le *Tableau VII*.

**Tableau VII ● Taux de mortalité obtenu par standardisation directe dans la population féminine dans les départements du Pas-de-Calais et du Var en 2003**

Département	Taux brut pour 1 000 ha/an	Population de référence		
		France métropolitaine	Pas-de-Calais et Var réunis	Population fictive
		Taux standardisé direct pour 1 000 ha/an		
Pas-de-Calais	9,16	8,14	10,21	20,96
Var	10,21	6,92	8,80	19,72
Rapport de taux Pas-de-Calais/Var	0,90	1,18	1,16	1,06

Les différences observées entre les taux standardisés peuvent s'expliquer par une répartition différente de l'âge dans les différentes populations. Par exemple, la proportion de jeunes pour lesquels la mortalité est faible est plus importante dans la population de France métropolitaine que dans les départements du Pas-de-Calais et du Var réunis. Le rapport des taux standardisés dépend également de la population de référence choisie, même si les écarts entre ces rapports sont moins importants. Sur le plan méthodologique, toutes les populations de référence permettent de prendre en compte correctement les différences de structure de population. Le choix de la population de référence peut, cependant, être orienté par la question. Par exemple, l'application de la structure de la population du Var sur les taux du Pas-de-Calais permet d'estimer ce que seraient les taux du Pas-de-Calais si la population avait la même structure que dans le Var.

Le rapport de deux taux standardisés par la méthode directe est appelé, dans la littérature anglo-saxonne, *Comparative Mortality Figure* (CMF). Par exemple, le calcul du rapport des taux standardisés des départements du Pas-de-Calais et du Var, et de son intervalle de confiance (IC), permet de comparer formellement la mortalité dans les deux départements en tenant compte de l'âge. En prenant comme référence la population française métropolitaine, on obtient ainsi (*Tableau VII*) :

$$\text{CMF} = \frac{T_{(d)}(\text{PdC})}{T_{(d)}(\text{Var})} = \frac{8,14/1\,000}{6,92/1\,000} = 1,18.$$

Le calcul de l'IC du CMF se fait à travers le calcul de l'IC du logarithme népérien du CMF. Pour un risque de première espèce de 5 % on obtient :

$$\text{IC à 95 \% (CMF)} = \exp[\text{Ln}(\text{CMF}) \pm 1,96 \sqrt{\text{var}(\text{Ln}(\text{CMF}))}].$$

La variance de Ln(CMF) est obtenue à l'aide des formules suivantes :

$$\text{var}(\text{Ln}(\text{CMF})) = \text{var}(\text{Ln}(T_{(d)}(\text{PdC}))) + \text{var}(\text{Ln}(T_{(d)}(\text{Var}))) = \frac{\text{var}(T_{(d)}(\text{PdC}))}{(T_{(d)}(\text{PdC}))^2} + \frac{\text{var}(T_{(d)}(\text{Var}))}{(T_{(d)}(\text{Var}))^2}$$

$$\text{où } \text{var}(T_{(d)}) = \sum_{i=1}^k (w_i^{(r)})^2 \text{var}(T_i) = \sum_{i=1}^k \left( \frac{N_i^{(r)}}{N^{(r)}} \right)^2 \frac{T_i}{N_i}.$$

En utilisant les données des *Tableaux II, III et VI*, on obtient  $\text{var}(\text{Ln}(\text{CMF})) = 0,000\,35$ , et on en déduit que l'IC à 95 % du CMF = {1,13-1,22}. L'IC du CMF ne contenant pas la valeur 1, on conclut qu'après une standardisation directe sur l'âge, le taux de mortalité féminine est significativement plus élevé dans le Pas-de-Calais que dans le Var.



## Standardisation indirecte

### Principe

La méthode de standardisation indirecte, ou méthode des taux types, utilise les taux spécifiques par tranche d'âge d'une population de référence et les applique aux effectifs des tranches d'âge de la population étudiée. On obtient alors un nombre attendu de décès pour chacune des tranches d'âge de la population étudiée. La somme des décès attendus divisée par la population étudiée permet d'obtenir un taux indexé. Habituellement, on présente comme résultat le rapport du nombre de décès observés sur le nombre de décès attendus dans la population étudiée. Cette méthode nécessite que l'on connaisse la distribution des taux par tranche d'âge dans la population de référence. La méthode de standardisation indirecte permet de résoudre les cas insolubles par la méthode précédente (voir la dernière section de ce chapitre).

### Calcul

Soit la population de référence d'effectif  $N^{(r)}$  divisée en  $k$  tranches d'âge  $C_1, C_2, \dots, C_k$  pour lesquels on dispose des taux spécifiques de mortalité  $T_1^{(r)}, T_2^{(r)}, \dots, T_k^{(r)}$  et d'un taux brut de mortalité  $T^{(r)}$ . Soit la population étudiée d'effectif  $N$  ayant un nombre total de décès  $D$  et qui est répartie dans les  $k$  tranches d'âge en effectifs  $N_1, N_2, \dots, N_k$ . Le poids de la classe d'âge  $i$  dans la population étudiée est donc défini par  $w_i = N_i/N$ .

Le taux indexé (méthode indirecte) est calculé par la formule :  $T_{\text{idx}} = \sum_{i=1}^k w_i T_i^{(r)} = \frac{\sum_{i=1}^k N_i T_i^{(r)}}{N} = \frac{D_a}{N}$  où le numérateur  $D_a = \sum_{i=1}^k N_i T_i^{(r)}$  représente le nombre total de décès attendus (ou « théoriques ») dans la population étudiée.

L'indice comparé de mortalité (ICM) est défini comme le rapport du nombre observé de décès dans la population étudiée sur le nombre de décès attendus dans cette population :  $\text{ICM} = \frac{T}{T_{\text{idx}}} = \frac{D/N}{D_a/N} = \frac{D}{D_a}$ .

Ce rapport, appelé *Standardized Mortality Ratio* (SMR) dans la littérature anglo-saxonne, peut être interprété comme un rapport de risques (risque relatif) et permet de comparer la mortalité dans la population étudiée à celle d'une population de référence. Il est fréquemment utilisé dans les études de mortalité de populations de travailleurs exposés à un risque professionnel par rapport à une population de référence (voir chapitre 48).

Les *Tableaux VIII et IX* détaillent la méthode de calcul pour les départements du Pas-de-Calais et du Var, en utilisant comme taux de référence les taux spécifiques par tranche d'âge de la population française métropolitaine.

Il est important de noter que l'ICM ne devrait en principe pas être utilisé pour comparer différentes populations entre elles, mais pour comparer la ou (les) population(s) étudiée(s) à une population de référence.

Le taux standardisé par la méthode indirecte  $T_{(ij)}$  dans la population étudiée se calcule simplement en multipliant l'ICM par le taux brut de mortalité  $T^{(r)}$  dans la population de référence :  $T_{(ij)} = T^{(r)} \text{ICM} = T^{(r)} \frac{T}{T_{\text{idx}}} = cT$ .

**Tableau VIII ● Standardisation indirecte appliquée à la mortalité de la population féminine du département du Pas-de-Calais de 2003. Population de référence : France métropolitaine**

Tranche d'âge en années	Taux types ‰	Population	Décès observés	Décès attendus
< 1 an	0,40	9 150	34	3,7
1-4 ans	0,02	38 278	8	0,8
5-14 ans	0,01	96 386	16	1,0
15-24 ans	0,05	100 000	17	5,0
25-34 ans	0,07	94 527	38	6,6
35-44 ans	0,16	102 110	150	16,3
45-54 ans	0,40	101 930	375	40,8
55-64 ans	0,76	68 661	443	52,2
65-74 ans	1,72	69 192	959	119,0
75-84 ans	4,62	52 821	2 272	244,0
≥ 85 ans	170,07	16 236	2 555	2 761,3
<b>Total</b>	<b>9,12</b>	<b>749 291</b>	<b>6 867</b>	<b>3 250,7</b>

Taux brut de mortalité :  $6\,867/749\,291 = 9,16$  pour 1 000 ha/an.

Taux indexé de mortalité :  $3\,250,7/749\,291 = 8,38$  pour 1 000 ha/an.

ICM (Pas-de-Calais) =  $6\,867/3\,250,7 = 2,112$ .

**Tableau IX ● Standardisation indirecte appliquée à la mortalité de la population féminine du département du Var de 2003. Population de référence : France métropolitaine**

Tranche d'âge en années	Taux types ‰	Population	Décès observés	Décès attendus
< 1 an	0,40	5 059	23	2,0
1-4 ans	0,02	20 408	4	0,4
5-14 ans	0,01	55 118	7	0,6
15-24 ans	0,05	50 847	12	2,5
25-34 ans	0,07	54 054	30	3,8
35-44 ans	0,16	68 619	82	11,0
45-54 ans	0,40	66 800	167	26,7
55-64 ans	0,76	60 328	243	45,8
65-74 ans	1,72	55 573	542	95,6
75-84 ans	4,62	43 026	1 510	198,8
≥ 85 ans	170,07	15 369	2 438	2613,8
<b>Total</b>	<b>9,12</b>	<b>495 201</b>	<b>5 058</b>	<b>3 001,0</b>

Taux brut de mortalité :  $5\,058/495\,201 = 10,21$  pour 1 000 ha/an.

Taux indexé de mortalité :  $3\,001,0/495\,201 = 6,06$  pour 1 000 ha/an.

ICM (Var) =  $5\,058/3\,001,0 = 1,685$ .

Ce qui revient également à appliquer un facteur correcteur  $c = T^{(r)}/T_{\text{idc}}$  au taux brut de la population étudiée. On obtient ainsi les taux standardisés indirects pour le Pas-de-Calais et le Var :

- Pas-de-Calais :  $T_{(i)} = 9,12 \times 2,112 = 19,26$  pour 1 000 habitants/an ;
- Var :  $T_{(i)} = 9,12 \times 1,685 = 15,37$  pour 1 000 habitants/an.

Le *Tableau X* résume les différents résultats obtenus par la méthode de standardisation indirecte.

**Tableau X ● Taux de mortalité dans la population féminine obtenue par standardisation indirecte dans les départements du Pas-de-Calais et du Var en 2003**

Département	Référence : population française métropolitaine			
	Taux brut (%o/an)	Taux de mortalité indexé (%o/an)	Indice comparé de mortalité	Taux standardisé indirect (%o/an)
Pas-de-Calais	9,16	8,38	2,112	19,26
Var	10,21	6,06	1,685	15,37

## Choix de la population de référence

La méthode de standardisation indirecte est utilisée lorsque les effectifs de la population étudiée sont trop petits pour que l'on puisse calculer des taux spécifiques tels que les taux par tranche d'âge. De même, cette méthode permet d'effectuer une standardisation lorsque l'on ne dispose que d'un nombre de décès observés dans une population sans détails sur les tranches d'âge de cette population. Du fait que cette méthode exige des taux types, le choix de la population de référence ne se pose en général pas : il faut choisir une population suffisamment grande pour avoir des estimations fiables des taux spécifiques, par exemple par tranche d'âge. Il est logique de considérer comme population de référence la population dont est extraite la population étudiée. Dans l'exemple du Pas-de-Calais et du Var, la population française métropolitaine est un choix de population de référence logique. Si l'objectif est de comparer formellement la mortalité des deux départements, on peut choisir une des deux populations comme population de référence. Par exemple, si on choisit le département du Var comme référence, on peut calculer l'ICM dans le Pas-de-Calais, et comparer formellement la valeur obtenue à la valeur théorique 1 en estimant un intervalle de confiance pour l'ICM. Plusieurs formules ont été proposées pour l'estimation de l'intervalle de confiance de l'ICM ou SMR mais ne sont pas présentées ici.

## Standardisation directe ou indirecte ?

On voit combien les valeurs obtenues pour les taux standardisés dépendent de la méthode et de la population de référence que l'on utilise (*Tableaux VII et X*). Les techniques de standardisation permettent de comparer des différences et de dire dans quel sens elles s'effectuent. Elles ne permettent pas en général de comparer des ordres de grandeur ; ceux-ci sont donnés par les taux bruts. Il est important de constater que tous les résultats obtenus vont dans le même sens, quelle que soit la méthode de standardisation retenue. L'utilisation de taux bruts de mortalité donnait une mauvaise idée du classement de ces deux départements du fait du rôle de l'âge en tant que facteur de confusion. La mortalité est en fait plus élevée dans le Pas-de-Calais que dans le Var, en tenant compte de l'âge.

## Conditions d'utilisation de la standardisation

La standardisation directe est la méthode optimale lorsque la différence entre les taux spécifiques des deux populations à comparer est à peu près constante dans toutes les catégories (tranches d'âge, etc.).

La standardisation directe reste applicable tant que les taux spécifiques d'une population restent supérieurs (ou inférieurs) aux taux spécifiques de l'autre population dans toutes les catégories. Si cette condition reste vérifiée, le calcul et la comparaison des taux standardisés sont légitimes. Le sens de la comparaison est toujours le même. Seule l'ampleur de la différence entre les taux standardisés varie : elle dépend de la distribution de la population de référence que l'on utilise. Dans le cas où les taux spécifiques des deux populations se croisent, la méthode de standardisation directe ne doit jamais être utilisée. Il est alors impossible d'effectuer une comparaison en standardisant les taux bruts.

La standardisation indirecte est la méthode optimale lorsque le rapport du taux spécifique dans la population étudiée sur le taux type de la même catégorie reste à peu près constant dans toutes les catégories. La standardisation indirecte reste applicable tant que ce rapport reste supérieur à 1 ou inférieur à 1 dans toutes les catégories. Comme précédemment, la standardisation indirecte ne doit pas être utilisée si on observe un croisement des rapports entre différentes catégories.

Dans la pratique, on peut simplement représenter graphiquement les taux spécifiques et les taux types en échelle logarithmique et constater que les deux lignes sont sensiblement parallèles. Les conditions d'application de la méthode de standardisation indirecte sont en général difficiles à vérifier, car elles imposent de connaître les taux spécifiques des populations étudiées.

En règle générale, la standardisation indirecte sera la méthode à utiliser pour comparer des parties d'un tout (départements d'une région, régions d'un pays, etc.). Dans tous les cas, la représentation graphique des taux spécifiques reste l'étape primordiale avant de décider d'entreprendre une standardisation des taux bruts.

## CONCLUSION

**Les méthodes de standardisation directe et indirecte permettent de comparer la mortalité de deux populations en prenant en compte les différences de structure d'âge de celles-ci. Il s'agit donc d'une méthode d'ajustement pour l'âge qui est l'un des facteurs de confusion le plus souvent rencontré en épidémiologie (chapitre 31). L'application de ces méthodes, en particulier la standardisation indirecte, dépasse la seule comparaison de la mortalité entre deux populations. En effet, elle est couramment utilisée en épidémiologie professionnelle (chapitre 48). La standardisation indirecte peut aussi être appliquée, dans son principe, à des données d'incidence, notamment quand il s'agit de comparer un phénomène de santé vis-à-vis d'une référence dans des unités géographiques ou collectives pour laquelle interviennent de multiples facteurs de confusion. Une des applications, via l'utilisation de modèles multivariés, concerne la surveillance des infections nosocomiales (chapitre 52).**

## BIBLIOGRAPHIE

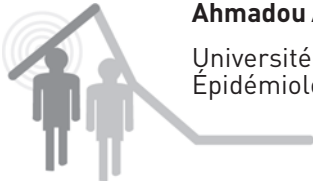
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research*, vol II : *The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon : IARC, 1987 (IARC Scientific Publications n° 82) ; <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/stat/sp82/index.php> (consulté le 09/01/2012).
- Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derrlennic F, Stücker I, Stengel B, et al. *Épidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Paris : Inserm, 1996, pp. 209-26.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp. 49-50, 67-9 et 265-9.

## ● Chapitre 33

# Analyse des données d'enquête avec appariement

Ahmadou Alioum, Rodolphe Thiébaud, Karen Leffondré

Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



L'appariement est une méthode permettant de contrôler a priori un facteur de confusion dès l'étape de constitution des groupes de comparaison dans une étude épidémiologique (chapitre 31). C'est un procédé fréquemment employé dans les enquêtes cas témoins. L'appariement vise alors à obtenir une distribution identique du tiers facteur dans le groupe des cas et dans le groupe des témoins. L'appariement peut aussi être utilisé pour les études de cohorte comme on le verra à la fin de ce chapitre ; on apparie alors les sujets non exposés aux sujets exposés.

## Principes de l'appariement

L'appariement, dans une enquête cas témoins, consiste à sélectionner les sujets témoins en fonction de leurs similitudes avec les cas pour un ou plusieurs facteurs. Les variables les plus intéressantes pour effectuer un appariement sont celles qui constituent des facteurs de confusion potentiels de la relation facteur d'exposition – maladie. En réalisant l'appariement sur une variable, celle-ci devient indépendante du statut malade – non-malade. Dès lors, la variable ne pourra plus introduire de biais de confusion dans la relation facteur d'exposition – maladie.

Il existe en fait deux types d'appariement : l'assortiment ou appariement de fréquence et l'appariement individuel. Ce dernier consiste à associer à chaque cas un témoin particulier et l'on constitue alors des paires de cas et de témoins. Par exemple, on peut être amené à choisir comme témoin un individu de même sexe et de même âge choisi parmi les voisins, les amis ou les proches d'un cas. Le concept d'appariement individuel peut être généralisé à plusieurs témoins par cas : ainsi, on peut associer à chaque cas un ensemble de deux, trois, voire quatre, témoins particuliers (on ne se pose généralement pas le problème de l'appariement de plusieurs cas à un même témoin car les cas potentiels sont beaucoup moins nombreux que les témoins potentiels si la maladie est rare). L'appariement de fréquence est une procédure différente : les témoins sont sélectionnés en proportion du nombre de cas existant dans chaque catégorie du tiers facteur, par exemple le sexe. Ainsi, si le groupe des cas comprend 70 hommes et 30 femmes, on peut sélectionner 100 témoins en choisissant 70 témoins hommes parmi l'ensemble des hommes n'ayant pas la maladie et 30 témoins femmes parmi l'ensemble des femmes n'ayant pas non plus la maladie. Dans ce cas, on ne constitue pas à proprement parler des paires : n'importe lequel des témoins hommes est un témoin approprié pour chacun des cas de sexe masculin. L'appariement de fréquence peut donc être considéré comme une stratification a priori. Alors que l'appariement individuel exige une analyse pour séries appariées qui sera détaillée dans ce chapitre, l'appariement de fréquence nécessite une analyse classique ajustée sur les facteurs d'appariement, dont

les principes sont exposés dans le chapitre 31. Ne pas tenir compte de l'appariement individuel ou de fréquence au moment de l'analyse peut conduire à des estimations fortement biaisées de l'effet de l'exposition sur la maladie [1].

## Les avantages de l'appariement

1. L'efficacité de l'analyse statistique est augmentée du fait que l'on force les témoins à avoir la même distribution du facteur d'appariement que les cas. Par exemple, dans une analyse stratifiée sur le facteur d'appariement, l'appariement imposé au préalable évite d'avoir des strates inutilisées telles que celles composées uniquement de témoins ou de cas. L'appariement permet ainsi d'obtenir une distribution des témoins dans les différentes strates plus optimale d'un point de vue statistique, et une meilleure précision de l'estimation de l'effet de l'exposition.
2. Le contrôle d'un ou plusieurs facteurs de confusion qui est ainsi réalisé s'étend souvent de lui-même à un certain nombre d'autres facteurs de confusion potentiels non mesurés d'ordre sociodémographique ou socio-économique qu'il serait impossible de contrôler autrement ; cela est particulièrement vrai dans le cas d'un appariement individuel dans lequel les témoins sont des voisins, des membres de la famille...

## Les inconvénients de l'appariement sont cependant nombreux

1. Une fois l'appariement effectué sur une variable, on ne peut plus, dans une étude cas témoins, étudier son association avec la maladie.
2. L'appariement peut entraîner une perte d'efficacité dans l'analyse statistique si la variable d'appariement n'est pas un facteur de confusion (car il faut, dans ce cas, stratifier ou ajuster sur ce facteur dans l'analyse alors que cela n'aurait pas été nécessaire sans appariement) ou que l'on est contraint de rejeter de l'analyse un certain nombre de cas parce que l'on n'a pas pu trouver les témoins appropriés : il faut donc limiter l'appariement aux variables dont on est sûr qu'elles sont des facteurs de confusion importants dans la relation étudiée.
3. Le coût et le temps passé pour recruter un témoin peuvent devenir considérables si les critères d'appariement sont nombreux et très stricts : plus les critères d'appariement sont nombreux, plus il deviendra difficile et coûteux de trouver le(s) témoin(s) correspondant à chaque cas.
4. L'appariement doit être pris en compte correctement dans l'analyse statistique, à défaut de quoi les estimations de l'effet de l'exposition sur la maladie seront biaisées [1-3].

## En pratique

Il est souhaitable et en général bénéfique d'effectuer un appariement sur une variable à trois conditions : 1) on ne souhaite pas examiner secondairement la relation entre la variable d'appariement et la maladie ; 2) cette variable est bien un facteur de confusion important ; 3) l'appariement n'engendre pas des coûts logistiques et budgétaires supplémentaires importants.

## Analyse statistique de séries appariées

### Présentation des données

La présentation tabulaire nécessaire à une analyse de séries appariées s'apparente à celle de toute analyse d'enquête cas témoins. La construction du tableau et la méthode d'analyse sont cependant très différentes.

Envisageons tout d'abord une étude avec un seul témoin apparié par cas. Dans le *Tableau I*, les catégories « exposé » (E+) et « non-exposé » (E-) ne figurent plus seulement en lignes, et les groupes de cas et de témoins ne sont plus tous les deux en colonnes. Les cellules internes du tableau de contingence contiennent désormais des nombres de paires d'individus  $f_{ij}$  satisfaisant les

**Tableau I ● Présentation tabulaire. Enquête cas témoins avec appariement**

		Témoins		
		E+	E-	Total
Cas	E+	$f_{11}$	$f_{10}$	<b>a</b>
	E-	$f_{01}$	$f_{00}$	<b>c</b>
	Total	<b>b</b>	<b>d</b>	<b>p</b>

critères définis par l'intersection d'une ligne  $i$  et d'une colonne  $j$  ; le premier indice indique le nombre de cas exposés et le deuxième le nombre de témoins exposés dans la paire. Par exemple,  $f_{10}$  désigne le nombre de paires de sujets dont le cas est exposé au facteur et le témoin apparié ne l'est pas. Au total, il y a  $(f_{11} + f_{00})$  paires concordantes (le cas et le témoin de chaque paire appartiennent à la même catégorie du facteur d'exposition), et  $(f_{10} + f_{01})$  paires discordantes. L'effectif total  $p$  du nombre de paires ( $p = f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00}$ ) doit être multiplié par deux pour obtenir le nombre total  $n$  d'individus inclus dans l'étude ( $n = 2p$ ).

### Mesure de la force de l'association

Le paramètre de mesure de la force de l'association est le rapport de cotes (RC), comme dans toute enquête cas témoins (chapitres 26 et 28). Le principe d'analyse est celui d'une analyse stratifiée (chapitre 31) dans laquelle on considère les  $p$  paires différentes comme autant de strates contenant chacune exactement deux individus : un cas et son témoin apparié. On peut distinguer alors quatre types de strates en fonction de l'exposition du cas et du témoin. Les données d'une strate particulière  $i$  peuvent être représentées sous forme d'un tableau  $2 \times 2$  classique (Tableau II).

**Tableau II ● Présentation tabulaire des données d'une strate  $i$** 

	Cas	Témoin	Total
E+	$a_i$	$b_i$	<b>L<sub>i</sub></b>
E-	$c_i$	$d_i$	<b>L<sub>0i</sub></b>
Total	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

Les quatre types de strates sont définis de la façon suivante :

- $f_{11}$  strates telles que  $a_i = b_i = 1$  et  $c_i = d_i = 0$  (cas et témoins exposés) ;
- $f_{10}$  strates telles que  $a_i = d_i = 1$  et  $b_i = c_i = 0$  (cas exposé, témoin non exposé) ;
- $f_{01}$  strates telles que  $b_i = c_i = 1$  et  $a_i = d_i = 0$  (cas non exposé, témoin exposé) ;
- $f_{00}$  strates telles que  $c_i = d_i = 1$  et  $a_i = b_i = 0$  (cas et témoins non exposés).

On applique alors la formule de calcul du RC pondéré selon la méthode de Mantel-Haenszel (chapitre 31) pour la mesure de la force d'association :

$$\hat{RC}_{M-H} = \frac{\sum_{i=1}^p \frac{a_i d_i}{2}}{\sum_{i=1}^p \frac{b_i c_i}{2}} = \frac{f_{11} \frac{1 \times 0}{2} + f_{10} \frac{1 \times 1}{2} + f_{01} \frac{0 \times 0}{2} + f_{00} \frac{0 \times 1}{2}}{f_{11} \frac{1 \times 0}{2} + f_{10} \frac{0 \times 0}{2} + f_{01} \frac{1 \times 1}{2} + f_{00} \frac{0 \times 1}{2}} = \frac{f_{10}}{f_{01}}$$



La formule se simplifie et le RC mesurant la force d'association entre le facteur exposition et la maladie est estimé simplement par le rapport du nombre  $f_{10}$  de paires discordantes où seul le cas est exposé au nombre  $f_{01}$  de paires discordantes où seul le témoin est exposé :  $RC = f_{10}/f_{01}$ .

On constate donc que, dans une analyse de séries appariées, seules les paires discordantes apportent une information utile à l'estimation du RC.

On peut obtenir une estimation par intervalle de confiance (IC) de la mesure d'association en utilisant la méthode semi-exacte basée sur la méthode du maximum de vraisemblance. Pour un

$$\text{risque } \alpha \text{ de première espèce de 5 \% on a : IC à 95\%} = \exp \left[ \text{Ln} \left( \frac{f_{10}}{f_{01}} \right) \pm 1,96 \sqrt{\frac{f_{10} + f_{01}}{f_{10} f_{01}}} \right].$$

Cette méthode de calcul de l'IC à 95 % donne en général des résultats plus précis pour les séries appariées que la méthode basée sur l'utilisation de la statistique du test du chi-deux habituellement préconisée par Miettinen (chapitre 28).

Le test de signification statistique permettant de tester l'hypothèse nulle  $H_0$  d'absence d'association entre le facteur d'exposition et la maladie ( $RC = 1$ ) est le test du chi-deux de Mac Nemar pour séries appariées à un degré de liberté (chapitre 27). Celui-ci n'utilise également que les paires discordantes. La formule du test de Mac Nemar s'applique si la somme des paires discordantes ( $f_{10} + f_{01}$ )

$$\text{est supérieure ou égale à 10 : } \chi_{\text{McN}}^2 = \frac{(f_{10} - f_{01})^2}{(f_{10} + f_{01})}.$$

La correction de continuité de Yates peut être appliquée dans le cas contraire :

$$\chi_{\text{McN}}^2 = \frac{(|f_{10} - f_{01}| - 1)^2}{(f_{10} + f_{01})}.$$

L'alternative, lorsque ( $f_{10} + f_{01}$ ) est inférieur à 10, est d'utiliser un test exact basé sur la loi binomiale (chapitre 27).

## Méthodes d'analyse avec plus d'un témoin par cas

L'estimation de la force d'association se fait toujours par le calcul du RC pondéré de Mantel-Haenszel. Seul le nombre d'individus par strate change. Au lieu de parler de paires cas témoins, on parlera de triplets si on apparie deux témoins à chaque cas, de quadruplets si on apparie trois témoins à chaque cas, etc. On considère ici la situation dans laquelle chaque cas est apparié au même nombre de témoins (appariement uniforme). Quel que soit le nombre de témoins par cas, l'application de la formule de calcul du RC pondéré de Mantel-Haenszel permet d'obtenir un estimateur simple du RC défini comme le rapport du nombre de témoins non exposés appariés à des cas exposés sur le nombre de témoins exposés appariés à des cas non exposés.

Ainsi, si on note  $T$  le nombre de témoins par cas et  $f_{i,j}$  le nombre de strates de  $(T + 1)$  individus comportant un nombre  $i$  de cas exposés ( $i$  peut seulement prendre les valeurs 0 ou 1) et un nombre  $j$  de témoins exposés ( $j$  peut prendre les valeurs 0, 1, 2, ...  $T-1$  ou  $T$ ), la formule générale de calcul

$$\text{du RC pour séries appariées peut s'écrire : } \hat{RC} = \frac{\sum_{j=1}^T (T - j + 1) f_{1,j-1}}{\sum_{j=1}^T j f_{0,j}}.$$

On peut obtenir une estimation par intervalle de confiance de la mesure d'association en utilisant la méthode semi-exacte basée sur la méthode du maximum de vraisemblance. Pour un risque  $\alpha$  de première espèce de 5 % on a :  $IC \text{ à } 95\% = \exp \left[ \text{Ln}(\hat{RC}) \pm 1,96 \sqrt{\text{Var}(\text{Ln}(\hat{RC}))} \right]$ , où la variance

estimée de  $\text{Ln}(\hat{RC})$  est calculée par la formule suivante :

$$\text{Var}(\text{Ln}(\hat{RC})) = \left[ \sum_{j=1}^T \frac{j \hat{RC} (f_{1,j-1} + f_{0,j}) (T - j + 1)}{(j \hat{RC} + T - j + 1)^2} \right]^{-1}.$$

La loi de la statistique de test, sous l'hypothèse d'absence d'association entre le facteur d'exposition et la maladie ( $RC = 1$ ), est un chi-deux à un degré de liberté. La statistique de test avec la correction de continuité de Yates se calcule à l'aide de la formule suivante :

$$\chi^2 = \frac{\left\{ \left| \sum_{j=1}^T (T - j + 1) f_{1,j-1} - \sum_{j=1}^T j f_{0,j} \right| - \frac{T+1}{2} \right\}^2}{\sum_{j=1}^T j (f_{1,j-1} + f_{0,j}) (T - j + 1)}.$$

### Exemple de calcul pour un appariement 1:3

Dans une étude cas témoins appariés avec trois témoins par cas ( $T = 3$ ), la constitution de quadruplets conduit à représenter les observations sous une nouvelle forme tabulaire (*Tableau III*) dans laquelle chaque cellule contient le nombre de quadruplets  $f_{i,j}$  comportant un nombre  $j$  de témoins exposés ( $j$  peut prendre les valeurs 0, 1, 2 ou 3) et un nombre  $i$  de cas exposés ( $i$  peut seulement prendre les valeurs 0 ou 1).

**Tableau III ● Représentation tabulaire d'une enquête cas témoins avec trois témoins par cas**

		Nombre de témoins exposés			
		3	2	1	0
Cas	E+	$f_{03}$	$f_{02}$	$f_{01}$	$f_{00}$
	E-	$f_{13}$	$f_{12}$	$f_{11}$	$f_{10}$

La formule de calcul de l'estimateur ponctuel de la mesure d'association se simplifie et on obtient :

$$\hat{RC} = \frac{3 f_{10} + 2 f_{11} + f_{12}}{f_{01} + 2 f_{02} + 3 f_{03}}.$$

La variance estimée de  $\text{Ln}(\hat{RC})$  est égale à :

$$\text{Var}(\text{Ln}(\hat{RC})) = \left[ \frac{3 \hat{RC} (f_{10} + f_{01})}{(\hat{RC} + 3)^2} + \frac{4 \hat{RC} (f_{11} + f_{02})}{(2 \hat{RC} + 2)^2} + \frac{3 \hat{RC} (f_{12} + f_{03})}{(3 \hat{RC} + 1)^2} \right]^{-1}.$$

On en déduit l'intervalle de confiance à 95 % :  $IC \text{ à } 95\% = \exp \left[ \text{Ln}(\hat{RC}) \pm 1,96 \sqrt{\text{Var}(\text{Ln}(\hat{RC}))} \right]$ .

La statistique de test d'absence d'association entre le facteur d'exposition et la maladie est égale à :

$$\chi^2 = \frac{\left\{ (3f_{10} + 2f_{11} + f_{12}) - (f_{01} + 2f_{02} + 3f_{03}) - 2 \right\}^2}{3(f_{10} + f_{01}) + 4(f_{11} + f_{02}) + 3(f_{12} + f_{03})}$$

Il n'est pas rare que, à la fin de la phase de collecte des informations, tous les cas n'aient pas été appariés au nombre initialement prévu de témoins. Par exemple, on a voulu constituer 100 triplets mais on n'a pu en obtenir que 85. Pour les 15 cas restants, seul un témoin a été identifié, constituant 15 paires. On peut soit restreindre l'analyse aux 85 triplets, soit tenir compte de toute l'information disponible, c'est-à-dire 85 triplets et 15 paires, ce qui est recommandé. Pour ce faire, on doit utiliser des formules spéciales pour le calcul de l'estimateur ponctuel du RC, de la statistique de test et de l'intervalle de confiance du RC. Ces formules, dérivées des précédentes, ne sont pas présentées ici car trop difficiles à utiliser en l'absence d'un ordinateur.

Enfin, il est important de noter que, d'une manière générale, on a peu intérêt à appairier plus de quatre à cinq témoins par cas car, au-delà, le gain de puissance statistique pour détecter l'effet de l'exposition est minime (chapitre 30). Cependant, quand l'exposition est rare (avec une prévalence inférieure à 10 %), augmenter le nombre de témoins au-delà de quatre peut augmenter l'efficacité statistique en termes de précision des estimations des effets des expositions [2].

## Mesures d'impact

L'estimateur de la fraction étiologique (chapitre 35) dans le groupe exposé peut se calculer dans le cas de l'appariement simple à partir des données du tableau de contingence pour séries appariées (Tableau I) :  $\hat{FE}_e = \frac{f_{10} - f_{01}}{f_{10}}$ .

L'écart-type estimé de  $\hat{FE}_e$  vaut :  $s(\hat{FE}_e) = \frac{f_{01}}{f_{10}} \sqrt{\frac{1}{f_{10}} + \frac{1}{f_{01}}}$ .

Quant à l'estimateur de la fraction étiologique dans la population, il peut également se calculer aisément dans le cas de l'appariement simple [4] :  $\hat{FE}_p = \frac{(f_{11} + f_{10})(f_{10} + f_{01})}{f_{10}(f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00})}$ .

L'écart-type estimé de  $\hat{FE}_p$  vaut :  $s(\hat{FE}_p) = \frac{1}{f_{10}(f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00})} \sqrt{A}$ , où

$$A = f_{11}(f_{10} - f_{01})^2 + \frac{f_{10}^2 + (f_{11}f_{00})^2}{f_{10}} + f_{01}(f_{11} + f_{10})^2 + \frac{(f_{11} + f_{10})^2(f_{10} - f_{01})^2}{(f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00})}$$

Les formules précédentes ne sont bien sûr applicables que si toutes les cellules du tableau de contingence contiennent au moins une observation (une paire). Elles ne donnent également de bons résultats que pour des échantillons de grande taille, c'est-à-dire s'il y a suffisamment de paires discordantes  $f_{10}$  et  $f_{01}$  (5). La transformation logarithmique n'est pas nécessaire pour le calcul des intervalles de confiance des fractions étiologiques dans le cas de séries appariées :  $IC \text{ à } 95\% (FE_e) = [\hat{FE}_e \pm 1,96s(\hat{FE}_e)]$  ;  $IC \text{ à } 95\% (FE_p) = [\hat{FE}_p \pm 1,96s(\hat{FE}_p)]$ .

Enfin, on se rappellera que le terme « étiologique » implique une relation de cause à effet entre la maladie et le facteur de risque. En conséquence, les fractions étiologiques ne doivent pas être calculées de façon automatique pour tous les tableaux de contingence, mais seulement quand on a porté le jugement que l'association est probablement causale (chapitre 40).

## Quelques questions communément posées en matière d'appariement

### L'appariement est-il nécessaire d'un bout à l'autre d'une étude ?

Une étude qui a démarré avec la constitution de séries appariées ne peut en toute rigueur être analysée que par la méthode décrite précédemment. Il est facile d'admettre intuitivement la logique de cette démarche. On a cependant dit, au début de ce chapitre, que l'appariement gagnait souvent à être limité à certains facteurs d'ordre démographique tels que le sexe, l'âge et l'origine ethnique ou bien à des facteurs événementiels tels que le lieu et la date d'admission ou de consultation des cas et des témoins si les témoins sont sélectionnés en milieu hospitalier. Dans ce contexte, l'aspect logistique contribue beaucoup au choix de l'appariement comme méthode de sélection des deux groupes d'étude ; on peut alors se demander si l'avantage statistique procuré par une analyse pour séries appariées n'est pas contrebalancé par la perte d'informations qu'elle impose (c'est-à-dire l'information qu'auraient dû apporter les paires concordantes). Cette perte d'information est en fait importante si les facteurs contrôlés par l'appariement jouent un rôle limité comme facteur de confusion de la relation étudiée. Ainsi, certains auteurs suggèrent une analyse épidémiologique classique quel que soit le type de protocole, c'est-à-dire même si les cas et les témoins ont été appariés. Cependant, ne pas tenir compte de l'appariement dans l'analyse (c'est-à-dire « casser » l'appariement) peut induire des biais importants dans certaines situations. La réponse à la question suivante est essentielle avant de décider quelle approche retenir.

### Que se passe-t-il lorsque l'on « casse » un appariement ?

Répondre à cette question revient à comparer les résultats numériques obtenus à partir du *Tableau I* (dont l'effectif total est  $p = n/2$  nombre de paires) à ceux qu'on obtiendrait si on ne tenait pas compte de l'appariement, c'est-à-dire à partir du tableau de contingence constitué par les totaux marginaux du *Tableau I* (dont l'effectif serait le nombre total  $n$  de sujets). Dans la plupart des cas, le RC brut (non ajusté sur le facteur d'appariement) que l'on obtient en « cassant » l'appariement est plus proche de l'unité que celui obtenu à l'aide de la formule pour séries appariées. C'est le cas, en particulier, si le facteur d'appariement est associé à l'exposition mais pas à la maladie dans la population source. Dans cette situation, la distribution de l'exposition chez les témoins a tendance à ressembler davantage à celle des cas qu'à celle de la population source si le facteur d'appariement et l'exposition sont positivement corrélés. On a ainsi un biais de sélection. Seule la prise en compte de l'appariement dans l'analyse (par stratification ou ajustement sur le facteur d'appariement) peut corriger ce biais. Cependant, le fait de devoir tenir compte de l'appariement dans l'analyse entraînera une perte d'efficacité statistique par rapport à l'analyse brute qui pourrait être réalisée s'il n'y avait pas d'appariement sur le facteur. En effet, dans l'analyse pour séries appariées, seules les paires discordantes contribuent à l'analyse, ce qui constitue une perte d'information par rapport à l'analyse brute.

En revanche, si le facteur d'appariement est associé à la maladie, mais pas à l'exposition, les deux analyses vont fournir les mêmes estimateurs ponctuels de la mesure d'association, mais l'analyse basée sur les paires sera statistiquement moins efficace que l'analyse brute basée sur le nombre total de sujets.

Dans les deux situations, le facteur d'appariement ne peut être considéré comme un facteur de confusion d'après la définition d'un facteur de confusion (chapitre 31), et l'appariement a donc été réalisé à tort au moment de la conception de l'étude.

### Qu'appelle-t-on surappariement ?

Il y a un surappariement lorsque l'on apparie sur un facteur qui n'est pas un vrai facteur de confusion, comme dans les situations mentionnées précédemment. Soit ce facteur est relié uniquement à l'exposition, soit il est relié uniquement à la maladie, soit c'est un facteur qui est sur le chemin causal entre l'exposition et la maladie (chapitre 31).

L'effet pervers du surappariement est important lorsque le tiers facteur est très fortement corrélé au facteur d'exposition mais n'a aucune relation avec la maladie. Ainsi, si, dans une étude sur la relation éventuelle entre la consommation de café et la survenue de cancer de la vessie, on apparie de façon caricaturale les cas et les témoins sur leur consommation de lait, ce tiers facteur est probablement fortement associé au facteur d'exposition mais n'a aucune relation évidente avec la maladie étudiée [1]. De ce fait, il ne s'agit pas d'un facteur de confusion au sens de la définition donnée dans le chapitre 31. La conséquence de l'appariement sur ce tiers facteur va simplement être que la plupart des cas et des témoins appariés vont être similaires dans leur consommation de café et donc constituer de façon privilégiée des paires concordantes. On n'a rien gagné en appariant sur ce tiers facteur ; au contraire, on a perdu en efficacité statistique car il n'y aura qu'un faible nombre de paires discordantes pour l'analyse. Au final, l'estimation du RC va être biaisée vers l'unité et sera d'une précision médiocre.

Les études pour lesquelles les témoins sont choisis parmi l'entourage des cas sont aussi sujettes à ce type de surappariement car les témoins amis, par exemple, peuvent avoir le même style de vie que les cas [chapitres 29 et 30]. Dans de telles études, le facteur d'appariement (amis) est un facteur potentiellement relié aux expositions relevant du style de vie mais pas à la maladie.

Le type de surappariement le plus problématique est lorsque le facteur d'appariement est un facteur intermédiaire entre l'exposition et la maladie (c'est-à-dire sur le chemin causal), comme, par exemple, les symptômes ou les signes de la maladie. Cette situation est la plus problématique car même l'estimation du RC ajusté sur le facteur d'appariement est biaisée. La correction de ce type de biais est complexe [1] et il ne faut donc pas appairier sur ce type de facteur.

## Analyse multivariable des études cas témoins appariées

Les données cas témoins sont, de manière générale, analysées avec la régression logistique (chapitre 34) dans laquelle la variable dépendante binaire est le statut cas/témoins et les variables indépendantes sont les variables représentant l'exposition et les facteurs de confusion. Si les cas et les témoins sont appariés en fréquence, alors il convient d'utiliser la régression logistique standard (non conditionnelle) et d'inclure dans le modèle, comme variables indépendantes, les facteurs d'appariement en plus des variables d'exposition et de confusion. Si les cas et les témoins sont appariés individuellement, alors il faut utiliser la régression logistique conditionnelle [6], dans laquelle l'unité statistique est définie par une paire (ou triplet ou quadruplet) constituée du cas et du (des) témoin(s) qui lui est (sont) apparié(s). Si, pour des raisons de faisabilité au moment du recrutement des témoins, une des variables d'appariement individuel a été catégorisée de manière très grossière, il est possible d'inclure cette variable en plus dans le modèle de régression. Par exemple, si les témoins ont été individuellement appariés aux cas sur l'âge du cas plus ou moins cinq ans, alors il est possible d'inclure l'âge comme variable continue dans le modèle de régression logistique conditionnel afin de tenir compte d'un éventuel effet de l'âge à l'intérieur de chaque strate.

## Appariement et études de cohorte

L'appariement est en général efficace dans une enquête de cohorte. En effet, cette procédure a pour effet de faire disparaître, dès le départ, l'association entre le tiers facteur et le facteur d'exposition. De ce fait, le tiers facteur ne pourra plus être un facteur de confusion au moment de la phase d'analyse. Pourtant, l'appariement est rarement utilisé dans les études de cohorte. La raison qui est évoquée le plus souvent est le supplément de coût imposé par la recherche de sujets non exposés satisfaisant le(s) critère(s) d'appariement, ce d'autant que la taille d'une cohorte est souvent importante. De plus, l'appariement entre sujets exposés et sujets non exposés ne peut se faire

que sur des critères mesurables au début du suivi de la cohorte ; il est possible, en fait, que l'exposition des deux groupes diffère au cours du suivi ou bien que l'exposition modifie le risque de sortie d'étude, et donc que le rendement de l'appariement soit réduit secondairement.

Le *Tableau IV* permet de résumer les résultats d'une enquête de cohorte pour séries appariées dont le suivi est suffisamment court pour minimiser le problème évoqué précédemment et autorise le calcul d'incidences cumulées. On supposera que cette étude a porté sur  $n$  sujets regroupés en  $p$  paires (appariement 1:1) dont on peut voir la répartition en fonction du critère d'exposition et de la survenue ou pas de la maladie au cours du suivi.

**Tableau IV ● Présentation tabulaire, enquête de cohorte avec appariement**

		E-		
		M+	M-	Total
E+	M+	$f_{11}$	$f_{10}$	<b>a</b>
	M-	$f_{01}$	$f_{00}$	<b>b</b>
Total		<b>c</b>	<b>d</b>	<b>p</b>

On dispose donc de  $p$  paires (ou strates) constituées chacune de deux sujets : un sujet exposé apparié à un sujet non exposé. Par exemple,  $f_{11}$  représente le nombre de strates dans lesquelles le sujet exposé et le sujet non exposé deviennent tous les deux malades au cours du suivi. Les données d'une strate particulière  $i$  peuvent être représentées sous forme d'un tableau  $2 \times 2$  classique (*Tableau V*).

**Tableau V ● Présentation tabulaire des données d'une strate  $i$**

		M+	M-	Total
E+	$a_i$	$b_i$	1	
E-	$c_i$	$d_i$	1	
Total		$C1_i$	$C2_i$	2

L'estimateur de la mesure d'association entre le facteur d'exposition et la maladie s'obtient en calculant le risque relatif (RR) pondéré de Mantel-Haenszel :

$$\hat{RR}_{M-H} = \frac{\sum_{i=1}^p a_i (c_i + d_i)}{\sum_{i=1}^p c_i (a_i + b_i)} = \frac{\sum_{i=1}^p a_i}{\sum_{i=1}^p c_i} = \frac{f_{11} + f_{10}}{f_{11} + f_{01}}.$$

L'expression se simplifie et on obtient un estimateur du RR égal au rapport du nombre de paires dans lesquelles le sujet exposé devient malade au nombre de paires dans lesquelles le sujet non exposé devient malade. On peut obtenir une estimation par intervalle de confiance de la mesure d'association en utilisant la méthode semi-exacte basée sur la méthode du maximum de vraisemblance. Pour un risque  $\alpha$  de première espèce de 5 %, on a :

$$IC \text{ à } 95\% = \exp \left[ \text{Ln} \left( \frac{f_{11} + f_{10}}{f_{11} + f_{01}} \right) \pm 1,96 \sqrt{\frac{f_{10} + f_{01}}{(f_{11} + f_{10})(f_{11} + f_{01})}} \right].$$

À noter que le calcul d'une mesure d'association brute (ignorant l'appariement) entre le facteur d'exposition et la maladie donne un résultat identique à l'estimateur du RR pondéré de

$$\text{Mantel-Haenszel : } \hat{RR} = \frac{\sum_{i=1}^p a_i / p}{\sum_{i=1}^p c_i / p} = \frac{f_{11} + f_{10}}{f_{11} + f_{01}}.$$

Cette égalité montre clairement que l'appariement 1:1 dans une étude de cohorte avec un suivi suffisamment court permet de neutraliser la confusion que peut induire le facteur d'appariement. Aucune analyse statistique spécifique tenant compte du facteur d'appariement n'est donc nécessaire pour obtenir une estimation ponctuelle correcte de la mesure d'association dans une étude de cohorte appariée si le suivi est court. En revanche, lorsque le suivi est assez long pour induire des sorties d'étude potentiellement différentes selon le statut d'exposition et le groupe d'appariement, il est nécessaire d'ajuster les analyses sur le facteur d'appariement pour obtenir des estimations non biaisées des RR et de leur variance [1].

On peut bien sûr appairer plusieurs sujets non exposés à un même sujet exposé. Les spécificités posées alors par l'analyse des données se rapprochent de celles qui ont été développées dans le cadre des enquêtes cas témoins. Enfin, il est important de garder à l'esprit que l'appariement est réalisé dans une enquête de cohorte, avant que la maladie ne se développe. De ce fait, on peut encore analyser le risque de maladie pour un niveau donné du tiers facteur sur lequel l'appariement a été effectué. La comparaison directe entre les résultats obtenus pour les différents niveaux du facteur d'appariement est alors possible, ce qui n'était bien sûr pas le cas dans une enquête cas témoins pour séries appariées [7].

## CONCLUSION

**Il faut limiter au maximum l'appariement aux facteurs de confusion les plus importants au moment de la conception de l'étude. Dans les études cas témoins, où cette technique est le plus souvent utilisée, non seulement l'appariement ne permet pas de contrôler totalement le biais de confusion, mais il introduit un biais de sélection si le facteur d'appariement est lié à l'exposition et pas à la maladie [1]. Dans cette situation, la seule façon d'obtenir une estimation non biaisée de la mesure d'association entre l'exposition et la maladie est de tenir compte des facteurs d'appariement dans l'analyse, ce qui a pour effet de diminuer l'efficacité statistique par rapport à l'analyse brute qui aurait été appropriée en l'absence d'appariement. Pour un appariement individuel, les méthodes adaptées à l'analyse des séries appariées, dont la régression logistique conditionnelle, doivent être utilisées. Pour un appariement de fréquence, une analyse classique ajustée sur les facteurs d'appariement (analyse stratifiée ou régression logistique classique) est appropriée. Dans les deux cas, on tient compte des facteurs d'appariement dans l'analyse, avec des approches certes différentes dans la mise en œuvre mais proches dans l'esprit. Pour les études de cohorte avec appariement, l'analyse se fait par les méthodes classiques avec ajustement sur les facteurs d'appariement.**

## ■ RÉFÉRENCES

- 1 ● Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008, pp. 168-82.
- 2 ● Breslow N, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. I : The Analysis of Case-Control Studies*. Lyon : IARC, 1987, pp. 249-51.
- 3 ● Schlesselman JJ. *Case-Control Studies : Design, Conduct, Analysis*. Oxford : University Press, 1982, pp. 105-23 et 207-20.
- 4 ● Kuritz SJ, Landis JR. Attributable risk ratio estimation from matched-pairs case-control data. *Am J Epidemiol* 1987 ; 125 : 324-8.
- 5 ● Lui, KJ. Estimation of attributable risk for case-control studies with multiple matching. *Stat Med* 2005 ; 24 : 2953-62.
- 6 ● Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Wiley, 2000, 392 p.
- 7 ● Breslow N, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II : The Design and Analysis of Cohort Studies*. Lyon : IARC, 1987, pp. 302-4.



## ● Chapitre 34

# Modèles de régression en épidémiologie

Rodolphe Thiébaud, Ahmadou Alioum

Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



En épidémiologie, toutes les situations ne se résument pas en l'étude de l'association entre un facteur d'exposition  $X_1$  et la survenue d'une maladie  $M$ . La mesure de cette association [risque relatif [RR] ou rapport de cotes [RC]] doit souvent tenir compte de l'existence d'un facteur de confusion,  $X_2$ . Dans ce cas, l'analyse stratifiée (chapitre 31) permet de déterminer si  $X_2$  est un facteur modificateur d'effet ou un facteur de confusion et, le cas échéant, d'obtenir une mesure d'association entre  $X_1$  et  $M$  en ajustant sur  $X_2$ . Toutefois, cette dernière approche présente quelques limites :

- même si, en principe, elle permet de prendre en compte simultanément plusieurs facteurs de confusion  $X_2, X_3, \dots$  (les strates sont alors définies par le croisement de ces facteurs), leur nombre doit être limité au risque de se retrouver avec des strates ayant des cellules du tableau de contingence vides, rendant ainsi impossible ou très imprécise l'estimation des mesures d'association ;
- les variables d'exposition et de stratification doivent être qualitatives ; cette contrainte est restrictive puisqu'elle ne permet pas de traiter les variables (d'exposition ou de confusion) quantitatives à moins de les transformer en variables catégorielles ;
- la variable caractérisant la maladie ou l'événement étudié doit être binaire (présence/absence).

L'utilisation des modèles de régression permet de pallier à plusieurs de ces limites. Ces modèles permettent d'étudier la relation entre une variable d'intérêt  $Y$  et une ou plusieurs variables  $X_1, X_2, \dots, X_k$  pour expliquer la variation de  $Y$  en fonction de  $X_1, X_2, \dots, X_k$ . La variable  $Y$  est appelée variable à expliquer ou variable dépendante, et les variables  $X_1, X_2, \dots, X_k$  sont appelées variables explicatives ou variables indépendantes et représentent les facteurs de risque ou de confusion. Les analyses basées sur les modèles de régression incluant plusieurs variables explicatives sont appelées analyses multivariées ou, plus communément mais incorrectement, analyses multivariées (l'analyse multivariée en biostatistique désigne des modèles de régression contenant plusieurs variables à expliquer/dépendantes). D'une manière générale, les méthodes de régression permettent :

- de prendre en compte simultanément plusieurs facteurs pour expliquer la variation de la variable  $Y$  ;
- de mesurer et de tester l'association entre chacun des facteurs et la variable  $Y$ , en tenant compte des autres facteurs ;
- d'étudier le rôle de modification d'effet ou de confusion d'un ou de plusieurs facteurs dans la relation entre une variable explicative particulière et la variable  $Y$  ;
- de prédire les valeurs ou la distribution de la variable  $Y$  connaissant les valeurs des variables explicatives.

Le choix du type de modèle dépend de la nature de la variable dépendante  $Y$  (quantitative continue ou discrète, qualitative binaire ou à plus de deux modalités [chapitre 4]) ; les variables explicatives peuvent, elles, être quantitatives ou qualitatives quel que soit le modèle de régression. Les modèles de régression les plus utilisés en épidémiologie sont le modèle de régression linéaire, le modèle de régression logistique, le modèle des risques proportionnels de Cox et le modèle de régression de Poisson.

L'objectif de ce chapitre est de présenter en détail le modèle de régression logistique, qui est incontestablement la méthode d'analyse multivariable la plus utilisée en épidémiologie, et de spécifier les points importants à considérer dans une démarche de modélisation pour répondre à une question épidémiologique simple [1, 2]. Les problèmes de gestion des données manquantes seront également évoqués. Les principes évoqués dans ce cadre seront valables pour tout autre modèle de régression. Certains seront brièvement présentés à la fin du chapitre.

### Présentation générale des modèles de régression

On spécifie un modèle pour la distribution de la variable conditionnelle «  $Y$  connaissant les valeurs des variables explicatives  $X_1, X_2, \dots, X_k$  », notée  $Y|X_1, X_2, \dots, X_k$ , en termes de loi, d'espérance mathématique  $E(Y|X_1, X_2, \dots, X_k)$  et, si nécessaire, de variance  $\text{Var}(Y|X_1, X_2, \dots, X_k)$ .

Dans la plupart des modèles de régression couramment utilisés en épidémiologie, l'espérance mathématique ou une transformation mathématique de cette espérance sont exprimées comme une combinaison linéaire des variables explicatives (prédicteur linéaire). Un modèle naturel lorsque la variable  $Y$  est quantitative est le modèle de régression linéaire qui est basé sur l'hypothèse que la variable  $Y|X_1, X_2, \dots, X_k$  suit une loi normale d'espérance :  $E(Y|X_1, X_2, \dots, X_k) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$  et de variance  $\text{Var}(Y|X_1, X_2, \dots, X_k) = \sigma^2$ . On fait l'hypothèse que la variance est toujours la même quel que soit  $Y$  (on parle d'homoscédasticité).

L'écriture de l'espérance fait apparaître des paramètres (ou coefficients) de régression  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$  associés aux variables explicatives  $X_1, X_2, \dots, X_k$ , respectivement. Chacun de ces paramètres peut s'interpréter comme une mesure d'association entre la variable explicative correspondante et la variable dépendante, ajustée sur les autres variables explicatives. Par exemple, à partir de l'équation précédente, on interprète le coefficient  $\beta_j$  ( $j = 1, 2, \dots, k$ ) comme la variation de la moyenne de  $Y$  lorsque la variable  $X_j$  augmente d'une unité, les valeurs des autres variables explicatives restant inchangées. L'intercept  $\beta_0$  s'interprète comme la valeur moyenne de  $Y$  lorsque toutes les variables explicatives sont nulles ( $X_1 = X_2 = \dots = X_k = 0$ ). En pratique, l'interprétation concrète de l'intercept n'est possible que dans les situations où la nullité de toutes les variables explicatives a un sens.

L'inférence statistique dans les modèles de régression consiste à estimer les coefficients de régression à partir de données recueillies dans le cadre des études épidémiologiques, et à effectuer des tests d'hypothèse sur ces coefficients afin de déterminer s'il y a une association entre les variables explicatives et la variable dépendante, ainsi que la nature de cette association. Différentes méthodes peuvent être utilisées pour l'estimation ; les plus courantes sont la méthode des moindres carrés et la méthode du maximum de vraisemblance. L'intérêt de la méthode du maximum de vraisemblance est qu'elle permet de construire trois types de test très utiles pour les tests d'hypothèse sur les coefficients de régression : le test de Wald, le test du rapport des vraisemblances, et le test du score qui, toutefois, est moins utilisé que les deux premiers.

## Le modèle de régression logistique

### Spécification du modèle

Le modèle de régression logistique est très utilisé en épidémiologie lorsque l'on s'intéresse à la survenue d'un événement (maladie, décès, etc.) dont la présence est potentiellement liée à d'autres facteurs (variables explicatives). Dans ce cas, la variable à expliquer  $Y$  est une variable binaire à

deux modalités : présence ( $Y = 1$ ) ou absence ( $Y = 0$ ) de l'événement étudié, les variables explicatives notées  $X_1, X_2, \dots, X_k$  pouvant être quantitatives ou qualitatives. Les informations sur la survenue ou non de l'événement et sur les variables explicatives doivent être recueillies à une date fixe, ce qui est le cas dans les études cas témoins ou les études de cohorte rétrospectives, ainsi que dans les études de cohorte prospectives lorsqu'on fixe une date de point pour l'analyse et qu'on peut déterminer le statut de tous les sujets à cette date.

À titre d'exemple, on considère une étude cas témoins menée auprès de 149 femmes ayant eu un infarctus du myocarde (INFARCTUS = 1) et 300 femmes n'en ayant pas eu (INFARCTUS = 0). La variable dépendante  $Y = \text{INFARCTUS}$  est la survenue ou non d'un infarctus du myocarde, le facteur d'exposition principal est la prise de contraceptifs oraux (variable binaire CO), les autres facteurs recueillis peuvent être classés en :

- variables quantitatives : âge (variable ÂGE en années), poids (variable POIDS en kilogrammes), taille (variable TAILLE en centimètres) ;
- variables binaires : antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire (variable ATC-MCV en oui/non), présence d'une hypertension artérielle (variable HTA en oui/non) ;
- variable qualitative à plus de deux modalités : consommation de tabac (variable TABAC en trois modalités : non-fumeuse, ancienne fumeuse, fumeuse actuelle).

Pour étudier la relation entre la variable dépendante et les variables explicatives, on considère la variable conditionnelle  $Y|X_1, X_2, \dots, X_k$  qui est une variable de Bernoulli de paramètre :  $P = P(Y = 1|X_1, X_2, \dots, X_k) = E(Y|X_1, X_2, \dots, X_k)$ .

L'espérance mathématique d'une variable de Bernoulli étant égale à la probabilité de survenue de l'événement, sa valeur doit impérativement être comprise entre 0 et 1. Pour exprimer cette espérance comme une combinaison linéaire des variables explicatives, on utilise la transformation « Logit » qui s'applique à la probabilité de survenue de l'événement et est définie comme le logarithme népérien de la cote :  $\text{Logit}(P) = \text{Ln} \left( \frac{P}{1 - P} \right)$ .

Le modèle de régression logistique peut ainsi s'écrire :  $\text{Logit}[E(Y|X_1, X_2, \dots, X_k)] = \text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k$ .

Une écriture équivalente permet d'exprimer directement la probabilité de survenue de l'événement en fonction des variables explicatives :  $P(Y = 1|X_1, X_2, \dots, X_k) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_k X_k)}$

L'intérêt principal de la régression logistique et son succès en épidémiologie vient du fait que les paramètres de régression  $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$  peuvent s'interpréter en termes de rapports de cotes (RC). Si la variable explicative  $X_j$  est binaire et indique l'exposition à un facteur donné,  $\beta_j$  représente le logarithme du RC du risque de survenue de l'événement étudié chez les exposés au facteur  $X_j$  par rapport aux non-exposés, ajusté sur les autres variables explicatives présentes dans le modèle. On obtient donc le RC mesurant l'association entre  $X_j$  et  $Y$ , ajusté sur les autres facteurs en prenant l'exponentielle du coefficient  $\beta_j$  :  $\text{RC} = e^{\beta_j}$ . De même, si la variable  $X_j$  est quantitative,  $\text{RC} = e^{\beta_j}$  représente le RC du risque de survenue de l'événement étudié pour une augmentation d'une unité de la variable  $X_j$ , ajusté sur les autres variables explicatives présentes dans le modèle. Dans les deux cas, cela revient à comparer, en termes de RC, deux groupes définis par des valeurs différentes prises par la variable  $X_j$ , mais ayant les mêmes valeurs pour les autres variables explicatives (notion d'ajustement). Dans le cas d'un modèle simple avec une seule variable explicative, il s'agit d'un RC brut.

De façon générale, l'intercept  $\beta_0$  permet de calculer la proportion de sujets ayant eu l'événement dans le groupe où toutes les variables explicatives sont nulles.

## Estimation des coefficients de régression

L'estimation des paramètres du modèle de régression logistique se fait, à partir des données d'une étude dans laquelle on observe  $n$  valeurs des variables  $\{Y, X_1, X_2, \dots, X_k\}$ , par la méthode du maximum de vraisemblance. La vraisemblance  $V$  d'un  $n$ -échantillon d'observations est la probabilité d'observer les valeurs obtenues de l'échantillon sous les hypothèses du modèle postulé. Elle s'exprime comme une fonction du vecteur des paramètres inconnus  $\beta = \{\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k\}$  du modèle et des observations. Les valeurs des paramètres qui permettent d'obtenir une valeur maximale de la vraisemblance (autrement dit, qui rendent l'observation de l'échantillon d'étude la plus probable) sont appelées estimations du maximum de vraisemblance (EMV). Ces valeurs maximisent également le logarithme népérien  $L = \ln(V)$  de la vraisemblance, appelé la log-vraisemblance. Par commodité pour les calculs, ce sont en réalité les valeurs des paramètres qui maximisent la log-vraisemblance que l'on recherche. La recherche des EMV se fait le plus souvent de proche en proche en utilisant des méthodes itératives implémentées dans la plupart des logiciels statistiques. On trouvera ailleurs plus de détails sur cette méthode [3]. Les logiciels fournissent, à l'issue de l'étape de maximisation de la log-vraisemblance, au minimum, les résultats suivants :

- les EMV que l'on notera  $\hat{\beta} = (\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \dots, \hat{\beta}_k)$  ;
- les estimations des écarts-types notées  $s(\hat{\beta}_0), s(\hat{\beta}_1), s(\hat{\beta}_2), \dots, s(\hat{\beta}_k)$  et, parfois, à la demande de l'utilisateur, la matrice de variance-covariance, qui est une matrice symétrique avec, sur la diagonale principale, les variances estimées  $s^2(\hat{\beta}_0), s^2(\hat{\beta}_1), s^2(\hat{\beta}_2), \dots, s^2(\hat{\beta}_k)$  et, hors diagonale, les covariances estimées  $s^2(\hat{\beta}_u, \hat{\beta}_v)$ ,  $u, v = 0, 1, \dots, k$  avec  $v > u$  (utilisées pour calculer l'intervalle de confiance [IC] d'une combinaison de paramètres, par exemple) ;
- la valeur de la log - vraisemblance  $L(\hat{\beta})$  au maximum ou, pour faciliter la comparaison des modèles entre eux, la valeur de la déviance  $-2L(\hat{\beta})$ .

Par exemple, dans l'étude cas témoin sur la relation entre prise de contraceptifs et infarctus du myocarde, on obtient le résultat suivant (Tableau I) pour le modèle :  $\text{Logit}[P(\text{INFARCTUS} = 1 | \text{CO}, \text{ÂGE}, \text{HTA})] = \beta_0 + \beta_1 \text{CO} + \beta_2 \text{ÂGE} + \beta_3 \text{HTA}$ .

**Tableau I ● Analyse multivariable des facteurs associés à la survenue d'un infarctus du myocarde chez les femmes. Étude cas témoins (n = 449)**

Variables	Paramètres estimés	Écarts-types estimés	Rapports de cotes estimés	IC à 95 %
Intercept	- 3,25	0,45		
CO (oui/non)	2,34	0,26	10,37	[6,24 ; 17,22]
ÂGE (/1an)	0,024	0,008	1,03	[1,01 ; 1,04]
HTA (oui/non)	0,53	0,26	1,70	[1,02 ; 2,81]

Les RC estimés sont obtenus en calculant les exponentielles des coefficients estimés. L'estimation par IC à 95 % des RC est obtenue à l'aide des formules suivantes :  $\text{IC à 95 \%} = \exp[\hat{\beta}_j \pm 1,96s(\hat{\beta}_j)]$ .

L'estimation de l'IC à 95 % des RC permet, non seulement de mesurer la précision avec laquelle on estime le RC, mais également de déterminer si la variable explicative correspondante est associée ou non à l'événement étudié, ajustée sur les autres facteurs qui sont dans le modèle : si l'IC à 95 % contient la valeur 1, l'association est significative pour un risque  $\alpha$  de 5 % ; dans le cas

contraire, on dira qu'on ne met pas en évidence une association entre la variable explicative correspondante et l'événement étudié, après ajustement sur les autres facteurs.

Les résultats du *Tableau I* indiquent donc que :

- le risque de survenue d'un infarctus du myocarde est significativement plus élevé ( $\hat{RC} = 10,37$ ) chez les utilisatrices de contraceptifs oraux par rapport aux non-utilisatrices, ajusté sur l'âge et sur l'hypertension artérielle ;
- le risque de survenue d'un infarctus du myocarde augmente significativement avec l'âge ( $\hat{RC} = 1,03$  pour une augmentation d'une année d'âge), ajusté sur la prise de contraceptifs oraux et sur l'hypertension artérielle ;
- le risque de survenue d'un infarctus du myocarde est significativement plus élevé ( $\hat{RC} = 1,70$ ) chez les femmes hypertendues par rapport aux femmes normotendues, ajusté sur la prise de contraceptifs oraux et sur l'âge.

## Tests d'hypothèse sur les coefficients de régression

Les tests le plus souvent utilisés pour tester l'association entre les variables explicatives et la variable dépendante sont les tests de Wald et le test du rapport des vraisemblances.

### Le test de Wald

Ce test est très souvent utilisé dans la régression logistique pour tester les hypothèses de la forme  $H_0 : \beta_j = 0$  ou, de façon équivalente  $H_0 : RC = \exp(\beta_j) = 1$ , dans un modèle

$Logit(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_j X_j + \dots + \beta_k X_k$ . La statistique de test de Wald est définie par :  $\chi_w^2 = \left( \frac{\hat{\beta}_j}{s(\hat{\beta}_j)} \right)^2$

Elle suit, sous l'hypothèse nulle, une loi du chi-deux à un degré de liberté. En pratique, si la valeur de la statistique de test est supérieure ou égale à 3,84, on rejette l'hypothèse nulle  $H_0$  au risque de 5 %, et on conclut que la variable  $X_j$  est significativement liée à la variable dépendante, ajustée sur les autres variables explicatives présentes dans le modèle. À noter que, si  $k = 1$ , il s'agit d'un modèle de régression logistique simple, et cela revient à tester s'il existe une association entre la variable explicative  $X_1$  et la variable dépendante  $Y$ .

### Test du rapport des vraisemblances

Le test du rapport des vraisemblances (RV) permet de comparer deux modèles « emboîtés », un des modèles étant un cas particulier de l'autre. On considère, par exemple, un modèle M1 à  $k$  variables explicatives :  $Logit(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p + \beta_{p+1} X_{p+1} + \dots + \beta_k X_k$  et un sous-modèle M2 du modèle M1 à  $p$  ( $p < k$ ) variables explicatives :  $Logit(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p$ .

On note  $L(M1)$  et  $L(M2)$  les valeurs de la log-vraisemblance au maximum des modèles M1 et M2, respectivement. L'hypothèse nulle à tester pour comparer les deux modèles M1 et M2 est  $H_0 : \beta_{p+1} = \beta_{p+2} = \dots = \beta_k = 0$  (l'hypothèse alternative est qu'au moins un des  $\beta_j$  est différent de 0). Ce test permet de répondre à la question suivante : existe-t-il une association significative entre au moins une des variables  $X_{p+1}, X_{p+2}, \dots, X_{k-1}$  ou  $X_k$  et la variable dépendante  $Y$  lorsqu'on a déjà tenu compte des variables  $X_1, X_2, \dots, X_p$  ? La statistique du test du RV est définie par :  $\chi_{RV}^2 = -2[L(M2) - L(M1)]$ .

Elle suit, sous l'hypothèse nulle, une loi du chi-deux à  $(p-k)$  degrés de liberté ; le nombre de degrés de liberté est égal à la différence du nombre de paramètres entre le modèle M1 et le modèle M2.

Un cas particulier du test du RV équivalent au test de Wald décrit précédemment est le test de l'hypothèse nulle  $H_0 : \beta_j = 0$  dans le modèle  $Logit(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_j X_j + \dots + \beta_k X_k$ , qui correspond au modèle M1. Le modèle M2 contient  $(p-1)$  variables explicatives et s'écrit :  $Logit(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_{j-1} X_{j-1} + \beta_{j+1} X_{j+1} + \dots + \beta_k X_k$ . Ici, la loi de la statistique du test du RV sous l'hypothèse nulle est une loi du chi-deux à un degré de liberté.

Le test de Wald, le test du RV et le test du score [1, 2] non décrit dans ce chapitre, sont asymptotiquement équivalents, c'est-à-dire que ces tests aboutissent en général toujours à la même conclusion lorsque les échantillons sont suffisamment grands.

## Codage des variables

Nous avons vu que la définition de la variable à expliquer est capitale pour choisir le modèle de régression à utiliser. Le choix du codage des variables explicatives constitue également une étape importante dans la modélisation car il peut avoir une grande influence sur les résultats et leur interprétation.

### Variable qualitative à deux classes

En général, une variable explicative  $X$  binaire (chapitre 4) sert à distinguer deux groupes d'observations : un groupe exposé à un caractère donné, codé  $X = 1$ , et un groupe non exposé à ce caractère, codé  $X = 0$ . C'est le cas, par exemple, de la variable qui indique la prise de contraceptifs oraux. L'utilisation d'une telle variable dans un modèle de régression logistique consiste à comparer les risques de survenue de l'événement d'intérêt dans les deux groupes définis par la variable  $X$ . L'exponentielle du paramètre  $\beta$  associé à la variable  $X$  représente le RC qui compare les risques de l'événement d'intérêt chez les exposés par rapport aux non-exposés ( $\text{RC} = \exp(\beta)$ ). La comparaison des risques est ajustée sur les autres variables explicatives s'il s'agit d'un modèle de régression logistique multiple incluant la variable  $X$  et d'autres variables explicatives.

### Variable qualitative nominale à plus de deux classes

Il n'y a pas d'ordre naturel entre les différentes catégories de la variable (chapitre 4). Aucun codage numérique ne s'impose naturellement. C'est le cas, par exemple, pour la variable consommation de tabac à trois classes. Une variable qualitative à  $L$  modalités doit être transformée en  $(L - 1)$  variables binaires (appelées variables indicatrices). Par exemple, la variable consommation de tabac est une variable qualitative à trois modalités ( $L = 3$ ) : non-fumeuse, ancienne fumeuse et fumeuse actuelle. On choisit une catégorie de référence (par exemple la catégorie « non-fumeuse ») et on utilise  $(L - 1 = 2)$  variables indicatrices (*dummy variables*) qui indiquent les deux autres catégories. Ces deux variables indicatrices suffisent à repérer les trois catégories initiales. Les sujets se répartissent ainsi de la façon suivante (Tableau II).

**Tableau II ● Modalités de codage de deux variables indicatrices à partir d'une variable qualitative nominale à trois classes**

L modalités de la variable consommation de tabac (X)	(L-1) variables indicatrices	
	Ancienne fumeuse ( $X_1$ )	Fumeuse actuelle ( $X_2$ )
1 = Non-fumeuse (référence)	0	0
2 = Ancienne fumeuse	1	0
3 = Fumeuse actuelle	0	1

On considère donc au minimum le modèle suivant :  $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2$ .

La variable binaire  $X_1$  indique la catégorie « ancienne fumeuse » (vaut 1 pour cette catégorie et 0 pour toutes les autres), de même la variable binaire  $X_2$  indique la catégorie « fumeuse actuelle ». Les coefficients de ces variables permettent de comparer les risques de survenue de l'événement

étudié entre la catégorie qu'elles indiquent et la catégorie de référence. Ainsi,  $RC_{2/1} = \exp(\beta_1)$  est le RC du risque de survenue d'un infarctus du myocarde chez les anciennes fumeuses par rapport aux non-fumeuses, et  $RC_{3/1} = \exp(\beta_2)$  est le RC chez les fumeuses actuelles par rapport aux non-fumeuses.

Le test de l'association entre la variable « consommation de tabac » et la survenue d'un infarctus du myocarde consiste à tester l'hypothèse nulle  $H_0 : \beta_1 = \beta_2 = 0$ , soit par le test du RV, soit par le test de Wald. Les tests pour chaque catégorie (par exemple :  $H_0 : \beta_1 = 0$  soit  $RC_{2/1} = 1$ ) doivent être réalisés uniquement dans un deuxième temps si le test global d'association est significatif.

## Variable quantitative continue

Dans le cas d'une variable explicative quantitative  $X$ , on doit tenir compte de l'unité de la variable explicative pour interpréter les résultats. Par exemple, si on considère au minimum le modèle  $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 X$ , le  $RC = \exp(\beta_1)$  s'interprète comme une augmentation ( $RC > 1$ ) ou une diminution ( $RC < 1$ ) du risque de survenue de l'événement pour une augmentation d'une unité de la variable  $X$ ; le RC pour une augmentation de  $c$  unités de  $X$  est égal à  $RC_c = \exp(c\beta_1)$ .

Il est important de noter que l'introduction d'une variable explicative quantitative  $X$  dans un modèle de régression logistique suppose qu'il existe une relation linéaire entre le Logit du risque et la variable  $X$ . Cette hypothèse, appelée hypothèse de linéarité du Logit, suppose implicitement que  $RC = \exp(\beta_1)$  représente le RC pour une augmentation d'une unité de la variable  $X$ , et ce quelle que soit la valeur de cette variable. Par exemple, le risque d'infarctus du myocarde augmenterait de la même façon lorsqu'on compare un groupe de femmes de 21 ans à un groupe de femmes de 20 ans, ou lorsqu'on compare un groupe femmes de 55 ans à un groupe de femmes de 54 ans. Cette hypothèse peut s'avérer non valide ou trop restrictive dans certaines situations.

Une façon simple de vérifier l'hypothèse de linéarité du Logit est de transformer la variable  $X$  en une variable catégorielle  $X'$  à  $L$  classes codées de 0 à  $L-1$  (par exemple, une classe par année d'âge si la variable  $X$  est l'âge et si les données le permettent). La variable  $X'$  peut être introduite dans un modèle logistique soit en tant que variable quantitative discrète en adoptant le codage avec des valeurs de 0 à  $L-1$ , soit en tant que variable qualitative nominale (en utilisant  $L-1$  des variables indicatrices  $X'_i$ ) :

- modèle M1 ( $X'$  quantitative discrète) :  $\text{Logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 X'$  ;
- modèle M2 ( $X'$  nominale) :  $\text{Logit}(P) = \alpha_0 + \alpha_1 X'_1 + \dots + \alpha_{L-1} X'_{L-1}$ .

On peut montrer que les deux modèles sont emboîtés et comparables par un test du RV à  $(L-2)$  degrés de liberté. En effet, on peut obtenir le modèle M1 en fixant les paramètres du modèle M2 tels que  $\alpha_1 = \beta_1$ ,  $\alpha_2 = 2\beta_1$ , ...,  $\alpha_{L-1} = (L-1)\beta_1$ . Si le modèle M1 est retenu à l'issue du test, alors on peut raisonnablement supposer que l'hypothèse de linéarité du Logit est valide et utiliser la variable initiale  $X$  comme une variable quantitative. Dans le cas contraire, il est préférable de transformer la variable  $X$  en variable qualitative nominale et utiliser les variables indicatrices. Dans la pratique, on se limite à un nombre raisonnable de classes (moins d'une dizaine) pour éviter d'avoir de faibles effectifs dans les différentes classes. La tendance observée ou l'absence de tendance dans les RC estimés en choisissant la première ou la dernière classe comme référence est une autre façon de vérifier empiriquement l'hypothèse de linéarité du Logit. Il existe d'autres techniques statistiques plus sophistiquées basées sur les splines ou les polynômes fractionnaires pour modéliser une relation non linéaire entre une variable explicative quantitative  $X$  et le Logit du risque de survenue de l'événement étudié [2].

On peut également choisir, en fonction des objectifs de l'étude, de transformer d'emblée une variable explicative quantitative  $X$  en variable qualitative nominale. Par exemple, si on s'intéresse

à l'indice de masse corporelle (IMC), on peut choisir de l'utiliser comme une variable catégorielle pour distinguer maigreur, corpulence normale, surpoids ou obésité selon les normes internationales.

## Prise en compte des interactions

L'existence d'une interaction entre deux variables explicatives  $X_1$  et  $X_2$  représente le fait que la mesure d'association entre une des variables et la variable dépendante change selon les valeurs prises par l'autre variable. C'est le principe de la modification d'effet exposé chapitre 31.

La façon la plus couramment utilisée pour exprimer l'interaction entre deux variables  $X_1$  et  $X_2$  est de la représenter par le produit  $[X_1 X_2]$  que l'on inclut comme tel dans le modèle avec les variables  $X_1$  et  $X_2$ . Lorsqu'au moins une des variables  $X_1$  ou  $X_2$  est qualitative à plus de deux modalités, l'interaction doit comporter des termes impliquant les variables indicatrices représentant cette variable. Un modèle simple avec un terme d'interaction s'écrit au minimum :  $Logit(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2$ .

Le test de la modification d'effet se fait en testant l'hypothèse nulle  $H_0 : \beta_3 = 0$ . Si cette hypothèse nulle ne peut être rejetée, cela signifie que l'on ne met pas en évidence de modification d'effet, et le terme d'interaction peut donc être enlevé du modèle. Dans le cas contraire, l'interprétation des coefficients du modèle doit tenir compte de la présence du terme d'interaction ; en particulier, on ne doit pas interpréter les RC associés à  $X_1$  et  $X_2$  seuls. On doit présenter séparément les mesures d'association entre une des variables et la variable dépendante en fonction des valeurs prises par l'autre variable (chapitre 31). Le rôle de  $X_1$  et  $X_2$  dans un modèle avec un terme d'interaction est en principe symétrique, c'est donc à l'utilisateur de déterminer la variable pour laquelle il veut présenter la mesure d'association en fonction de l'autre variable.

À titre d'exemple, le modèle permettant de déterminer si la consommation de tabac modifie l'effet de la prise de contraceptifs oraux sur le risque de survenue d'un infarctus du myocarde est défini par :  $Logit(P) = \beta_0 + \beta_1 CO + \beta_2 TABAC(2) + \beta_3 TABAC(3) + \beta_4 CO \times TABAC(2) + \beta_5 CO \times TABAC(3)$  et donne le résultat suivant :  $Logit(P) = -2,197 + 1,186 CO + 1,171 TABAC(2) + 0,087 TABAC(3) + 0,463 CO \times TABAC(2) + 2,459 CO \times TABAC(3)$ .

Les variables TABAC(2) et TABAC(3) indiquent les groupes « ancienne fumeuse » et « fumeuse actuelle », respectivement ; l'interaction comporte deux termes compte tenu de la nature de la variable consommation de tabac. Le test de la modification de l'effet porte sur  $H_0 : \beta_4 = \beta_5 = 0$  et conduit au rejet de l'hypothèse nulle ( $p = 0,003$ ). On doit donc présenter séparément les résultats de la mesure d'association entre la prise de contraceptifs oraux et l'infarctus du myocarde dans les différents groupes définis par la variable « consommation de tabac » :

- chez les non-fumeuses [TABAC(2) = 0 ; TABAC(3) = 0] :  $\hat{RC} = \exp(\hat{\beta}_1) = \exp(1,186) = 3,27$  ;
- chez les anciennes fumeuses [TABAC(2) = 1 ; TABAC(3) = 0] :  $\hat{RC} = \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_4) = \exp(1,186 + 0,463) = 5,20$  ;
- chez les fumeuses actuelles [TABAC(2) = 0 ; TABAC(3) = 1] :  $\hat{RC} = \exp(\hat{\beta}_1 + \hat{\beta}_5) = \exp(1,186 + 2,459) = 38,28$ .

Quel que soit le statut tabagique des femmes, le risque de survenue d'un infarctus du myocarde est plus élevé chez celles qui sont exposées aux contraceptifs oraux, mais les RC diffèrent significativement en fonction du statut tabagique (modification d'effet). On peut compléter ces résultats en fournissant les estimations par IC à 95 % des RC dans les trois groupes.



## Stratégie de choix du modèle final

### Sélection des variables initiales

Le choix des variables explicatives qui vont entrer dans le modèle initial repose, d'une part, sur les connaissances bibliographiques du problème étudié et, d'autre part, sur l'analyse brute des données. La revue de la littérature préalable à toute étude permet de faire une synthèse sur les facteurs de risque et de confusion déjà connus de façon certaine ou seulement suspectés. L'étude des liaisons simples entre facteur d'exposition et maladie, ou entre facteur de confusion et maladie, ou encore entre facteur de confusion et facteur d'exposition, donne une approche complémentaire. Il est recommandé de choisir un seuil de signification de  $\alpha = 25\%$  en dessous duquel tous les facteurs associés à la maladie doivent être considérés dans le modèle multivariable [2]. L'objectif, à cette étape, est de ne pas omettre des facteurs de confusion potentiels ou des facteurs d'intérêt dont l'effet simple est biaisé vers l'absence d'effet par un ou plusieurs facteurs de confusion.

### Stratégies de sélection de variables

Plusieurs stratégies d'analyse sont alors possibles. La procédure d'élimination des variables la plus classique est la procédure descendante : on part du modèle complet et on élimine peu à peu les variables. Mais il existe des alternatives comme la procédure ascendante : on part du modèle le plus simple avec un facteur de risque et on ajoute progressivement les variables ; ou encore la procédure pas à pas (*stepwise*) : à chaque ajout de nouvelle variable, toutes les autres sont remises en question.

Le choix de la stratégie d'analyse dépend de la question et du contexte. Dans une perspective de prédiction, on recherche en principe une certaine parcimonie afin d'éviter un surajustement aux données et donc une meilleure validité externe. En effet, plus il y a de facteurs dans le modèle et plus il permettra de bien prédire le risque de maladie dans la population d'étude mais ses qualités prédictives sur un nouvel échantillon d'étude risquent d'être beaucoup moins bonnes. Dans une approche explicative, un modèle plein ou complet sera souvent plus pertinent. On sera, en particulier, intéressé de montrer l'absence d'effet (indépendance) de certains facteurs après ajustement sur d'autres facteurs. Cette stratégie peut, cependant, être limitée dans les situations où un grand nombre de facteurs ont été mesurés alors que le nombre d'individus inclus est restreint.

En pratique, la stratégie suivante est souvent utilisée [2] :

- étape 1 : analyse brute et analyse stratifiée portant sur  $k$  variables : on retient les  $p$  ( $p < k$ ) variables dont l'association avec la maladie est connue dans la littérature, ou pour lesquelles le degré de signification des tests statistiques est inférieur à  $25\%$  ;
- étape 2 : modèle complet avec les  $p$  variables. On teste les effets simples et les interactions d'ordre 2 dont l'interprétation est claire et qui auront été définies le plus souvent a priori ;
- étape 3 : procédure descendante à partir du modèle sélectionné au cours de la deuxième étape. On utilise le test de Wald ou le test du rapport de vraisemblance pour tester la significativité statistique des variables, le facteur de risque étudié ou les facteurs de confusion déjà confirmés étant conservés (variables forcées). On vérifiera également l'impact du retrait de chaque variable sur les autres paramètres qui ne doivent pas être modifiés de plus de  $20\%$ . Dans le cas contraire, on gardera le facteur qui joue le rôle de facteur de confusion. Le modèle final sera constitué de  $n$  variables ( $q \leq p$ ).

Au total, la stratégie de modélisation est un élément majeur qui nécessite une bonne réflexion et des choix justifiés sur la base des considérations liées à la question posée et les arguments statistiques.

## Adéquation du modèle

À l'issue de la procédure de sélection des variables, même si on ne retient dans le modèle final que des variables explicatives fortement liées à la variable dépendante ou aux variables confondantes, il est conseillé de vérifier l'adéquation du modèle retenu avant de le mettre en application. L'étude de l'adéquation du modèle de régression logistique consiste à déterminer la qualité de l'ajustement du modèle aux données. L'idée générale de l'étude de l'adéquation consiste à comparer les valeurs observées de la variable dépendante aux valeurs prédites par le modèle. Si l'ajustement est correct, les valeurs prédites seront proches des valeurs observées. Dans le cadre du modèle logistique, cela est classiquement réalisé grâce au test de Hosmer et Lemeshow [2]. Ce test compare, à l'aide d'une statistique de test du chi-deux de Pearson, les nombres d'événements observés et prédits par le modèle classiquement dans dix groupes définis en fonction des probabilités prédites classées par ordre croissant. Un résultat du test non significatif indique que les valeurs observées sont proches des valeurs prédites et que le modèle est adéquat. En cas de mauvais ajustement du modèle, il est nécessaire de revoir de façon critique toutes les étapes de la stratégie de modélisation ou le schéma d'étude (une variable explicative importante a pu, par exemple, être omise ou non mesurée).

## Gestion des données manquantes

Malheureusement, il est rare de travailler avec des données complètes c'est-à-dire sans aucune donnée manquante aussi bien sur la variable à expliquer (statut malade/non-malade) que les variables explicatives (les facteurs de risque). On distingue trois types de données manquantes : les données manquantes complètement au hasard (leur absence ne dépend d'aucun facteur), les données manquantes au hasard (leur absence dépend de facteurs mesurés) et les données manquantes informatives (leur absence dépend de la valeur manquante et/ou de facteurs non mesurés) [4]. L'impact potentiel des données manquantes peut être évalué par deux éléments : la quantité de données manquantes et le mécanisme potentiel mis en jeu. Il est donc toujours capital de bien décrire l'ensemble des données disponibles pour chaque variable mais également, en cas d'analyse multivariable, le nombre de patient inclus dans les modèles. En effet, une faible proportion de données manquantes sur beaucoup de variables peut conduire à une sélection majeure de la population d'étude pour le modèle final si ce ne sont pas les mêmes patients qui présentent des données manquantes sur plusieurs variables à la fois.

Une stratégie d'analyse souvent retrouvée est de travailler sur une population d'étude pour le modèle final qui inclut uniquement des patients ayant des données complètes (analyse cas complets). Cette analyse engendre une perte de puissance statistique et des estimations biaisées si les données ne sont pas manquantes complètement au hasard. Une autre approche consiste à utiliser un indicateur de données manquantes. Ainsi, toute variable dichotomique devient une variable nominale avec les catégories Oui/Non/donnée manquante. Cette stratégie est surtout utilisée pour évaluer l'impact des données manquantes. L'estimation de l'effet des facteurs est en fait le plus souvent biaisée [5]. Une approche de plus en plus utilisée est l'imputation multiple pour les données manquantes. L'imputation consiste à remplacer les données manquantes par une valeur à partir d'un modèle qui peut être très simple (par exemple, la moyenne marginale) ou plus compliqué (par exemple, l'imputation conditionnelle aux autres facteurs). Dans une approche d'imputation multiple, les données seront imputées plusieurs fois afin d'éviter des biais, notamment sur les variances pour les imputations simples. Classiquement, l'imputation multiple est réalisée afin de générer  $m = 5$  échantillons ou plus. On obtient donc cinq jeux de données complets sur lesquels on peut réaliser l'analyse finale. L'estimation des mesures d'association sera réalisée selon les formules suivantes pour l'effet moyen ( $\beta_m$ ), moyenne des estimations sur les cinq échantillons) et sa variabilité (combinaison de la variabilité intra- et inter-imputations) :

$$\beta_{\bar{m}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \hat{\beta}_i \text{ et } \text{Var}(\beta_{\bar{m}}) = W_{\bar{m}} + \left(1 + \frac{1}{m}\right) V_{\bar{m}} \text{ avec } W_{\bar{m}} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \text{Var}(\hat{\beta}_i) \text{ et } V_{\bar{m}} = \frac{1}{(m-1)} \sum_{i=1}^m (\hat{\beta}_i - \beta_{\bar{m}})^2.$$

Ces techniques d'imputation multiple sont désormais disponibles sur les logiciels usuels et peuvent facilement être mises en œuvre. Toutefois, elles nécessitent de bien comprendre le type de données manquantes et le modèle d'imputation utilisé car une imputation impropre peut conduire à des estimations biaisées.

## Autres modèles de régression

Le modèle de régression linéaire a été évoqué au tout début de ce chapitre pour expliquer la variation d'une variable dépendante quantitative en fonction de variables explicatives. Le modèle de régression logistique pour variable dépendante binaire a été longuement développé par la suite pour illustrer des aspects fondamentaux (spécification du modèle, interprétation des paramètres, stratégie de modélisation, adéquation du modèle) qui sont communs à tous les modèles de régression. Pour terminer ce chapitre, nous allons présenter brièvement quelques autres modèles de régression communément utilisés en épidémiologie.

Le contexte est le même que celui présenté au début du chapitre : on souhaite expliquer la variation d'une variable dépendante  $Y$  en fonction de variables indépendantes  $X_1, X_2, \dots, X_k$ .

Le choix du type de modèle de régression dépend de la nature de la variable dépendante  $Y$  et du schéma d'étude [6]. Les situations les plus courantes sont présentées dans le *Tableau III*.

**Tableau III • Modèles de régression recommandés en fonction de la nature de la variable dépendante**

Nature de la variable dépendante $Y$	Modèle de régression
Quantitative continue	Régression linéaire
Qualitative binaire	Régression logistique
Qualitative nominale à plus de 2 modalités	Régression logistique multinomiale
Qualitative ordinale à plus de 2 modalités	Régression logistique ordinale
Quantitative discrète (par exemple, nombre d'événements dans un intervalle de temps donné)	Régression de Poisson
Couple (quantitative positive, qualitative binaire, par exemple, temps de survie et indicateur de censure)	Modèle des risques proportionnels de Cox

Pour tous ces modèles de régression, la spécification du modèle fait apparaître des coefficients de régression qui ont une interprétation concrète en fonction de la problématique. L'interprétation intègre la notion d'ajustement dans le cadre d'une régression multiple. L'estimation de ces coefficients se fait en général par la méthode du maximum de vraisemblance, et les tests d'hypothèses sur les coefficients à l'aide des tests de Wald, du score ou du rapport des vraisemblances. La stratégie de modélisation et de sélection de variables est identique à celle décrite pour la régression logistique. L'adéquation du modèle consiste, en général, à analyser les écarts entre les valeurs observées et prédites par le modèle (analyse des résidus) et à vérifier que les hypothèses du modèle sont bien respectées.

## Régression logistique polytomique (régression multinomiale ou ordinale)

On considère une variable dépendante qualitative à  $g$  modalités ( $g > 2$ ). La distribution conditionnelle de  $Y$  connaissant les variables explicatives  $X_1, X_2, \dots, X_k$  est définie par les probabilités  $p_j = P(Y = j | X_1, X_2, \dots, X_k)$ ,  $j = 1, 2, \dots, g$ , vérifiant que  $p_1 + p_2 + \dots + p_g = 1$ .

Si la variable  $Y$  est nominale, on utilise la régression logistique multinomiale qui consiste à modéliser  $(g-1)$  rapports de probabilités (cotes) par des équations « Logit ». On choisit une modalité de référence et on compare chacune des autres modalités par rapport à la référence. La catégorie de référence s'impose souvent naturellement en fonction de la problématique ; par exemple, les non-malades *versus* les différents types de maladies. En choisissant, par exemple, comme modalité de référence la modalité  $j = g$ , le modèle logistique multinomial permet d'exprimer les  $(g-1)$  probabilités  $p_j$  en fonction des variables explicatives :

$$p_j = \frac{\exp(\alpha_j + \beta_{j1}X_1 + \beta_{j2}X_2 + \dots + \beta_{jk}X_k)}{1 + \sum_{l=1}^{g-1} \exp(\alpha_l + \beta_{l1}X_1 + \beta_{l2}X_2 + \dots + \beta_{lk}X_k)} \quad j = 1, 2, \dots, g-1,$$

et la probabilité  $p_g$  est obtenue par :

$$p_g = 1 - \sum_{l=1}^{g-1} p_l = \frac{1}{1 + \sum_{l=1}^{g-1} \exp(\alpha_l + \beta_{l1}X_1 + \beta_{l2}X_2 + \dots + \beta_{lk}X_k)}$$

Dans ce cas, les  $(g-1)$  équations « Logit » s'écrivent alors :  $\text{Log} \frac{p_j}{p_g} = \alpha_j + \beta_{j1}X_1 + \beta_{j2}X_2 + \dots + \beta_{jk}X_k$ ,

$j = 1, 2, \dots, g-1$ .

L'équation « Logit »  $j$  permet de comparer la probabilité d'occurrence de la modalité  $j$  par rapport à la probabilité d'occurrence de la modalité  $g$  en fonction des variables explicatives, exactement comme dans une régression logistique binaire où l'on modélise le logarithme népérien du rapport  $p_j/p_g$  comme une combinaison linéaire des variables explicatives. L'interprétation des paramètres du modèle se fait en termes de RC comme pour la régression logistique binaire. Par exemple, la quantité  $\text{RC} = \exp(\beta_{j1})$  mesure l'effet de la variable  $X_1$  lorsque l'on compare la modalité  $j$  de  $Y$  à la modalité de référence  $g$ , en ajustant sur les autres variables explicatives. Ce type de modèle permet de déterminer si l'effet d'une variable explicative est le même pour toutes les modalités lorsqu'on les compare à la modalité de référence.

À titre d'exemple, une étude s'est intéressée aux facteurs associés aux différents types d'anomalies de répartition des graisses chez les patients infectés par le VIH [7]. La variable dépendante comporte ici quatre modalités sans relation d'ordre entre elles : pas d'anomalie, accumulation graisseuse, lipotrophie, syndrome mixte. La régression logistique multinomiale a été utilisée avec, comme modalité de référence, « pas d'anomalie ». Cette étude a permis de montrer que le sexe masculin était associé à l'accumulation graisseuse ( $\text{RC} = 2,15$ ,  $p = 0,03$ ) mais pas à l'atrophie graisseuse ( $p = 0,49$ ) ou au syndrome mixte ( $p = 0,50$ ).

Lorsque la variable dépendante  $Y$  est qualitative ordinale, il est préférable d'utiliser un modèle de régression logistique adapté aux données qualitatives ordinales. Le modèle ordinal le plus souvent utilisé est le modèle des cotes proportionnelles défini par les  $(g-1)$  équations « Logit » suivantes :

$$\text{Log} \frac{P(Y > j)}{P(Y \leq j)} = \alpha_j + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k, \quad j = 1, 2, \dots, g-1.$$

Ce modèle suppose que les effets des variables explicatives (coefficients  $\beta$ ) sont les mêmes quels que soient les niveaux  $j$  comparés (hypothèse de proportionnalité des cotes). Si on considère, par exemple, le cas où  $g = 4$  avec une seule variable explicative  $X_1$  binaire 0/1, le modèle est spécifié par les trois équations « Logit » suivantes :

- $\text{Log} \left( \frac{p_2 + p_3 + p_4}{p_1} \right) = \alpha_1 + \beta_1 X$  ;
- $\text{Log} \left( \frac{p_3 + p_4}{p_1 + p_2} \right) = \alpha_2 + \beta_1 X$  ;
- $\text{Log} \left( \frac{p_4}{p_1 + p_2 + p_3} \right) = \alpha_3 + \beta_1 X$  ;

et  $\text{RC} = \exp(\beta_1)$  représente le RC associé à l'exposition à  $X_1$  que l'on compare les modalités 2, 3 et 4 réunies *versus* la modalité 1, ou que l'on compare les modalités 2 et 3 réunies *versus* les modalités 1 et 2 réunies, ou que l'on compare la modalité 4 *versus* les modalités 1, 2 et 3 réunies.

À titre d'exemple, un modèle ordinal a été utilisé pour comparer l'efficacité de deux stratégies vaccinales sur la réponse immunologique au vaccin antipneumococcique [8]. La variable dépendante était modélisée par quatre catégories en fonction du nombre de sérotypes pour lesquels le patient répondait à huit semaines (0, 1-2, 3-4, 5-7 sérotypes). Au total, avec un RC de 2,12 (IC à 95 % : 1,28-3,89), la nouvelle stratégie donnait significativement une réponse avec plus de sérotypes que la stratégie de référence.

L'hypothèse des cotes proportionnelles peut être testée. Si elle est rejetée, une alternative consiste à utiliser un modèle « Logit cumulé » [2].

## Modèle de régression de Poisson

Le modèle de régression de Poisson est souvent utilisé pour expliquer la variation d'une variable quantitative discrète positive ou nulle  $Y$  correspondant à un compte d'événements survenant dans une période de temps donnée, en fonction de variables explicatives  $X_1, X_2, \dots, X_k$ . On modélise, dans ce cas, le logarithme népérien du nombre moyen d'événements connaissant les valeurs des variables explicatives :  $\text{Log}(E(Y|X_1, X_2, \dots, X_k)) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$ .

On en déduit donc que :  $E(Y|X_1, X_2, \dots, X_k) = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k}$ .

L'interprétation des coefficients  $\beta$  se fait en termes de comparaison des nombres moyens d'événements en fonction des valeurs des variables explicatives. Par exemple, dans le cas d'une seule variable explicative  $X_1$  binaire 0/1, la quantité  $\exp(\beta_1)$  représente le rapport du nombre moyen d'événements lorsque  $X_1 = 1$  sur le nombre moyen d'événements lorsque  $X_1 = 0$ .

En épidémiologie, on s'intéresse très souvent à la densité d'incidence définie comme le nombre d'événements sur le nombre de personnes-années ( $P$ ) :  $T = \frac{E(Y)}{P}$ .

On peut utiliser le modèle de Poisson pour modéliser le nombre d'événements  $E(Y)$  et, dans ce cas, le modèle fait intervenir un terme dit « *offset* » afin de prendre en compte le dénominateur en personnes-années.

Le modèle s'écrit :  $\text{Log}(E(Y|X_1, X_2, \dots, X_k)) = \text{Log}(P) + \text{Log}(T)$   
 $= \text{Log}(P) + \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$  ;

$e^{\beta_0}$  représente le taux d'incidence lorsque toutes les variables explicatives sont nulles et  $e^{\beta_j}$  représente le risque relatif pour une augmentation d'une unité de la variable  $X_j$  (ajusté sur les autres facteurs).

## Modèle des risques proportionnels de Cox

Dans les études prospectives, on peut s'intéresser non seulement à la survenue d'un événement (variable binaire) mais également au délai de survenue de cet événement (variable quantitative positive). Les données collectées tout au long du suivi sont analysées à une date fixée à l'avance (date de fin d'étude). Dans ce cas, la variable dépendante est représentée par un couple  $Y = (T, c)$ , où  $T$  est le temps écoulé entre un événement d'origine (entrée dans une cohorte, par exemple) et  $c$  la survenue de l'événement d'intérêt si le sujet subit l'événement avant la date de fin d'étude ( $c = 1$ ). En revanche, si le suivi du sujet s'interrompt avant la survenue de l'événement d'intérêt (soit parce que le sujet est sorti prématurément de l'étude, soit parce que le sujet n'a pas encore subi l'événement à la date de fin d'étude), alors  $c = 0$  et  $T$  représente le délai de suivi (temps de participation dans l'étude). Dans ce dernier cas, on dit que l'observation est censurée à droite. Pour analyser ce type de données et étudier les facteurs associés au risque de survenue de l'événement d'intérêt, le modèle le plus fréquemment utilisé est le modèle des risques proportionnels de Cox, adapté à l'analyse des données de survie [9]. Le modèle de Cox exprime la relation entre le risque instantané de survenue de l'événement à un temps  $t$  et les variables explicatives  $X_1, X_2, \dots, X_k$  :  $\lambda(t; X_1, X_2, \dots, X_k) = \lambda_0(t) \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)$  où  $\lambda_0(t)$  représente le risque de survenue de l'événement chez les sujets pour lesquels toutes les variables explicatives sont nulles (risque de base). L'intérêt du modèle de Cox est qu'il n'est pas nécessaire de spécifier la forme de  $\lambda_0(t)$  et que les coefficients  $\beta$  s'interprètent en termes de rapports de risques instantanés (risques relatifs). Par exemple, dans le cas d'une seule variable explicative  $X_1$  binaire 0/1, le rapport des risques instantanés s'écrit :

$$RR(t) = \frac{\lambda(t; X_1 = 1)}{\lambda(t; X_1 = 0)} = \frac{\lambda_0(t) \exp(\beta_1)}{\lambda_0(t)} = e^{\beta_1}.$$

Le risque relatif est constant et ne dépend pas du temps (hypothèse des risques proportionnels). Cette hypothèse doit être vérifiée pour que le modèle soit valide.

On peut également utiliser le modèle des risques proportionnels en supposant que les délais de survie sont distribués selon une loi connue (exponentielle, Weibull...) ; on obtient alors un modèle paramétrique par opposition au modèle de Cox qui est un modèle semi-paramétrique.

La régression logistique permet d'étudier les facteurs associés à une variable dichotomique (malade/non-malade, par exemple) à un temps donné (au bout de 24 mois de suivi, par exemple) à condition de connaître le statut de tous les sujets à ce temps-là. Dans ce modèle, la notion de temps jusqu'à la survenue de l'événement n'est pas prise en compte. Autrement dit, imaginons que tous les individus soient malades après 24 mois de suivi quelle que soit l'exposition mais que les sujets non exposés tendent à être malades plus tardivement. Dans cette situation, on ne trouvera pas de différences entre les exposés et les non-exposés en ce qui concerne leur statut à 24 mois (tous malades). En revanche, une analyse de survie, prenant en compte le temps jusqu'à la survenue de l'événement, permettrait de conclure que les sujets exposés ont un risque de tomber malade plus rapidement.

## Le cas des données répétées ou groupées

Tous les modèles de régression présentés dans ce chapitre font l'hypothèse que chaque mesure (valeur d'un marqueur, statut d'un patient) est indépendante des autres mesures. Si les mesures sont effectuées de façon répétée chez un même patient (plusieurs mesures de tension artérielle, par exemple) ou bien si un patient peut rencontrer plusieurs fois un même événement, alors ces mesures répétées chez un même patient ne sont pas indépendantes. Afin de prendre en compte cette corrélation intra-individuelle, on peut ajouter un effet aléatoire (représentant l'effet individu) au modèle de régression conduisant à un modèle linéaire ou non linéaire à effets aléatoires. Les paramètres sont estimés à l'aide du maximum de vraisemblance. Une autre approche consiste à utiliser une formulation marginale du modèle, la corrélation entre les mesures étant prise en compte grâce aux estimateurs des paramètres (équations d'estimation généralisées, GEE).

## CONCLUSION

**Les méthodes de régression doivent être utilisées avec une bonne connaissance des modèles mathématiques qui les sous-tendent, et seulement après des analyses descriptives et stratifiées ayant permis une bonne appréhension des données. Elles apportent alors un appui fondamental à condition de s'intégrer dans une stratégie bien pensée. La régression (en particulier logistique) est devenue l'étape finale de la plupart des analyses de travaux épidémiologiques. Une discussion, voire une collaboration, avec un statisticien est ainsi le plus souvent nécessaire et fructueuse.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Bouyer J. La régression logistique en épidémiologie, parties I et II. *Rev Epidemiol Santé Publique* 1991 ; 39 : 78-87, 183-96.
- 2 ● Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2<sup>nd</sup> ed. New York : John Wiley, 2000, 392 p.
- 3 ● Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research, Principles and Quantitative Methods*. New York : Lifetime Learning Publications, 1982, pp. 403-56.
- 4 ● Little R, Rubin D. *Statistical Analysis with Missing Data*, 2<sup>nd</sup> ed. New York : John Wiley, 2002, 408 p.
- 5 ● Greenland S, Finkle WD. A critical look at methods for handling missing covariates in epidemiologic regression analyses. *Am J Epidemiol* 1995 ; 142 : 1255-64.
- 6 ● Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008 : pp. 381-458.
- 7 ● Thiébaud R, Daucourt V, Mercié P, Ekouévi DK, Malvy D, Morlat P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'épidémiologie clinique du syndrome d'immunodéficience acquise en aquitaine. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1482-7.
- 8 ● Pédrone G, Thiébaud R, Alioum A, Lesprit P, Fritzell B, Lévy Y, et al. A new endpoint definition improved clinical relevance and statistical power in a vaccine trial. *J Clin Epidemiol* 2009 ; 62 : 1054-61.
- 9 ● Hill C, Com-Nougé C, Kramar A, Moreau T, O'Quigley J, Senoussi R, et al. *Analyse statistique des données de survie*. Paris : INSERM, 1990, 190 p.

## ● Chapitre 35

# Mesures d'impact épidémiologique

François Dabis<sup>1</sup>, Sylvia Médina<sup>2</sup><sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département santé environnement, Saint-Maurice

Nous avons exposé précédemment (chapitre 28) comment on estime de manière quantitative l'importance de la relation entre un déterminant et un phénomène de santé. Selon le schéma d'étude, plusieurs mesures d'association sont utilisables pour apprécier le sens, l'intensité et la précision de la relation ainsi que sa signification statistique : différence de risque (DR), risque relatif (RR) et rapport des cotes (RC).

Mesurer l'impact d'un déterminant sur l'occurrence d'un phénomène de santé vise, dans un deuxième temps, à estimer ses effets en termes de santé publique dans une population donnée. C'est l'objet du calcul des fractions étiologiques (FE). Pour un facteur associé à une augmentation de risque de maladie, FE représente la quantité de maladie que l'on espère pouvoir éviter si on supprime le facteur de risque dans une population donnée. Pour un facteur associé à une diminution du risque de la maladie, on parle de fraction préventive (FP) qui représente la quantité de maladie évitée par le niveau actuel d'exposition au facteur protecteur dans une population. C'est dans le domaine des vaccins que l'on utilise le plus souvent ce dernier paramètre (chapitre 55).

L'expression « fraction étiologique » vient d'être définie de manière générique, mais nous verrons dans la suite de ce chapitre que ce concept recouvre différentes entités. La terminologie utilisée pour mesurer l'impact d'un déterminant n'est pas uniforme dans la littérature épidémiologique. Certains auteurs parlent de risques attribuables en lieu et place des fractions étiologiques. Au-delà du terme proposé, on a donc toujours intérêt à se référer à la formule algébrique utilisée lorsqu'il est fait mention d'un paramètre de mesure de l'impact d'un déterminant de santé.

Une présentation des tableaux de contingence dans les enquêtes cas témoins (*Tableau I*) et les enquêtes de cohorte (*Tableau II*) a été proposée dans les chapitres 26 et 28. Nous suivrons cette présentation et la terminologie algébrique qui l'accompagne pour présenter les différentes formules de calcul des FE et FP.

**Tableau I ● Tableau de contingence 2 × 2 pour une enquête cas témoins**

	Malades (Cas)	Non-malades (Témoins)	Total
Exposés	A	B	E <sub>1</sub>
Non-exposés	C	D	E <sub>0</sub>
<b>Total</b>	<b>M<sub>1</sub></b>	<b>M<sub>0</sub></b>	<b>T</b>

Rapport des cotes (RC) = (a × d) / (b × c).



**Tableau II • Tableau de contingence 2 × 2 pour une enquête de cohorte**

	Malades	Total des personnes/années (PA) à risque
Exposés	A	E <sub>1</sub>
Non-exposés	C	E <sub>0</sub>
<b>Total</b>	<b>M<sub>1</sub></b>	<b>T</b>

Risque relatif (RR) =  $(a/E_1) / (c/E_0)$ .

Doll et Hill effectuèrent, en Grande-Bretagne, une première enquête cas témoins sur le problème de l'association entre le tabagisme et la mortalité par cancer du poumon dès 1947. En 1951, ils débutèrent une enquête de cohorte prospective sur le même sujet, qui devait initialement durer 10 ans et sera prolongée pendant 40 ans de plus comme nous le verrons à la fin du chapitre. Les données de l'enquête cas témoins sont résumées dans le *Tableau III* et celles de l'enquête de cohorte prospective dans le *Tableau IV* (la présentation en lignes est ici inversée par rapport au modèle des *Tableaux I et II*). Ces exemples nous serviront à illustrer les termes définis dans la suite de ce chapitre. Enfin, nous terminerons ce panorama des mesures d'impact en épidémiologie par un *Encadré* illustrant leur utilisation dans l'étude des effets de la pollution atmosphérique sur la santé humaine.

## Fraction étiologique dans le groupe exposé au facteur

La fraction étiologique dans le groupe exposé (FE<sub>e</sub>) est la proportion de cas que l'on peut raisonnablement attribuer au facteur de risque dans ce groupe. On peut calculer la fraction étiologique dans le groupe exposé au facteur quand ce groupe a un taux de maladie plus élevé que le groupe non exposé, c'est-à-dire si le RR est plus grand que 1. Pour la calculer, on rapporte la différence de risque DR, ou excès de risque, au taux de maladie dans le groupe exposé. Cette quantité peut être présentée comme une fraction, ou multipliée par 100 et exprimée comme un pourcentage.

**Tableau III • Enquête cas témoins sur la relation tabac – décès par cancer du poumon (adapté de [1])**

Nombre quotidien de cigarettes fumées	Cas	Témoins	Rapport des cotes (RC)
0 (non-fumeurs)	c = 7 (0,5 %)	d = 61 (4,5 %)	Réf.
1-4	49	91	4,7
5-14	516	615	7,3
15-24	445	408	9,5
25-49	299	162	16,1
50 et plus	41	20	17,9
Tous fumeurs	a = 1 350 (99,5 %)	b = 1 296 (95,5 %)	9,1*
<b>Total</b>	<b>M1 = 1 357 (100 %)</b>	<b>M0 = 1 357 (100 %)</b>	

$\chi^2_{M-H} = 44,0$  ( $p < 0,001$ ).

\* Intervalle de confiance à 95 % = 4,1-19,9 (méthode semi-exacte).

**Tableau IV ● Enquête de cohorte sur la relation tabac – décès par cancer du poumon (adapté de [2])**

Nombre quotidien de cigarettes fumées	Décès	Personnes/années (PA)	Taux (%o PA)	RR (%o PA)	DR
0 (non-fumeurs)	c = 3	E0 = 42 800	R0 = 0,07	1,0	0
1-14	22	38 600	R1.1 = 0,57	8,1	0,50
15-24	54	38 900	R1.2 = 1,39	19,8	1,32
25 et plus	57	25 100	R1.3 = 2,27	32,4	2,20
Tous fumeurs	a = 133	E1 = 102 600	R1 = 1,30	18,5*	1,23
<b>Total</b>	<b>M1 = 136</b>	<b>T = 145 400</b>	<b>Rp = 0,93</b>		

RR : risque relatif ; DR : différence de risque.

\*  $\chi^2 = 48,55$  (p < 0,001) ; intervalle de confiance à 95 % = 5,9-58,1 (méthode semi-exacte).

## Calcul dans une enquête de cohorte

La fraction étiologique dans le groupe exposé s'exprime algébriquement comme suit :

$$FE_e = \frac{R1 - R0}{R1} = \frac{DR}{R1} = \frac{RR - 1}{RR}$$

Son intervalle de confiance (IC) à 95 % se calcule selon la méthode de Miettinen :

$$1 - (1 - FE) \left[ 1 \pm \left( 1,96 / \sqrt{\chi^2} \right) \right]$$

À partir des données du *Tableau IV* : R1 = 1,30 %o PA ; R0 = 0,07 %o PA ; DR = 1,23 %o PA ; RR = 18,5 ;

$$\chi = 6,97 ; FE_e = \frac{1,30 - 0,07}{1,30} = \frac{18,5 - 1}{18,5} = 0,946 \text{ ou } 94,6 \%$$

IC à 95 % = 0,877 - 0,976 ou 87,7 % - 97,6 %.

Ce résultat peut s'exprimer de la façon suivante : chez les sujets fumeurs, plus de 94 % des décès par cancer du poumon qui surviennent sont attribuables au tabagisme, et seraient donc évités si ce groupe d'individus ne fumait pas.

Si le risque relatif est inférieur à la valeur 1, par exemple si le facteur étudié est protecteur et que l'on s'intéresse à l'efficacité vaccinale (chapitre 55), la fraction préventive dans le groupe exposé (FP<sub>e</sub>) est la proportion de nouveaux cas en sus que l'on aurait observés si le facteur d'exposition (le vaccin) n'avait pas été introduit dans la population. C'est donc la proportion de cas potentiellement évitable par le vaccin. La fraction préventive dans le groupe exposé se calcule :

$$FP_e = \frac{R0 - R1}{R0} = 1 - RR$$

Le calcul des bornes inférieure et supérieure du risque relatif, R<sub>Ri</sub> et R<sub>Ri</sub>, à l'aide de la méthode semi-exacte, permet d'obtenir une bonne estimation de l'IC à 95 % de la fraction préventive dans le groupe exposé : R<sub>Ri</sub> < RR < R<sub>Ri</sub> ; 1 - R<sub>Ri</sub> < FP<sub>e</sub> < 1 - R<sub>Ri</sub>.

## Calcul dans une enquête cas témoins

Si le RC représente un estimateur acceptable du risque relatif RR (chapitre 28), la fraction étiologique dans le groupe exposé est estimée par : FP<sub>e</sub> =  $\frac{RC - 1}{RC}$ .

$$\text{À partir des données du } \textit{Tableau III} : FE_e = \frac{9,08 - 1}{9,08} = 0,890 \text{ ou } 89 \%$$

Ce résultat ( $FE_e = 89,0\%$ ) est légèrement inférieur à celui obtenu dans l'enquête de cohorte ( $FE_e = 94,6\%$ ), mais il reste néanmoins comparable.

Si le RC est inférieur à 1, par exemple si le facteur étudié est protecteur, un vaccin par exemple, et que l'on s'intéresse à l'efficacité vaccinale, la fraction préventive dans le groupe exposé ( $FP_e$ ) se calcule :  $FP_e = 1 - RC$ .

## Fraction étiologique dans la population

La fraction étiologique dans la population ( $FE_p$ ) est la proportion de cas dans la population générale (groupe non exposé et groupe exposé réunis) que l'on peut raisonnablement attribuer au facteur de risque.

### Calcul dans une enquête de cohorte

La fraction étiologique dans la population peut s'exprimer algébriquement de trois façons différentes :  $FE_p = \frac{Rp - R0}{Rp}$  ;  $FE_p = \frac{[P*(RR - 1)]}{[(P*(RR - 1)) + 1]}$  ;  $FE_p = \frac{[P_c*(R1 - R0)]}{R1} = \frac{[P_c*(RR - 1)]}{RR} = P_c * FE_e$ .

P est la proportion de la population qui est exposée et, d'après le *Tableau II*,  $P = E1/T$ .

$P_c$  est la proportion de cas qui est exposée :  $P_c = a/M1 = a/(a + c)$ .

La méthode du maximum de vraisemblance est la plus pratique à utiliser pour le calcul de l'IC à 95 % des  $FE_p$  dans une enquête de cohorte avec des données d'incidences cumulées qui sont présentées comme dans le tableau de contingence d'une enquête cas témoins (*Tableau II*) :  $FE_p + \left[1,96 * p * \{1 - FE_p\}^2 * RR * \sqrt{\left\{\frac{b}{(E1*a)} + \frac{d}{(E0*c)}\right\}}\right]$ .

Le calcul de l'IC de la  $FE_p$  est beaucoup complexe avec des taux de densité d'incidence et les formules ne sont pas présentées ici.

À partir des données du *Tableau IV* :  $Rp = 0,93 \text{ ‰ PA}$  ;  $R1 = 1,30 \text{ ‰ PA}$  ;  $R0 = 0,07 \text{ ‰ PA}$  ;  $P_c = \frac{133}{136} = 0,978$  ;  $P = \frac{102\ 600}{145\ 400} = 0,706$  ;  $RR = 18,49$  ;  $FE_e = 0,946$ .

Ce résultat peut s'exprimer de la façon suivante : 92,5 % des décès par cancer du poumon survenant dans la population générale sont attribuables au tabagisme et seraient donc évités si personne ne fumait dans la population, sachant qu'ici on estime que 70 % environ de la population est directement exposée au tabac.

De façon analogue, la fraction préventive dans la population peut se calculer avec l'une ou l'autre des formules suivantes :  $FP_p = \frac{R0 - Rp}{R0}$  ;  $FP_p = P * (1 - RR)$  ;  $FP_p = \frac{[P_c*(1 - RR)]}{[P_c*(1 - RR) + RR]}$ .

P et  $P_c$  ont les mêmes définitions que dans les formules de calcul de la fraction étiologique dans la population et  $(1 - RR) = FP_e$ .

L'équivalence algébrique entre ces différentes expressions peut bien sûr être démontrée. La raison pour laquelle plusieurs formules sont proposées est purement pratique : selon les circonstances, les auteurs d'une étude peuvent fournir tel ou tel résultat partiel, mais il est rare que tous les paramètres ( $R0$ ,  $R1$ ,  $DR$ ,  $RR$ ,  $R_p$ ,  $FE_e$  ou  $FP_e$ , P et  $P_c$ ) soient systématiquement présentés. On pourra néanmoins, dans la plupart des cas, calculer les fractions étiologiques en choisissant les formules adaptées aux paramètres dont on dispose.

## Calcul dans une enquête cas témoins

Le risque relatif RR est estimé par le RC. La proportion P de la population qui est exposée est estimée par la proportion de témoins qui est exposée au facteur, en faisant l'hypothèse que les témoins sont représentatifs de la population générale. Ainsi, d'après le *Tableau I* :  $P = \frac{b}{M0}$ .

Les formules correspondantes développées dans le paragraphe précédent sont alors applicables. On peut proposer une formule de calcul simplifiée pour l'IC à 95 % de la  $FE_p$  dans une enquête cas témoins :  $1 - \left\{ (1 - FE_p) \cdot \exp \left[ + 1,96 \sqrt{\left\{ \frac{a}{c \cdot M1} \right\} + \left\{ \frac{b}{d \cdot M0} \right\}} \right] \right\}$ .

À partir des données du *Tableau I* :  $RC = 9,08$  ;  $FE_e = 0,890$  ;  $P = \frac{1\ 296}{1\ 357} = 0,955$  ;  $P_c = \frac{1\ 350}{1\ 357} = 0,995$  ;

$$FE_p = \frac{[0,955 \cdot (9,08 - 1)]}{[(0,955 \cdot (9,08 - 1)) + 1]} = 0,885 ; FE_p = 0,995 \cdot 0,89 = 0,885 = 88,5 \% ; IC \text{ à } 95 \% = 75,0 \% - 94,7 \%$$

Ce résultat ( $FE_p = 88,5\%$ ) est légèrement inférieur à celui obtenu dans l'enquête de cohorte ( $FE_p = 92,5\%$ ), mais il reste néanmoins du même ordre de grandeur.

## Mesures d'impact dans le cas de données appariées

Une présentation tabulaire des résultats d'enquête pour séries appariées a été proposée dans le chapitre 33 (*Tableau V*).

**Tableau V ● Présentation tabulaire. Enquête cas témoins avec appariement**

		Témoins		
		Exposés (E+)	Non-exposés (E-)	Total
Cas	E+	$f_{11}$	$f_{10}$	<b>A</b>
	E-	$f_{01}$	$f_{00}$	<b>C</b>
	<b>Total</b>	<b>B</b>	<b>D</b>	<b>P</b>

La fraction étiologique dans le groupe exposé peut se calculer dans le cas de l'appariement simple :  $FE_e = \frac{f_{10} - f_{01}}{f_{10}}$ . L'écart type noté  $s(FE_e)$  vaut :  $s(FE_e) = \frac{f_{01}}{f_{10}} \cdot \sqrt{1/f_{10} + 1/f_{01}}$ .

Quant à la fraction étiologique dans la population, elle peut également se calculer aisément dans le cas de l'appariement simple :  $FE_p = \frac{(f_{11} + f_{10}) \cdot (f_{10} - f_{01})}{f_{10} \cdot (f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00})}$ .

Son écart type  $s(FE_p)$  peut également s'exprimer à partir du tableau de contingence pour séries appariées (*Tableau V*) :  $s(FE_p) = \frac{1}{f_{10} \cdot (f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00})} \cdot \sqrt{A}$ .

La quantité A se calcule comme la somme algébrique de quatre termes :  $A = A1 + A2 + A3 - A4$  ;  $A1 = \{f_{11} \cdot (f_{10} - f_{01})^2\}$  ;  $A2 = \frac{\{f_{10}^2 + (f_{11} \cdot f_{01})^2\}}{f_{10}}$  ;  $A3 = \{f_{01} \cdot (f_{11} + f_{10})^2\}$  ;  $A4 = \frac{\{(f_{11} + f_{10})^2 \cdot (f_{10} - f_{01})^2\}}{(f_{11} + f_{10} + f_{01} + f_{00})}$ .

Les formules précédentes ne sont, bien sûr, applicables que si toutes les cellules du tableau de contingence contiennent au moins une observation (une paire). Elles ne donnent également de bons résultats que pour des échantillons de grande taille, c'est-à-dire s'il y a suffisamment de paires discordantes  $f$  et  $g$ . La transformation logarithmique n'est pas nécessaire pour le calcul des IC des fractions étiologiques dans le cas de séries appariées : IC à 95 %  $FE_e = FE_e + 1,96 s(FE_e)$  ; IC à 95 %  $FE_p = FE_p + 1,96 s(FE_p)$ .

## Comment utiliser les mesures de l'impact d'un déterminant de santé

Il faut bien garder à l'esprit que les termes « étiologique », « attribuable », « préventive » ont des implications plus importantes que le simple concept d'association statistique. Ils impliquent une relation de cause à effet entre la maladie et le déterminant. En conséquence, les quantités mesurant l'impact d'un facteur de risque ne doivent pas être calculées de façon automatique pour tous les tableaux de contingence, mais seulement dans le contexte d'une possible relation causale (chapitre 40). Nous utiliserons à nouveau l'étude de la relation entre le tabagisme et le décès par cancer du poumon pour discuter de l'interprétation de ces résultats.

À partir du *Tableau IV* résumant les résultats de l'enquête de cohorte réalisée par Doll et Hill, on peut calculer les fractions étiologiques pour chaque niveau de tabagisme, ainsi que pour tous les fumeurs et pour l'ensemble de la cohorte. Le *Tableau VI* présente les estimateurs de l'impact du tabagisme que l'on peut ainsi calculer avec les paramètres intermédiaires présentés *Tableau IV*.

**Tableau VI • Fractions étiologiques. Étude de cohorte sur la relation tabac – décès par cancer du poumon**

Nombre quotidien de cigarettes fumées	Fraction étiologique
0	/
1-14	$FE_{e1} = 87,7 \%$
15-24	$FE_{e2} = 95,0 \%$
$\geq 25$	$FE_{e3} = 96,9 \%$
Tous fumeurs	$FE_e = 94,6 \%$
<b>Total</b>	<b><math>FE_p = 92,5 \%</math></b>

$FE_e$  : fraction étiologique dans le groupe exposé ;  $FE_p$  : fraction étiologique dans la population.

Il existe bien (*Tableau IV*) une relation de type dose réponse ou dose effet entre le taux de décès par cancer du poumon et la quantité de tabac fumée : l'augmentation du risque relatif avec la quantité de tabac fumée donne une idée de la force de cette association. La différence de risque (*Tableau IV*) quantifie l'excès de décès par cancer du poumon attribuable au facteur de risque : cette différence de risque augmente de 0,5 à 2,2 pour 1 000 PA quand le tabagisme s'accroît. En parallèle (*Tableau VII*), la fraction étiologique dans les différents sous-groupes de fumeurs augmente de 88 à 97 %. Si on veut interpréter la valeur de la fraction étiologique pour l'ensemble des fumeurs, on peut dire qu'environ 95 % des décès par cancer du poumon survenant dans ce groupe sont attribuables au tabac ; autrement dit, 126 des 133 décès par cancer du poumon observés dans le groupe des fumeurs auraient pu être évités si aucun d'entre eux n'avait fumé.

Comparons ces résultats avec ceux obtenus à partir de la même cohorte sur la relation entre le tabagisme et la mortalité par maladies cardiovasculaires (*Tableau VIII*).

**Tableau VII ● Enquête de cohorte sur la relation tabac – décès par maladies cardiovasculaires (adapté de [2])**

Nombre quotidien de cigarettes fumées	Taux pour 1 000 personnes/année	RR	DR (%o PA)	FE (%)
0 (non-fumeurs)	7,32	1,0	0	/
25 et plus	9,93	1,36	2,61	FE <sub>e</sub> = 26,3
Tous fumeurs	9,51	1,30	2,19	FE <sub>e</sub> = 23,0
<b>Total</b>	<b>8,87</b>	<b>/</b>	<b>/</b>	<b>FE<sub>p</sub> = 17,5</b>

RR : risque relatif ; DR : différence de risque ; FE : fraction étiologique ; PA : personne/année ; FE<sub>e</sub> : fraction étiologique dans le groupe exposé ; FE<sub>p</sub> : fraction étiologique dans la population.

En termes de relation épidémiologique, si on compare les risques relatifs, on note que l'association tabac – décès par cancer du poumon (*Tableau IV*) est plus forte que l'association tabac – décès par maladies cardiovasculaires (*Tableau VII*) : pour l'ensemble des fumeurs, les RR sont respectivement de 18,5 et de 1,3. De même, la relation dose effet est également plus forte pour tabac et décès par cancer du poumon que pour tabac et décès par maladies cardiovasculaires.

En termes de santé publique, on doit tenir compte, d'une part, de la force de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie et, d'autre part, de la prévalence de l'exposition au facteur : on peut alors calculer la fraction étiologique dans la population. Le fait que, dans la population générale, les décès par maladies cardiovasculaires soient beaucoup plus fréquents que les décès par cancer du poumon a pour conséquence que, dans la cohorte étudiée par Doll et Hill, le nombre absolu de décès par maladies cardiovasculaires et attribuables au tabagisme est presque deux fois plus élevé que le nombre de décès par cancer du poumon et attribuables à ce même facteur de risque (*Tableau VIII*). Ce résultat numérique est obtenu alors que le RR et la FE<sub>p</sub> sont sensiblement plus bas pour les maladies cardiovasculaires que pour le cancer du poumon.

**Tableau VIII ● Comparaison de l'effet du tabagisme sur la mortalité par maladies cardiovasculaires et par cancer du poumon. Enquête de cohorte (adapté de [2])**

Tous fumeurs	Maladies cardiovasculaires	Cancer du poumon
Taux de mortalité (%o PA*)	9,51	1,30
FE <sub>e</sub>	23,0 %	94,6 %
Nombre de décès attribuables au tabagisme	224	126
RR	1,3	18,5
DR (%o PA)	2,19	1,23

RR : risque relatif ; DR : différence de risque ; PA : personne/année.

FE<sub>e</sub> : fraction étiologique dans le groupe exposé.

\* Sur la base de 102 600 personnes/années (PA) de suivi, il y a eu, au total, dans le groupe des fumeurs, 133 décès par cancer du poumon et 976 décès par maladies cardiovasculaires.

Une autre façon d'approcher ce problème consiste à regarder les différences de risque : pour la catégorie tous fumeurs, la différence de risque est presque deux fois plus importante pour les maladies cardiovasculaires (2,19 %o PA) que pour le cancer du poumon (1,23 %o PA). Si l'on s'intéresse uniquement à la catégorie des grands fumeurs (25 cigarettes ou plus fumées quotidiennement), les décès imputables au cancer du poumon sont au nombre de 55 et les décès par maladies cardiovasculaires au nombre de 65 (*Tableau IX*) ; de plus, les DR sont assez proches. Il y a donc

**Tableau IX • Comparaison de l'effet du tabagisme le plus régulier sur la mortalité par maladies cardiovasculaires et par cancer du poumon. Enquête de cohorte (adapté de [2])**

≥ 25 cigarettes/jour	Maladies cardiovasculaires	Cancer du poumon
Taux de mortalité (‰ PA)	9,93	2,27
FE <sub>e</sub>	26,3 %	96,9 %
Nombre de décès attribuables au tabagisme*	65	55
RR	1,36	32,40
DR (‰ PA)	2,61	2,20

RR : risque relatif ; DR : différence de risque ; PA : personne/année.

FE<sub>e</sub> : fraction étiologique dans le groupe exposé.

\* Sur la base de 25 100 PA de suivi, il y a eu au total dans le groupe des fumeurs 57 décès par cancer du poumon et 249 décès par maladies cardiovasculaires.

moins de différence en termes de santé publique. La raison pour laquelle l'impact en termes de santé publique est sensiblement le même chez les gros fumeurs pour ces deux causes de décès est que la mortalité par cancer du poumon augmente plus fortement chez les gros fumeurs que la mortalité par maladies cardiovasculaires. En conséquence, la différence de risque s'accroît plus pour le cancer du poumon, se rapprochant de celle observée pour les maladies cardiovasculaires.

Ainsi, du point de vue des stratégies de santé publique, toute campagne de prévention primaire visant à empêcher la population de commencer à fumer sera plus efficace en termes de décès évités que les actions destinées à aider les fumeurs à cesser de fumer. Mais l'impact numérique de la lutte contre le tabagisme sera finalement plus important sur les décès par maladies cardiovasculaires que sur les décès par cancer du poumon. L'appréciation de l'impact d'un facteur de risque et des actions visant à le supprimer ou le réduire passe donc par la prise en compte de trois paramètres : la force de l'association entre le facteur de risque et la maladie, la fréquence de l'exposition dans la population, et la fréquence de la maladie en l'absence d'exposition.

Le suivi à long terme (50 ans en 2001) de la cohorte de médecins britanniques permet la vérification a posteriori de ces effets dévastateurs du tabagisme sur la survie globale. Le *Tableau X* résume les observations en matière de mortalité toutes causes et de mortalité par cancer du poumon dans la cohorte sur la période 1951-2011 en distinguant les médecins qui ont toujours fumé, ceux qui n'ont jamais fumé et ceux qui ont arrêté de fumer en cours de suivi. Au total, ce sont ainsi 25 346 décès toutes causes confondues qui ont été comptabilisés dans cette cohorte de 34 439 hommes suivis depuis 1951, parmi lesquels 1 052 étaient des décès par cancer du poumon. On notera qu'au bout de 50 ans, plus de 45 % des décès toutes causes étaient attribuables au tabagisme parmi l'ensemble des fumeurs réguliers, si on utilise l'une des formules de calcul de la fraction étiologique dans le groupe exposé :  $FE_e = \frac{RR - 1}{RR} = \frac{0,83}{1,83} = 0,453 = 45,3 \%$ .

Dans ce suivi à long terme, la FE<sub>e</sub> était toujours de 93,2 % pour les décès par cancer du poumon. Cette dernière valeur est à peine plus basse que les 97,6 % calculés après seulement quelques années de suivi chez les fumeurs réguliers (à partir des données du *Tableau IV*). Cette estimation en fait sans doute une des toutes premières causes de décès qui aurait pu être prévenue et aurait changé radicalement les chances de survie de ce groupe. Si l'on considère l'ensemble des fumeurs réguliers et des non-fumeurs, 61,6 % des 7 597 décès toutes causes confondues sont survenus dans le premier groupe. La fraction étiologique dans la population serait alors estimée selon la formule :  $FE_p = P_c * FE_e = 0,616 * 0,453 = 0,279 = 27,9 \%$ .

**Tableau X ● Enquête de cohorte sur la relation tabac-décès par cancer du poumon. Données après 50 ans de suivi (adapté de [3])**

Nombre quotidien de cigarettes fumées	Mortalité toutes causes Taux standardisé sur l'âge (‰ PA)	RR (‰ PA)	DR	Mortalité par cancer du poumon (‰ PA)	RR (‰ PA)	DR
0 (non-fumeurs)	R0 = 19,38 (n = 2 917)	1,0	0	R0 = 0,17	1,0	0
Tous fumeurs	R1 = 35,40 (n = 4 680)	1,83	16,02	R1 = 2,49	14,65	2,32
Anciens fumeurs	R1.0 = 24,15		R1.0 = 0,68			

PA : personne/année ; RR : risque relatif ; DR : différence de risque.

Autrement dit, plus d'un décès sur quatre toutes causes confondues est attribuable au tabagisme et aurait pu être évité si les sujets de cette cohorte n'avaient pas fumé.

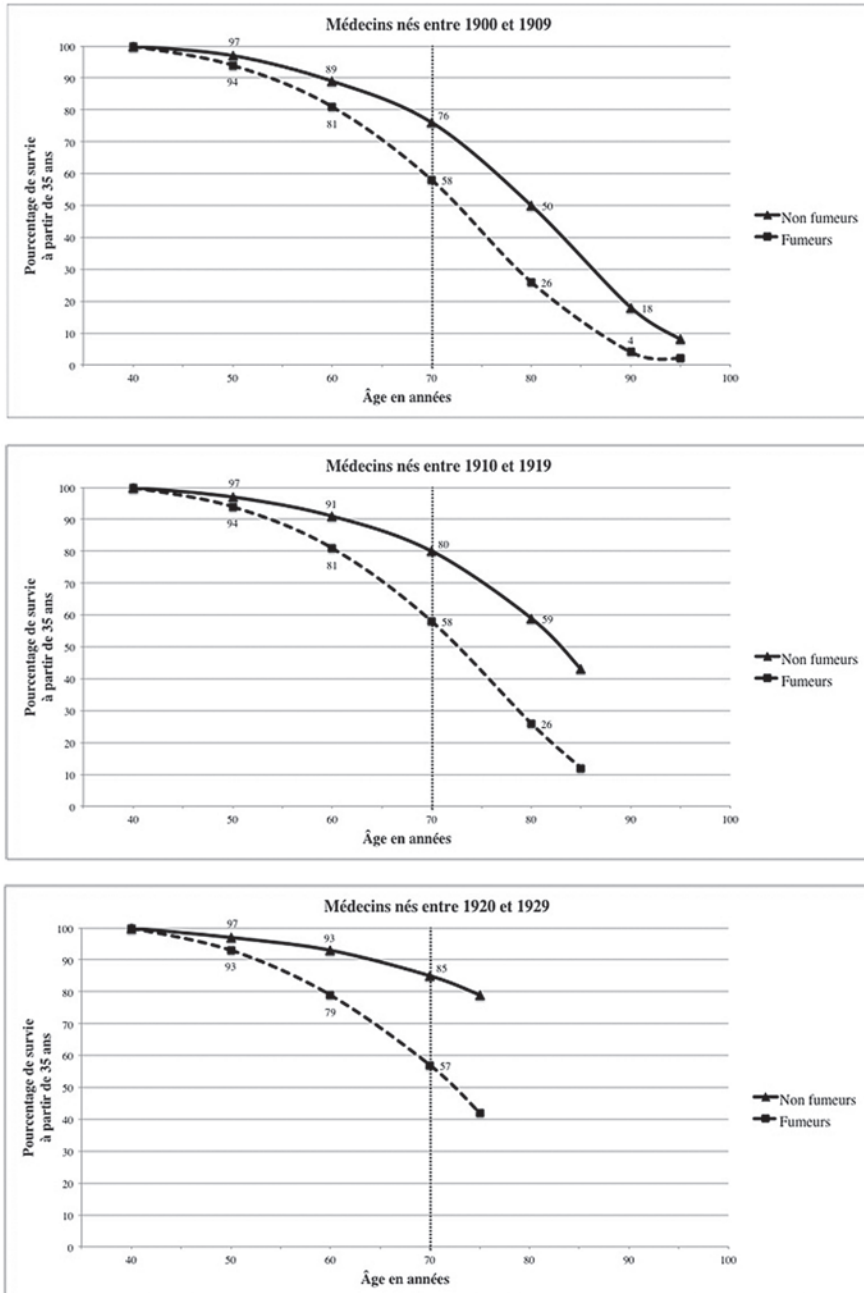
Le suivi à long terme permet de moduler ces résultats en fonction de différents paramètres importants tels que l'année de naissance et donc l'évolution générale des conditions de vie et de santé. La *Figure 1* permet d'apprécier l'effet du tabagisme à partir de l'âge de 35 ans selon la décennie de naissance c'est-à-dire de l'attribuer (par comparaison aux non-fumeurs) à diverses époques au cours desquelles la mortalité générale n'était pas la même. Pour la cohorte de naissance 1900-1909 (partie supérieure), le risque de décès est multiplié par deux chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs pour les trois périodes 35-70 ans, 70-80 ans et 80-90 ans (on peut obtenir cette valeur 2 en rapportant les logarithmes des probabilités des fonctions de survie à ces âges en fonction du statut fumeur ou non-fumeur). Donc, on estime que la moitié des fumeurs de cette cohorte est morte de ses habitudes tabagiques. Pour la cohorte née 20 ans plus tard (partie du bas), la probabilité de décès entre les âges de 35 et 69 ans était de 15 % chez les non-fumeurs et de 43 % chez les fumeurs réguliers, soit un risque relatif estimé à trois. Des extrapolations font dire aux auteurs que deux tiers des fumeurs réguliers nés dans les années 1920 mourront éventuellement de leurs habitudes tabagiques.

La *Figure 2* permet d'apprécier l'effet de la cessation du tabagisme entre 25 et 34 ans, puis par dizaine d'années supplémentaires. Il existe, dans ce type d'analyse, un risque de causalité inverse qui ne doit pas être négligé. On peut cependant facilement voir par interpolation que même un arrêt à 60 ans (partie inférieure) permettra un gain d'espérance de vie de trois ans environ. Ces années de vie supplémentaires se chiffrent à six ans pour ceux qui ont arrêté à 50 ans, à neuf ans pour un arrêt autour de 40 ans et permettent à ceux qui cessent de fumer plus tôt de regagner l'espérance de vie de ceux qui n'ont jamais fumé (partie supérieure).

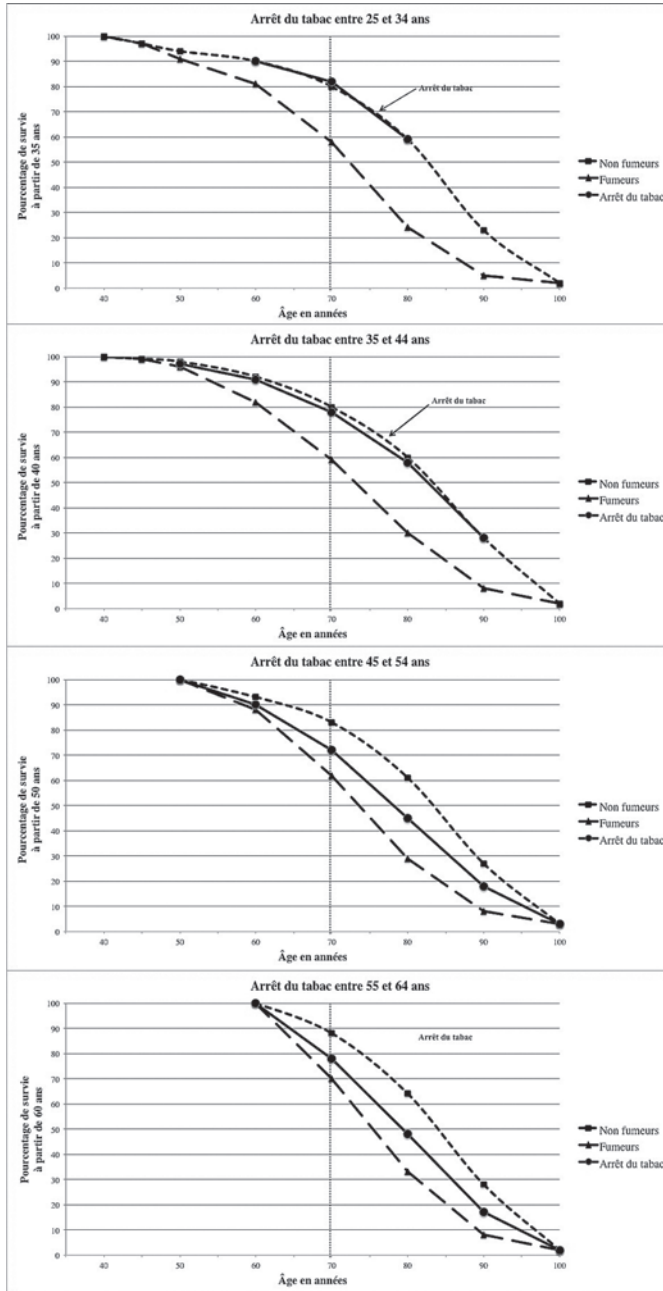
Le calcul des fractions étiologiques peut également être effectué sur les données de l'enquête cas témoins pour la mortalité par cancer du poumon (*Tableau III*). La comparaison avec les résultats précédents montre (*Tableau XI*) que la méthodologie cas témoins donne des résultats toujours légèrement sous-estimés par rapport à ceux obtenus dans l'enquête de cohorte. Cela est probablement dû ici à la façon dont les témoins ont été sélectionnés : il s'agissait, en effet, d'une enquête cas témoins effectuée en milieu hospitalier, dans laquelle les témoins étaient recrutés dans les mêmes hôpitaux que les cas parmi les sujets hospitalisés pour d'autres motifs que le cancer du poumon. La fréquence du tabagisme dans ce groupe témoin était très élevée ( $p = 0,955$ ), et ne reflétait certainement pas tout à fait la fréquence du tabagisme dans la population générale. Néanmoins, l'ordre de grandeur des résultats obtenus était relativement comparable à ceux obtenus dans l'enquête de cohorte.



Figure 1 ● Survie par décennie à partir de l'âge de 35 ans pour les fumeurs réguliers et les non-fumeurs. Cohorte de médecins de sexe masculin au Royaume-Uni, stratifiée par décennie de naissance (adapté de [3])



**Figure 2 ● Effet sur la survie de la cessation du tabagisme en fonction de la décade d'arrêt. Cohorte de médecins de sexe masculin au Royaume-Uni (adapté de [3])**



**Tableau XI • Comparaison des résultats de l'enquête de cohorte et de l'enquête cas témoins sur la relation entre le tabagisme et la mortalité par cancer du poumon (adapté de [1, 2])**

Nombre quotidien de cigarettes fumées	Enquête de cohorte			Enquête cas témoins		
	RR	FE <sub>e</sub>	FE <sub>p</sub>	RC	FE <sub>e</sub>	FE <sub>p</sub>
0 (non-fumeur)	1,0	/	/	1,0	/	/
1-14	8,1	88 %	/	7,0	86 %	/
15-24	19,8	95 %	/	9,5	89 %	/
25 et plus	32,4	97 %	/	16,3	94 %	/
Tous fumeurs	18,5	95 %	/	9,1	89 %	/
<b>Total</b>	<b>/</b>	<b>/</b>	<b>92,5 %</b>	<b>/</b>	<b>/</b>	<b>88,5 %</b>

RR : risque relatif ; DR : différence de risque ; FE<sub>e</sub> : fraction étiologique dans le groupe exposé ; FE<sub>p</sub> : fraction étiologique dans la population.

## CONCLUSION

Mesurer l'impact d'un déterminant de santé est algébriquement simple. Juger s'il est opportun d'effectuer un tel calcul est déjà plus délicat car cette décision suppose que l'on se situe bien dans une relation causale (chapitre 40). Enfin, interpréter un tel résultat exige une bonne connaissance de l'ensemble des données du problème en dehors de celles de l'enquête elle-même, en particulier si on souhaite utiliser ces chiffres pour bâtir ou évaluer un programme de prévention. Les indicateurs de mesure de l'impact ont été mis au point par les épidémiologistes et les statisticiens. Ils sont de plus en plus utilisés à des fins autres, comme, par exemple, dans les actions judiciaires dans le cas de facteurs d'exposition professionnelle ou accidentelle. Il est donc essentiel de connaître leurs limites mais aussi de savoir ce que les fractions étiologiques veulent exactement dire.

## RÉFÉRENCES

- 1 • Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1950 ; 2 : 739-48.
- 2 • Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *Br Med J* 1964 ; 1 : 1399-410.
- 3 • Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 2004 ; 328 : 1519.

## BIBLIOGRAPHIE

- Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston : Little Brown, 1986, pp. 54-98.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic Research : Principles and Quantitative Methods*. New York : Lifetime Learning Publications, 1982, pp. 96-180 & 283-311.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology* 3<sup>rd</sup> ed. Boston : Wolters Kluwer, Lippincot, Williams & Wilkins, 2008, pp. 63-6 & 295-8.
- Schlesselman JJ. *Case-Control Studies : Design, Conduct, Analysis*. Oxford : University Press, 1982, pp. 27-68 & 171-226.



### ENCADRÉ

#### **Estimation de la morbidité et de la mortalité attribuables à la pollution atmosphérique. Des études épidémiologiques à la promulgation des lois et directives européennes sur l'air**

Les effets de la pollution atmosphérique sur la santé ont été largement documentés au cours des trois dernières décennies. La plupart des études épidémiologiques se sont intéressées aux effets à court et long termes de la pollution urbaine de fond en population générale. Certaines études se sont intéressées aux expositions individuelles de populations spécifiques en raison des caractéristiques de certaines expositions, de l'état de santé sous-jacent de certains groupes ou de leur âge : conducteurs, patients asthmatiques ou diabétiques, enfants ou personnes âgées. La contribution de ces études épidémiologiques à la connaissance des effets sur la santé de la pollution atmosphérique a ainsi été et continue d'être majeure. La nature et les caractéristiques des relations établies a permis d'apprécier les impacts de la pollution en termes de santé publique (nombre de décès, modifications de l'espérance de vie, nombre d'hospitalisations, de consultations) et en termes économiques (analyses coûts bénéfiques d'actions visant à diminuer la pollution). L'ensemble de ces résultats a été utilisé pour argumenter des décisions réglementaires nationales (loi n° 96-1236 du 30 décembre 1996 sur l'air et l'utilisation rationnelle de l'énergie en France — LAURE) et européennes (directives européennes de qualité de l'air) visant à réduire les niveaux de pollution. Enfin, ces données sont de plus en plus fréquemment utilisées dans le cadre de l'élaboration de politiques locales de lutte contre la pollution (plans d'urbanisme, de transports).

Cependant, encore aujourd'hui, la question de la nature causale de l'association entre la pollution et les effets délétères sur la santé est toujours discutée dans certains cénacles et, donc, celle du calcul des fractions étiologiques qui sont à la base des évaluations d'impact sanitaire et des mesures réglementaires qui ont été appliqués dans de nombreux pays. Avant de montrer comment on estime l'impact de la pollution sur la santé sur la base des calculs des risques attribuables, nous passons d'abord en revue dans ce cadre bien particulier les neuf critères de causalité qui sont détaillés dans le chapitre 40 consacré très largement à ce sujet central en épidémiologie.

## **Analyse de la causalité de l'association entre pollution atmosphérique et effets sur la santé**

### *Force de l'association*

Dans le domaine de l'environnement en général, comme dans celui de la pollution atmosphérique, les niveaux d'exposition en population générale sont faibles et il en est de même pour les risques observés en relation avec cette exposition. Cependant, lorsque les mesures de l'exposition sont plus précises, ou lorsque les études portent sur des populations plus vulnérables (personnes souffrant de pathologies chroniques, enfants, personnes âgées) ou sur des diagnostics plus précis (myocardopathies ischémiques, asthme, broncho-pneumopathies chroniques obstructives [BPCO]), les risques relatifs augmentent.

### *Consistance et concordance des résultats*

Les associations sont observées dans différentes populations, dans des circonstances et à des périodes différentes, quels que soient le protocole de l'étude et l'analyse réalisée (études temporelles, cas témoins croisées, études de panels individuels, études de cohortes).

### *Spécificité de la relation*

Comme pour grand nombre de facteurs de risque, l'exposition à la pollution atmosphérique n'entraîne pas le développement d'une pathologie spécifique. Les polluants atmosphériques sont associés à la mortalité et la morbidité respiratoires et cardiovasculaires, et principalement à l'asthme, les BPCO, les pneumonies, les maladies coronariennes, les myocardopathies et l'insuffisance cardiaque. Ces dernières années, de nouveaux effets ont été évoqués, notamment en relation avec la fertilité et la reproduction.

### *Temporalité entre l'exposition et la survenue de l'effet*

L'exposition doit précéder l'effet. Les associations entre polluants et événements sanitaires surviennent le jour même ou après un décalage pouvant aller de plusieurs jours à plusieurs années.

### *Relation dose effet*

Dans le cas de la pollution atmosphérique, les études ont montré qu'il existe un gradient entre le niveau d'exposition et le niveau d'effet sur la santé. Cependant, ni les études expérimentales ni les enquêtes épidémiologiques n'ont mis en évidence de seuil au-dessous duquel aucun excès de risque n'existe.

### *Plausibilité biologique*

Les mécanismes biologiques et manifestations infracliniques au niveau respiratoire et systémique, à la base des effets observés, sont de mieux en mieux décrits, notamment pour les particules en suspension : action pro-inflammatoire dans les cellules des voies respiratoires, stress oxydatif, athérosclérose, altération du rythme cardiaque, entre autres.

### *Cohérence des résultats*

L'interprétation causale des données doit être cohérente avec les connaissances sur l'histoire naturelle et la biologie de la maladie. Les études de panel mettent en évidence des diminutions de la fonction ventilatoire qui sont plus importantes chez les personnes symptomatiques. La fréquence des consultations aux urgences pour asthme est plus élevée que pour les affections respiratoires toutes causes confondues. Le risque d'hospitalisation pour des causes spécifiques (BPCO, asthme, myocardiopathies ischémiques) est également plus élevé que lorsqu'on s'intéresse aux hospitalisations respiratoires et cardiovasculaires considérées dans leur ensemble ; de même, les risques sont plus importants pour les hospitalisations chez les personnes âgées ou chez les patients présentant des antécédents de pathologie cardio-respiratoire. S'agissant de la mortalité, les risques sont également plus élevés pour la mortalité liée à certaines causes que pour la mortalité toutes causes. La cohérence s'établit également entre les effets à court et à long termes. Les risques à long terme sont plus importants qu'à court terme. Enfin, lorsqu'on considère les sources et composants spécifiques des polluants étudiés, les risques pour la santé mis en évidence sont plus élevés que lorsqu'on étudie des indicateurs d'exposition plus globaux.

### *Preuves expérimentales*

Les observations épidémiologiques sont corroborées par des données issues d'expérimentations ou de quasi-expérimentations (chapitre 59) montrant, notamment, que réduire ou supprimer l'exposition conduit à une diminution du risque. Dans le domaine de la pollution atmosphérique, des études dites d'intervention évaluent les mesures visant à, ou ayant comme bénéfice collatéral, une réduction de la pollution et les éventuelles conséquences en termes d'impacts sanitaires et économiques associés. Les études d'intervention répertoriées dans la littérature sont de plus en plus nombreuses et apportent la preuve que les actions à court ou long termes visant à réduire les niveaux de pollution, que ce soit la mise en œuvre d'une loi au niveau européen ou national, la modification d'un plan d'urbanisme ou de transports au niveau d'une ville, pour ne citer que quelques exemples, se traduisent en général par une amélioration de la qualité de l'air, avec des bénéfices non seulement pour la santé, mais également pour la qualité de vie et l'économie. Par exemple, l'interdiction de vente de charbon à Dublin en 1990 a conduit à une diminution de la mortalité de 10 à 15 %.

### *Analogie*

Les relations observées entre pollution atmosphérique et santé sont comparables aux associations rapportées pour le tabagisme passif. Il existe également une similitude dans la forme de la relation entre, d'une part, la morbidité et mortalité cardiovasculaires et, d'autre part, l'exposition aux particules fines et à la fumée de tabac.

### **L'évaluation d'impact sanitaire de la pollution atmosphérique**

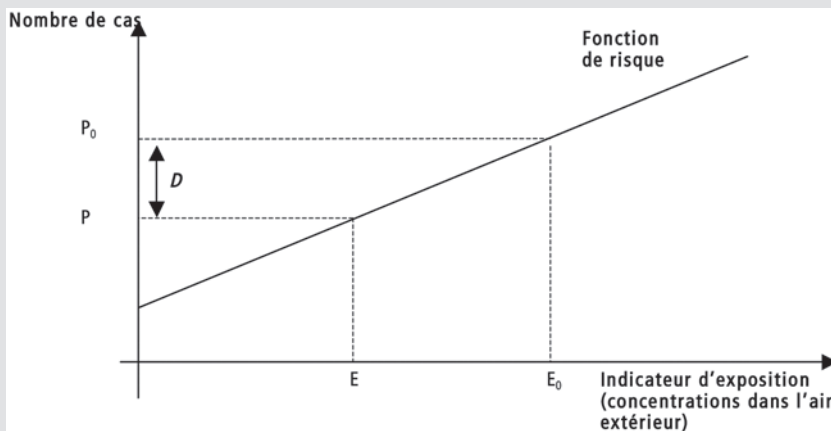
Les arguments de causalité passés en revue vont tous dans le sens d'une relation de nature causale entre la pollution atmosphérique et les indicateurs de

santé. Les connaissances évoluent et, de ce fait, la question de la causalité est régulièrement réévaluée au vu des nouvelles études épidémiologiques et expérimentales. Il est clair que l'évidence de l'association entre pollution atmosphérique et santé est aujourd'hui renforcée, que les fondements biologiques des effets adverses observés sont maintenant démontrés et justifient pleinement les calculs de risques attribuables à la base des évaluations d'impact sanitaire de la pollution de l'air.

Les études épidémiologiques quantifient les effets sur la santé de différents facteurs de risque, dans notre exemple, la pollution atmosphérique. Les résultats de ces études sont exprimés sous la forme de mesures d'association entre exposition et risque, par exemple le risque relatif (RR) ou le coefficient d'un modèle de régression. Les mesures d'impact, comme la fraction étiologique ou le nombre de cas attribuables, prennent également en compte le nombre de personnes exposées et la distribution de l'exposition dans la population. C'est ce type de mesure d'impact qui est utilisé dans les évaluations d'impact sanitaire (EIS) (Figure A).

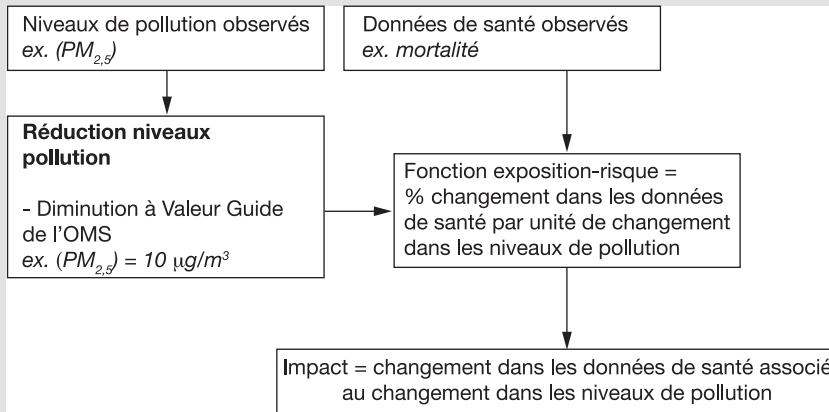
Conceptuellement, le calcul du nombre de cas attribuable à la pollution de l'air est simple (Figure A) : la mesure du risque (pente, risque relatif...), la fréquence dans la population de l'événement sanitaire considéré  $P$  (prévalence, incidence, etc.), et l'exposition de la population  $E$  (ou les concentrations) sont nécessaires pour calculer  $D$ , le nombre total de cas attribuables. Un niveau d'exposition de référence  $E_0$  doit être défini.  $P_0$  est la fréquence de l'événement sanitaire au niveau d'exposition  $E_0$ . Dans le cas de la mortalité, l'application de ce type de calcul aux différentes classes d'âge dans une table de mortalité permet d'exprimer l'impact sous forme du gain moyen d'espérance de vie ou du poids du facteur de risque en termes de nombre total d'années de vie dans la population.

**Figure A • Principes du calcul d'évaluation d'impact sanitaire de la pollution atmosphérique (adapté de [1])**



Les résultats d'EIS du projet *Improving Knowledge and Communication for Decision Making on Air Pollution in Europe* (Aphekom) ont été obtenus en suivant cette démarche (Figure B) (<http://www.aphekom.org> [consulté le 11/01/2012]).

**Figure B ● Étapes de la démarche d'évaluation d'impact sanitaire de la pollution atmosphérique dans le projet Aphekom (d'après [2])**



Le calcul du gain total en termes d'années de vie, potentiellement attribuable à une réduction des niveaux de pollution dans Aphekom a consisté essentiellement à multiplier le gain moyen en espérance de vie à l'âge de départ (ici 30 ans) par la taille de la population à cet âge en s'appuyant sur la différence entre les deux tables de mortalité du moment : celle observée et celle — contrefactuelle — qui aurait pu être observée si les niveaux de  $PM_{2.5}$  étaient ramenés à  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

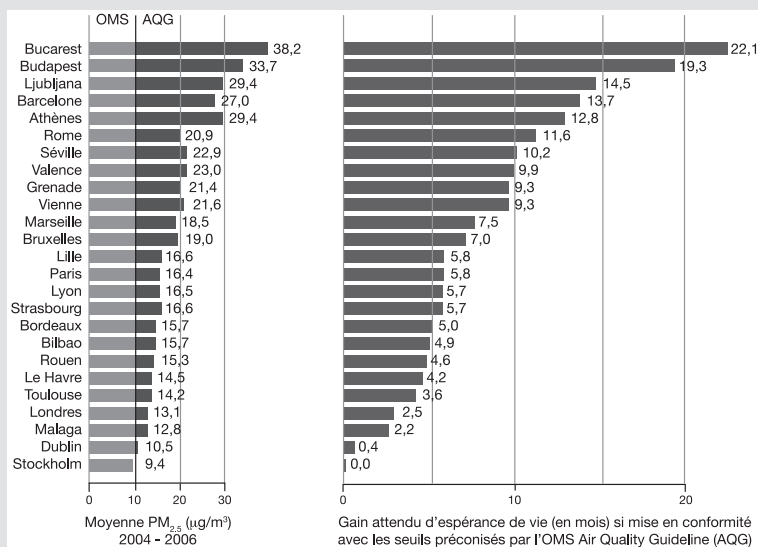
L'approche économique utilisée dans Aphekom pour valoriser les impacts sur la mortalité repose sur la méthode des préférences déclarées par la population en matière d'arbitrage « valeur monétaire — risque de décès ». Les bénéfices annuels ont été calculés en multipliant le gain moyen d'espérance de vie à 30 ans par le nombre de personnes de cet âge et par la valeur monétaire associée à une année de vie (*value of life year* [VOLY]). Cela correspond au bénéfice en termes d'espérance de vie pour les personnes âgées de 30 ans, qui aurait été obtenu si elles avaient été exposées à un niveau de pollution aux  $PM_{2.5}$  de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en moyenne annuelle (Directives Qualité de l'air de l'OMS) au lieu du niveau actuel de pollution.

En utilisant ces méthodes le projet européen Aphekom, coordonné par l'InVS, (<http://www.aphekom.org> [consulté le 11/01/2012]), indique (Figure C) que, dans 25 grandes villes européennes, l'espérance de vie pourrait augmenter jusqu'à 22 mois pour les personnes âgées de 30 ans et plus (en fonction de la ville et du niveau de pollution), si les niveaux moyens annuels de particules fines  $PM_{2.5}$  étaient ramenés au seuil de 10 microgrammes par mètre-cube, valeur guide préconisée par l'OMS. D'un point de vue économique, le respect de cette valeur guide se traduirait par un bénéfice d'environ 31,5 milliards



**Figure C • Gain moyen d'espérance de vie (en mois) prédit pour les personnes âgées de 30 ans et plus dans 25 villes de l'étude Aphekom pour une diminution moyenne annuelle du niveau des PM<sub>2.5</sub> à 10 µg/m<sup>3</sup>, valeur guide de l'OMS**

Source : Projet Aphekom cofinancé par le programme européen d'action communautaire dans le domaine de la santé publique (2003-2008)



d'euros (diminution des dépenses de santé, de l'absentéisme, et des coûts associés à la perte de bien-être, de qualité et d'espérance de vie).

## Conclusion

La surveillance des effets sur la santé de la pollution atmosphérique permet d'argumenter des décisions réglementaires nationales et européennes visant à réduire les niveaux de pollution. Cette surveillance contribue également à l'élaboration de politiques locales de lutte contre la pollution (plans d'urbanisme, de transports, schémas régionaux climat, air, énergie). Dans les deux cas, l'utilisation des fractions étiologiques et le calcul de nombre de cas ou de décès attribuables et évitables par les épidémiologistes sont particulièrement utiles à la formulation de recommandations et à la prise de décisions.

## RÉFÉRENCES

- 1 • Künzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 198-209.
- 2 • Institut de Veille Sanitaire. *Le programme de surveillance air et santé (PSAS)* ; <http://www.invs.sante.fr/surveillance/psas9> (consulté le 23/09/2011).

## ● Chapitre 36

# La méthode capture-recapture appliquée à la surveillance

Anne Gallay<sup>1</sup>, Pascale Bernillon<sup>2</sup>, Jean-Claude Desenclos<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département de la coordination des alertes et des régions, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>3</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique, Saint-Maurice

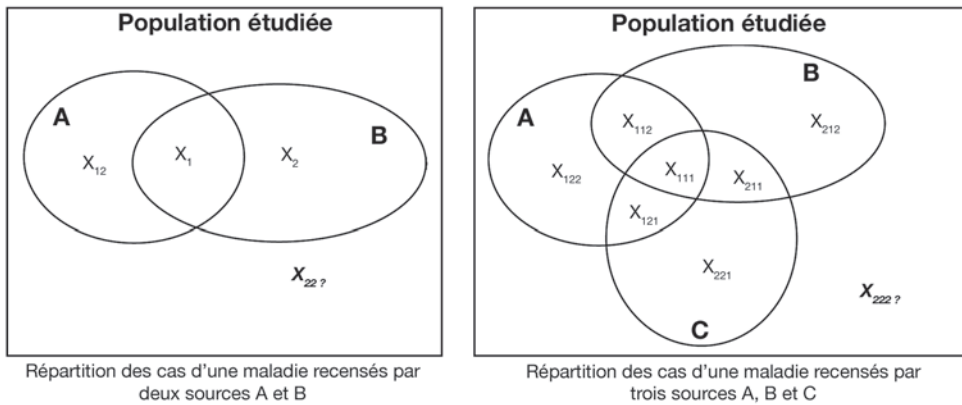


L'un des objectifs de la surveillance épidémiologique est l'estimation de l'importance d'un phénomène de santé publique (incidence, prévalence, mortalité) selon les principes énoncés dans le chapitre 8. Les systèmes de surveillance étant rarement exhaustifs ou totalement représentatifs, les estimations peuvent en être biaisées. Ainsi, l'évaluation quantitative de la sensibilité, de l'exhaustivité et de la représentativité des systèmes de surveillance est un enjeu méthodologique important pour pouvoir interpréter, voire corriger, les estimations produites sur la seule base des données collectées (chapitre 20). Dans cette perspective, le recours à des études visant à l'exhaustivité ou basées sur des enquêtes par échantillonnage peut alors être nécessaire. La méthode capture-recapture que nous présentons et illustrons dans ce chapitre permet d'évaluer l'exhaustivité et la représentativité de systèmes de surveillance (chapitre 20). Il s'agit donc d'une alternative aux études de dénombrement de cas qui visent l'exhaustivité mais qui sont longues, coûteuses, et restent tout aussi sensibles au biais de non-réponse. La méthode capture-recapture peut être utilisée quand au moins deux sources d'information identifient les cas d'une même maladie. Elle est très appliquée en écologie, d'où elle tire son nom, pour estimer la taille de populations animales. Le terme capture-recapture fait référence au procédé consistant à capturer, marquer, puis relâcher les individus d'un échantillon aléatoire d'une espèce animale, puis à capturer un ou plusieurs autre(s) échantillon(s) dans le(s)quel(s) on dénombre les animaux marqués ; la taille des différentes captures et le nombre d'animaux capturés plusieurs fois sont utilisés pour estimer la taille totale de la population d'intérêt.

## Principes et conditions d'utilisation

Cette méthode permet, après avoir identifié les cas communs entre différentes sources (*Figure 1*), et sous certaines hypothèses, d'estimer le nombre de cas identifiés par aucune des sources, le nombre de cas total (N) de la maladie et, ainsi, l'exhaustivité de chacune d'entre elles [1]. Nous envisagerons successivement la méthode appliquée à deux et plus de deux sources (trois sources principalement).

**Figure 1 ● Répartition des cas d'une maladie recensés par deux et trois sources de données**



Les indices 1 et 2 correspondent à la présence (1) ou l'absence (2) des cas dans les sources A, B et C dans cet ordre.

## Conditions d'application

Six conditions doivent être remplies pour obtenir une estimation correcte du nombre total de cas par la méthode capture-recapture et la production d'estimations non biaisées [1].

1. *Tous les cas identifiés sont de vrais cas* : l'identification de faux cas par une des sources, dont la valeur prédictive positive (VPP) est alors  $< 1$ , induit une surestimation du nombre de cas total  $N$  et une sous-estimation de l'exhaustivité des autres sources. Une définition de cas différente selon les sources correspond à cette situation (la spécificité et la VPP de la définition de cas diffèrent) et conduira à des estimations biaisées que l'on pourra corriger si l'on dispose de l'estimation de la VPP de la source la moins spécifique en référence à l'autre source (un exemple de ce type est exposé dans l'Encadré 1).

2. *La période d'étude et la zone géographique de l'étude sont les mêmes pour toutes les sources* : si une source identifie des cas d'une zone géographique ou pendant une période différente de celle des autres sources, la population cible des sources sera différente. Le nombre de cas communs identifiables sera plus faible, entraînant une surestimation du nombre total de cas. Il faudra donc porter une attention particulière à la période correspondant à l'inclusion des cas. En particulier, la notification de cas diagnostiqués pendant la période d'étude peut être réalisée longtemps après le diagnostic. Cela peut réduire le nombre de cas identifiés à partir d'une source pendant la période d'étude et donc réduire le nombre de cas communs si l'analyse ne tient pas compte des retards de notification (cas identifiés dans une source une année et dans l'autre source l'année suivante). Pour limiter ce biais, il peut être nécessaire de rechercher les cas sur une période supplémentaire (à définir selon les délais de notification) suivant la période d'étude. Inversement, il sera nécessaire d'éliminer les cas notifiés sur la période d'étude mais dont le diagnostic aura été établi antérieurement à la période d'étude.

3. *La population étudiée est close*, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de mouvement de population. L'entrée et la sortie (migrations, naissances, décès) de la population de sujets pendant la période et dans la zone géographique étudiées peuvent modifier la population cible pour une ou plusieurs sources et induire une sous-estimation du nombre de cas communs et, donc, une surestimation de  $N$ . Le non-respect de cette condition équivaut à un défaut d'homogénéité de capture, une condition qui sera développée plus loin dans ce chapitre.



## ENCADRÉ 1

### Application de la méthode capture-recapture à l'évaluation du nombre de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) à salmonelles en France en 1995

Disposant en France de trois systèmes de surveillance nationale des TIAC à salmonelles, leur nombre annuel a été estimé par la méthode capture-recapture. Ainsi, l'exhaustivité de la déclaration obligatoire (DO) des TIAC dont les principes ont été exposés dans le chapitre 10 a pu être évaluée car il s'agissait de la principale source de données en la matière.

#### Sources d'information et identification des foyers de TIAC communs aux trois sources

Les sources d'information étaient :

- les DO des TIAC aux Directions départementales de l'action sanitaire et sociale (DDASS) centralisées ensuite par l'Institut de veille sanitaire (InVS) ;
- les DO des TIAC aux Directions des services vétérinaires (DSV) centralisées par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) ;
- enfin, les notifications de TIAC à salmonelles à l'occasion de l'envoi des souches par les laboratoires d'analyses biologiques et médicales (LABM) publics et privés au Centre national de référence des salmonelles (CNR). Les TIAC n'étant pas enregistrées avec un identifiant unique et commun aux trois sources, des algorithmes d'identification des foyers communs ont été élaborés à partir de combinaisons de plusieurs critères. Une analyse qualitative de sensibilité a permis de retenir l'algorithme le plus pertinent.

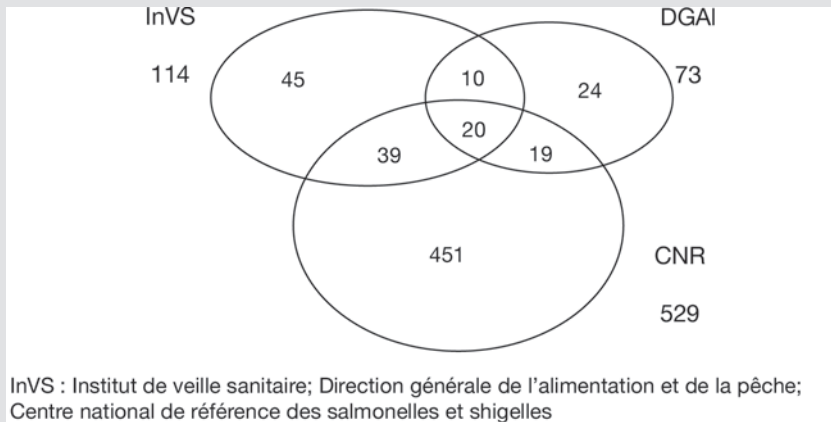
#### Estimation du nombre de TIAC à salmonelles par la méthode de Wittes

La distribution des 716 TIAC incluses dans l'analyse, selon leur appartenance aux trois sources, apparaît sur la *Figure A*. Les estimations du nombre de TIAC à salmonelles par le croisement des sources deux à deux sont de 274 pour les sources InVS-DGAL, 1 015 pour les sources InVS CNR et 980 pour les sources DGAL CNR, suggérant une dépendance positive entre les sources InVS et DGAL. L'analyse de la dépendance entre deux sources à l'aide des données comprises dans la troisième indique aussi une dépendance très forte entre les sources InVS et DGAL :  $RC = 12,2$  (IC à 95 % : 5,7-26,2) ; le RC est de 2,3 (IC à 95 % : 0,9-6,0) entre les sources InVS et CNR et de 2,5 (IC à 95 % : 0,9-7,5) entre les sources DGAL et CNR.

#### Évaluation qualitative de la dépendance entre les sources InVS et DGAL

Afin d'évaluer la dépendance entre les sources, une enquête a été réalisée auprès des DDASS et DSV d'un échantillon aléatoire de 22 départements. Parmi ces 22 couples de directions départementales, 10 collaboraient entre elles pour l'investigation quel que soit le type de foyer (familial ou collectif) ; dix autres avaient une collaboration systématique seulement pour les TIAC survenant en

**Figure A • Distribution de foyers de TIAC à salmonelles selon la source, France, 1995**



collectivité ; dans deux départements, les services départementaux des deux ministères travaillaient séparément. Cette évaluation indiquait une dépendance positive entre les sources InVS et DGAI, principalement pour les TIAC survenant en collectivité.

#### Prise en compte de la dépendance par regroupement des sources dépendantes

Dans cette étude, les deux sources dépendantes InVS et DGAI ont donc été regroupées. L'analyse avec deux sources entre cette nouvelle source conjointe InVS/DGAI et la source CNR donnent une estimation de 1 065 TIAC (IC à 95 % : 910-1 220) sous l'hypothèse d'indépendance des deux sources.

#### Prise en compte de la VPP de la définition des TIAC à salmonelles dans la source CNR

La codification employée par les LABM lors de l'envoi des souches isolées au CNR précise le type de foyer (collectif ou familial) mais rarement son origine (alimentaire) ou son mode de transmission. Cela est insuffisant pour confirmer l'origine à la fois collective et alimentaire de ces foyers. Cette limite suggère aussi que la VPP de la définition des TIAC identifiées par le CNR est inférieure à celle de la DO à l'InVS ou à la DGAI dont les VPP sont estimées à 100 % car ces déclarations sont toutes validées avant d'être enregistrées. La VPP des TIAC à salmonelles notifiées au CNR a été évaluée par une enquête téléphonique rétrospective qui l'a estimée à 66 % sans variation selon le sérotype de salmonelle. Le nombre N de TIAC estimé par le croisement des sources deux à deux peut alors être corrigé par la VPP de la définition des TIAC du CNR. Cette correction consiste à appliquer la VPP au nombre observé de TIAC dans la source CNR et non identifiées dans les deux autres sources, selon les formules suivantes :

$$\bullet N_{InVS,CNR} = \frac{n_{InVS}(n_{InVS,CNR} + (n_{CNR} - n_{InVS,CNR})VPP_{CNR})}{n_{InVS,CNR}};$$

$$\bullet N_{InVS,CNR} = \frac{n_{DGAL}(n_{DGAL,CNR} + (n_{CNR} - n_{DGAL,CNR})VPP_{CNR})}{n_{DGAL,CNR}} ;$$

$$\bullet N_{InVS,CNR} = \frac{n_{(InVS+DGAL)}(n_{(InVS+DGAL),CNR} + (n_{CNR} - n_{(InVS+DGAL),CNR})VPP_{CNR})}{n_{(InVS+DGAL),CNR}}$$

En tenant compte de la VPP de la définition des TIAC du CNR, le nombre estimé de TIAC à salmonelles survenues en 1995 est ainsi de 756, soit des taux d'exhaustivité de 16 %, 10 % et 50 % respectivement pour les systèmes de l'InVS, de la DGAL et du CNR.

## BIBLIOGRAPHIE

- Gallay A, Vaillant V, Bouvet P, Grimont P, Desenclos JC. How many foodborne outbreaks of Salmonella infection occurred in France in 1995? Application of the capture-recapture method to three surveillance systems. *Am J Epidemiol* 2000 ; 152 : 171-7.

4. *Tous les vrais cas communs et seulement les vrais cas communs sont identifiés* : une surestimation des cas communs ( $x_{11}$ ) induit une sous-estimation du nombre total des cas et inversement. En l'absence d'un identifiant commun unique entre les sources, l'identification des cas communs repose sur une combinaison de critères (âge ou date de naissance, date et département de survenue, etc.). Plusieurs algorithmes de définition des cas communs sont alors proposés et une analyse qualitative de leur sensibilité permet d'orienter le choix pour un algorithme en particulier [1].

5. *Les sources sont indépendantes entre elles* : la probabilité qu'un cas soit recensé à partir d'une source ne dépend pas de la probabilité qu'il soit recensé dans une autre. Il y a une dépendance positive entre deux sources si l'identification des cas par une source augmente la probabilité, pour ces cas, d'être identifiés par l'autre source. Une dépendance positive non prise en compte dans l'estimateur peut induire une sous-estimation de N. Inversement, il y a une dépendance négative entre deux sources si l'identification des cas par une source diminue la probabilité, pour ces cas, d'être identifiés par l'autre source, pouvant induire une surestimation de N. La dépendance entre deux sources ne peut être évaluée statistiquement. Elle peut être évaluée qualitativement par l'analyse des circuits d'information et les modes de recrutement des cas dans les deux sources comme dans l'exemple décrit dans l'Encadré 1.

6. *Il y a une homogénéité de capture des cas* : tous les cas de la population étudiée ont la même probabilité d'être identifiés par une même source ; en d'autres termes, la capture des cas dans une source ne dépend pas de leurs caractéristiques (âge, sexe, lieu de résidence, gravité de la maladie, circonstance de diagnostic, etc.). Cette probabilité peut, cependant, être différente entre les sources pour une caractéristique donnée. À l'extrême, certains sujets ayant des caractéristiques particulières peuvent avoir une probabilité nulle de figurer dans l'une et/ou l'autre source (sujets désocialisés, migrants en situation illégale, etc.). Le biais d'estimation (sens et importance) lié au non-respect de cette condition dépend des probabilités de capture selon les variables d'hétérogénéité et les sources. Une hétérogénéité de capture peut être à l'origine d'une dépendance positive ou négative entre les sources. Le biais lié à l'hétérogénéité de capture peut être réduit en stratifiant sur les variables d'hétérogénéité pour créer des strates de probabilité de capture homogène.

## Application à deux sources

### Estimation du nombre total de cas avec deux sources

Avec deux sources, les cas peuvent être répartis selon leur présence ou absence dans l'une ou l'autre source dans un tableau de contingence à quatre cases, dont l'une est structurellement vide (Tableau I).

**Tableau I • Tableau de contingence représentant le croisement de deux sources de données**

		Source A		
		Oui	Non	
Source B	oui	$x_{11}$	$x_{21}$	$N_2$
	non	$x_{12}$	$x_{22}?$	$N?$
		$N_1$		

Les indices 1 et 2 correspondent à la présence (1) ou absence (2) des cas dans les sources A et B,  $N_1$  est l'effectif total de la source A et  $N_2$  est l'effectif total de la source B,  $N$  est le nombre total de cas à estimer.

Plusieurs méthodes simples d'estimation du nombre de cas identifiés par aucune des sources ( $x_{22}$ ), du nombre total de cas ( $N$ ), et de sa variance  $\text{Var}(N)$  ont été proposées dans la littérature :

- des estimateurs couramment utilisés en épidémiologie sont ceux proposés par Sekar et Deming [1] ; il s'agit des mêmes estimateurs que ceux utilisés en écologie sous le nom d'estimateurs de Lincoln-Petersen :  $\hat{x}_{22} = \frac{x_{12}x_{21}}{x_{11}}$ ,  $\hat{N} = \frac{N_1 N_2}{x_{11}}$ ,  $\text{Var}(\hat{N}) = \frac{N_1 N_2 x_{12} x_{21}}{x_{11}^3}$  ;
- les estimateurs précédents pouvant être biaisés lorsque les effectifs sont faibles, Chapman et Seber ont proposé les modifications moins biaisées suivantes, des estimateurs de  $N$  et de sa variance [1] :  $\hat{N} = \frac{(N_1 + 1)(N_2 + 1)}{x_{11} + 1} - 1$ ,  $\text{Var}(\hat{N}) = \frac{(N_1 + 1)(N_2 + 1)x_{12}x_{21}}{(x_{11} + 1)^2(x_{11} + 2)}$ .

Ces estimateurs sont valables sous l'hypothèse d'indépendance des sources.

D'autres estimateurs pour les études capture-recapture à deux sources ont été récemment comparés entre eux et aux estimateurs précédents par Brittain et Böhning [2]. Ces derniers recommandent l'utilisation de l'estimateur de Chao [3] qui présente de meilleures propriétés en termes de biais et de couverture des intervalles de confiance que l'estimateur de Chapman, en particulier lorsque les sources ne sont pas indépendantes :

- estimateur de Chao [3] :  $\hat{N}_{Chao} = N_{obs} + \frac{(x_{12} + x_{21})^2}{4x_{11}}$  où  $N_{obs}$  est le nombre total de cas recensés par l'une et/ou l'autre des sources.

Le plus souvent, l'estimation par intervalle de la taille de la population repose sur une hypothèse de normalité de la distribution de  $\hat{N}$ . Ainsi, un intervalle de confiance (IC) à 95 % de la taille de la population est obtenu par l'expression suivante :  $IC_{95\%}(\hat{N}) = \hat{N} \pm 1,96\sqrt{\text{Var}(\hat{N})}$ .

Cette hypothèse de normalité est discutable, en particulier lorsque la population totale, ou les tailles d'échantillons, sont petites. D'autres méthodes pour le calcul des IC ont ainsi été proposées [3-5].

### Estimation du taux d'exhaustivité

Le taux d'exhaustivité de la source 1 est :  $P_1 = \frac{N_1}{N}$ . Celui de la source 2 est :  $P_2 = \frac{N_2}{N}$  et celui des deux systèmes combinés est :  $P_{12} = \frac{N_1 + N_2 - x_{11}}{N}$  où  $N_1$  et  $N_2$  sont les nombres de cas notifiés dans chacune des sources ( $x_{11}$  le nombre de cas communs aux sources) et  $N$  le nombre total de cas.

### Application à plus de deux sources

L'estimation avec plus de deux sources peut être réalisée en deux étapes [1] :

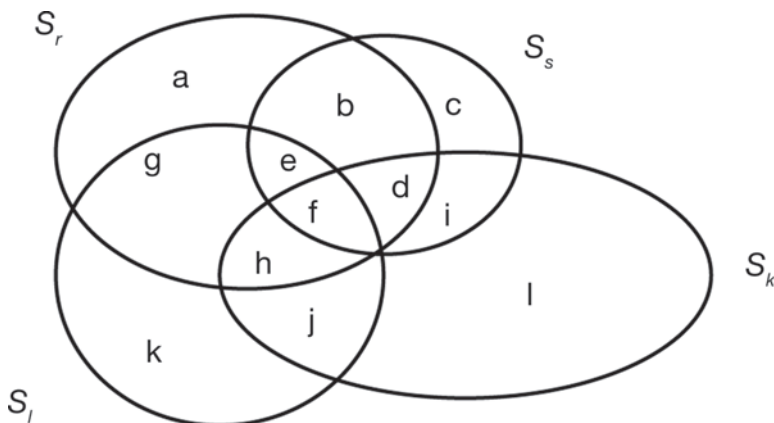
- dans un premier temps, à l'aide de la méthode de Wittes qui consiste à comparer les estimations réalisées en croisant les sources deux à deux et à faire des hypothèses concernant la dépendance entre les sources ;
- dans un second temps, l'utilisation de modèles log-linéaires permet de confirmer les dépendances entre les sources, de les prendre en compte dans les estimations ainsi que les variables d'hétérogénéité de capture.

### Évaluation de la dépendance en croisant les sources deux à deux (méthode de Wittes)

On peut estimer  $N$  pour chaque combinaison de sources deux à deux et évaluer la dépendance entre les sources en comparant les estimations obtenues par la méthode de Wittes [1]. Si un des couples de sources donne une estimation très différente des autres couples, on peut suspecter une dépendance entre ces deux sources. Un test d'indépendance pour chaque couple de sources peut également être utilisé. Soit  $k$  sources  $S_1, S_2, \dots, S_k$  dans lesquelles ont été notifiés respectivement  $n_1, n_2, \dots, n_k$  cas. Soit  $n_{rs}$  le nombre de cas présents dans l'une ou les deux sources  $S_r$  et  $S_s$ , mais pas dans les autres sources. L'indépendance entre ces deux sources peut être testée par un test du  $\chi^2$  appliqué à un tableau de contingence  $2 \times 2$  qui répartit tous les  $N_{obs} - n_{rs}$  cas notifiés au moins une fois par les sources autres que  $S_r$  et  $S_s$  dans les classes définies par la présence ou l'absence dans les sources  $S_r$  et  $S_s$  (Figure 2) où  $N_{obs}$  représente le nombre total de cas recensés.

### Figure 2 ● Application de la méthode capture-recapture avec quatre sources $S_r, S_s, S_k$ et $S_i$

$a, b,$  et  $c$  sont les  $n_{rs}$  cas notifiés dans  $S_r$  ou  $S_s$ , mais pas dans les autres sources ;  $d, e, f, g, h, i, j, k$  et  $l$  sont les  $N_{obs} - n_{rs}$  cas notifiés au moins une fois par les sources autres que  $S_r$  et  $S_s$





Le sens et la force des dépendances entre les sources deux à deux peuvent être mesurés avec le calcul du rapport de cote (RC) et son IC à 95 %. Un RC différent de 1 traduit une dépendance entre les deux sources (dépendance négative si le  $RC < 1$  et, dans le cas contraire, une dépendance positive).

On peut estimer le nombre total de cas en regroupant les sources dépendantes en une seule source. L'analyse est réalisée à partir de cette nouvelle source et des autres sources indépendantes.

Le test d'indépendance de  $S_r$  et  $S_s$  à l'intérieur des sources  $S_k$  et  $S_l$  est réalisé avec le tableau de contingence  $2 \times 2$  suivant (Tableau II).

$$OR_{sr} = \frac{(d + e + f) \times (j + k + l)}{i \times (g + h)}$$

**Tableau II • Tableau de contingence représentant le croisement de deux sources de données à partir de quatre sources**

		Source $S_r$	
		Oui	Non
Source $S_s$	Oui	$d + e + f$	$l$
	Non	$g + h$	$j + k + l$

### Estimation du nombre total de cas à l'aide des modèles log-linéaires

Avec plus de deux sources, la dépendance entre les sources peut être évaluée statistiquement et prise en compte pour l'estimation du nombre total de cas. L'utilisation des modèles log-linéaires permet de calculer des estimations prenant en compte les dépendances entre les sources ainsi que les variables d'hétérogénéité de capture [1]. Le modèle log-linéaire permet d'étudier les relations entre  $k$  variables qualitatives croisées dans un tableau de contingence. Il représente le logarithme népérien du nombre de cas attendu dans chacune des cellules du tableau comme une combinaison linéaire d'effets principaux et d'interactions.

Dans la situation particulière de la méthode capture-recapture et en l'absence de variable d'hétérogénéité, le tableau de contingence possède une cellule structurellement vide correspondant aux cas qui n'ont pas été notifiés à l'ensemble des sources (Tableau III). Pour estimer les effectifs attendus, le modèle utilise toutes les cellules du tableau sauf celle définie comme étant structurellement vide et pour laquelle on attend une estimation. La présence d'une cellule structurellement vide rend impossible l'ajustement d'un modèle prenant en compte l'interaction d'ordre maximum entre toutes les sources.

Pour trois sources, A, B et C formant un tableau de contingence à  $2^3$  cellules, on dispose de sept données observées auxquelles huit modèles peuvent être ajustés :

- le modèle supposant l'indépendance entre les trois sources :  
 $\ln(m_{ijk}) = u + (u_A)^i + (u_B)^j + (u_C)^k$  ;
- trois modèles intégrant une interaction entre deux sources :  
 $\ln(m_{ijk}) = u + (u_A)^i + (u_B)^j + (u_C)^k + (u_{AB})^{ij}$ ,  
 $\ln(m_{ijk}) = u + (u_A)^i + (u_B)^j + (u_C)^k + (u_{AC})^{ik}$ ,  
 $\ln(m_{ijk}) = u + (u_A)^i + (u_B)^j + (u_C)^k + (u_{BC})^{jk}$  ;

**Tableau III ● Tableau de contingence représentant le croisement de trois sources de données**

		Source A			
		Oui		Non	
		Source B		Source B	
		Oui	Non	oui	non
Source C	Oui	$x_{111}$	$x_{121}$	$x_{211}$	$x_{221}$
	Non	$x_{112}$	$x_{122}$	$x_{212}$	$x_{222}?$

1 = présence, 2 = absence des cas dans les sources A, B, C dans cet ordre.

- trois modèles intégrant deux interactions entre deux sources :

$$\ln(m_{ijk}) = u + (u_A)^i + (u_B)^j + (u_C)^k + (u_{AB})^{ij} + (u_{AC})^{ik},$$

$$\ln(m_{ijk}) = u + (u_A)^i + (u_B)^j + (u_C)^k + (u_{AB})^{ij} + (u_{BC})^{jk},$$

$$\ln(m_{ijk}) = u + (u_A)^i + (u_B)^j + (u_C)^k + (u_{AC})^{ik} + (u_{BC})^{jk};$$

- le modèle complet (ou saturé) intégrant toutes les interactions d'ordre 2 :

$$\ln(m_{ijk}) = u + (u_A)^i + (u_B)^j + (u_C)^k + (u_{AB})^{ij} + (u_{AC})^{ik} + (u_{BC})^{jk}.$$

où  $m_{ijk}$  est le nombre de cas attendu pour la cellule  $ijk$  sous le modèle considéré ;  $u_A$ ,  $u_B$  et  $u_C$  sont les effets principaux correspondant à la présence de cas dans chaque source ;  $u_{AB}$ ,  $u_{AC}$  et  $u_{BC}$  sont les termes d'interaction d'ordre 2 correspondant à la présence de cas dans les deux sources indexées.

Le modèle complet est dit saturé car il comporte le même nombre de paramètres qu'il y a de données à ajuster. Ce modèle prédit parfaitement les observations. Tous les autres modèles sont emboîtés dans celui-ci (un modèle est dit emboîté dans un autre plus général lorsqu'il est un cas particulier de ce modèle plus général).

L'introduction de variables d'hétérogénéité dans le modèle augmente le nombre de modèles possibles ainsi que le nombre de cellules structurellement vides (ce dernier étant égal au produit des nombres de modalités des variables considérées). La multiplication du nombre de variables et/ou de modalités de chaque variable provoque une diminution des effectifs observés dans chaque cellule du tableau de contingence pouvant altérer les propriétés des tests statistiques basés sur des résultats asymptotiques et induire des estimations peu robustes aux fluctuations d'échantillonnage.

### Adéquation du modèle aux données

L'adéquation (ou ajustement) d'un modèle  $M$  aux données (chapitre 34) peut être évaluée à l'aide de la statistique de la déviance  $G_M^2$  qui fournit une mesure de l'écart entre les données observées  $x_{ijk}$  et les estimations correspondantes  $m_{ijk}$  obtenues après ajustement du modèle :

$$G_M^2 = 2 \sum_{\substack{1 \leq i \leq 2, \\ 1 \leq j \leq 2, \\ 1 \leq k \leq 2, \\ (i,j,k) \neq (2,2,2)}} x_{ijk} \ln(x_{ijk}/m_{ijk})$$

La déviance du modèle saturé est toujours nulle puisque les estimations obtenues après ajustement de ce modèle sont égales aux observations. La déviance suit asymptotiquement une loi du chi-deux à  $(n - p)$  degrés de liberté, où  $n$  est le nombre de données observées, c'est-à-dire le nombre de cellules non vides dans le tableau de contingence, et  $p$  le nombre de paramètres du modèle.

L'hypothèse nulle est que le modèle considéré est similaire au modèle saturé (c'est-à-dire que les estimations obtenues avec le modèle M sont proches des données observées). En pratique, on ne conservera pas un modèle pour lequel le test d'adéquation est significatif.

### Sélection du modèle final

En règle générale, un plus grand nombre de paramètres conduit à un meilleur ajustement aux données mais avec une moins bonne précision des prédictions. Ainsi, les procédures de sélection de modèle visent à trouver un compromis entre la qualité de l'ajustement et le principe de parcimonie.

### Comparaison de modèles emboîtés à l'aide de la déviance

Deux modèles emboîtés peuvent être comparés au moyen de la différence de leur déviance : dans le cas de deux modèles emboîtés  $M_1$  et  $M_2$  ayant respectivement  $p_1$  et  $p_2$  paramètres ( $p_1 > p_2$ ), la différence  $G_{M_1}^2 - G_{M_2}^2$  suit approximativement une loi du chi-deux à  $(p_1 - p_2)$  degrés de liberté. Ce test est un test de rapport de vraisemblances. Lorsque la différence des déviances n'est pas significative, on conservera le modèle le plus parcimonieux.

### Sélection de modèles à l'aide de critères d'information

D'autres critères peuvent être utilisés pour le choix de modèle ; en particulier, les critères d'information tels que le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information Bayésien (BIC) qui permettent de comparer des modèles non emboîtés. Ce sont des fonctions de la vraisemblance et du nombre de paramètres dans le modèle [6]. Quel que soit le critère considéré, on privilégiera un modèle pour lequel la valeur associée est la plus basse.

### Estimation du nombre de cas notifiés par aucune des sources et du nombre total de cas

Les valeurs estimées, sous le modèle retenu, pour chaque cellule non vide, permettent d'estimer le nombre de cas ( $m_{222}$ ) identifiés par aucune des sources et le nombre total de cas ( $N$ ) :  $\hat{N} = m_{222} + N_{obs}$ . Il existe des expressions analytiques [7] pour  $m_{222}$  et pour la variance asymptotique de  $\hat{N}$  (Tableau IV).

Lorsque les valeurs de certaines cellules sont faibles ou nulles, l'estimation de  $N$  peut être obtenue en ajoutant 1 au nombre des cellules qui apparaissent au dénominateur de l'estimateur associé au modèle saturé [6].

Le calcul des IC peut être basé sur un calcul de variance asymptotique et une hypothèse de normalité pour la distribution de la taille de la population :  $IC_{95\%}(\hat{N}) = \hat{N} \pm 1,96\sqrt{V\hat{a}r(\hat{N})}$ .

D'autres méthodes, basées sur la vraisemblance [4, 5] ou sur des techniques de ré-échantillonnage de type *bootstrap* [8] sont également disponibles. Ces méthodes ont l'intérêt de garantir une borne inférieure de l'IC de la taille de la population totale toujours supérieure ou égale au nombre total de cas observés et de présenter de meilleures propriétés en termes de couverture.

**Tableau IV ● Capture-recapture à trois sources : estimateurs du nombre de cas recensés par aucune des sources ( $m_{222}$ ), du nombre total de cas ( $N$ ) et de sa variance asymptotique, selon le modèle log-linéaire considéré (d'après [7])**

Modèle	ddl	$m_{222}$	$\hat{N}$	Estimateur de la variance asymptotique de $\hat{N}$
Indépendant	3		$\hat{N}$ est la solution de l'équation $(\hat{N} = N^2 (\hat{N} - n) - X_{1++})(\hat{N} - X_{+1+})(\hat{N} - X_{++1})$	$\frac{\hat{N} m_{222}}{m_{112} + m_{121} + m_{211} + m_{111}}$
Interaction A, B	2	$\frac{X_{221}(X_{112} + X_{122} + X_{212})}{(X_{111} + X_{121} + X_{211})}$	$N_{obs} + m_{222}$	$m_{222}^2 \left( \frac{1}{X_{111} + X_{211} + X_{121}} + \frac{1}{X_{112} + X_{212} + X_{122}} + \frac{1}{X_{221}} + \frac{1}{m_{222}} \right)$
Interaction A, C	2	$\frac{X_{212}(X_{121} + X_{122} + X_{221})}{(X_{111} + X_{211} + X_{112})}$	$N_{obs} + m_{222}$	$m_{222}^2 \left( \frac{1}{X_{111} + X_{211} + X_{112}} + \frac{1}{X_{121} + X_{122} + X_{221}} + \frac{1}{X_{212}} + \frac{1}{m_{222}} \right)$
Interaction B, C	2	$\frac{X_{122}(X_{211} + X_{212} + X_{221})}{(X_{111} + X_{121} + X_{112})}$	$N_{obs} + m_{222}$	$m_{222}^2 \left( \frac{1}{X_{111} + X_{121} + X_{112}} + \frac{1}{X_{211} + X_{212} + X_{221}} + \frac{1}{X_{122}} + \frac{1}{m_{222}} \right)$
Interaction (A, B) et (A, C)	1	$\frac{X_{221} X_{212}}{X_{211}}$	$N_{obs} + m_{222}$	$m_{222}^2 \left( \frac{1}{X_{111} + X_{121} + X_{112}} + \frac{1}{X_{211} + X_{212} + X_{221}} + \frac{1}{X_{122}} + \frac{1}{m_{222}} \right)$
Interaction (A, B) et (B, C)	1	$\frac{X_{221} X_{122}}{X_{121}}$	$N_{obs} + m_{222}$	$m_{222}^2 \left( \frac{1}{X_{111} + X_{121} + X_{112}} + \frac{1}{X_{211} + X_{212} + X_{221}} + \frac{1}{X_{122}} + \frac{1}{m_{222}} \right)$
Interaction (A, C) et (B, C)	1	$\frac{X_{212} X_{122}}{X_{112}}$	$N_{obs} + m_{222}$	$m_{222}^2 \left( \frac{1}{X_{111} + X_{211} + X_{112}} + \frac{1}{X_{121} + X_{122} + X_{221}} + \frac{1}{X_{212}} + \frac{1}{m_{222}} \right)$
Interaction (A, B), (A, C) et (B, C)	0	$\frac{X_{111} X_{221} X_{122} X_{212}}{X_{121} X_{211} X_{112}}$	$N_{obs} + m_{222}$	$m_{222}^2 \left( \frac{1}{X_{111}} + \frac{1}{X_{121}} + \frac{1}{X_{211}} + \frac{1}{X_{112}} + \frac{1}{X_{122}} + \frac{1}{X_{221}} + \frac{1}{X_{212}} + \frac{1}{m_{222}} \right)$

ddl : nombre de degrés de liberté ;  $\hat{N}$  : estimation du nombre total de cas ;  $N_{obs}$  : nombre total de cas observés ;  $m_{ijk}$  : nombre de cas attendus pour la cellule  $ijk$  ;  $X_{ijk}$  : nombre de cas observés dans la cellule  $ijk$ .  
 $X_{1++} = \sum_{i,j,k} X_{ijk}$  ;  $X_{+1+} = \sum_{i,k} X_{i1k}$  ;  $X_{++1} = \sum_{i,j} X_{ij1}$   
 $1 \leq j \leq 2$  ;  $1 \leq i \leq 2$  ;  $1 \leq k \leq 2$   
 $1 \leq i \leq 2$  ;  $1 \leq j \leq 2$  ;  $1 \leq k \leq 2$

## Autres exemples d'application de la méthode capture-recapture

La méthode capture-recapture a surtout été développée et utilisée pour évaluer les systèmes de surveillance des maladies infectieuses, d'abord aux États-Unis, puis en Europe [1]. Elle a aussi été appliquée aux registres de morbidité dans un but à la fois d'évaluation et d'estimation et à la pharmacovigilance en France, par exemple pour l'estimation de la sous-notification des atteintes démyélinisantes aiguës survenues chez les sujets vaccinés contre l'hépatite B.

La méthode capture-recapture a aussi connu un développement important dans le domaine de l'épidémiologie de la toxicomanie intraveineuse au cours des années 1990 pour estimer le nombre d'utilisateurs de drogues par voie intraveineuse, en particulier selon leur statut sérologique pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1]. Dans ce champ d'application, il s'agissait de croiser des sources de données telles que les centres de prise en charge avec des données judiciaires ou policières. La forte dépendance négative entre ce type de sources, liée au fait qu'elles ont tendance à être mutuellement exclusives, pose un problème de surestimation qu'il n'est pas possible de corriger en l'absence d'une troisième source. Face à une telle situation, il peut être utile de créer une troisième source afin d'évaluer et corriger la dépendance des deux sources déjà disponibles. Cette troisième source peut prendre la forme d'une enquête sur un échantillon aléatoire de médecins ou de services de soins (services hospitaliers, laboratoires, etc.).

C'est ce qui a été fait pour la légionellose en France en 1996 et 1999 [9]. Disposant en routine des données de la DO et de celles du CNR des légionelloses, une enquête nationale a été conduite auprès de tous les laboratoires hospitaliers en 1996 et 1999 et a ainsi constitué la 3<sup>e</sup> source pour prendre en compte la dépendance positive suspectée entre la DO et le CNR.

Pour les infections invasives à méningocoque, la répétition périodique d'analyses avec les méthodes capture-recapture à trois sources permet de suivre le taux d'exhaustivité de la DO des infections invasives à méningocoques en France au cours du temps. Estimé à 62 % en 2005, il a progressé pour atteindre 73 % en 2000 et 92 % en 2005 [10].

Pour le syndrome d'immunodéficience acquise (sida), une étude à partir des statistiques de DO du sida et de la base de données française hospitalière sur l'infection à VIH a montré que, entre 2004 et 2006, l'exhaustivité de la DO du sida était en moyenne de 66,1 % avec une variation selon les régions de 51,2 % (Aquitaine) à 90,7 % (Nord Pas-de-Calais), soit une baisse de 47 % par rapport à la période 1990-1993 pour laquelle la même approche avait estimé l'exhaustivité de la DO du sida à 83,6 % [11].

Pour estimer le nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH chez l'enfant de moins de 13 ans, en France métropolitaine, sur la période 2003-2006, la méthode capture-recapture a été appliquée à trois sources d'informations : la DO du VIH, l'Enquête périnatale française menée dans un grand nombre de centres cliniques volontaires et la surveillance de l'activité de dépistage des laboratoires d'analyses de biologie médicale [12]. Alors que 213 cas, dont 62 % étaient nés à l'étranger, avaient été recensés par l'une au moins des trois sources pendant ces quatre années, le modèle log-linéaire retenu estimait à 364 le nombre de nouveaux diagnostics d'infection à VIH survenus chez les enfants résidant en France pendant la période 2003-2006, soit 41 % de cas supplémentaires non répertoriés. Cette analyse montre que les recommandations pour le dépistage du VIH chez les femmes enceintes, répété si besoin en fin de grossesse, ont toute leur place pour améliorer, en France, la prévention de la transmission materno-fœtale. La prévalence élevée dans certaines régions du monde, notamment en Afrique subsaharienne, justifierait de proposer un dépistage du VIH aux enfants qui arrivent majoritairement en France en provenance de cette partie du monde, afin qu'ils bénéficient d'une prise en charge précoce et adaptée.

## CONCLUSION

La méthode capture-recapture, si l'on dispose de plusieurs sources de données individuelles avec un identifiant commun ou d'une possibilité de combinaisons de critères permettant d'identifier les cas communs, est un outil extrêmement utile et performant pour estimer le nombre total de sujets touchés par la maladie étudiée. Le recours à trois sources ou plus permet de gérer statistiquement la dépendance entre les sources, qui peut être alors évaluée entre les sources confrontées deux à deux et pris en compte par les modèles log-linéaires. Il est, cependant, rare de pouvoir disposer d'un identifiant unique commun à plusieurs systèmes de surveillance. Le recours à des algorithmes d'appariement des sources d'information, basés sur une combinaison de critères, est une solution qui n'est pas toujours satisfaisante. Le développement de numéros d'anonymisation spécifiques et irréversibles, dérivés, notamment, du numéro de sécurité sociale en France permettrait, à l'avenir, de croiser les bases de données avec plus de facilité, respectant ainsi la condition d'application de la méthode relative à l'identification des seuls vrais cas communs. Un cadre réglementaire reste cependant à définir pour que de tels croisements sécurisés soient possibles (chapitre 7).

Bien que conceptuellement simple, l'application de la méthode capture-recapture pose, comme nous l'avons indiqué dans ce chapitre, des problèmes pratiques qu'il n'est pas toujours aisé de résoudre. L'application de cette méthode à deux sources uniquement est d'un intérêt limité et conduit à des estimations qui peuvent être fortement biaisées. Par ailleurs, la validité des estimations dépend de conditions d'application qui, en dehors de la dépendance, ne sont que trop rarement vérifiées ou évaluées et qu'il convient donc d'analyser systématiquement.

Utilisée de manière appropriée cette méthode est d'une grande utilité pour évaluer l'exhaustivité et la représentativité de systèmes de surveillance. Elle permet aussi d'explorer, voire d'estimer, un nombre de cas d'une maladie donnée. Elle ne doit cependant pas se substituer aux approches d'enquête par échantillonnage qui sont à privilégier (chapitre 22).



## ENCADRÉ 2

### Utilisation des modèles log-linéaires pour l'évaluation du nombre de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) à salmonelles en France en 1995

La modélisation log-linéaire a été utilisée pour l'estimation du nombre de TIAC décrite dans l'Encadré 1. Elle a pris en compte le type de foyer (collectif et familial) et le sérotype de la souche de salmonelle (*Enteritidis*, *Typhimurium* et autres sérotypes) comme variables potentielles d'hétérogénéité. L'estimation obtenue avec le modèle saturé est deux à trois fois plus élevée que celle donnée par les autres modèles et est entourée d'un IC à 95 % très large (Tableau A). Le modèle incluant la dépendance entre l'InVS et la DGAL et les deux termes d'interaction, entre le sérotype et l'InVS, d'une part, et le type de foyer et la DGAL, d'autre part, donne un nombre de TIAC estimé à 1 065 (IC 95 % : 913-1 217). Ce dernier modèle a été retenu comme modèle final. Ces estimations sont les mêmes que celles obtenues avec les sources InVS/DGAL fusionnées et le CNR qui était de 1 065 également avec un IC à 95 % de 910 à 1 220 (Encadré 1).

**Tableau A • Estimations du nombre total de TIAC N selon le modèle utilisé, lorsque l'agent *Salmonella* était identifié dans toutes les sources et que les variables d'hétérogénéité de capture (sérotype et type de foyer) étaient renseignées dans toutes les sources, TIAC à salmonelles, France 1995**

Modèle	N	IC à 95 %	ddl	G <sup>2</sup>	p
InVS, DGAL, CNR, InVS*DGAL, InVS*CNR, DGAL*CNR	1 917	523-3 311	0	0	1,00
InVS, DGAL, CNR, InVS*DGAL, InVS*CNR	1 177	827-1 527	1	3,69	0,05
InVS, DGAL, CNR, InVS*DGAL, DGAL*CNR	1 128	896-1 360	1	3,4	0,05
InVS, DGAL, CNR, InVS*CNR, DGAL*CNR	716	628-804	1	43,7	0,00
InVS, DGAL, CNR, InVS*DGAL	1 065	910-1 220	2	4,4	0,11
InVS, DGAL, CNR, InVS*CNR	870	736-1 004	2	49,8	0,00
InVS, DGAL, CNR, DGAL*CNR	940	811-1 069	2	51,4	0,00
InVS, DGAL, CNR	950	843-1 057	3	51,6	0,00
InVS, DGAL, CNR, sérotype, InVS*DGAL, InVS*sérotype	1 065	802-1 328	12	15,0	0,2
InVS, DGAL, CNR, foyer, InVS*DGAL, DGAL*foyer	1 065	862-1 268	7	11,1	0,1
InVS, DGAL, CNR, foyer, sérotype, InVS*DGAL, InVS*sérotype, DGAL*foyer	1 065	913-1 217	31	38,5	0,2

\* Indique une interaction entre les variables ; N : nombre de foyers estimés ; G<sup>2</sup> : déviance ; ddl : nombre de degrés de liberté ; p : p-value du test d'adéquation du modèle ; InVS : Institut de veille sanitaire ; DGAL : Direction générale de l'alimentation et de la pêche ; CNR : Centre national de référence des salmonelles et shigelles.

L'analyse prenant en compte le sérotype et le type de TIAC indique, par ailleurs, une hétérogénéité de capture de la source InVS selon le sérotype (en faveur de *S. Enteritidis*) et de la source DGAL selon le type de TIAC (au détriment des formes familiales) (Tableau B). L'application de la VPP estimée de la définition des TIAC à salmonelles du CNR selon le sérotype permet de corriger le taux d'exhaustivité de chaque source (Tableau B).

**Tableau B ● Estimation du nombre de TIAC à salmonelles et exhaustivité globale et stratifiée sur le sérotype et le type de foyer, des sources, avec le modèle final retenu, France 1995**

Modèle retenu	IVS*DGAL, CNR, InVS*sérotype, DGAL*type de foyer									
	Estimations non corrigées par la VPP du CNR					Estimations corrigées par la VPP du CNR				
	N	IC à 95 %	Exhaustivité %		N	IC à 95 %	Exhaustivité %			
	InVS DGAL CNR					InVS DGAL CNR				
<b>Total brut</b> (non stratifié)	1 051	977-1 125	12	7	50	756	676-836	16	10	50
<b>Stratification sur le sérotype</b>										
<i>Enteritidis</i>	580	529-631	14	8	50	440	403-477	20	11	53
Autres	440	390-490	7	7	56	323	288-358	9	7	47
Total stratifié	1 020	950-1 090	12	8	52	766	716-816	16	10	69
<b>Stratification sur le type de foyer</b>										
Familiales	738	670-799	11	5	52	-	-	-	-	-
En collectivité	289	253-325	14	14	48	-	-	-	-	-
<b>Total stratifié</b>	<b>1 027</b>	<b>956-1 098</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>51</b>					

InVS : Institut de veille sanitaire ; DGAL : Direction générale de l'alimentation et de la pêche ; CNR : Centre national de référence des salmonelles et shigelles ; N : nombre estimé de foyers de toxi-infections alimentaires ; IC : intervalle de confiance.

## | RÉFÉRENCES

- Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. La méthode capture-recapture appliquée à l'épidémiologie : principes, limites et applications. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2002 ; 50 : 219-32.
- Brittain S, Böhning D. Estimators in capture-recapture studies with two sources. *ASTA Adv Stat Anal* 2009 ; 93 : 23-47.
- Chao A. Estimating the population size for capture-recapture data with unequal catchability. *Biometrics* 1987 ; 43 : 783-91.
- Regal RR, Hook EB. Goodness-of-fit based confidence intervals for estimates of the size of a closed population. *Stat Med* 1984 ; 3 : 287-91.



- 5 ● Cormack RM. Interval estimation for mark-recapture studies of closed populations. *Biometrics* 1992 ; 48 : 567-76.
- 6 ● Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995 ; 17 : 243-64. Erratum in *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 1219.
- 7 ● Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. *Discrete Multivariate Analysis Theory and Practice*. Cambridge : MIT Press, 1975 : pp. 220-56.
- 8 ● Buckland ST, Garthwaite PH. Quantifying precision of mark-recapture estimates using the bootstrap and related methods. *Biometrics* 1991 ; 47 : 255-68.
- 9 ● Nardone A, Decludt B, Jarraud S, Etienne J, Hubert B, Infuso A, Galloway A, Desenclos JC. Repeat capture-recapture studies as part of the evaluation of the surveillance of Legionnaires' disease in France. *Epidemiol Infect* 2003 ; 131 : 647-54.
- 10 ● Berger F, Parent du Châtelet I, Bernillon P, Galloway A. Surveillance des infections invasives à méningocoque en France métropolitaine en 2005 – Évaluation quantitative par la méthode de capture-recapture à trois sources. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2010, 43 p. ; [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB\\_467](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/%28id%29/PMB_467) [consulté le 15/01/2012].
- 11 ● Spaccaferri G, Cazein F, Lièvre L, Bernillon P, Geffard S, Florence Lot, Galloway A, Pillonel J. Estimation de l'exhaustivité de la surveillance des cas de sida par la méthode capture-recapture, France, 2004-2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2010 ; (30) : 314-6.
- 12 ● Lot F, Esvan M, Bernillon P, Hamrene K, Cazein F, Bousquet V, Warszawski J, Galloway A. Estimation du nombre de nouveaux diagnostics d'infection par le VIH chez les enfants en France entre 2003 et 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2010 ; (30) : 316-20.

## ● Chapitre 37

# Analyse statistique temporelle des données de surveillance

Yann Le Strat<sup>1</sup>, Alain Le Tertre<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de Veille Sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Institut de Veille Sanitaire (InVS), département santé environnement, Saint-Maurice



## Introduction

La surveillance épidémiologique a été définie par les *Centers for Disease Control and Prevention* américains (CDC) au début des années 1950. Ce terme, dont la signification a été développée au chapitre 8, désigne le processus de collecte systématique, organisé et continu, de données de santé ainsi que leur analyse, interprétation et dissémination dans une perspective d'aide à la décision et d'évaluation en santé publique. Les trois objectifs classiquement attribués à la surveillance sont d'apporter : une meilleure connaissance de l'évolution du phénomène de santé à des fins d'action de santé publique, une aide à l'évaluation des politiques et des stratégies de contrôle et de prévention, et la détection des phénomènes inhabituels à des fins d'alerte sanitaire.

Depuis la mise en place des premiers systèmes de surveillance dits passifs, qui laissaient l'initiative aux médecins ou autres professionnels de santé participant au système de déclarer à leur rythme les événements observés, des évolutions majeures ont vu le jour. Ces évolutions ont concerné les types de systèmes eux-mêmes, la nature des données recueillies, le rythme de leur recueil et de leur transmission, ainsi que les moyens matériels et techniques mis en œuvre pour la collecte, le transfert, le stockage et l'analyse des données. Ces évolutions se sont accélérées en une dizaine d'années, notamment face aux menaces bioterroristes aux États-Unis en 2001 et à la surmortalité entraînée par la canicule d'août 2003 en France (chapitre 8, encadré). De nouveaux types de systèmes (surveillance dite syndromique ou non spécifique, chapitre 12) ont ainsi été conçus et mis en place. Les sources de données se sont également multipliées et la fréquence de leur recueil s'est accélérée, pouvant se raccourcir jusqu'à atteindre un rythme journalier. Enfin, la transmission des données a connu, pour certains systèmes, une profonde transformation en passant d'une transmission « papier » par voie postale puis facsimilé à une transmission électronique *via* Internet, améliorant radicalement la réactivité des systèmes de surveillance.

Ces changements rapides ont renforcé la place des méthodes statistiques au cœur du traitement des données ainsi recueillies. Ces méthodes ont elles-mêmes dû s'adapter pour être facilement automatisables, pour pouvoir analyser davantage de données et plus rapidement. Le spectre de ces méthodes est trop large pour être entièrement couvert dans ce chapitre et est développé par ailleurs dans la littérature [1]. Nous nous sommes donc restreints à certains aspects de l'analyse temporelle, spécifiques aux données de surveillance épidémiologique.

Les données de surveillance étant recueillies en fonction d'une certaine échelle de temps, l'analyse statistique sera en premier lieu une analyse de séries temporelles. Nous rappelons, dans un premier temps, ce qu'est une série temporelle, les composants qui la constituent et comment une

tendance est estimée à partir d'un tel ensemble de données pour pouvoir suivre l'évolution dans le temps du phénomène surveillé. Nous présentons ensuite trois méthodes d'analyse ayant des objectifs différents. La première s'intéressera à la détection d'événements inhabituels, la seconde traitera de l'évolution au cours du temps d'un risque lié à une exposition, notamment à travers un système de surveillance des effets de la pollution atmosphérique, et, enfin, nous nous intéresserons à l'estimation des valeurs du passé d'une série temporelle par la méthode de rétrocalcul.

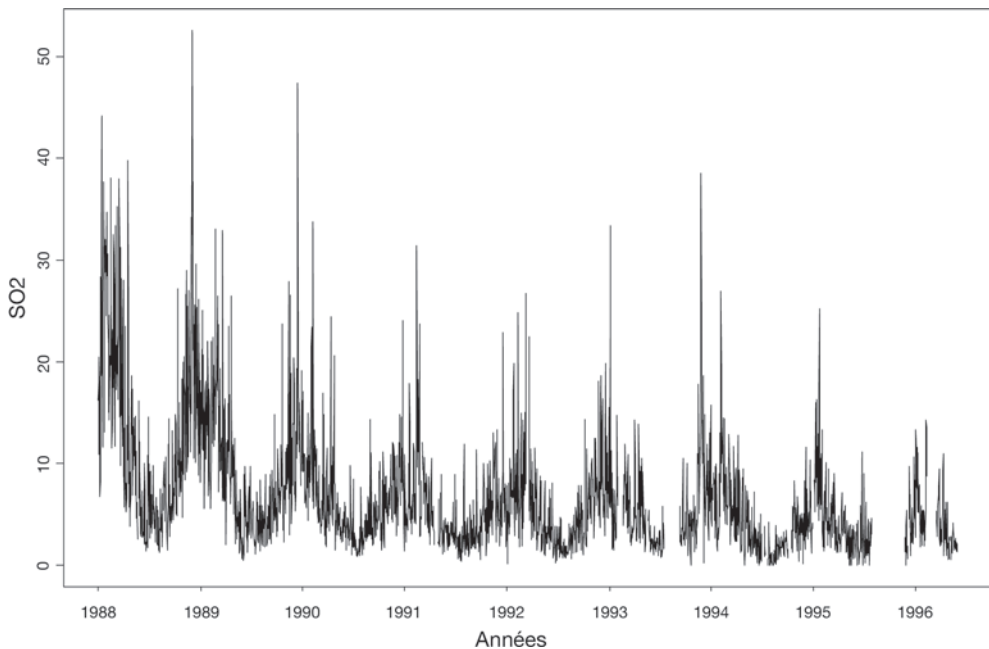
## Série temporelle

Une série temporelle est un ensemble de valeurs numériques, représentant une quantité donnée au cours du temps [1]. On note cette série d'observations  $\{x_1, \dots, x_t, \dots, x_n\}$ . L'observation  $x_t$  représente la quantité observée au temps  $t$ , par exemple un nombre de malades détectés ou signalés par le système de surveillance au cours de la semaine  $t$ . Généralement, les observations sont recueillies à intervalles de temps constants (tous les jours ou toutes les semaines, par exemple).

La représentation graphique d'une série temporelle est la première étape indispensable à l'analyse statistique de la série. Cette représentation consiste à représenter les observations ordonnées dans le temps (chapitre 6) et rapportées en fonction d'une certaine échelle (unité de temps). Ce graphique permet ainsi d'observer l'allure générale de la série et de décomposer visuellement les deux composants essentiels de la série : la tendance à long terme et la périodicité. Il permet également de rechercher des changements brusques ou des valeurs atypiques. À titre illustratif, la *Figure 1* représente les valeurs journalières de concentration de l'air en dioxyde de soufre ( $\text{SO}_2$ ) enregistrées

**Figure 1 • Valeurs journalières du  $\text{SO}_2$  en microgrammes par  $\text{m}^3$  d'air à Stockholm entre 1988 et 1996 [2]**

Source : Forsberg B, Department of Public Health and Clinical Medicine, Umea University, Umea, Sweden



dans la ville de Stockholm (Suède) entre 1988 et 1996. Un examen rapide de cette série permet de visualiser une tendance à long terme décroissante, une périodicité assez marquée avec des pics et des données manquantes correspondant à certains jours de la surveillance.

Nous allons maintenant définir plus formellement ce que sont une tendance et une périodicité.

## Tendances et périodicité

Lorsque la série temporelle peut se décomposer comme une combinaison linéaire de  $m$  fonctions (notées  $f_i$ ;  $i = 1, \dots, m$ ), à une erreur près (notée  $e_t$ ), on dit qu'il y a une tendance :  $x_t = \sum_{i=1}^m \alpha_i f_i(t) + e_t$ .

On s'intéresse principalement à la tendance linéaire lorsque  $m = 1$ ,  $\alpha_1 = 1$  et  $f_1(t) = a + bt$ . Dans ce cas, la série temporelle peut s'exprimer comme l'équation suivante :  $x_t = a + bt + e_t$ . D'autres tendances sont également envisageables comme la tendance polynomiale ou exponentielle.

Une série est dite périodique de période  $P$  lorsqu'une valeur de la quantité d'intérêt est observée toutes les  $P$  unités, c'est-à-dire lorsque la série peut se décomposer ainsi :  $x_t = s_t + e_t$  pour tout  $1 \leq t \leq n$ , où  $s_t = s_{t+P}$ . Communément, on dit d'une série qu'elle est saisonnière lorsque la période correspond à un nombre entier d'unités de temps (par exemple, 52 semaines).

## Estimation d'une tendance linéaire

Il existe plusieurs façons d'estimer la tendance linéaire d'une série [1, 3]. Nous présentons deux méthodes de lissage par filtres linéaires : la moyenne mobile et le lissage exponentiel simple.

### Les moyennes mobiles

Une moyenne mobile est un filtre linéaire qui permet d'estimer une tendance. Le principe des moyennes mobiles est relativement simple puisqu'il consiste à calculer, à chaque indice de temps, une moyenne des observations autour de cet indice. On appelle moyennes mobiles centrées de longueur  $p$  ( $p < n$ ) de la série  $\{x_1, \dots, x_p, \dots, x_n\}$  les moyennes successives calculées en fonction de la parité de  $p$  :

$$M_p(t) = \begin{cases} \frac{1}{p} \left[ \frac{x_{t-m}}{2} + \sum_{k=-m+1}^{m-1} x_{t+k} + \frac{x_{t+m}}{2} \right] & \text{si } p \text{ est paire } (p = 2m) \\ \frac{1}{p} \sum_{k=-m}^m x_{t+k} & \text{si } p \text{ est impaire } (p = 2m + 1) \end{cases}$$

Exemples : si  $p = 4$ , chaque valeur  $x_t$  sera remplacée par :

$$M_4(t) = \frac{1}{4} \left[ \frac{x_{t-2}}{2} + x_{t-1} + x_t + x_{t+1} + \frac{x_{t+2}}{2} \right].$$

Si  $p = 3$ , chaque valeur  $x_t$  sera remplacée par :  $M_3(t) = \frac{1}{3} [x_{t-1} + x_t + x_{t+1}]$ .

Une propriété importante d'une moyenne mobile est que, si la période du mouvement saisonnier est égale à  $p$ , alors la moyenne mobile centrée de longueur  $p$  élimine la composante saisonnière et réduit l'amplitude de la composante résiduelle. La composante saisonnière ne sera pas éliminée si la longueur de la série est différente de  $p$ .

### Le lissage exponentiel

Le lissage exponentiel est une méthode de prévision qui s'applique à des séries sans variation saisonnière et à tendance localement constante. Il a été utilisé pour la première fois en 1983 pour

l'analyse du suivi de données de surveillance, puis appliqué à la détection des épidémies d'infections nosocomiales. C'est essentiellement une procédure de pondération afin de prédire les valeurs futures d'une série stationnaire. Elle donne un poids d'autant plus faible à une observation que celle-ci est ancienne. La prévision au temps  $t + 1$  de la valeur de  $x_{t+1}$ , est une fonction des valeurs observées passées :  $x_t, x_{t-1}, \dots$

$\hat{x}_{t+1} = \alpha \sum_{i=0}^{t-1} (1 - \alpha)^i x_{t-i}$ , où  $0 < \alpha < 1$  est une constante dite de lissage. Plus  $\alpha$  sera proche de 0, plus l'influence des observations passées remontera dans le temps. Plus  $\alpha$  sera proche de 1 et plus la prévision dépendra des observations récentes. Un intervalle de prédiction peut être calculé :

$\hat{x}_t \pm z_{\alpha/2} s_t$ , avec  $s_t^2 = \frac{1}{k} \sum_{i=t-k+1}^t e_i^2$  et  $e_t = x_t - \hat{x}_t$ , l'erreur de prédiction.

Une moyenne mobile de longueur 12 et un lissage exponentiel simple ( $\alpha = 0,95$ ) ont été appliqués à la série du nombre mensuel de cas déclarés de légionellose en France entre 1996 et 2009 (Figure 2). La saisonnalité de 12 mois a été filtrée par la moyenne mobile de longueur 12. Une moyenne mobile de longueur différente ne filtrerait pas la saisonnalité. De même, la constante de lissage élevée (0,95) permet de lisser fortement la série.

## Détection temporelle d'événements inhabituels

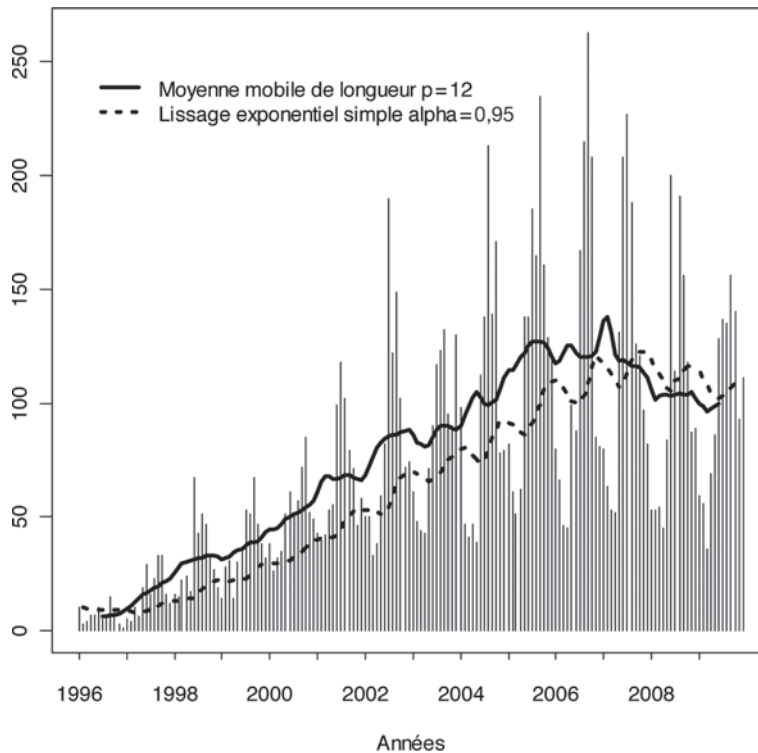
De nombreuses méthodes statistiques ont été développées pour détecter des changements dans les séries temporelles. Ces changements peuvent correspondre, en santé publique, à l'occurrence d'un nombre de cas (malades, décès, passages aux urgences, etc.) plus élevé qu'attendu. La détection de ces événements, que nous appellerons événements inhabituels, est primordiale pour détecter des événements pouvant présenter une menace pour la santé de la population étudiée.

Nous allons considérer que la surveillance mise en place se limite à une zone géographique, notée  $G$  (France métropolitaine dans son ensemble ou un département, par exemple), au cours d'une période de temps donnée, notée  $T$  (depuis le début de la surveillance jusqu'à aujourd'hui, ou bien entre deux dates précises). Ainsi, pour une région  $G$  et une période de temps  $T$ , nous définissons un agrégat (*cluster*) temporel comme un intervalle de temps dans lequel le nombre observé de cas est significativement supérieur au nombre attendu de cas, pour la région  $G$ . On souhaite, par exemple, détecter des épidémies présentant une menace pour la santé publique. En pratique, on détectera des agrégats temporels qui correspondent soit à des réelles épidémies (chapitre 25), soit à un ensemble de cas plus limité mais bien liés épidémiologiquement (l'exemple le plus commun est celui des toxi-infections alimentaires collectives à déclaration obligatoire – chapitre 10), soit à un ensemble de cas sporadiques ou bien à un regroupement fictif de cas dû à une particularité dans la transmission des données du système de surveillance. Une particularité bien connue en surveillance est la transmission des données par « paquets » (*batch reporting*) donnant une fausse impression que les cas sont survenus en même temps si on les analyse en ne considérant que les dates de réception par le système de surveillance. Afin d'éviter cet artefact, il est préférable de construire la série temporelle en fonction des dates de survenue des cas telles qu'on peut les apprécier (début de la symptomatologie, date de première consultation, date de diagnostic...) plutôt qu'en fonction de la date de réception du signal qui est utilisée par défaut lorsque la date de survenue est inconnue. Une autre solution pour éviter ce problème est d'améliorer la réactivité du système, c'est-à-dire de réduire le délai de notification, en proposant une transmission des données par voie électronique, par exemple.

Une fois que la série est constituée, la détection temporelle va consister à détecter un nombre de cas anormalement élevé. Statistiquement, la très grande majorité des méthodes va estimer un nombre attendu de cas puis utiliser un mécanisme de décision (généralement un test statistique) pour juger si le nombre observé de cas est significativement supérieur au nombre attendu. Dans ce cas, une alarme statistique sera générée.

**Figure 2 ● Nombre mensuel de cas déclarés de légionellose en France, 1996-2009**

Source : Institut de veille sanitaire [InVS], déclaration obligatoire



L'intérêt d'une telle méthode statistique est qu'elle permet de mesurer l'écart entre le nombre observé et le nombre attendu de cas. Pouvoir affirmer que le nombre observé est significativement différent du nombre attendu confronte un jugement statistique quantitatif au jugement parfois qualitatif de l'épidémiologiste.

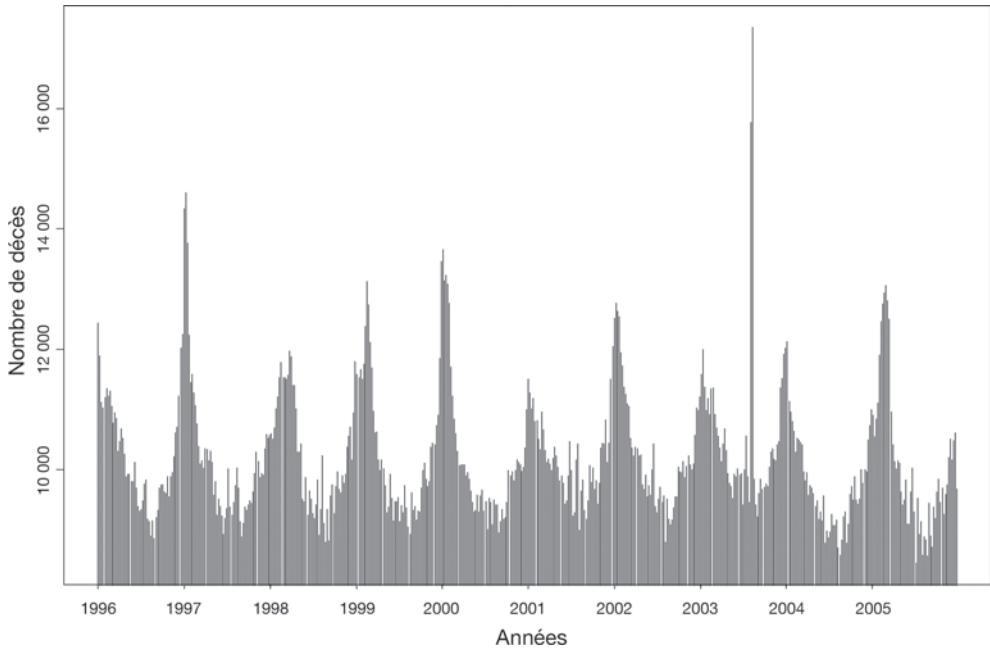
Les données de surveillance étant recueillies dans la durée, l'analyse statistique est, en premier lieu, une analyse de série temporelle, pour laquelle il est usuel de faire l'hypothèse que chaque observation  $x_t$  est la réalisation d'une variable aléatoire  $X_t$ . En considérant l'ensemble de la série, on a donc une suite de variables aléatoires indexées par le temps, qui constitue ce qu'on appelle un processus aléatoire ou processus stochastique  $(X_1, \dots, X_t, \dots)$ . Cette hypothèse est posée pour attribuer aux variables aléatoires une distribution statistique théorique (par exemple, une loi de Poisson ou la loi normale) et d'en utiliser ses propriétés, notamment pour calculer une espérance (nombre attendu de cas) ou une variance.

À chaque nouvelle unité de temps, l'épidémiologiste se pose la question du caractère habituel ou non du nombre de cas transmis au système de surveillance. Ainsi, par exemple, à partir de la série représentant le nombre de décès en France (Figure 3), la question soulevée est : le nombre hebdomadaire de décès observé lors de la dernière semaine est-il ce que l'on attendait ou bien est-il anormalement élevé ?

Nous allons maintenant présenter quelques méthodes statistiques permettant de répondre à cette question.

**Figure 3 ● Nombre hebdomadaire de décès en France, 1996-2005**

Source : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Inserm [CépiDc]



### La méthode des limites historiques

Les départements de santé des différents États des États-Unis d'Amérique rapportent aux CDC des nombres de cas hebdomadaires pour un ensemble de maladies à déclaration obligatoire. Depuis 1990, ces données sont représentées graphiquement dans le *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, le bulletin épidémiologique hebdomadaire américain. Une comparaison est alors faite entre le nombre rapporté de cas dans les quatre dernières semaines (au mois  $m$  de l'année  $a$  et un seuil calculé comme la moyenne des nombres de cas observés aux mois  $m-1$ ,  $m$ ,  $m+1$  de l'année  $a-1$  à l'année  $a-5$ ). Le choix de considérer des mois proches du mois étudié s'explique par le souci de prendre en compte une éventuelle saisonnalité. Par ailleurs, l'analyse statistique ne se faisant que sur le nombre rapporté de cas, le système se doit d'être stable au cours du temps en termes notamment de nombre de participants. Le choix de prendre en compte les données observées au cours des cinq dernières années garantit une certaine stabilité du système de surveillance. Cependant, si malgré cette stabilité, une tendance réelle existe pour le nombre de cas rapporté au cours du temps, à la hausse ou à la baisse, le seuil sera alors de peu d'utilité car ce seuil sera tout le temps dépassé (en cas de tendance à la hausse) ou jamais dépassé (en cas de tendance à la baisse). Un autre inconvénient est de ne pas prendre en compte la corrélation entre les variables aléatoires  $X_t$ . En revanche, un avantage est de fournir aux épidémiologistes, cliniciens et professionnels de santé publique, un graphique synthétique, simple à interpréter et présenté systématiquement chaque semaine pour un certain nombre de maladies dans le *MMWR*, comme illustré sur la *Figure 4*. Soient  $n$  le nombre de cas rapporté au cours des quatre dernières semaines,  $\mu$  la moyenne des 15 observations considérées et  $\sigma$  l'écart-type calculé à partir de ces 15 observations. La *Figure 4* représente la quantité :  $\text{Log}(n/\mu)$ . Chaque mois, on peut estimer le nombre

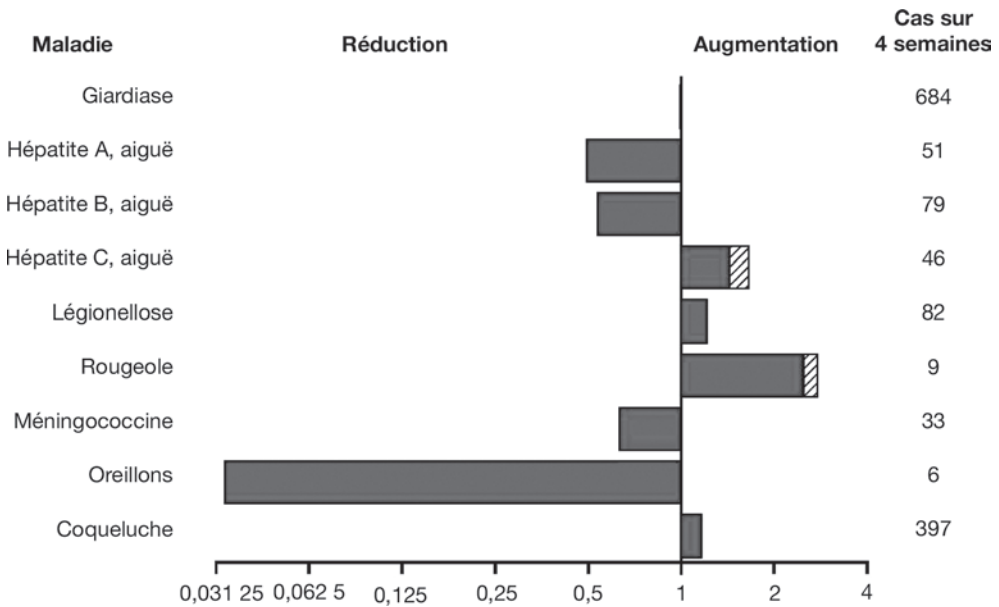
de cas attendu ( $\mu$ ) et son intervalle de prédiction à 95 % :  $\mu \pm 2\sigma\sqrt{1 + 1/15}$ . Pour chaque maladie considérée dans la *Figure 4*, une zone hachurée représente un excès de cas, c'est-à-dire un nombre observé de cas supérieur à la borne supérieure de l'intervalle de prédiction.

**Figure 4 ● Comparaison\* pour neuf maladies† du nombre observé de cas (données non consolidées) au nombre attendu (sur la base des données historiques) pour la période de quatre semaines se terminant le 23 avril 2011 aux États-Unis**

Source : *Mortality and Morbidity Weekly Report [MMWR] – US Centers for Disease Control and Prevention [CDC]*

\* Logarithme décimal du rapport du nombre total de cas notifié au cours des quatre dernières semaines sur la moyenne des totaux de 15 séries de quatre semaines observés aux cours des cinq dernières années (même période de quatre semaines, période précédente de quatre semaines et période suivante de quatre semaines pour chacune de ces cinq années). Le point sur l'axe des abscisses où commence la zone hachurée du logarithme de ce rapport correspond pour chaque maladie à la moyenne et deux écarts type de ces totaux par période de quatre semaines

† Giardiase, hépatite A aiguë, hépatite B aiguë, hépatite C aiguë, légionellose, rougeole, infection invasive à méningocoques, oreillons, coqueluche



## Les cartes de contrôle

Les cartes de contrôle requièrent généralement des variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées. L'idée de base est de construire une statistique, notée  $y_t$ . Lorsque cette statistique excède des limites prédéterminées, le processus est dit « hors contrôle ». Une alarme statistique est alors émise. Le choix des limites est parfois difficile. En pratique, les limites sont souvent un multiple de l'écart-type du processus (par exemple,  $\pm 3$  écarts types). Plusieurs types de carte de contrôle ont été proposés. La carte la plus simple est celle de Shewart [4] qui va



générer une alarme statistique lorsque  $y_t = |x_t|$  excède les limites. Cette statistique usuelle est connue pour être lente à détecter des changements d'amplitudes faibles et, au contraire, à détecter rapidement des changements d'amplitudes fortes.

La carte « moyenne mobile » qui a pour statistique  $y_t = \frac{1}{m} \sum_{k=0}^{m-1} x_{t-k}$ , avec  $m$  le nombre d'observations du passé, choisi par l'utilisateur, est plus efficace que la carte de Shewart pour détecter de petits changements dans la série. Le choix de  $m$  se fait de manière à obtenir un bon équilibre entre le taux de faux positifs et le taux de faux négatifs.

La carte *cusum* (*cumulative sum*) est l'une des cartes les plus appliquées aux données de surveillance. Elle suppose que les variables aléatoires  $X_t$  suivent une loi normale de moyenne  $\mu_t$  et de variance  $\sigma_t^2$ . Sa statistique est :  $y_t = \max\left(0, y_{t-1} + \left|\frac{X_t - \mu_t}{\sigma_t} - k\right|\right)$ , avec  $y_0 = 0$  et  $k > 0$ .

Cette carte, comme les autres, est simple à mettre en œuvre. On peut noter que les sommes cumulées sont sensibles à de petits changements dans les nombres rapportés de cas. Elles sont donc appropriées pour détecter des débuts d'épidémies ou des événements relativement rares. Cependant, pour la même raison (bonne sensibilité), les sommes cumulées étant sensibles à de petits changements dans le processus du report des cas (délais ou habitudes qui varient au cours du temps), la carte *cusum* peut générer de fausses alarmes statistiques.

## La méthode de Box et Jenkins

Les modèles de Box et Jenkins [5] ont été utilisés dans de nombreuses applications incluant l'analyse des données de surveillance. Leur utilisation est d'autant plus facile qu'ils sont intégrés dans tous les logiciels statistiques courants. Box et Jenkins ont proposé des modèles théoriques fondés sur deux processus différents : le processus autorégressif  $AR(p)$  et le processus « moyenne mobile »  $MA(q)$  (*Moving Average*).

Un processus  $\{X_t\}$  est dit autorégressif d'ordre  $p$  si  $X_t$  peut s'exprimer comme :  $X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \dots + \phi_p X_{t-p} + \varepsilon_t$  où  $\{\phi_i\}$  sont les paramètres du modèle et  $\{\varepsilon_t\}$  un bruit aléatoire résiduel.

Un processus  $\{X_t\}$  est dit moyenne mobile d'ordre  $q$  s'il peut s'exprimer comme :  $X_t = \theta_0 \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q}$  où  $\{\theta_i\}$  sont les paramètres du modèle et  $\{\varepsilon_t\}$  un bruit aléatoire résiduel. En règle générale,  $\theta_0 = 1$ . Un processus autorégressif moyenne mobile  $ARMA(p, q)$  est une combinaison d'un  $AR(p)$  et d'un  $MA(q)$  et s'écrit :  $X_t = \phi_1 X_{t-1} + \phi_2 X_{t-2} + \dots + \phi_p X_{t-p} + \varepsilon_t + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q}$  où  $\{\phi_i, \theta_i\}$  sont les paramètres du modèle à estimer.

Trois étapes sont nécessaires pour mettre en œuvre ce type de modèle :

- étape 1 : le processus  $\{X_t\}$  doit être un processus stationnaire. Cela signifie que, pour tout  $t$ , son espérance est constante et que la covariance entre  $\{X_t\}$  et  $\{X_{t-k}\}$  ne dépend que du décalage de temps  $k$ . Si ce n'est pas le cas, la série temporelle doit être transformée pour rendre le processus stationnaire. Une transformation classique consiste à construire une nouvelle série égale à  $\{X_t - X_{t-1}\}$  ;
- étape 2 : l'identification des ordres du modèle et l'estimation des paramètres. L'identification des ordres  $p$  et  $q$  se fait respectivement par l'observation de la fonction d'autocorrélation (ACF) et la fonction d'autocorrélation partielle (PACF) qui représentent graphiquement et respectivement les autocorrélations et les autocorrélations partielles en fonction des décalages  $k$ . Les intervalles de confiance à 95 %, tracés sur ces graphes, permettent de tester visuellement à partir de quel ordre ces autocorrélations ne sont pas significativement différentes de 0, permettant ainsi de déterminer les ordres du processus. Les paramètres du modèle peuvent être estimés en maximisant une fonction de vraisemblance ;

- étape 3 : l'analyse des résidus. Un résidu est défini pour tout temps  $t$ , comme la différence entre la valeur observée et la valeur prédite par le modèle. Les résidus doivent remplir trois conditions : leur moyenne ne doit pas être significativement différente de 0, leur distribution doit être normale et ils ne doivent pas être autocorrélés. Le test de Kolmogorov-Smirnov et la statistique de Box-Ljung peuvent être utilisés pour vérifier les deux dernières conditions. Si ces trois conditions sont vérifiées, le modèle peut être utilisé à des fins de prédiction. Un intervalle de prédiction peut être associé à chaque prédiction. Si le nombre de cas observé est supérieur à la borne supérieure de l'intervalle de prédiction, une alarme statistique sera générée. Lorsque la série temporelle a une composante périodique marquée, des modèles SARIMA (*seasonal autoregressive integrated moving average*) sont alors utilisés pour prendre en compte cette composante.

Bien que ces modèles reposent sur une théorie rigoureuse et soient employés dans de nombreux domaines, il est parfois difficile de les utiliser en routine de manière automatique pour un objectif de détection d'événements inhabituels, lorsque plusieurs dizaines (voire centaines) de séries doivent être analysées chaque semaine ou chaque jour. En effet, la construction de tels modèles nécessite du temps pour exécuter l'ensemble des procédures (observation des fonctions d'auto-corrélation, choix des ordres, choix d'un modèle parmi un ensemble de modèles candidats, etc.).

## Méthode de régression log-linéaire

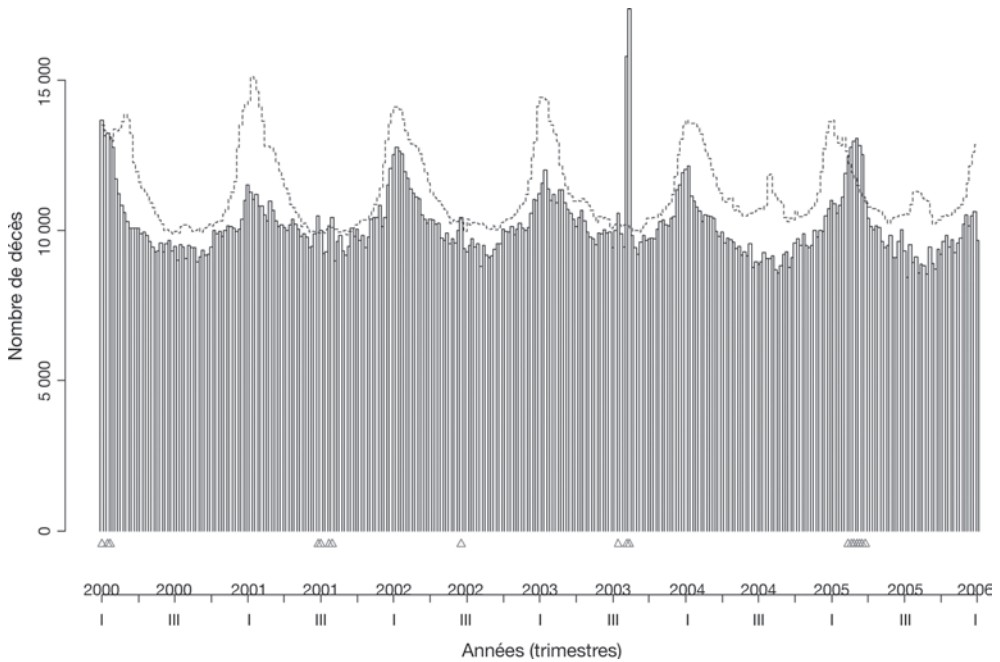
Un modèle de régression a été développé par Farrington *et al.* [6], dédié à la détection d'événements inhabituels, notamment pour la surveillance des infections à salmonelles au Royaume-Uni. L'objectif de ce modèle était de pouvoir analyser des séries temporelles très différentes en termes de tendance (existence ou non d'une tendance), de saisonnalité et de fréquence de l'événement (quelques cas par semaine ou bien plusieurs centaines). Le modèle devait être automatisable pour traiter un grand nombre de séries. Il devait également être peu paramétrable.

Sa formulation générale repose sur l'hypothèse que la variable aléatoire  $X_t$  est distribuée avec une moyenne  $\mu_t$  et une variance  $\phi\mu_t$  avec  $\log(\mu_t) = \alpha + \beta t$  et  $\phi$  le paramètre de surdispersion. De la même manière que pour la méthode des moyennes historiques, les unités de temps considérées dans l'analyse correspondent à l'unité courante  $\pm$  un certain nombre d'unités au cours des années précédentes. Cela permet de prendre en compte la saisonnalité qui peut éventuellement exister dans ces données. Les paramètres sont estimés par maximisation d'une quasi-vraisemblance. Le modèle de régression est exécuté une première fois pour calculer des résidus. Un résidu élevé correspond à une unité de temps pour laquelle la prédiction n'est pas bonne par rapport à l'observation. C'est le cas, notamment, des observations correspondant aux épidémies. Le modèle est alors exécuté une seconde fois en pondérant chaque observation par l'inverse de son résidu. Cela permet de donner aux valeurs extrêmes un poids très faible. Celles-ci pèseront donc peu sur les estimations et donc sur la prédiction, ce qui rendra cette prédiction plus robuste à l'existence d'épidémies passées qui peuvent perturber fortement la détection.

La *Figure 5* illustre cette méthode appliquée au nombre hebdomadaire de décès en France entre 2000 et 2006. Le seuil d'alarme statistique (courbe pointillée) est la borne supérieure de l'intervalle de prédiction. Une alarme, représentée par un triangle sous l'axe des abscisses, est générée lorsque le nombre de décès observé est supérieur à cette borne supérieure. On observe en particulier (a posteriori) les alarmes générées en août 2003 suite à la surmortalité liée à la canicule. Plusieurs alarmes regroupées en février et mars 2005 peuvent également être observées liées à un excès de décès concomitant à une vague de froid et des épidémies saisonnières de grippe, d'infection à virus respiratoires syncytiaux et d'autres pathologies respiratoires.

**Figure 5 • Représentation du seuil d'alarme statistique (courbe pointillée) obtenue par la régression log-linéaire sur le nombre hebdomadaire de décès en France entre 2000 et 2006**

Les triangles représentent des agrégats temporels



D'autres méthodes existent dans ce domaine de la détection et sont décrites par ailleurs [7]. Certaines d'entre elles sont intégrées dans plusieurs logiciels, notamment dans le package R pour la surveillance des maladies infectieuses [8].

## Évolution au cours du temps d'un risque lié à une exposition : surveillance des effets de la pollution atmosphérique

La plupart des études épidémiologiques menées au cours des deux dernières décennies dans ce domaine ont été des études de séries temporelles qui reposent sur l'observation d'une population donnée à des intervalles de temps constants et courts, le plus souvent la journée. Ces études ont pour objectif de détecter ou d'identifier des variations à court terme de l'occurrence d'un événement de santé (symptôme, syndrome, maladie, décès, etc.) et de relier ces variations à des indicateurs de pollution. Les événements de santé et l'exposition de cette population (estimée à partir des niveaux de pollution) sont mesurés quotidiennement à partir de systèmes d'information déjà existants, comme les réseaux automatisés de mesure de la pollution atmosphérique, les certificats de décès, les systèmes d'information hospitaliers... De ce point de vue, ces études temporelles s'apparentent bien, au plan méthodologique, aux activités de surveillance épidémiologique.

La stratégie de modélisation dans ce cadre est différente de celle de la détection d'événements inhabituels. En effet, celle-ci se concentre principalement sur la prédiction des valeurs en s'appuyant sur l'historique de la série alors que, ici, il s'agit de quantifier un facteur de risque en contrôlant les facteurs externes influant sur le niveau de la variable sanitaire. Si nous nous intéressons à la mortalité, la détection d'événements inhabituels va s'appuyer sur l'autocorrélation observée dans la série et, donc, son inertie, pour prédire les valeurs futures. Dans le cas de la pollution atmosphérique, l'autocorrélation observée est interprétée comme la résultante de facteurs exogènes, tels les épidémies ou les conditions climatiques, influençant le niveau de la mortalité. En effet, la probabilité d'observer un décès aujourd'hui n'est pas intrinsèquement reliée à celle de la veille, mais l'est au travers de conditions environnementales tendant à être similaires. Si la température observée était très froide la veille, facteur de risque connu pour la mortalité, celle observée ce jour le sera plus probablement également, impliquant également un niveau plus élevé de décès. La modélisation des effets de la pollution atmosphérique va donc s'attacher à contrôler l'autocorrélation observée par l'introduction dans un modèle de facteurs de risque, afin de pouvoir quantifier le risque propre à l'exposition d'intérêt. Contrôler tous les facteurs de risques exogènes à la mortalité doit donc conduire à retirer l'intégralité de l'autocorrélation observée. L'obtention d'une fonction d'autocorrélation partielle des résidus similaire à celle d'un bruit blanc devient donc un objectif naturel. Une telle approche méthodologique a été utilisée en France notamment [9].

## Estimation de taux d'infection passé par rétrocalcul

Lorsque la série d'observations représente un nombre d'individus infectés et nouvellement diagnostiqués au cours du temps, la méthode de rétrocalcul permet de déterminer le nombre minimum d'individus infectés en tenant compte de la période d'incubation de la maladie. Cette méthode introduite par Brookmeyer et Gail [10] a tout d'abord été appliquée à l'épidémie de syndrome d'immunodéficience acquise (sida) pour estimer l'incidence du sida à court terme. La méthode a ensuite été appliquée à de nombreuses autres maladies dont l'hépatite C, l'encéphalopathie spongiforme bovine ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Deux étapes sont nécessaires à sa mise en œuvre. La première étape consiste à estimer le nombre d'individus infectés dans le passé  $y(s)$  ( $s \leq t$ ) permettant d'observer l'incidence de la maladie représentée par la série temporelle  $x(t)$ , en utilisant une distribution estimée de la période d'incubation, notée  $f$ . La seconde étape consiste à réutiliser la même période d'incubation pour prédire l'incidence de la maladie en projetant la courbe d'infection estimée à la première étape et, donc, en déduire la dynamique future de l'épidémie.

La relation mathématique entre le nombre d'individus diagnostiqués  $x(t)$  au temps  $t$ , le nombre estimé d'individus infectés  $y(s)$  au temps  $s$  et la distribution de la période d'incubation repose sur l'équation dite de convolution suivante :  $x(t) = \int_{T_0}^t y(s) f(t-s) ds$ , où  $T_0$  est le temps marquant le début de l'épidémie et  $t$  est le temps calendaire.

À l'étape 1, la méthode qui permet, à partir de  $f$  et des cas diagnostiqués  $x(t)$  jusqu'à un temps  $T$ , d'estimer le nombre d'individus infectés  $y(s)$  avec  $s \leq t$ , est appelée déconvolution. Cette déconvolution peut être réalisée de plusieurs façons. Il est usuel de distinguer la déconvolution déterministe et la déconvolution statistique.

La déconvolution déterministe suppose que les  $x(t)$  et  $f(t)$  sont des fonctions déterministes qui ne sont soumises à aucune variabilité. Une courbe d'infection représentée par les  $y(s)$  est ainsi estimée pour s'ajuster au mieux aux  $x(t)$  observés, en minimisant la quantité suivante, pour tout  $t > 0$  :  $\int_{T_0}^t [x(u) - \int_{T_0}^u y(s) f(u-s) ds]^2 du$ .

L'inconvénient de la déconvolution déterministe est de ne pas proposer de précision autour des estimations. Afin d'y remédier, un modèle statistique pour la distribution des nombres de cas

diagnostiqués de la maladie peut être utilisé pour ce qui s'appelle alors une déconvolution statistique.

Pour la déconvolution statistique, une distribution statistique est spécifiée pour la distribution du nombre de malades diagnostiqués, par exemple une loi de Poisson. Dans ce cas, cela suppose que les infections surviennent selon un processus ponctuel de Poisson non homogène. Les paramètres du modèle sont estimés par maximisation d'une fonction de vraisemblance. Pour prendre en compte un paramètre de sur-dispersion, une fonction de quasi-vraisemblance peut être utilisée. Elle permet de tenir compte d'une structure de dépendance entre les observations.

Concernant la distribution de la période d'incubation, son choix est un des éléments ayant le plus d'impact sur les résultats obtenus par méthode de rétrocalcul. Les estimations du nombre cumulé d'infections et les prédictions à long terme sont plus sensibles à la distribution que les prédictions à court terme. Généralement, cette distribution est déterminée à partir d'un échantillon de malades, le plus souvent inclus dans une cohorte, pour lesquels on dispose des temps d'infection et des temps d'apparition des signes cliniques.

L'équation précédente suppose que la distribution de la période d'incubation ne dépend pas du temps calendaire et qu'elle est unique pour la population considérée. En pratique, ces hypothèses ne sont pas raisonnables dans plusieurs cas de figure. Concernant la dépendance du temps calendaire, l'introduction de nouvelles thérapeutiques efficaces ou un changement dans la définition de cas utilisée pour la surveillance peuvent modifier la distribution comme cela a été observé pour le sida, par exemple. L'utilisation de nouvelles combinaisons de médicaments antirétroviraux a, en effet, allongé la durée d'incubation et donc le passage à la phase symptomatique. Ne pas en tenir compte entraîne une sous-estimation du nombre d'infections. Concernant l'unicité de la distribution dans la population d'étude, là encore des extensions ont été proposées pour déterminer une distribution de la période d'incubation dépendant d'une ou plusieurs caractéristiques telles que l'âge.

La courbe d'infection peut être modélisée en lui imposant une forme particulière plus ou moins contraignante. Des fonctions mathématiques fortement paramétriques ont été spécifiées (exponentielle, logistique, log-normale, Weibull, etc.). Les paramètres de ces fonctions étaient estimés en maximisant une fonction de vraisemblance ou en minimisant un chi-deux. Cependant, contrairement fortement la courbe d'infection a été critiquée car les estimations, concernant notamment les taux d'infection dans le passé récent, dépendent fortement de la fonction choisie qui, par ailleurs, produit des variances trop faibles. Une alternative a été proposée, à savoir utiliser des fonctions dites en escalier. L'intervalle de temps étudié est alors découpé en morceaux. Les paramètres de ces fonctions sont constants dans chaque intervalle de temps et sont estimés par maximisation d'une fonction de vraisemblance. Cependant, le nombre et la largeur des marches doivent être bien choisis. De plus, la discontinuité de la fonction peut être traitée en utilisant des méthodes de lissage à travers des fonctions appelées *splines* ou en maximisant une vraisemblance pénalisée. Une *spline* est une fonction définie par morceaux par des polynômes, qui fournit une estimation lissée de la courbe d'infection.

## CONCLUSION

**L'analyse des données de surveillance est devenue un domaine très vaste avec de nombreux développements statistiques qui s'expliquent par la richesse des informations recueillies et devant être traitées. Nous n'avons abordé dans ce chapitre qu'une petite partie de ces analyses, en décrivant quelques méthodes d'analyse de séries temporelles préconisées en fonction des objectifs retenus. Si les outils existent désormais, il reste**

**néanmoins un effort important à réaliser pour vulgariser l'utilisation de ces méthodes et en faire des outils de base pouvant être utilisés en routine par les épidémiologistes. L'intégration croissante de ces méthodes dans les logiciels statistiques commerciaux contribuera à leur utilisation de plus en plus large par les épidémiologistes. Nous n'avons pas traité dans ce chapitre des analyses statistiques incluant l'information géographique dont on dispose dans les données récoltées par les systèmes de surveillance (code postal du patient ou d'un laboratoire, par exemple). La prise en compte de cette composante spatiale permet de mieux comprendre la diffusion d'une maladie et de rendre plus performante la détection d'événements inhabituels et sera traitée dans le chapitre suivant (chapitre 38).**

## | RÉFÉRENCES

- 1 ● Chatfield C. *The Analysis of Time Series: An Introduction*, 6<sup>th</sup> ed. New York : Chapman & Hall, 2003, 326 p.
- 2 ● Sunyer J, Atkinson R, Ballester F, Le Tertre A, Ayres JG, Forastiere F, et al. Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : e2.
- 3 ● Gourieroux A, Monfort A. *Séries temporelles et modèles dynamiques*, 2<sup>nd</sup> ed. Paris : Economica, 1995, 664 p.
- 4 ● Shewart WA. *Economic Control of Quality of Manufactured Product*. Princeton : Van Nostrand Reinhold, 1931, 501 p.
- 5 ● Box GEP, Jenkins GM, Reinsel G. *Time Series Analysis. Forecasting and Control*, 4<sup>th</sup> ed. Hoboken : Wiley, 2008, 746 p.
- 6 ● Farrington CP, Andrews NJ, Beale AD, Catchpole MA. A statistical algorithm for the early detection of outbreaks of infectious disease. *J Roy Stat Soc A* 1996 ; 159 : 547-63.
- 7 ● Farrington P, Andrews N. Outbreak detection: Application to infectious disease surveillance. In : Brookmeyer R, Stroup D (eds). *Monitoring the Health of Populations – Statistical Principles & Methods for Public Health Surveillance*. New York : Oxford University Press, 2004, pp. 203-31.
- 8 ● Hoehle M. Surveillance: An R package for the surveillance of infectious diseases. *Comput Stat* 2007 ; 22 : 571-82.
- 9 ● Le Tertre A, Quenel P, Medina S, Le Moullec Y, Festy B, Ferry R, Dab W. Modélisation des liens à court terme entre la pollution atmosphérique et la santé. Un exemple : SO<sub>2</sub> et mortalité totale, Paris, 1987-1990. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1998 ; 46 : 316-28.
- 10 ● Brookmeyer R, Gail MH. *AIDS Epidemiology*. New York : Oxford University Press, 1994, 354 p.

## ● Chapitre 38

# Analyse statistique spatiale des données de surveillance

Sarah Gorla<sup>1</sup>, Yann Le Strat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département santé environnement, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice



Les variations spatiales des indicateurs de santé et des facteurs d'exposition environnementale sont étudiées en épidémiologie dans un but descriptif et afin de suggérer des hypothèses étiologiques [1]. Les objectifs de l'analyse de la répartition spatiale d'indicateurs de santé sont, d'une part, la description de ces variations et la modélisation de leur structure et, d'autre part, la mise en évidence des associations entre ces variations et celles d'expositions à des facteurs de risque. Différents types d'analyses peuvent alors être mis en œuvre : la détection d'agrégats spatiaux de cas, la représentation cartographique du risque de maladie et l'analyse de corrélation écologique visant à l'évaluation d'associations entre risque de maladie et exposition à des facteurs de risque environnementaux (cancer et rejets des incinérateurs, cancer et arsenic hydrique, par exemple).

Les outils statistiques utilisés en épidémiologie géographique ont connu un développement important depuis la fin des années 1980 afin, notamment, de prendre en compte de possibles surdispersion et autocorrélation spatiale qui n'étaient pas prises en compte par les modèles statistiques classiques et, en particulier, par le modèle de Poisson. La surdispersion est définie par une variabilité du nombre de cas, supérieure à celle attendue par la loi de Poisson. La présence de surdispersion peut témoigner de regroupements ou agrégats (*clusters*) ou de la tendance des données à l'agrégation (*clustering*).

Un agrégat peut être défini comme une concentration de cas anormalement élevée, c'est-à-dire supérieure à celle attendue, dans un groupe de personnes, une zone géographique et une période de temps.

L'autocorrélation spatiale est définie par la ressemblance des valeurs des taux d'incidence pour des zones voisines : le risque de maladie d'une zone géographique n'est alors pas indépendant de celui des zones voisines. Cette caractéristique implique que des zones proches géographiquement ont des risques similaires. Pour une maladie comme le cancer, la dépendance spatiale peut être attribuée à la répartition spatiale non aléatoire d'une exposition environnementale, d'un ou plusieurs facteurs de risque connus ou inconnus de la maladie.

Pour effectuer ces analyses géographiques, des informations spatialisées sont mobilisées : les données sanitaires comme, par exemple, les cas d'une pathologie donnée qui vont être géolocalisés à partir des adresses, ainsi que des informations contextuelles (occupation du sol, réseaux routiers, sites pollués, etc.) qui seront exploitées dans un système d'information géographique puis dans l'analyse statistique.

L'objectif de ce chapitre est de décrire quelques outils statistiques pour la détection d'agrégats, la représentation cartographique des maladies, et les analyses de corrélation écologique. On s'intéressera, pour ce dernier point, aux études écologiques (chapitre 26) pour lesquelles les variables (indicateurs de santé et facteurs de risque) sont mesurées à l'échelon d'un groupe (unité géographique, commune ou IRIS (îlots regroupés pour l'information) de l'Institut national de la statistique et des études économiques [Insee] en France. L'indicateur sanitaire est alors une donnée agrégée qui est le résumé d'observations individuelles comme, par exemple, le nombre observé de cas de cancer par commune ou par IRIS.

## Détection d'agrégats et tendance globale à l'agrégation

De nombreuses méthodes ont été développées pour tester une tendance à l'agrégation de cas d'un événement de santé. Elles ont pour objectif de mieux comprendre la distribution géographique des maladies et d'en étudier l'hétérogénéité spatiale. Nous présentons et discutons trois types de tests statistiques développés pour étudier la variabilité spatiale d'une maladie : les tests globaux, utilisés pour évaluer la tendance globale à l'agrégation de l'incidence d'une maladie dans une région d'étude ; les tests de détection, utilisés pour identifier la localisation des agrégats potentiels dans une région d'étude et tester si ces derniers sont significatifs ; les tests focalisés ou de concentration, utilisés quand une information a priori permet de spécifier une coordonnée géographique autour de laquelle la recherche d'un agrégat va se focaliser [2].

### Méthodes de recherche d'une tendance globale

Ces méthodes s'intéressent à l'existence d'une hétérogénéité globale de la distribution spatiale d'une maladie. Elles étudient la surdispersion et la corrélation spatiale. Il existe de nombreuses méthodes de recherche d'une tendance globale. Nous présentons ici plus en détail le test de Potthoff et Whittinghill et le test de Moran qui sont très utilisés en épidémiologie [2].

#### Le test de Potthoff et Whittinghill

Cette méthode consiste à tester l'existence d'une hétérogénéité spatiale globale en termes de surdispersion. Sous l'hypothèse nulle d'une distribution aléatoire des cas d'une maladie, les taux d'incidence sont les mêmes sur toute la zone étudiée et les seules variations du nombre observé de cas sont liées aux fluctuations de la loi de Poisson. Le nombre observé de cas dans l'unité  $i$ ,  $O_i$ , est supposé suivre une loi de Poisson de moyenne et de variance égale au nombre attendu de cas,  $E_i$ . Sous l'hypothèse alternative de l'existence d'une surdispersion, un certain nombre de cas apparaissent dans certaines zones plus fréquemment que ce qui était prédit sous l'hypothèse d'une distribution de Poisson. Le rapport entre la variance et la moyenne du nombre observé de cas (la surdispersion) est alors supérieur à 1.

Le test de Potthoff et Whittinghill suppose que le rapport entre la variance et la moyenne est égal à  $1 + \beta$ , où  $\beta$  est un indicateur de variation extra-Poissonienne. Soit  $O_* = \sum_i^N O_i$ , le nombre observé de cas sur l'ensemble des  $N$  unités de la zone d'étude. Pour évaluer la surdispersion du risque de maladie, on évalue le rapport  $\hat{\beta}/SE(\hat{\beta})$ . Un estimateur de  $\beta$  est :

$$\hat{\beta} = \left[ \sum_i^N \frac{O_i(O_i - 1)}{E_i} - (O_* - 1) \right] \bigg/ \frac{(N - 1)(O_* - 1)}{O_*} \text{ et son écart-type : } SE(\hat{\beta}) = 1 \bigg| \sqrt{\frac{(N - 1)(O_* - 1)}{O_*}}$$

En l'absence de surdispersion et lorsque le nombre de zones géographiques est grand, la distribution de  $\hat{\beta}/SE(\hat{\beta})$  suit approximativement une loi normale centrée réduite (de moyenne nulle et d'écart type égal à 1, chapitre 27).



## La statistique de Moran

Cette méthode évalue l'existence d'une hétérogénéité spatiale globale en termes d'autocorrélation spatiale. La statistique de Moran est l'indice d'autocorrélation spatiale le plus utilisé en épidémiologie. Il résume le degré de ressemblance des unités géographiques voisines par une moyenne pondérée de la ressemblance entre les valeurs  $Y_i$  et  $Y_j$  observées dans les unités  $i$  et  $j$ , mesurée par

$$(Y_i - \bar{Y})(Y_j - \bar{Y}), I = \left( \frac{N}{\sum_i (Y_i - \bar{Y})^2} \times \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} (Y_i - \bar{Y})(Y_j - \bar{Y})}{\sum_i \sum_j w_{ij}} \right).$$

$\bar{Y}$  est la moyenne des valeurs observées sur toute la zone d'étude. La proximité entre  $i$  et  $j$  est définie par les poids  $w_{ij}$ . Le critère de proximité géographique le plus souvent retenu est celui d'adjacence. Deux unités sont voisines si elles partagent une frontière commune :  $w_{ij} = 1$  si les unités  $i$  et  $j$  sont voisines et  $w_{ij} = 0$  sinon, comme illustré sur la *Figure 1*. D'autres voisinages peuvent être définis notamment à partir de la distance entre les unités géographiques étudiées. L'indice de Moran est positif quand les unités géographiques voisines tendent à avoir des valeurs similaires et est négatif quand elles tendent à avoir des valeurs différentes. Sous l'hypothèse nulle d'absence d'autocorrélation, l'espérance de  $I$  est  $E(I) = -\frac{1}{N-1}$

et sa variance dépendent des hypothèses sur la distribution des données. Sous l'hypothèse d'une distribution normale des données, pour évaluer l'autocorrélation, on calcule  $\frac{I - E(I)}{SE(I)}$

qui converge vers une loi normale centrée réduite quand le nombre d'unités de la zone d'étude  $N$  est grand.

L'application de l'indice de Moran au nombre observé de cas d'une maladie est délicate. La statistique de Moran ne prend pas en compte l'hétérogénéité des effectifs de population : une corrélation spatiale significative pourrait être expliquée par la proximité de zones fortement peuplées et non pas témoigner d'un phénomène d'agrégation. Des versions alternatives de la statistique de Moran ont été proposées pour prendre en compte des effectifs de population hétérogènes [3].

## Détection d'agrégats et méthodes de balayage spatial

L'objectif des méthodes de balayage spatial est la surveillance géographique d'un territoire dans le but de détecter les zones pour lesquelles une incidence plus élevée d'une maladie est observée, sans hypothèse a priori. Les méthodes de balayage spatial cherchent à détecter l'emplacement des agrégats dans la région étudiée. Elles appliquent des fenêtres (souvent des cercles) sur toute la région et dénombrent les cas et les individus à risque à l'intérieur et à l'extérieur de chaque fenêtre. Différentes méthodes existent, se distinguant entre autre par la construction de la fenêtre qu'elles utilisent. Parmi les méthodes de détection des agrégats, la *statistique de scan spatiale* [4] est devenue l'une des plus communément utilisées.

### La statistique de scan spatiale

L'objectif est d'identifier les zones ayant une incidence anormalement élevée et qui sont les moins cohérentes avec l'hypothèse nulle de risque constant. Cette méthode, basée sur un test du rapport de vraisemblances, est très puissante et s'applique aussi bien sur des données groupées que ponctuelles.

Une fenêtre, de forme prédéfinie (cercles ou ellipses) et de taille variable balaye la zone d'étude. Pour chaque fenêtre, une statistique basée sur le rapport de vraisemblances et sur les nombres observés et attendus de cas, est calculée. Les fonctions de vraisemblance s'écrivent selon le choix de la distribution théorique associée au nombre de cas. Deux distributions peuvent être définies : la loi de Poisson (données agrégées ou lorsque le nombre de cas est négligeable face à la taille de la population) et la loi binomiale (données individuelles des cas et témoins). L'hypothèse

Figure 1 ● Exemple de notion de voisinage appréciée selon le critère d'adjacence



alternative est celle d'un risque plus élevé à l'intérieur de la fenêtre qu'à l'extérieur. La fenêtre qui correspond au maximum de vraisemblance est l'agrégat le plus probable, celui qui a le moins de chance de survenir par hasard. Une valeur de  $p$ , calculée à partir de simulations de Monte Carlo, est assignée à cet agrégat. La méthode de Kulldorff permet d'ordonner les agrégats selon leur rapport de vraisemblances et d'identifier des agrégats secondaires. Cette méthode peut aussi intégrer les temps de survenue des cas permettant une détection spatio-temporelle d'agrégats (*Encadré*). Le logiciel gratuit SaTScan® peut être utilisé pour mettre en œuvre la statistique de scan spatiale et spatio-temporelle (<http://www.satscan.org/> [consulté le 14/08/2011]).



## ENCADRÉ

### Illustration d'une détection spatio-temporelle

Le syndrome hémolytique et urémique (SHU), en France, est majoritairement lié à des infections par la bactérie *Escherichia coli* productrice de shiga-toxine (STEC), qui constitue la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de trois ans. Il n'existe pas de traitement spécifique des SHU et des infections à STEC. Par conséquent, il est important d'identifier les facteurs de risque de ces infections afin d'élaborer des mesures de prévention et de contrôle adaptées. La consommation de steak haché peu cuit a été identifiée comme le principal facteur de risque de survenue des SHU chez les enfants de moins de 15 ans d'après les investigations épidémiologiques, mais le contact avec des bovins ou leur fumier, ainsi que la consommation d'eau de puits ou de source privée non traitée, pourraient aussi être des facteurs de risque.

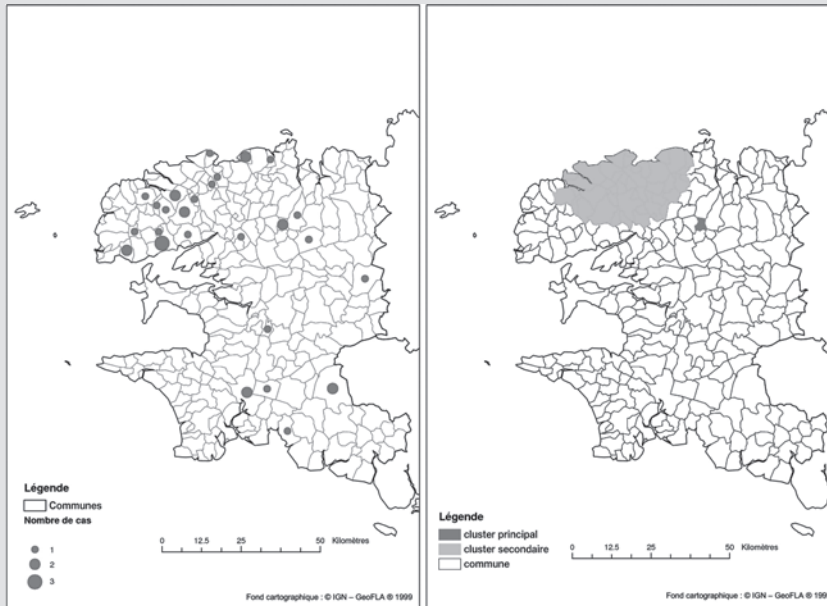
Pour approfondir les connaissances sur les facteurs de risque, l'étude de la distribution spatiale des SHU en France peut être intéressante. L'objectif de cette étude était donc de tester si les SHU étaient répartis aléatoirement ou non sur le territoire et d'identifier des zones géographiques précises pour éventuellement conduire des investigations épidémiologiques approfondies.

Une première analyse départementale a permis de constater qu'un nombre anormalement élevé de cas était observé dans certains départements. Nous présentons ci-dessous les résultats obtenus pour le département du Finistère dans lequel 33 cas de SHU ont été identifiés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1996 et le 31 juillet 2004. Pour chacun de ces cas, l'âge, le sexe, la date de diagnostic et la commune de résidence étaient renseignés. La distribution spatiale des cas de SHU dans le Finistère est représentée sur la *Figure A* (partie gauche) par des disques proportionnels aux nombres de cas par commune.

La statistique de balayage de Kulldorf a été appliquée en utilisant un modèle de Poisson pour la période comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 1996 et le 31 juillet 2004. Le sexe et l'âge, codé en deux classes (< 10 ans, 10-20 ans), ont été introduits comme covariables. Les données sont agrégées au niveau de la commune. Les 281 communes du département constituent les unités géographiques d'analyse. Pour l'étude de Monte Carlo, 99 999 simulations ont été réalisées. Nous avons recherché les agrégats avec moins de 50 % de la population totale.

L'analyse rétrospective spatio-temporelle a permis d'identifier deux agrégats significatifs représentés sur *Figure A* (partie droite). L'agrégat le plus significatif ( $p = 0,008$ ), représenté en rouge, correspond à la commune de Guimiliau

**Figure A ● Partie gauche : distribution géographique des cas de Syndrome hémolytique urémique (SHU) âgés de moins de 20 ans, dans le département du Finistère entre 1996 et 2004. Le diamètre des disques est proportionnel au nombre de cas par commune. Partie droite : représentation des communes appartenant aux agrégats détectés**



pour le mois d'octobre 1999. Le risque relatif global à l'intérieur de cet agrégat est de 5 263,1 avec deux cas observés contre 0,000 38 cas attendu. L'agrégat secondaire identifié ( $p = 0,011$ ), représenté en vert, comprend 40 communes et correspond à la période comprise entre mai 1996 et juin 2000. Son centre est la commune de Kerlouan. Le risque relatif global à l'intérieur de cet agrégat est de 6,9 avec un nombre observé de cas de 12 comparé au 1,74 cas attendu.

La localisation de l'agrégat principal avait bien fait l'objet d'une investigation épidémiologique en 1999, la survenue de deux cas dans une petite commune étant très rare. Cette investigation n'avait pas permis de mettre en évidence un lien épidémiologique entre les deux cas. La mise en évidence de l'agrégat secondaire, si elle avait eu lieu à temps, aurait pu faciliter l'identification de facteurs de risque lors d'investigations ciblées sur le terrain. Cette identification est en effet difficile pour ce type de syndrome, face à un très grand nombre de facteurs de risque potentiels.

Cette méthode permet d'ajuster sur des covariables. Elle permet en outre de prendre en compte les tests. La localisation, même approximative, de l'agrégat qui cause le rejet de l'hypothèse nulle, est donnée. Les limites de cette méthode sont :

- les fenêtres sont des cercles ou des ellipses. La forme des agrégats potentiels doit être définie a priori. La partition spatiale de la région étudiée (et la partition temporelle de la période de temps étudiée) a une influence sur les agrégats détectés. La statistique de balayage spatial tend à détecter des agrégats de taille plus grande que celle des vrais agrégats en englobant des régions voisines où il n'y a pas de risque élevé [5] ;
- les frontières d'un agrégat sont incertaines et donc la localisation d'un agrégat est approximative.

D'autres méthodes de détection d'agrégats ont été développées notamment pour pouvoir détecter des agrégats de forme arbitraire mais ne seront pas développées ici [5].

## Tests focalisés (ou tests de concentration)

Ces méthodes s'intéressent à l'existence d'agrégats en référence à un point spécifique. Lorsque l'on dispose d'informations sur la position d'un possible agrégat ou, plutôt, sur la position d'un point source, la statistique de balayage spatial ne doit pas être utilisée en raison d'une faible puissance induite par la prise en compte de toutes les localisations possibles alors que la localisation supposée est déjà connue. Il est important que le point source soit identifié en amont de la détection d'agrégats. Si, au contraire, on commence par détecter l'agrégat le plus probable, on identifie ensuite un possible point source à proximité et on calcule alors un test focalisé, l'hypothèse testée n'est plus la même et la valeur de  $p$  du test n'est pas correcte. Plusieurs tests de concentration sont disponibles : le test de Stone du maximum de vraisemblance et le test de Stone du maximum de Poisson, entre autres, qui sont très utilisés en épidémiologie [6].

### Tests de Stone

Le test du rapport du maximum de vraisemblance et le test du maximum de Poisson sont utilisés pour tester une augmentation de risque en relation à un point source prédéfini [7]. Le test du rapport du maximum de vraisemblance est basé sur le rapport de vraisemblances. Il s'agit d'un test semi-paramétrique. Un index de rang, croissant avec la distance au point source, est calculé pour chaque unité géographique. Le nombre observé de cas est supposé indépendamment distribué selon une loi de Poisson. L'hypothèse nulle est l'égalité des risques dans les différentes unités géographiques. L'hypothèse alternative est la décroissance monotone du risque avec l'augmentation de la distance entre le point source et les unités géographiques considérées ou, plus précisément, la décroissance monotone du risque avec l'augmentation des rangs de la distance entre le point source et les unités géographiques considérées. Généralement, cette méthode utilise une distance mais peut aussi utiliser les rangs d'un indicateur d'exposition. La vraisemblance du modèle sous l'hypothèse alternative est comparée à celle sous l'hypothèse nulle. La significativité est examinée grâce à des méthodes de simulation. Le test du maximum de Poisson définit une statistique de test égale à la valeur maximale observée du risque relatif obtenue en agrégeant les unités géographiques ordonnées par rapport à la distance du site en une zone de taille croissante. La significativité est examinée grâce à des méthodes de simulation.

L'avantage de ces tests demeure dans le fait de ne pas avoir à définir a priori la forme de la fonction de risque. Les tests de Stone peuvent être utilisés pour tester l'augmentation de risque autour de plusieurs points source. En revanche, la surdispersion n'est pas prise en compte. Une autre difficulté est le choix de la distance maximale. Le test du rapport du maximum de vraisemblance est

le plus utilisé des deux et semble être plus puissant [6]. Ces tests focalisés ont, cependant, une puissance faible pour détecter les petites augmentations de risque souvent associées aux expositions environnementales.

D'autres tests sont disponibles, le test du score de risque linéaire entre autres qui est plus puissant que les tests de Stone dans certaines conditions [6].

## Représentation cartographique des maladies

La représentation cartographique des indicateurs de santé permet la description de leur distribution spatiale, la mise en évidence de zones à risque élevé, pour suggérer et guider la recherche de facteurs de risque environnementaux et formuler des hypothèses étiologiques (caractéristiques partagées par les unités géographiques). La difficulté est de présenter des images fiables des variations géographiques des indicateurs de santé, de séparer les réelles variations et le bruit inhérent.

Les cartes de risque de maladies présentent souvent le ratio de morbidité/mortalité standardisé (*standardized mortality/morbidity ratio* [SMR]). Le SMR est défini par le rapport entre un nombre observé de cas (ou de décès) et un nombre attendu d'observations sous l'hypothèse d'une incidence de référence. Le SMR correspond à l'estimateur du maximum de vraisemblance du risque relatif, les fluctuations aléatoires du nombre observé de cas de maladie étant modélisées par une loi de Poisson. Pour des maladies rares ou des petites unités géographiques, les SMR peuvent cependant être instables et donner des excès de risque correspondant souvent aux unités spatiales les moins peuplées. Un lissage peut alors être utilisé. L'objectif est de lisser les différences de précision des estimations des SMR en partageant l'information qu'apportent les différentes unités géographiques. Les SMR peuvent être lissés en utilisant des modèles hiérarchiques bayésiens qui prennent en compte les données de toutes les unités géographiques pour obtenir des estimations plus stables dans chaque unité géographique.

Dans l'approche fréquentiste classiquement utilisée, les observations de chacune des unités géographiques sont considérées comme une réalisation d'une variable aléatoire ayant une distribution de Poisson dont le paramètre, correspondant au risque relatif, est considéré comme fixe et inconnu. Dans l'approche bayésienne, on suppose que ce paramètre est lui-même une variable aléatoire distribuant les risques entre les différentes unités, cette distribution étant appelée distribution a priori. L'estimation du risque relatif est alors le résultat de la combinaison de l'information supposée a priori et l'information apportée par les observations. Lorsque l'information se situe essentiellement sur les données, la vraisemblance est importante. Lorsque les observations sont peu informatives, la connaissance apportée par la loi a priori devient prépondérante. Un aspect essentiel de l'approche bayésienne concerne le choix de la loi a priori.

Plusieurs modèles, spatiaux et non spatiaux, peuvent être utilisés. On présente ici deux modèles simples : le modèle Poisson-Gamma, exemple d'un modèle non spatial et le modèle de Besag, York et Mollié [8], exemple d'un modèle spatial.

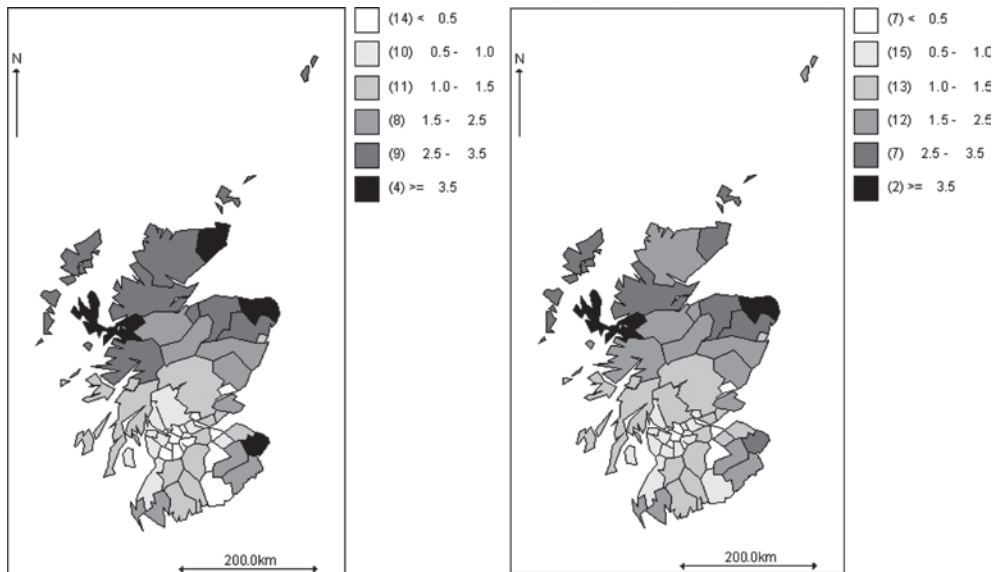
### Modèle Poisson-Gamma

Une première approche consiste à introduire une distribution a priori sur l'ensemble des risques. Soit  $O_i|\theta_i \sim \text{Poisson}(E_i\theta_i)$ . Les risques relatifs  $\theta_i$  sont supposés indépendants et identiquement distribués selon la loi gamma  $\theta_i|v, \alpha \sim \text{Ga}(v, \alpha)$  de moyenne  $v/\alpha$  et de variance  $v/\alpha^2$ . La loi de  $O_i|v, \alpha$  est alors une loi binomiale négative. Ce modèle permet de prendre en compte la dispersion extra-Poissonnienne.

Si  $\hat{\nu}$  et  $\hat{\alpha}$  sont connus, la distribution *a posteriori* de  $\theta_i$  suit une loi gamma. Si on a des estimations  $\hat{\nu}$  et  $\hat{\alpha}$ , alors  $\theta_i | O_i, \hat{\nu}, \hat{\alpha} \sim \text{Ga}(O_i + \hat{\nu}, E_i + \hat{\alpha})$  et l'estimation *a posteriori* du risque relatif de l'unité  $i$  est  $E[\theta_i | O_i, \hat{\nu}, \hat{\alpha}] = \frac{O_i + \hat{\nu}}{E_i + \hat{\alpha}} = \text{SMR}_i \times \omega_i + \frac{\hat{\nu}}{\hat{\alpha}} \times (1 - \omega_i)$  une combinaison pondérée du SMR de l'unité  $i$  et de l'estimation *a priori*. Le poids associé au SMR de l'unité  $i$  est :  $\omega_i = \frac{E_i}{E_i + \hat{\alpha}}$ .

On remarque que, pour les unités ayant une population importante, l'estimation sera dominée par les données et sera proche du SMR. Pour les unités ayant des effectifs faibles, le poids associé au SMR sera plus petit et le lissage sera plus important. Les estimations seront moins variables que les SMR. Cette approche a donc pour effet d'atténuer les contrastes initiaux liés aux différences de précision des estimations. Les estimations de  $\nu$  et  $\alpha$  de la loi binomiale négative peuvent être obtenues par maximum de vraisemblance. Pour une approche bayésienne, une loi *a priori* est également associée aux paramètres  $\nu$  et  $\alpha$ . Les taux d'incidence du cancer de la lèvre en Écosse ont ainsi été analysés par Clayton et Kaldor [9] et Wakefield [10], entre autres (Figure 2).

**Figure 2 • Cancer de la lèvre en Écosse (1975-1980). Les ratios standardisés de morbidité (SMR) des 56 comtés (*counties*) de l'Écosse (à gauche) et estimation bayésienne des risques relatifs (à droite)**



## Modèle de Besag, York et Mollié

Une deuxième approche consiste à modéliser une structure de dépendance spatiale entre les risques relatifs. Les risques relatifs de chacune des unités sont influencés par les risques des unités voisines. Ce modèle hiérarchique bayésien partage le risque en un effet aléatoire non spatial et un effet spatialement structuré qui suit un modèle gaussien autorégressif conditionnel. Il est caractérisé par :

- un premier niveau (variabilité locale ou intra-zone) : la vraisemblance modélise la structure des observations. Le nombre observé de cas de cancer suit une distribution de Poisson :  $O_i | \theta_i \sim \text{Poisson}(E_i \theta_i)$  ;

- un deuxième niveau (structure inter-zones) : la loi a priori des risques relatifs résume une information globale sur la similarité des risques  $\theta_i$ , sur leur moyenne et leur variabilité. Ce niveau permet d'introduire la dépendance spatiale :  $\log(\theta_i) = \beta_0 + U_i + V_i$ .  $U_i$  et  $V_i$  sont des effets aléatoires indépendants décrivant l'hétérogénéité et la corrélation spatiale, respectivement. Ces effets aléatoires capturent les effets de facteurs de risque inconnus ou non mesurés.

La composante d'hétérogénéité est supposée suivre une loi normale  $U_i \sim N(0, \sigma_u^2)$ , où  $\sigma_u^2$  contrôle la variabilité des risques relatifs, dans sa composante non spatiale. La composante spatiale suppose que les unités spatiales proches géographiquement tendent à avoir des risques similaires. Le modèle gaussien autorégressif conditionnel (modèle CAR), permet de prendre en compte cette

hypothèse avec :  $\{V_i | V_j = v_j, j \neq i\} \sim N \left( \frac{\sum_{j \neq i} w_{ij} v_j}{\sum_{j \neq i} w_{ij}}, \frac{\sigma_v^2}{\sum_{j \neq i} w_{ij}} \right)$ .

Les poids  $w_{ij}$  décrivent la proximité géographique des unités  $i$  et  $j$  et  $\sigma_v^2$  contrôle la variabilité conditionnelle des risques relatifs, dans sa composante spatiale. Le critère de proximité géographique souvent retenu est celui d'adjacence. Ce modèle suppose que la distribution conditionnelle de l'effet  $V_i$  dans l'unité géographique  $i$  est une loi normale centrée en la moyenne des effets de ses unités voisines et de variance inversement proportionnelle au nombre de voisins. Seul le paramètre  $\sigma_v^2$  est libre.

Ce modèle a l'avantage d'être facilement estimable. En effet, ses distributions conditionnelles complètes ont une forme analytique connue ce qui permet de recourir à l'échantillonneur de Gibbs. Les distributions a priori de  $\beta_0$ ,  $\sigma_u^2$  et  $\sigma_v^2$  doivent être spécifiées et le choix des distributions a priori des paramètres de variance est délicat. Il est important de vérifier la sensibilité des résultats à la structure spatiale considérée et aux distributions a priori des paramètres de variance.

Le résultat attendu est la loi a posteriori du risque de maladie. L'estimation des paramètres de ce modèle fait appel à des intégrales qui ne sont pas calculables par des méthodes analytiques. Il est nécessaire de faire appel à des méthodes de simulation (algorithmes stochastiques de Monte Carlo par Chaînes de Markov). Le modèle de Besag, York et Mollié donne un lissage mixte : un compromis entre lissage global (obtenu par un modèle Poisson-gamma, par exemple) et lissage local (obtenu par un modèle avec seulement la composante spatiale, par exemple). La mise en œuvre de ces modèles bayésiens est facilitée par l'utilisation du logiciel WinBUGS [11]. Ce logiciel repose sur l'estimation de la loi a posteriori par la méthode de simulation stochastique appelée échantillonneur de Gibbs. Cet algorithme permet de simuler un échantillon de la loi a posteriori jointe des paramètres du modèle. Si l'algorithme a convergé, c'est-à-dire simule correctement et suffisamment sous cette loi jointe, les inférences statistiques sont faites sur les lois a posteriori marginales de chacun des paramètres. Il est essentiel d'étudier la convergence de tels algorithmes.

Les méthodes présentées ci-dessus ont pour objectif de fournir des représentations cartographiques des risques qui soient les plus informatives possibles. L'intérêt du lissage est de permettre de mieux apprécier la structure spatiale sous-jacente en lissant le bruit causé par l'instabilité des SMR dans des unités à petit nombre de cas. L'enjeu de ces méthodes est de lisser les risques relatifs pour éliminer le bruit lié aux petits effectifs et, en même temps, de ne pas trop lisser les risques relatifs pour pouvoir mettre en évidence leur structure spatiale. Le lissage conduit à réduire la sensibilité de la détection des unités à risque relatif élevé. Pour remédier à cet inconvénient et augmenter cette sensibilité, Richardson *et al.* [12] proposent d'exploiter la distribution a posteriori des risques relatifs et définissent des règles de décision pour détecter les zones à risque élevé.



## Études écologiques et modèles de régression

Les analyses de régression dites écologiques sont des études descriptives qui n'ont pas pour but l'étude des risques au niveau individuel mais au niveau d'un groupe d'individus afin d'estimer l'association entre les variations géographiques d'un indicateur de santé et celles de variables environnementales.

Les indicateurs sanitaires étudiés sont basés, en général, sur les données recueillies en routine telles que les données de mortalité issues de la surveillance pérenne des causes médicales de décès (chapitre 7) ou sur des données d'incidence. Pour les cancers, ces données d'incidence peuvent être issues de la surveillance pérenne des registres des cancers (registres généraux, registres spécifiques) (chapitre 15). Les données de population par sexe, âge et unité spatiale sont essentielles pour calculer les indicateurs sanitaires. Elles sont disponibles en France auprès de l'Insee (chapitre 7).

Un point clé de ces études est le choix de l'unité géographique appropriée. L'unité optimale doit être assez grande pour fournir des indicateurs de santé stables et assez petite pour être homogène en termes d'exposition et de caractéristiques socio-économiques. Souvent, l'unité est choisie en fonction des données de santé et des données démographiques disponibles. Elle est définie sur un découpage géographique de type administratif (commune) qui n'est pas toujours pertinent d'un point de vue épidémiologique. La nature administrative du découpage peut amener à une très forte hétérogénéité dans la répartition démographique avec des zones peu peuplées et des zones densément peuplées.

La zone d'étude doit permettre une bonne discrimination de l'exposition et de disposer d'une population suffisamment large. La période d'étude repose habituellement sur les données les plus récentes et, afin de pallier au manque d'effectif, plusieurs années de données sont collectées. En fonction des pathologies étudiées et de la latence de leurs survenues par rapport à l'exposition, elle peut refléter une exposition antérieure, allant de plusieurs années à plusieurs dizaines d'années.

Ce type d'étude a été utilisé en Grande-Bretagne et en France pour étudier, par exemple, la relation entre l'exposition aux incinérateurs d'ordures ménagères et le risque de cancer ou de malformations congénitales. L'indicateur d'exposition aux incinérateurs est soit une distance à la source d'exposition, soit le résultat de modélisations de la dispersion atmosphérique des panaches. Les facteurs de confusion pris en compte sont la densité de population, un indicateur rural/urbain, un indicateur socio-économique et des indicateurs d'exposition à d'autres sources polluantes (trafic, autres industries).

Le fait d'étudier une maladie rare ou des petites unités spatiales conduit à utiliser un modèle de régression de Poisson. Le modèle de régression de Poisson classique est rarement adapté à cause de la surdispersion résiduelle. Il est peu réaliste de supposer l'indépendance des résidus de la régression : en général, les nombres de cas dans des zones voisines géographiquement présentent de la dépendance spatiale résiduelle. La dépendance doit être prise en compte et les modèles avec effets aléatoires peuvent être utilisés, le modèle Poisson lognormal avec des effets aléatoires capturant le log du risque relatif résiduel et le modèle de Besag, York et Mollié précédemment décrit.

Les modèles de régression écologiques posent le problème du choix de la structure spatiale des résidus. Différentes modélisations de l'autocorrélation des résidus existent dans la littérature [13]. L'impact de la modélisation de la dépendance spatiale des résidus sur l'estimateur écologique doit toujours être étudié.

Ces études doivent être interprétées avec prudence à cause des nombreuses sources de biais et de confusion : les erreurs de classification de l'exposition, la difficulté à prendre en compte le

temps de latence suite à une exposition et les difficultés liées à l'estimation de la taille de la population. Ces études sont également difficiles à interpréter au niveau individuel à cause du biais écologique, c'est-à-dire la différence potentielle entre le lien dose-effet individuel et celui estimé au niveau du groupe (chapitre 29). Le biais écologique est dû à la variabilité intra-unité de l'exposition et des facteurs de confusion. Le biais écologique peut être négligeable dans le cas d'une faible variabilité intra-unité de l'exposition, qui peut être obtenue en réduisant la taille des unités spatiales, ou d'un faible lien écologique. Le biais écologique peut être réduit en utilisant de l'information sur la variabilité intra-unité en incorporant des données individuelles dans le modèle, en introduisant les facteurs de confusion potentiels et en incorporant des effets aléatoires dans le modèle.

Il est important, avant d'entreprendre une étude écologique, de considérer avec attention la variabilité de l'exposition entre unités (qui doit être élevée) et la variabilité intra-unité (qui doit être faible). Il faut aussi connaître l'information disponible sur les facteurs de confusion potentiels, l'influence de facteurs de confusion non mesurés (en utilisant des modèles adaptés tels que les modèles avec effets aléatoires) et, enfin, la variabilité entre unités des facteurs de confusion non mesurés qui doit être la plus faible possible.

Les avantages de ces études sont l'utilisation de données facilement disponibles, la taille de la population étudiée souvent importante qui facilite la détection d'augmentations de risque relativement faibles et, enfin, les contrastes d'exposition potentiellement plus importants qu'au niveau individuel. Les études écologiques restent attractives pour étudier des facteurs environnementaux pour lesquels l'exposition est relativement homogène et l'unité géographique est assez fine. Cependant, avant d'engager une étude écologique, il est nécessaire de vérifier la disponibilité et la qualité des données et, en particulier, des facteurs de confusion potentiels. Pour prévenir le biais écologique, il serait idéalement nécessaire d'avoir des données individuelles pour contrôler la distribution intra-unité de l'exposition et des facteurs de confusion et effectuer alors des études qui combinent données écologiques et données individuelles.

## CONCLUSION

**De nombreux travaux sont consacrés aux développements méthodologiques des études écologiques géographiques en santé environnement et concernent, en particulier, les méthodes de détection des agrégats, les modèles spatiaux, spatio-temporels, les modèles conjoints de plusieurs maladies ou de sources de données multiples. Les modèles conjoints de l'étude de plusieurs cancers sont ainsi développés pour rechercher des similitudes entre cancers (exposition environnementale commune) et aider à générer des hypothèses. L'analyse de sources de données multiples se développe aussi dans les études épidémiologiques en vue, notamment, d'améliorer la fiabilité des diagnostics. Les développements méthodologiques tentent de réduire les biais inhérents aux études écologiques. Combiner des données d'exposition individuelles ou intra-unité spatiale avec les données agrégées permet d'améliorer ce type d'étude.**

## | RÉFÉRENCES

- 1 ● Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ. Spatial epidemiology: methods and applications. In : Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ (eds). *Spatial Epidemiology: Methods and Applications*. New York : Oxford University Press, 2000 : pp. 3-14.
- 2 ● Waller LA, Gotway CA. *Applied Spatial Statistics for Public Health Data*. Hoboken : Wiley, 2004, 520 p.
- 3 ● Huang L, Pickle LW, Das B. Evaluating spatial methods for investigating global clustering and cluster detection of cancer cases. *Stat Med* 2008 ; 27 ; 5111-42.
- 4 ● Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Commun Stat Theory Methods* 1997 ; 26 ; 1481-96.
- 5 ● Tango T, Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. *Int J Health Geogr* 2005 ; 4 : 11.
- 6 ● Morris SE, Wakefield JC. Assessment of disease risk in relation to a pre-specified source. In : Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ (eds). *Spatial Epidemiology: Methods and Applications*. New York : Oxford University Press, 2000, pp. 153-84.
- 7 ● Bithell JF, Stone RA. On statistical methods for analysing the geographical distribution of cancer cases near nuclear installations. *J Epidemiol Community Health* 1989 ; 43 : 79-85.
- 8 ● Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics (with discussion). *Ann Inst Stat Math* 1991 ; 43 : 1-59.
- 9 ● Clayton D, Kaldor J. Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 1987 ; 43 : 671-81.
- 10 ● Wakefield J. Disease mapping and spatial regression with count data. *Biostatistics* 2007 ; 8 : 158-83.
- 11 ● Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D. WinBUGS- a Bayesian modelling framework : concepts, structure, and extensibility. *Stat Comput* 2000 ; 10 : 325-37.
- 12 ● Richardson S, Thomson A, Best NG, Elliott P. Interpreting posterior relative risk estimates in disease mapping studies. *Environ Health Perspect* 2004 ; 112 : 1016-25.

## ● Chapitre 39

# Investiguer un épisode épidémique. Phase analytique

Jean-Claude Desenclos

Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice



Nous avons développé, dans le chapitre 25, les cinq premières étapes de l'investigation d'une épidémie, traitant des principaux aspects de l'épidémiologie descriptive du phénomène de santé. Si l'investigation doit être prolongée à ce stade, c'est parce que la (les) hypothèse(s) formulée(s) mérite(nt) une approche plus approfondie et, notamment, la réalisation d'au moins une enquête comparative permettant d'analyser, comprendre et interpréter les données initiales selon les principes de l'épidémiologie analytique exposés dans les chapitres 26 à 31 et 33. Nous abordons donc, dans cette deuxième partie de l'investigation d'un épisode épidémique, les cinq étapes présentées dans le *Tableau I*. Celles-ci sont soit absolument nécessaires pour conclure et proposer les décisions de santé publique qui s'imposent, soit viendront les conforter ou permettre de les affiner si l'épidémiologie descriptive a clairement indiqué la source, le mode de contamination et quelles mesures de prévention et de contrôle devaient être rapidement prises. Ces cinq étapes qui constituent la phase analytique en particulier ont aussi une grande importance pour faire progresser les connaissances sur la transmission de l'agent impliqué et/ou les facteurs de risques ou protecteurs associés à la maladie épidémique. Au-delà de l'aspect de santé publique, il s'agit d'un objectif à ne pas négliger, surtout si les connaissances sur le phénomène épidémique sont limitées ou incertaines.

## Tester la (les) hypothèse(s)

Cette étape implique la réalisation d'une étude analytique, le plus souvent selon un schéma cas témoins ou de cohorte rétrospective (chapitre 26). Une telle enquête ne se justifie, néanmoins, que si l'on dispose d'hypothèses suffisamment valides à tester, sinon on risque de mobiliser du temps et des ressources inutilement. La discussion porte alors souvent sur le choix méthodologique entre enquête cas témoins et cohorte rétrospective. La préférence souvent accordée au schéma de type cas témoins tient à sa facilité opérationnelle et à son efficacité. Dans la mesure où, dans les épidémies, la force d'association risque d'être élevée (l'estimation du risque relatif [RR] peut souvent dépasser 4), la taille de l'échantillon à constituer sera a priori limitée et l'enquête cas témoins correspondante peut donc être réalisée rapidement et contribuer rapidement à la prise de décision. Par exemple, comme nous l'avons traité dans le chapitre 30, si la fréquence d'exposition attendue chez les témoins est de 25 %, le nombre respectif de cas et de témoins nécessaire pour un risque  $\alpha$  de 5 % et une puissance

**Tableau I ● Les 10 étapes de l'investigation d'une épidémie.**

Dans ce chapitre seront traitées les étapes 6 à 10 (en grisé), les étapes 1 à 6 ayant été traitées dans le chapitre 25

- 1) Confirmer l'existence de l'épidémie
- 2) Définir la maladie épidémique
- 3) Répertorier les cas
- 4) Décrire les cas (caractéristiques de temps, de lieu et de personne)
- 5) Établir la (les) hypothèse(s) quant au mode de survenue de l'épidémie
- 6) Tester les hypothèses
- 7) Conduire une enquête environnementale adaptée
- 8) Mettre en œuvre les analyses microbiologiques ou toxicologiques nécessaires
- 9) Mettre en œuvre les mesures de contrôle et de prévention et les évaluer leur impact
- 10) Rédiger un rapport d'investigation

de 80 % est de  $2 \times 42$  pour mettre en évidence un rapport de cotes (RC) de 4. Ce nombre minimum de sujets nécessaire peut même être aussi faible que  $2 \times 21$  pour un RC de 6 et de moins de  $2 \times 20$  pour un OR de 8 et au-delà. Le *Tableau II* illustre les résultats d'une enquête cas témoins pour une épidémie de trichinellose survenue en 1993 en Charente-Maritime [1], présentée en partie dans le chapitre 30 et pour laquelle le véhicule était la viande d'une carcasse de cheval parasité et importé d'Amérique du Nord. On pourra noter que, vu la force de l'association très élevée pour la viande de cheval (RC infini), un nombre de cas et de témoins moindre aurait pu suffire pour mettre en évidence l'association si on avait évoqué ne serait-ce qu'un RC à détecter de l'ordre de 5 ou 6.

**Tableau II ● Exemple d'enquête cas témoins réalisée lors d'une épidémie de trichinellose : proportion de cas et de témoins selon la consommation de viande lors des trois semaines avant le début de la maladie, Charente-Maritime (France), décembre 1993 [1]**

Viande	Cas (% , N = 71)	Témoins (% , N = 37)	Rapport de cotes	IC à 95 %
Porc	80,3	88,9	0,5	0,1-1,9
Sanglier	1,5	8,3	0,2	0,01-2,0
Bœuf	90,1	100	0,0	0,0-1,5
Mouton	49,3	67,6	0,5	0,2-1,2
Cheval	100	18,9	Infini	> 54,5

IC : intervalle de confiance.

L'approche de cohorte rétrospective offre, quant à elle, l'avantage de pouvoir estimer directement le taux d'attaque chez les exposés et les non-exposés et, ainsi, le RR. Elle trouve une application particulièrement intéressante quand l'épidémie concerne une collectivité bien définie de taille modérée, dont la liste des sujets est facilement disponible (convives d'un banquet, résidents d'une maison de retraites, malades d'un service hospitalier...) et quand, de surcroît, des informations utiles sur les expositions sont disponibles dans des dossiers individuels (épidémie en milieu de soins, collectivités, menus, etc.). Le *Tableau III* indique les résultats d'une enquête de cohorte rétrospective réalisée lors d'une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) survenue dans une maison de retraite [1]. Lors d'une épidémie communautaire avec un taux d'attaque élevé touchant

**Tableau III ● Exemple de schéma de cohorte rétrospective lors d'une toxi-infection alimentaire collective – Taux d'attaque de gastro-entérite selon la consommation d'huîtres provenant d'un lieu de récolte spécifique X, établissement Y, Paris, décembre 2002 [1]**

Consommation d'huîtres	Malade	Non-malade	Total	Taux d'attaque (%)	Risque relatif
Oui	21	15	36	58	Infini*
Non	0	22	22	0	–
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>37</b>	<b>58</b>	<b>36</b>	

\* Test du chi-deux,  $p = 2 \times 10^{-5}$ .

une population importante et bien circonscrite géographiquement, et pour une maladie susceptible de ne pas avoir occasionné un recours fréquent au système de soins, on peut également procéder à une enquête de cohorte rétrospective communautaire. Dans ce cas, on a recours à un échantillon aléatoire de la population. Cette approche est ainsi fréquemment utilisée lors d'épidémies de gastro-entérite communautaires liées à la contamination d'un réseau d'eau [1].

Si les principes de réalisation d'une enquête analytique lors d'une investigation d'épidémie ne sont pas différents de ceux décrits dans les chapitres 26, 29 et 30, il faut néanmoins souligner la contrainte liée à la nécessaire rapidité de son exécution dans un contexte épidémique, ce qui implique que l'équipe en ait une bonne expérience et dispose d'une capacité de mise en œuvre suffisante. Il faudra ainsi, en un temps limité, sélectionner de manière appropriée les cas et les témoins, définir les expositions à investiguer, préparer un questionnaire adapté, disposer d'enquêteurs pour mener les interrogatoires, saisir et analyser les données... Par ailleurs, une autorisation de traitement automatisé des données personnelles recueillies au cours de ce type d'enquête est nécessaire auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) selon des modalités spécifiques permettant la conduite immédiate des investigations.

Dans la mesure où les enquêtes analytiques mobilisent des ressources qui pourraient être dévolues à d'autres tâches épidémiologiques (surveillance, enquêtes planifiées), la rentabilité doit en être pesée a priori. L'existence d'une hypothèse crédible est alors, avec le nombre minimum de sujets à enquêter, un argument très important pour en décider. En l'absence d'hypothèse suffisamment étayée, la réalisation d'une enquête analytique risquerait d'être une mobilisation de ressources inadaptée, voire inutile, alors qu'il peut être finalement plus utile d'investir dans une enquête descriptive approfondie auprès d'un échantillon de cas pour générer une hypothèse plus précise et réaliser l'étude analytique si nécessaire dans un deuxième temps.

Les biais des enquêtes analytiques réalisées lors des investigations sont les mêmes que ceux rencontrés lors des autres applications de ces schémas d'étude : biais de sélection et d'information, erreur de classification (chapitre 29). Si les études cas témoins ou de cohorte rétrospective doivent être réalisées de manière prompte en situation d'épidémie, il faut néanmoins veiller à consacrer le temps nécessaire à la définition du protocole le plus adapté et à la maîtrise des biais, que ce soit dans le choix des témoins ou le recueil d'information. Si on a recours à des interrogatoires, la mémoire des personnes interrogées est un facteur clé quant à l'exploration des expositions d'intérêt. Il peut, quelquefois, être nécessaire d'interroger de manière itérative les cas et les témoins et de documenter en amont du questionnaire les expositions de la manière la plus précise possible auprès des organisateurs de l'événement collectif s'il s'agit d'une épidémie collective (menu, composition des plats obtenus auprès du restaurateur, photo du buffet pris avant un banquet, reconstitution d'un parcours dans une zone à risque, etc.). C'est ainsi que l'implication de la consommation de pousses de graines germées responsables d'épidémies d'infection à *Escherichia Coli*

entéro-hémorragique (EHEC) O104:H4 en Allemagne et en France en 2011 n'a pas été mise en évidence par les premières enquêtes cas témoins car les cas et les témoins n'en avaient pas gardé la mémoire. En effet, ces graines germées étaient principalement utilisées comme décoration de plats composés d'autres ingrédients. En Allemagne, ce sont des enquêtes de cohorte rétrospective d'épidémies collectives liées à des restaurants après reconstitution des expositions alimentaires détaillées à partir de la composition des plats consommés obtenus auprès des restaurateurs qui ont permis de démontrer leur implication. En France, une description détaillée du buffet servi lors de la kermesse associée à l'épidémie survenue à Bègles, département de la Gironde (à partir de photos de ce dernier prises avant la kermesse), a permis d'évaluer l'exposition des personnes incluses dans la cohorte rétrospective de manière la plus précise possible, de réduire le biais de mémorisation et les erreurs de classification et de mettre en évidence le rôle des pousses de graines germées comme véhicule de l'épidémie.

Dans les enquêtes cas témoins, mais aussi dans les cohortes rétrospectives, un biais particulier est, cependant, à craindre avant de décider de lancer une enquête à visée analytique : le biais de médiatisation. En effet, quand la suspicion de la cause d'une épidémie a fait l'objet d'une médiatisation, les cas auront tendance, une fois que les médias ont commencé à parler de l'épidémie, à être reconnus et à être signalés du fait de l'exposition (biais de sélection) ou à mieux se souvenir de l'exposition que les non-malades (biais d'information). La maîtrise de ce biais ne peut vraiment être prise en compte que par la seule inclusion des cas et témoins interrogés avant la date de médiatisation.

Quand le taux d'attaque est élevé (> 10 %), ce qui est fréquent dans les épidémies en collectivité, le RC obtenu par une enquête cas témoins classique (malades *versus* non-malades) surestime le RR car la condition d'application de la maladie rare n'est pas totalement respectée. Si la question de l'estimation de la valeur réelle du RR se pose, les schémas appropriés sont alors, selon la situation, ceux d'une enquête cas cohorte [2] ou cas témoins dite de densité d'incidence [3]. Dans d'autres situations, on peut recourir à des approches qui permettent de se dispenser d'un groupe témoin non malade tels que le schéma cas croisés [4] ou cas cas [5]. Les détails méthodologiques de ces différentes approches d'enquête comparative sont précisés dans le chapitre 26.

Dans certaines circonstances, une enquête épidémiologique analytique n'est pas nécessaire car on dispose, dès la fin de la première phase, d'arguments descriptifs, microbiologiques et environnementaux suffisants pour formuler des recommandations. Dans ces situations, l'enquête analytique peut, néanmoins, être utile pour analyser le mécanisme précis de survenue en explorant les facteurs liés à l'agent infectieux (relation dose-effet, résistance aux anti-infectieux, etc.), les facteurs liés à l'environnement (interaction avec l'environnement, évaluation de l'efficacité d'une installation de désinfection de l'eau, interaction avec les animaux, etc.), liés à l'hôte (immunodépression, etc.) ou à ses comportements (hygiène, etc.). Lors d'une l'épidémie de légionellose dans le département du Pas-de-Calais [6], une enquête cas témoins a été réalisée, non pas pour identifier la source de l'épidémie qui était rapidement connue, mais pour approfondir l'étude des facteurs d'hôte, d'environnement et les comportements. Cette enquête a montré un comportement favorisant (temps passé à l'extérieur) et identifié un nouveau facteur de risque pour l'hôte : la silicose. Quand l'épidémie concerne une maladie pour laquelle il existe des mesures de prévention, l'enquête analytique permettra d'en évaluer l'efficacité sur le terrain comme pour un vaccin (chapitre 55), les masques de protection respiratoire contre la transmission du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) au personnel de soins [7]), les programmes de dépistage ou la lutte anti-vectorielle.

## Enquête environnementale

Selon la nature de l'épidémie et le lieu de survenue, l'enquête environnementale pourra concerner la traçabilité de la chaîne alimentaire de l'élevage au consommateur, les conditions de conservation et de préparation des aliments, le captage et la protection de la ressource hydrique, le traitement

et la distribution de l'eau destinée à la consommation, l'hygiène des soins, les pratiques médicales... Cette partie de l'investigation nécessite des compétences variables selon les circonstances. Elle devra être réalisée en parfaite coordination avec les autres aspects de l'investigation. Ainsi, l'enquête épidémiologique peut orienter de manière très efficace l'enquête environnementale en la ciblant sur un lieu, un site ou un processus identifié comme à risque, ce qui permettra de concentrer l'enquête et les mesures environnementales sur un nombre limité de sources potentielles. Inversement, l'enquête environnementale peut orienter de manière très efficace l'enquête épidémiologique en termes d'hypothèse à tester. Ainsi, lors des épidémies associées aux soins (chapitre 52), l'audit des pratiques d'hygiène pourra révéler des brèches dans leur application et les hypothèses que l'on en déduira pourront ensuite être testées lors de l'enquête analytique. C'est donc dire l'importance de la bonne interaction entre ces deux aspects d'une investigation d'épidémie sur le terrain. Il faut aussi insister sur le fait qu'il n'y a pas d'ordre établi a priori et, donc, de chronologie immuable entre une phase et une autre de l'investigation, le principe étant de conjuguer au mieux leur complémentarité pour la meilleure efficacité.

Dans l'enquête environnementale, on s'attachera à effectuer des prélèvements pour rechercher l'agent infectieux ou toxique impliqué et le comparer par des techniques appropriées à celui isolé chez les malades. Des techniques particulières sont souvent nécessaires pour garantir le succès de l'isolement du germe ou du toxique dans des prélèvements environnementaux (chapitres 50 et 51). Le recueil et le transport des échantillons devront aussi être faits dans les règles de l'art. Le traitement des échantillons pour identifier l'agent causal peut aussi nécessiter des techniques spécialisées complexes, fastidieuses et coûteuses (méthodes de concentration, d'extraction...) que très peu de laboratoires maîtrisent. Le rôle et le choix du laboratoire seront donc déterminants, ce qui fut illustré lors d'une épidémie de syndrome hémolytique et urémique à *E. coli* O157:H7 dans le Sud-Ouest de la France liée à la contamination de lots de steaks hachés distribués à large échelle [8]. La difficulté à conclure sur la relation entre données épidémiologiques et données environnementales, même avec ce type d'approche, sera illustrée dans l'investigation d'une épidémie d'hépatite A présentée en *Encadré* à la fin de ce chapitre pour illustrer les dix étapes d'une investigation.

Enfin, les données recueillies lors d'une enquête environnementale peuvent faire l'objet d'une modélisation de la diffusion de l'agent à partir de la source de l'épidémie qui pourra être confrontée aux données épidémiologiques, comme cela a été réalisé lors de l'épidémie de SRAS dans un complexe résidentiel de Hong Kong [9] ou d'une épidémie de légionellose dans le département du Pas-de-Calais en 2003 [6].

## Analyse microbiologique ou toxicologique de l'agent responsable

Ces approches ont beaucoup progressé sur le plan technologique au cours de la décennie passée avec le développement de la microbiologie moléculaire et des techniques de toxicologie analytique et sont donc de plus en plus fréquemment utilisées dans le cadre des investigations. Elles permettent d'affirmer la nature clonale de l'agent infectieux dans le premier cas et d'évaluer la contamination toxicologique et sa concentration dans différentes matrices dans le deuxième (chapitres 50 et 51). Cependant, les épidémies d'origine infectieuse ne sont pas toujours de nature clonale, plusieurs sous-types d'un même agent infectieux pouvant être impliqués simultanément [3]. En cas d'épidémie clonale, ces techniques de typage permettent de définir les cas de manière plus spécifique en éliminant du groupe de cas ceux qui ne répondent pas au clone épidémique (épidémies de listériose, salmonelloses, hépatite A, infections bactériennes nosocomiales...).

Le typage moléculaire occupe maintenant une place importante dans la comparaison de l'agent infectieux isolé chez les malades, dans l'environnement, le véhicule de transmission, la source ou le réservoir de l'épidémie. Il apporte alors des éléments de preuve en montrant que l'agent n'est



pas différenciable, avec les techniques d'épidémiologie moléculaires les plus discriminantes du moment, entre les malades, la source et le véhicule de l'épidémie. Cependant, le fait d'affirmer la similitude de l'agent au niveau de la source et des malades ne donne pas, nécessairement, la clé du mode de transmission dont la détermination reste le plus souvent l'apanage de l'enquête d'épidémiologie analytique.

## Mettre en œuvre les mesures de contrôle et de prévention et évaluer leur impact

La raison première de l'investigation de l'épidémie étant d'apporter la meilleure maîtrise du risque, la mise en œuvre des mesures de gestion de l'épidémie devra prendre en compte de manière réactive et régulière les résultats de l'investigation sans attendre nécessairement que tous les éléments apportés par les étapes précédentes soient disponibles (chapitre 42). C'est dire l'importance que revêt la relation entre les investigateurs, les gestionnaires du risque et les décideurs et l'organisation de leur interface institutionnelle. La nature des mesures à prendre variera ainsi d'une épidémie à l'autre, de son contexte et selon le stade de l'investigation. Générales au début, les mesures deviendront rapidement beaucoup plus ciblées selon les hypothèses et au fur et mesure que les résultats de l'enquête s'accumulent, peuvent être analysés et interprétés. Par exemple, dans une épidémie de listériose d'origine alimentaire, les mesures initiales concerneront l'information des personnes ayant un terrain prédisposant *via* leur médecin pour qu'elles évitent les aliments à risque de transmettre la listériose. Ensuite et selon les résultats de l'investigation, les mesures pourront inclure l'information d'un plus large public sur l'aliment incriminé, l'invitation aux consommateurs qui disposeraient encore de certains de ces produits à leur domicile à les ramener volontairement sur leur lieu d'achat et leur retrait de la vente s'ils sont encore en circulation dans les magasins distributeurs. Enfin, l'arrêt de la commercialisation et de la production du produit incriminé pourra être envisagé selon les résultats des investigations épidémiologiques, microbiologiques, toxicologiques et environnementales. Lors de l'épidémie d'infections à *E. coli* entéro-hémorragique O104:H4 survenue en Allemagne en mai 2011, les premières recommandations ont été de ne pas consommer de salades (à base de tomates, concombres et salades vertes) à partir des résultats d'une première enquête cas témoins. Dans un deuxième temps, quand le véhicule spécifique de l'épidémie (pousses de graines germées consommées crues) a été établi par des investigations épidémiologiques et vétérinaires plus approfondies, les recommandations ont évolué : la consommation de graines germées crues a été proscrite par les autorités sanitaires allemandes et les graines germées issues du distributeur commun aux différents foyers identifiés ont fait l'objet d'un rappel. Par ailleurs, la recommandation précédente portant sur les salades a été levée au même moment.

La mise en œuvre des mesures de contrôle et de prévention sera accompagnée d'une surveillance attentive des cas ou, si la maladie épidémique ne faisait pas l'objet d'une surveillance systématique, du maintien de la recherche des cas pour en évaluer l'impact sur la dynamique de l'épidémie et l'absence de recrudescence (chapitre 8). L'arrêt de l'épidémie suite à la mise en œuvre des mesures de contrôle est, par ailleurs, un argument supplémentaire en faveur de la causalité du véhicule et de la source de l'épidémie mise en évidence par l'investigation (chapitre 40).

Les résultats de l'investigation de l'épidémie seront aussi utilisés à plus long terme pour l'actualisation éventuelle et la révision des recommandations de contrôle et de prévention des futures épidémies comme des cas sporadiques.

## Synthèse et rapport

Les investigations d'épidémie sont fréquemment susceptibles de révéler de nouveaux facteurs de risque ou modes de transmission qui pourront être utiles pour leur gestion et leur prévention dans le futur. Le partage des résultats et de l'expérience acquise au cours de la plupart des investigations

est donc particulièrement utile pour la pratique de santé publique. Le partage des connaissances scientifiques accumulées au cours de l'investigation est tout aussi important, d'où la nécessité de rédiger de manière systématique les rapports des investigations des épidémies et de les mettre à la disposition de la communauté scientifique et de santé publique par des rapports accessibles *via* Internet (l'Annexe 3 de cet ouvrage présente un rapport d'investigation détaillé d'une épidémie de salmonellose chez des nourrissons liée à la contamination de lait maternisé) et des publications référencées dans la littérature scientifique, chaque fois que possible (l'épidémie de salmonellose qui fait l'objet du rapport mentionné ci avant a par ailleurs fait l'objet d'une publication scientifique [10]). Un rapport d'investigation, c'est en fait la mémoire de ce que l'on a fait et appris en tant qu'épidémiologiste autour d'un nouveau « cas » par analogie avec l'expérience accumulée par un médecin clinicien chaque fois qu'il voit une nouvelle forme clinique même s'il est spécialiste de cette pathologie.



## ENCADRÉ

### Épidémie d'hépatite A liée à la consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010

#### Surveillance de l'hépatite A : l'alerte

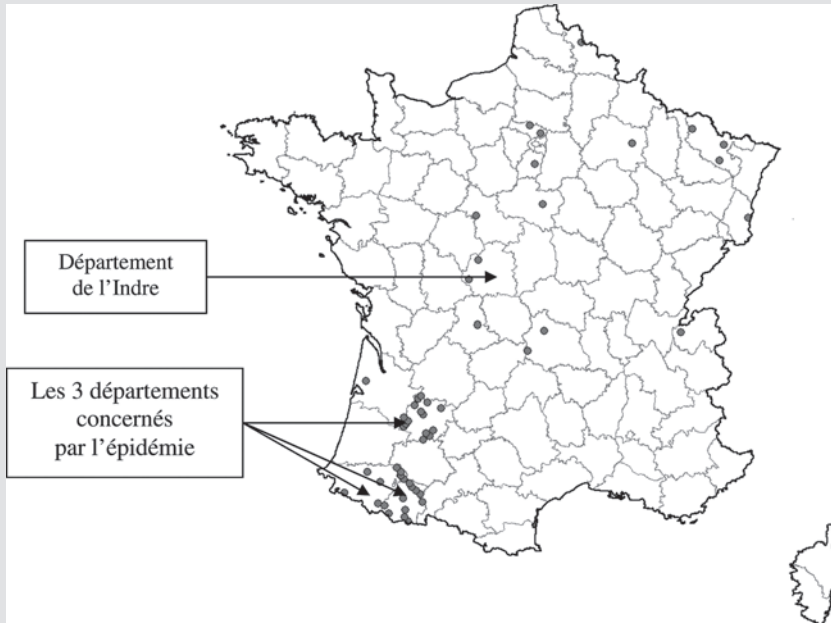
En France, l'hépatite aiguë A est à déclaration obligatoire (DO). Un Centre national de référence (CNR) du virus de l'hépatite A (VHA) contribue à la surveillance de cette maladie, par l'analyse moléculaire des souches de virus identifiées à partir des sérums positifs pour les IgM anti-VHA envoyés par les laboratoires de biologie médicale qui ont détecté ces résultats positifs. Cet envoi est, en effet, demandé en cas de suspicion de cas groupés. Les données de la DO indiquent qu'il existe actuellement, en France, deux expositions à risque fréquentes : la présence d'autres cas d'hépatite A dans l'entourage et un séjour hors métropole. Les épidémies d'origine alimentaire sont peu fréquentes.

Entre novembre 2009 et janvier 2010, une vingtaine de cas d'hépatite A ont été notifiés *via* la DO chez des résidents des départements des Hautes-Pyrénées, du Lot et des Pyrénées-Atlantiques dans le sud-ouest de la France (*Figure A*).

#### La confirmation de l'épidémie

Le nombre de notifications pour ces trois départements était supérieur à ce qui avait été observé au cours des deux années précédentes pendant la même période et dans les mêmes départements (de zéro à trois cas). Par ailleurs, l'interrogatoire des premiers cas indiquait qu'ils n'avaient aucun facteur de risque habituel d'hépatite A et retrouvait la fréquentation d'une sandwicherie, l'une à Lourdes (Hautes-Pyrénées) et l'autre à Figeac (Lot) appartenant à la même chaîne Y. Une source alimentaire commune à ces cas était donc envisagée. Le génotypage des virus VHA détectés parmi les cas par le CNR montrait un génotype unique appartenant au groupe IB (souche *FR-2010-LOUR*). La même souche avait été auparavant isolée chez deux patients résidant dans le département de l'Indre à distance de ces cas (*Figure A*). Ces deux patients avaient aussi fréquenté une sandwicherie de la chaîne Y, suggérant une possible diffusion nationale.

**Figure A • Cas d'hépatite A par département de résidence, épidémie d'hépatite A et consommation de tomates séchées, France, 2009-2010. 1 point = 1 cas**



#### Pourquoi initier une investigation ?

En raison d'une possible origine alimentaire commune pour cette épidémie possiblement nationale une investigation s'imposait pour identifier le véhicule et la source de l'épidémie mais aussi et surtout pour permettre sa maîtrise par les autorités de santé dans les meilleurs délais. La présence de cas dans plusieurs départements et régions impliquait une investigation nationale qui a été coordonnée par l'Institut de veille sanitaire (InVS).

#### Définir un cas

Un cas probable a été défini comme une personne résidant dans le Lot, les Hautes-Pyrénées ou les Pyrénées-Atlantiques avec un diagnostic confirmé d'hépatite A (IgM anti-VHA positives) autochtone et un début des symptômes entre le 01/11/2009 et le 28/02/2010. Un cas certain a été défini comme une personne résidant en France métropolitaine infectée par la souche épidémique (FR-2010-LOUR). Un cas secondaire a été défini comme une personne ayant une sérologie IgM anti-VHA positive avec un début des symptômes dans les deux à six semaines après un contact avec un cas probable ou certain.

#### Rechercher les cas

Une recherche active de cas a été faite auprès des laboratoires des trois départements dans lesquels avaient été identifiés les premiers cas. Au niveau

national, d'autres cas ont été identifiés par la DO et le CNR : pour toute DO reçue à l'InVS du 15/01/2010 au 30/03/2010 sans exposition à risque habituelle, le sérum était envoyé au CNR pour typage. Au total, 59 cas (49 confirmés, 10 probables) dont 12 cas secondaires ont ainsi été identifiés.

### Décrire les cas

Les cas ont été interrogés par téléphone à l'aide d'un questionnaire standardisé recueillant des informations sociodémographiques médicales et épidémiologiques (expositions à risque et consommations alimentaires pendant la période allant de deux à six semaines avant le début de la maladie).

### Temps

Les dates de début des symptômes se répartissaient entre la mi-novembre 2009 (semaine 47) et la mi-février 2010 (semaine 7) avec deux pics les semaines 51-52 en 2009 et la semaine 4 en 2010 (*Figure B*). La courbe épidémique était en faveur d'une source commune persistante de contamination avec une transmission secondaire de personne à personne. La période maximale de contamination des cas a été estimée en calculant la période comprise, au moment du signalement, entre une incubation courte pour les premiers cas (15 jours) et longue (50 jours) pour les derniers cas. Elle s'étale de la semaine 41/2009 à la semaine 2/2010. Les cas secondaires étaient beaucoup plus fréquents à partir de la première semaine de 2010 (*Figure B*).

### Lieu

Les cas résidaient dans 18 départements dont 15 cas dans les Hautes-Pyrénées et 16 cas dans le Lot (*Figure A*), suggérant que le ou les véhicules alimentaires étaient distribués sur une vaste partie du territoire, probablement *via* un distributeur commun.

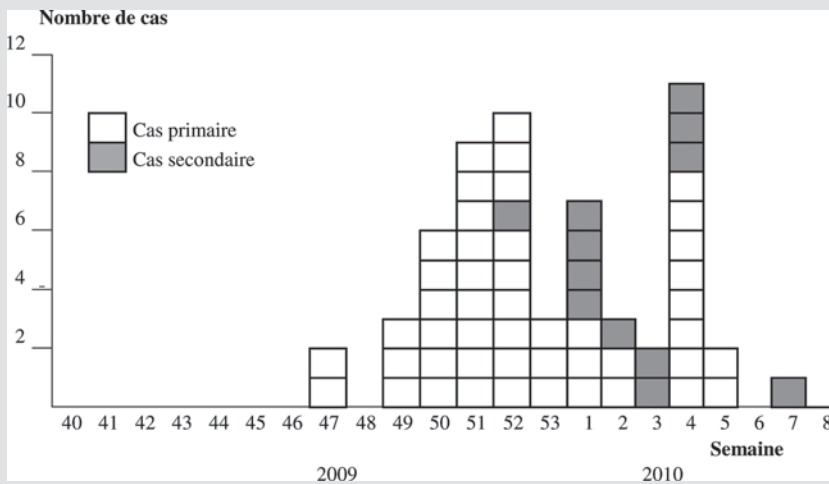
### Personnes

Le sexe ratio homme : femme était de 1,2 : 1, l'âge médian de 31,5 ans (intervalle interquartile : 7-54) avec une majorité de cas adultes (81 %). Vingt-huit cas (47 %) ont été hospitalisés et l'évolution a été favorable pour tous.

### Hypothèse quant à la source et au véhicule de transmission

La description de l'épidémie était en faveur d'une source commune alimentaire contaminée en amont ou au niveau d'un distributeur approvisionnant les lieux de vente ou de restauration répartis sur une grande partie du territoire national. L'interrogatoire approfondi des cas a rapidement indiqué qu'une proportion importante des cas primaires (de l'ordre de 60 %) avait consommé des sandwiches ou salades achetés dans une sandwicherie et aussi des tomates semi-séchées (50 %). Les cas citaient des sandwicheries appartenant à trois chaînes différentes. L'hypothèse à tester était donc que les tomates semi-séchées étaient le véhicule principal de transmission.

**Figure B • Distribution du nombre de cas d'hépatite A par semaine de début des signes, épidémie d'hépatite A et consommation de tomates séchées, France, 2009-2010**



### Enquête analytique

Une enquête cas témoins a été réalisée. Le groupe de cas était constitué de cas primaires confirmés et probables. Les témoins (4 par cas) sélectionnés par « *random digit dialing* » devaient être âgés de 15 à 60 ans, résider dans la même zone géographique que les cas, ne pas avoir d'antécédent d'hépatite A ou de vaccination anti-hépatite A et ne pas avoir séjourné hors métropole dans les six dernières semaines. Le questionnaire administré par téléphone portait sur les expositions à risque dans les six semaines avant la maladie (cas) ou avant l'entretien (témoins). Trente cas et 109 témoins ont été interrogés. Après ajustement sur l'âge, le risque d'hépatite A était très augmenté par la fréquentation d'une sandwicherie et la consommation de tomates séchées (Tableau A).

**Tableau A • Cas et témoins selon la fréquentation d'une sandwicherie et la consommation de tomates séchées dans les six semaines précédant la date de début des signes d'hépatite A. Épidémie d'hépatite A, France, 2009-2010**

Exposition	Cas (N = 30)	Témoins (N = 109)	Rapport de cotes ajusté pour l'âge	Intervalle de confiance à 95 %
Fréquentation d'une sandwicherie	25 (83 %)	19 (17 %)	29,1	9,7-87,0
Consommation de tomates séchées	20 (67 %)	29 (27 %)	8,5	4,4-30,2

### Enquête microbiologique

Les séquences des souches épidémiques ont été comparées avec celles disponibles dans la base du CNR et dans la base de données génétiques américaine Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/> [consulté le 09/07/2012]). Toutes les souches appartenaient au génotype IB et présentaient les mêmes profils en séquençage. Aucune souche identique à la souche épidémique n'a été retrouvée dans la base de données du CNR. La souche IB épidémique avait une homologie élevée (99,1 %) avec des souches isolées auparavant de patients ayant séjourné en Turquie.

### Enquête environnementale

Une enquête de traçabilité des produits reçus dans les sandwicheries et chez leurs fournisseurs a alors été conduite par les services compétents du ministère de l'Agriculture. Un fournisseur commun situé en France avait approvisionné en tomates semi-séchées les trois chaînes de sandwicheries identifiées initialement par les cas. Les tomates semi-séchées étaient importées surgelées de Turquie, et ensuite décongelées, transformées par ajout d'huile et d'herbes aromatiques et distribuées dans des sandwicheries ou dans des rayons traiteurs de nombreuses chaînes en France. La confrontation des dates de distribution des tomates semi-séchées dans les sandwicheries avec la période estimée de contamination des cas a permis d'identifier un lot unique de tomates semi-séchées de 8,5 tonnes. Ce lot distribué de début octobre à fin décembre 2009 avait une date limite de consommation à fin janvier 2010 et n'était plus disponible chez le fournisseur ou dans les sandwicheries pour des analyses virologiques ou pour un rappel. L'enquête a montré que ce même lot avait été distribué, après transformation par le même fournisseur, en Belgique, Espagne, Italie, Luxembourg et Suisse.

### Mesures de contrôle

Dès la reconnaissance de l'épidémie, les mesures ont consisté en recommandations d'hygiène dans les foyers où sont survenus les cas pour éviter la transmission secondaire et au rappel des bonnes pratiques d'hygiène alimentaire dans les sandwicheries à l'origine de cas. Le lot de tomates impliqué avait été distribué et consommé complètement lors de son identification et rendait caduque toute mesure de retrait et de rappel. Le suivi attentif des cas d'hépatite A notifiés par la DO suite à l'épidémie n'a pas mis en évidence, par la suite, de recrudescence d'hépatite A qui aurait pu être liée à ce même véhicule, témoignant d'une maîtrise prolongée de la source.

La contamination fécale des aliments crus qui ne sont pas ensuite cuits est une source connue de contamination par le VHA, ce d'autant que le virus reste infectieux même après congélation. Des produits frais ou congelés tels que des oignons verts, des framboises, des fraises avaient déjà été associés à des épidémies d'hépatite A. Cette épidémie ajoute les tomates semi-séchées à cette liste. La survenue de l'épidémie ne justifie pas de déconseiller leur consommation mais incite à rechercher leur consommation lors de l'investigation d'une épidémie d'hépatite A d'origine alimentaire.

### Mesures de surveillance internationale

En raison de la distribution internationale et de l'origine suspectée du produit, une information internationale sur cette épidémie et l'aliment impliqué a été faite via les réseaux européens « *Early Warning and Response System* (EWRS) » (<https://ewrs.ecdc.europa.eu/>), « *Rapid Alert System for Food and Feed* » (RASFF) ([http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/index_en.htm) [consulté le 09/07/2012]) et « *l'International Food Safety Authorities Network* (INFOSAN) » de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ([http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/infosan/en/](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan/en/) [consulté le 09/07/2012]) afin de rechercher dans d'autres pays que la France d'éventuels cas d'hépatite A liés à ce produit et pour la mise en œuvre d'éventuelles mesures à une échelle internationale. Aucun pays ayant reçu des tomates du même fournisseur n'a notifié de cas.

### Rapport et diffusion des résultats

Les résultats préliminaires de l'investigation ont été partagés au fur et à mesure de leur disponibilité avec les autorités chargées de la santé et de la sécurité des aliments en France. Elles ont été partagées avec les autorités sanitaires nationales des autres pays en Europe et avec le Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC) et l'OMS. Un rapport d'investigation a été rédigé, de même qu'un article en français pour le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH) français [1] et une communication courte en anglais pour le journal scientifique diffusé sur Internet, *Emerging Infectious Diseases* [2]. Cette épidémie a aussi servi de matériel pédagogique pour la formation à la veille sanitaire.

### Épilogue

Les tomates semi-séchées ont aussi été incriminées lors d'épidémies en Australie de mars à novembre 2009 (> 200 cas) [3] et aux Pays-Bas en 2010 (13 cas) [4]. Les souches épidémiques d'Australie et des Pays-Bas étaient identiques. La souche française différait de la souche australienne par deux nucléotides sur un fragment de 300 nucléotides de la partie VP1-2A du génome et de la souche hollandaise par trois nucléotides sur un fragment de 430 nucléotides [4, 5].

La contamination des tomates aurait pu survenir en Turquie lors de leur production ou en France pendant leur transformation chez le fournisseur. Il est probable que la contamination a eu lieu en Turquie en raison de la séquence de la souche identifiée que l'on retrouve fréquemment dans ce pays. De plus, la Turquie était l'origine la plus probable des tomates semi-séchées en cause dans l'épidémie australienne.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Couturier E, Grout L, Roque-Afonso AM, Gallot C, Pouey J, Letort MJ, et al. Épidémie d'hépatite A liée à la consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010. *Bull Epidemiol Hebdo* 2011 ; (13-14) : 165-8.

2 ● Gallot C, Grout L, Roque-Afonso AM, *et al.* Hepatitis A associated with semidried tomatoes, France, 2010. *Emerg Infect Dis* 2010 ; 17 : 566-7 ; [http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/3/10-1479\\_article.htm](http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/3/10-1479_article.htm) (consulté le 20/01/2012).

3 ● Hepatitis A outbreak in Australia. National Travel Health Network and Centre ; 2009 November 13 (date d'accès : 20/03/2011) ; [http://www.nathnac.org/pro/clinical\\_updates/hepatitisaoutbreakaustralia\\_131109healthprofessionals.htm](http://www.nathnac.org/pro/clinical_updates/hepatitisaoutbreakaustralia_131109healthprofessionals.htm) (consulté le 09/07/2012).

4 ● Petrigani M, Verhoef L, van Hunen R, Swaan C, van Steenberg J, Boxman I, *et al.* A possible foodborne outbreak of hepatitis A in the Netherlands, January-February 2010. *Euro Surveill* 2010 ; 15 : pii=19512 ; <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19512> (consulté le 09/07/2012).

5 ● Petrigani M, Harms M, Verhoef L, van Hunen R, Swaan C, van Steenberg J, *et al.* Update : A food-borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, January-February 2010. *Euro Surveill* 2010 ; 15 : pii=19572 ; <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19572> (consulté le 09/07/2012).

## Les contraintes de l'investigation d'une épidémie

L'investigation d'une épidémie se déroule très souvent dans un contexte complexe, voire difficile, du fait de l'environnement social, institutionnel, politique et médiatique (chapitre 47). Cet état de fait, qui fait désormais « partie du décor », doit être intégré dans la planification de l'investigation avec la plus grande vigilance. Une approche coordonnée entre les différents professionnels des disciplines impliquées (clinique, épidémiologie, microbiologie, toxicologie, environnement...), les agences sanitaires exerçant diverses responsabilités (alerte, investigation, expertise dans différents domaines), les gestionnaires du risque (Agences régionales de santé [ARS] en France, les ministères, etc.), les décideurs, les politiques, les services de communication des instances concernées et les médias est la meilleure prévention des controverses et crises qui ne manquent pas de survenir. Cet enjeu doit être clairement compris par l'épidémiologiste : sachant ce contexte, il (et son institution) doit chercher à garantir la conduite rigoureuse des investigations et le recueil des informations nécessaires en temps utile pour permettre aux gestionnaires et décideurs de mettre en œuvre, dès que possible, les mesures de santé publique les mieux argumentées scientifiquement. Ce n'est que sur de la bonne science mise en œuvre de manière réactive et avec les ressources adaptées que les meilleures mesures pourront être prises (chapitres 1 et 42).

L'épidémie, dès qu'elle est rendue publique, est très souvent accompagnée d'une pression plus ou moins importante de la part des multiples intervenants, professionnels de santé, responsables d'établissements de soins, autorités sanitaires (du niveau local au niveau national, voire européen et international), parfois les services de police et de justice, les différentes parties concernées (industriels, distributeurs, associations de consommateurs ou de victimes), les médias et les responsables politiques à tous les niveaux. Dans ce contexte d'urgence et d'incertitude (souvent plus perçu que réel), il faut pouvoir agir rapidement et rationnellement en matière d'investigation sans négliger les perceptions et intérêts des parties en présence. Les épidémies sont souvent révélatrices de dysfonctionnements plus ou moins anciens qui sont alors mis au grand jour en même temps que l'épidémie, ce qui suscite des controverses. Elles peuvent aussi conduire à des actions en justice avec une enquête de police qui est une contrainte supplémentaire à intégrer. Face à ce contexte institutionnel, social et politique complexe et rapidement évolutif, une approche systématique, rigoureuse et transparente est nécessaire de la part des épidémiologistes. Elle doit faire appel à un personnel compétent et expérimenté et légitime d'un



point de vue institutionnel et être doublée d'une communication institutionnelle transparente et mesurée vers le public et les professionnels de santé. On peut recommander d'organiser cette communication de manière proactive par les services de communication des organismes impliqués (points presse, désignation d'un responsable de la communication) plutôt que d'être contraint de réagir sous la contrainte des médias. Cette question sera tout particulièrement détaillée dans le chapitre 47.

Une autre difficulté constante est liée à la nature rétrospective de l'investigation, le cours de l'épidémie étant quelquefois déjà bien avancé quand l'investigation débute. Il faudra donc utiliser l'information disponible telle qu'elle a été recueillie, quelquefois sans finalité épidémiologique, comme dans les dossiers médicaux ou les documents administratifs et se baser sur l'interrogatoire rétrospectif des cas et des personnes exposées qui pourra être imprécis, incomplet, voire biaisé. Malgré cette difficulté que l'on doit toujours garder à l'esprit mais ne jamais considérer comme rédhibitoire, l'investigation, si elle est menée rapidement, avec rigueur et de manière systématisée, permet de limiter sensiblement l'impact de cette contrainte et de pouvoir bien souvent identifier les ou certaines des raisons de la survenue de l'épidémie. Si la meilleure prévention de cette difficulté est la détection précoce et son investigation prompte (*Figure 1*, chapitre 25), le fait que la reconnaissance de l'épidémie soit tardive n'est jamais une bonne raison pour décider de ne pas conduire une investigation.

## L'investigation des épidémies contribue à l'amélioration des connaissances et à la formation en épidémiologie de terrain

Les épidémies sont des opportunités uniques pour améliorer les connaissances sur la transmission et la maîtrise des agents infectieux, toxiques, physiques mais aussi, dans certains cas, sur les aspects cliniques, thérapeutiques, biologiques, épidémiologiques, biomathématiques et sociologiques. Ainsi, l'investigation de nombreuses épidémies a apporté des connaissances nouvelles dont on ne disposait pas sur tel ou tel agent pathogène, ses modes de transmission, ses sources, ses formes cliniques et la manière de les prévenir ou les contrôler. L'investigation approfondie de l'épidémie de légionellose du Pas-de-Calais de 2003-2004 [6] a clairement permis d'acquérir des connaissances nouvelles (circulation des souches de *Legionella* dans l'environnement, potentiel de diffusion par aérosols industriels à plus de 6, voire 10, km, rôle du terrain de l'hôte, maîtrise du risque, etc.) et a soulevé de nouvelles questions scientifiques qui ont fait l'objet d'une action concertée de recherche au sein de l'agence sanitaire chargée alors, en France, des questions d'environnement. Les publications sur les phénomènes épidémiques permettent ainsi d'actualiser régulièrement les recommandations qui en découlent, sous la forme d'avis nationaux, européens et internationaux. En France, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) publie régulièrement des avis tant pour les maladies infectieuses que pour les questions en santé environnement (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports>. [consulté le 09/07/2012]). Aux États-Unis, l'*American Public Health Association* (APHA) publie et actualise très régulièrement un ouvrage de référence sur le contrôle des maladies transmissibles, très utile à la conduite des investigations [11]. Enfin, l'investigation des épidémies est aussi un excellent terrain de formation à la pratique de l'épidémiologie et, plus généralement, à la pratique de la décision en santé publique. Les programmes nationaux, européens et internationaux de formation à l'épidémiologie appliquée intègrent ainsi largement la pratique des investigations des épidémies dans leur programme.

## CONCLUSION

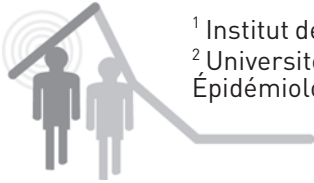
Pour conclure cette deuxième phase qualifiée d'analytique dans l'investigation d'un phénomène épidémique, nous pouvons dire, comme nous l'avons déjà fait dans le chapitre 25 sur la phase descriptive, que les épidémies ne surviennent finalement jamais au hasard et offrent d'excellentes opportunités pour améliorer, investigation après investigation, les connaissances sur les modes de survenue et de transmission des agents pathogènes à potentiel épidémique, connaissances qui permettront d'en prévenir la survenue ultérieure. Enfin, par la sensibilisation des personnes et des services qui y sont confrontés et les problèmes qu'elles révèlent, les épidémies sont aussi des occasions très favorables pour mener des actions d'éducation sanitaire ou encore évaluer la performance de systèmes de surveillance, d'alerte et de réponse, mettre en œuvre ou renforcer les procédures de maîtrise des risques, faire évoluer les pratiques, éditer de nouvelles recommandations et réviser la réglementation. L'*Encadré* relate l'investigation d'une épidémie d'hépatite A et illustre l'ensemble de ses étapes telles qu'elles ont été exposées dans le chapitre 25 puis dans celui-ci.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Desenclos JC, Vaillant V, Delarocque Astagneau E, Campèse C, Che D, *et al.* Les principes de l'investigation d'une épidémie dans une finalité de santé publique. *Med Mal Infect* 2007 ; 37 : 77-94.
- 2 ● Guthmann JP, Klovstad H, Boccia D, Hamid N, Pinoges L, Nizou JY, *et al.* A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 1685-91.
- 3 ● Savey A, Simon F, Izopet J, Lepoutre A, Fabry J, Desenclos JC. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 ; 26 : 752-60.
- 4 ● Haegebaert S, Duché L, Desenclos JC. The use of the case-crossover design in a continuous common source food-borne outbreak. *Epidemiol Infect* 2003 ; 131 : 809-13.
- 5 ● de Valk H, Vaillant V, Jacquet C, Rocourt J, Le Querrec F, Stainer F, *et al.* Two consecutive nationwide outbreaks of Listeriosis in France, October 1999-February 2000. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 944-50.
- 6 ● Nguyen TM, Ille D, Jarraud S, Rouil L, Campese C, Che D, *et al.* A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers – how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 102-11.
- 7 ● Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, *et al.* SARS group of Hospital Authority. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003 ; 361 : 1519-20.
- 8 ● King LA, Mailles A, Mariani-Kurkdjian P, Vernozy-Rozand C, Montet MP, Grimont F, *et al.* Community-wide outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 associated with consumption of frozen beef burgers. *Epidemiol Infect* 2009 ; 137 : 889-96.
- 9 ● Yu IT, Li Y, Wong TW, Tam W, Chan AT, Lee JH, *et al.* Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1731-9.
- 10 ● Brouard C, Espié E, Weill FX, Kérouanton A, Brisabois A, Forgue AM, *et al.* Two consecutive large outbreaks of *Salmonella enterica* serotype Agona infections in infants linked to the consumption of powdered infant formula. *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; 26 : 148-52.
- 11 ● Heymann DL. *Control of Communicable Diseases Manual*, 19<sup>th</sup> ed. Washington DC : American Public Health Association, 2009, 300 p.

## ● Chapitre 40

# Causalité, incertitude et jugement

Jean-Claude Desenclos<sup>1</sup>, Rodolphe Thiébaud<sup>2</sup><sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

L'approche expérimentale dans laquelle l'exposition est randomisée et l'observation de la survenue de l'effet est, au mieux, conduite en double aveugle permet de conclure aisément et directement à une relation causale entre l'exposition et l'effet (chapitres 26 et 59). Pour des raisons éthiques et de faisabilité, l'expérimentation n'est pas souvent envisageable en épidémiologie dans les populations humaines et l'on a le plus souvent recours aux approches observationnelles. Les chapitres précédents, notamment les chapitres 26 et 28 à 33, ont montré que l'épidémiologie observationnelle est entachée d'incertitudes lorsqu'elle vise à comparer des groupes d'individus et interpréter ces résultats, à la fois pour des questions de validité (erreurs systématiques) et d'imprécision (erreurs aléatoires). Comment alors assurer de manière appropriée la traduction d'un résultat issu de l'observation épidémiologique en décision et action de santé publique dans les meilleurs délais et avec légitimité ? Ce chapitre discute de la causalité en épidémiologie, en exposant les principes, introduit aussi les approches méthodologiques récentes en termes d'analyse causale, et discute enfin du jugement qui est nécessaire pour la traduction des résultats en propositions d'action ou de recommandations.

## La causalité

L'épidémiologie analytique quantifie l'association (risque relatif [RR] ou rapport de cotes [RC] selon le schéma d'étude) entre une exposition et un phénomène de santé. La qualité du protocole, et notamment le choix du groupe de comparaison, (chapitre 30) doit minimiser les biais de sélection ou d'information (chapitre 29). L'ajustement vis-à-vis des facteurs de confusion a priori par appariement (chapitre 33) ou *a posteriori* par analyse stratifiée (chapitre 31) ou multivariable (chapitre 34) vise à les maîtriser au mieux. Enfin, le calcul de l'intervalle de confiance (IC) renseigne sur la précision de l'estimation de l'effet (chapitres 27 et 28). Pour autant, l'obtention d'une mesure d'association statistiquement significative dans une étude dont la procédure de gestion des facteurs de confusion et des biais est jugée satisfaisante n'est pas en soit synonyme de relation de causalité.

Sir Austin Bradford Hill [1] a discuté, dès 1965, neuf « points de vue » (dénommés depuis « critères de causalité de Hill ») pour analyser la nature causale d'une association statistique. Ces critères sont habituellement classés en critères internes à l'étude (force de l'association, relation temporelle, relation dose-réponse et spécificité de la relation) et critères externes (consistance, cohérence, plausibilité biologique, régression avec l'arrêt de l'exposition et analogie). Nous détaillons

ci-dessous ces neuf critères que nous avons appliqués à l'analyse de l'association entre la prise d'un médicament, le benfluorex (Mediator®) et la survenue de valvulopathies cardiaques par régurgitation (VCR) observée dans une étude de cohorte de patients du régime général de la Sécurité sociale traités pour diabète en 2006 et suivis jusqu'à la fin de l'année 2008. Cette étude a conclu à un RR ajusté de 3,1 (IC à 95 % : 2,4-4,0) entre la prise de benfluorex et la survenue d'une VCR [2].

## La force de l'association

Une valeur élevée de la force d'association après ajustement (RR ou RC > 3) est clairement en faveur de la causalité mais une force d'association plus faible (d'une manière générale comprise entre 1 et 2) n'est pas un argument contre. Il faut, cependant, prendre en compte l'étendue de l'IC. Un RR de 3 avec un IC à 95 % de 1,1 à 19,5 a moins de valeur que si l'intervalle de confiance est beaucoup plus étroit, par exemple de 2,4 à 5,1. Dans l'exemple du benfluorex, le RR ajusté était de 3,1 avec un IC à 95 % étroit [2,4-4,0]. Le RR de 3,1 a, par ailleurs, été jugé comme étant une estimation basse car les biais potentiels de l'étude allaient dans le sens d'une sous-estimation du RR [2].

## La relation temporelle entre l'exposition et la survenue de la maladie

Il faut vérifier que la maladie n'était pas présente avant l'occurrence de l'exposition et qu'elle survient après, mais avec un délai compatible biologiquement avec ce que l'on sait ou que l'on peut prévoir du temps nécessaire entre l'exposition et la survenue de la maladie. Les cohortes prospectives dans lesquelles on recueille l'information sur la survenue de la maladie postérieurement à l'exposition ont une valeur causale bien supérieure aux cohortes rétrospectives et aux enquêtes cas témoins dans lesquelles la relation temporelle entre la maladie et l'exposition est moins claire. Les enquêtes transversales sont très peu informatives en termes de causalité car les données sur l'exposition et la maladie sont recueillies au même moment, sans perspective temporelle claire. Dans notre exemple, il existe une relation temporelle assez claire entre la survenue de la maladie et la prise de benfluorex. La maladie est survenue plusieurs mois ou années après sa prise chez des patients qui n'étaient pas connus auparavant pour avoir une VCR. On ne dispose, cependant, de cette information qu'au travers de données rétrospectives. La VCR est en effet survenue dans 62 % des cas dans l'année calendaire de l'arrêt de prise de benfluorex, 21 % dans l'année suivante et dans 14 % et 4 % dans les deux années suivantes. Pour une maladie infectieuse, lorsqu'on peut disposer d'une série de malades pour lesquels l'exposition est unique et datée et que l'on connaît avec précision le moment de la survenue de la maladie, on peut établir la distribution des durées d'incubation et la comparer aux données de la littérature. Le fait que la distribution observée des durées d'incubation correspond à celle attendue est un argument fort en faveur de la relation temporelle.

## Relation dose effet

En biologie, la fréquence de survenue d'un effet augmente habituellement avec la dose d'exposition au substrat qui cause ou favorise l'effet. En épidémiologie, l'augmentation du risque avec l'augmentation de la dose d'exposition est également un critère déterminant pour l'interprétation des données d'association. Cela implique que l'exposition soit recueillie d'emblée de manière quantitative, si possible, par une mesure objective plutôt que par les déclarations des personnes enquêtées. Un effet dose réponse s'exprime par le RR ou le RC augmentant selon les niveaux croissants d'exposition en référence au niveau le plus faible. La subdivision en au moins trois niveaux d'exposition est alors souhaitable. Des approches statistiques, telles que le test du chi-deux de tendance qui implique de définir des scores pour chaque niveau d'exposition (chapitre 28) ou des techniques de régression développées par ailleurs [3] permettent de tester l'hypothèse que les RR ou les RC augmentent bien avec l'exposition. Dans notre exemple, où la dose de benfluorex remboursée en

2006 peut être catégorisée en cinq niveaux, après analyse multivariée, le risque de VCR augmente avec la dose jusqu'au 4<sup>e</sup> niveau croissant de prise de benfluorex (91-135 g) et plafonne au-delà de 135 g (Tableau I). En analyse univariée le chi-deux de tendance est statistiquement significatif (Tableau I).

**Tableau I • Risque relatif d'hospitalisation pour valvulopathie cardiaque par régurgitation (VCR) en 2007 et 2008, selon la dose cumulée de benfluorex remboursée en 2006. Cohorte française basée sur les données de remboursement du Régime général de l'Assurance maladie et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI)<sup>1</sup>**

Dose cumulée (g) de benfluorex consommée en 2006	Nombre de personnes année à risque	Hospitalisations en 2007-2008 pour VCR pour 10 <sup>5</sup> personnes année	Risque relatif brut*	Risque relatif ajusté**	
			Valeur	Valeur	IC <sup>†</sup> à 95 %
0	1 997 611	26,6	1,0 (Ref.)	1,0 (Ref.)	–
1-41	31 961	50,1	1,9	2,1	1,3-3,5
41-90	20 400	73,5	2,7	3,1	1,8-5,1
91-135	16 091	99,4	3,7	4,0	2,4-6,5
> 135	17 225	104,5	3,9	3,9	2,4-6,2

1. Adapté du Tableau IV de la référence 2.

\* Test du chi-deux de tendance linéaire :  $p < 10^{-5}$  [calculé avec un score équivalent à la médiane de la classe ; 0 pour l'absence de consommation de benfluorex et 200 pour plus de 135 g].

\*\* Ajusté pour l'âge, le sexe et la présence d'une affection longue durée pour maladie cardiovasculaire.

† IC : intervalle de confiance.

## La spécificité de la relation

La formulation de ce critère est basée sur le postulat qu'à une exposition correspond un effet et que, donc, l'exposition est présente chez l'ensemble des malades ou presque. Ce critère est en fait rarement présent puisque bon nombre de maladies ont de multiples déterminants causaux et, aussi, que des facteurs de risque interviennent causalement dans différentes pathologies (tabac, alcool, par exemple). Dans l'exemple du benfluorex, il semble pourtant exister une certaine spécificité d'action : pour les VCR identifiés chez les personnes ayant consommé du benfluorex, aucun autre facteur étiologique connu de VCR n'avait en effet été identifié.

## La consistance (concordance)

Y a-t-il des résultats similaires avec des forces d'association comparables obtenus avec des schémas d'études variés et dans des populations différentes ? L'existence d'un gradient géographique parallèle entre l'exposition et la survenue de la maladie (corrélation écologique géographique, par exemple, chapitre 38) contribue aussi à la formulation et à la vérification de ce critère. L'association entre la prise de benfluorex et la survenue d'une VCR a ainsi fait l'objet, avant l'étude de cohorte discutée ici, d'études cas témoins en Bretagne et en Picardie qui comparaient, après investigation clinique approfondie, des VCR sans étiologie connue à des VCR avec étiologie bien identifiée (schéma cas cas, chapitre 26). Les RC étaient de 17,1 (IC à 95 % : 3,5-83,0) et 12,0 (IC à 95 % : 1,3-285,3), respectivement. Par ailleurs, dans un essai clinique sur l'efficacité du benfluorex vis-à-vis du diabète, les fuites valvulaires évaluées par échocardiographie survenaient trois fois plus fréquemment dans le groupe traité par rapport au groupe non traité.

## La plausibilité biologique

Elle postule que l'on dispose d'un mécanisme biologique ou physiopathologique qui explique l'association observée. La reproduction de l'effet en expérimentation animale ou *in vitro* y contribue mais n'est pas un critère absolu car l'équivalence entre l'observation humaine et l'expérimentation animale n'est pas constante. De plus, l'absence de reproduction expérimentale ne permet pas de réfuter la causalité. Pour l'association entre benfluorex et VCR, le mécanisme d'action correspond à une activation par un métabolite toxique (la norfenfluramine) des récepteurs sérotoninergiques présents en grand nombre sur les valves cardiaques. Il faut aussi avoir présent à l'esprit que la preuve de la plausibilité biologique est parfois longue ou difficile à obtenir comme cela a été le cas pour la trichinellose due à la consommation de viande de cheval (chapitre 1) ou pour l'association entre la consommation de tabac et la survenue du cancer du poumon (chapitre 35). Dans le premier cas, les preuves expérimentales de la contamination du cheval, animal réputé herbivore, par carnivorisme, ont été complexes à obtenir et n'étaient que partiellement convaincantes tant les conditions de l'expérience étaient distantes des conditions de vie des chevaux [4]. Dans le deuxième cas, ce n'est que dans les années 1990 que les études de biologie cellulaire ont identifié les mécanismes biologiques de cette cancérogenèse induite par le tabac, aboutissant enfin à la reconnaissance du lien de causalité par les industriels du tabac. Pour mémoire, les premières preuves épidémiologiques avaient été produites dès les années 1950 (chapitre 35) et n'avaient cessé d'être accumulées depuis ces premiers travaux sauf pour le mécanisme biologique sous-jacent à sa plausibilité biologique qui, cependant, ne faisait pas de doute, sauf bien sûr pour les lobbys internationaux du tabac.

## Réduction du risque avec le contrôle de l'exposition

C'est un argument fort en faveur de la causalité mais il est rarement disponible dès le début des enquêtes épidémiologiques. Par exemple, l'arrêt du tabagisme réduit le risque de cancer du poumon, sans toutefois le ramener à un niveau équivalent à l'absence d'exposition. Pour le benfluorex, le suivi de l'incidence des VCR permettra de juger de l'impact du retrait du médicament du marché décidé fin 2009. Dans une investigation d'épidémie de source commune, l'arrêt de celle-ci à l'identification du véhicule et de sa source et leur maîtrise est un argument très fort pour la causalité (chapitre 39).

## La cohérence

L'association épidémiologique ne doit pas être contradictoire avec l'histoire naturelle et la biologie de la maladie. Cependant, une association épidémiologique nouvellement établie peut contredire ce qui est établi et se révéler causale. L'association épidémiologique entre la consommation de viande de cheval et la survenue de la trichinellose humaine en France, a été rejetée dans un premier temps au vu des premiers résultats des investigations des épidémies survenues en France au milieu des années 1980, alors que plusieurs des critères précédents étaient vérifiés, notamment la force de l'association, la relation dose effet et la relation temporelle. Le cheval était en effet considéré, à ce moment-là, comme ne pouvant être réservoir de larves de ce parasite car n'étant pas réputé carnivore. Dans l'exemple du benfluorex, l'association mise en évidence est en parfait accord avec ce qui était connu de la biologie des VCR d'origine médicamenteuse.

## Analogie

Ce critère postule qu'une relation acceptée pour une exposition et une maladie peut être appliquée à une autre par analogie. Dans l'exemple du benfluorex, une analogie avait été établie avec la relation entre la prise d'isoméride et la survenue de VCR. Ce dernier médicament, impliqué causalement dans la genèse de la VCR et retiré du marché en 1997, produisait bien, comme le benfluorex, le métabolite toxique, la norfenfluramine, qui interagit avec les récepteurs sérotoninergiques qui sont nombreux au niveau des valves cardiaques.

Les critères de Hill sont autant de points de vue à passer en revue dans l'évaluation épidémiologique d'une association statistique entre une exposition et un phénomène de santé. Ce n'est pas une simple « *checklist* » qui, appliquée systématiquement, permettrait d'arriver à des conclusions indiscutables [5]. La vérification de l'ensemble de ces neuf critères ne saurait être exigée pour conclure à la causalité. Leur analyse doit, en revanche, aider à exercer notre jugement sur la question fondamentale : y a-t-il une autre explication aux faits observés que l'effet de l'exposition au facteur de risque, en particulier en matière de validité de l'étude (facteurs de confusion, biais, erreurs de classification, etc.) ?

## Nouvelles approches analytiques

Des méthodes statistiques complexes ont été développées et sont de plus en plus utilisées pour prendre en compte au mieux les facteurs de confusion. Parmi celles-ci, il faut citer les méthodes visant à mieux modéliser les données mesurées (scores de propension, modèles marginaux structuraux) et celles qui tentent de prendre en compte des facteurs de confusion non mesurés (les variables instrumentales). Leur présentation détaillée va au-delà du présent ouvrage mais nous en introduisons quelques-unes.

### Variables instrumentales et randomisation mendélienne

Le principe est que la relation causale entre l'exposition et la maladie peut être établie en utilisant la relation entre l'exposition et une autre variable : la variable instrumentale. Son utilisation requiert des conditions qui sont en fait souvent difficiles à réunir et à vérifier. La variable instrumentale doit, en effet, être associée à l'exposition, être indépendante des facteurs de confusion non mesurés et de la maladie pour une exposition donnée. On déduit alors l'effet causal de l'exposition sur la maladie en calculant la part de variation du risque de maladie qui est liée à l'effet de la variable instrumentale (qui passe par l'exposition d'intérêt). Un exemple de variable instrumentale est le génotype conduisant à ce qu'on appelle une randomisation mendélienne [6]. Cette approche permet théoriquement de s'affranchir des facteurs de confusion non mesurés mais s'applique finalement à très peu de cas concrets. Par exemple, cette approche de randomisation mendélienne a été utilisée pour étudier l'effet causal de la protéine C réactive (CRP) et la survenue d'une insulino-résistance. L'idée a été d'utiliser le gène de la CRP dont les variations alléliques sont associées au niveau de CRP circulante. Ces variations alléliques étant également distribuées aléatoirement (d'après la seconde loi de Mendel), l'effet du génotype CRP sur la survenue d'une insulino-résistance peut être utilisé pour estimer la relation causale entre CRP circulante et insulino-résistance, quand bien même cette dernière association est potentiellement confondue par de nombreux facteurs.

### Score de propension

Lorsqu'un grand nombre de facteurs ont été mesurés pour tenter de contrôler toutes les sources de confusion, les modèles de régression peuvent être limités dans leur application. Le score de propension permet alors de résumer les informations portées par ces facteurs en un score unique [7]. Lorsque la variable d'exposition est un traitement, il s'agit de calculer la probabilité d'être traité en fonction de tous les autres facteurs mesurés pour contrôler le biais d'indication. Ce score peut être établi grâce à une régression logistique, par exemple dans lequel la probabilité d'être traité est modélisée selon les caractéristiques individuelles des patients. Le score de propension est utilisé en variable d'ajustement dans une analyse stratifiée, dans un modèle de régression ou comme variable d'appariement. L'ajustement sur le score de propension permet de « casser » l'association entre le traitement et les facteurs de confusion. L'effet du traitement est alors supposé causal. On peut appliquer cette méthode à l'évaluation de l'effet d'une exposition sur une maladie qui serait confondu par de nombreux facteurs comportementaux et sociodémographiques qui auraient été recueillis de manière détaillée.

## Ajustement sur un facteur de confusion dépendant du temps

Lorsqu'il est nécessaire d'ajuster sur un facteur de confusion dépendant du temps et donc potentiellement sur le chemin causal de l'effet de l'exposition, les méthodes classiques d'ajustement a priori (chapitre 33) et a posteriori (chapitre 31) ne sont pas valides. En ajustant sur une variable intermédiaire, on sous-estimera le rôle de l'exposition en contrôlant l'effet qui passe par la variable intermédiaire ; cela peut aussi conduire à un biais de sélection [8]. Les approches proposées pour prendre en compte ce type de données sont les modèles structuraux (*structural nested models*, *marginal structural models*) dont les paramètres sont estimés par des méthodes particulières (G-estimation, pondération par l'inverse de la probabilité d'être exposé). Cette approche a été utilisée avec un certain succès pour évaluer l'effet des traitements antirétroviraux sur la progression clinique chez les patients infectés par le VIH-1 au sein de cohortes observationnelles de patients traités. Bien que, dans les essais thérapeutiques, une diminution par deux du risque de progression ait été rapportée avec ce type de traitement (RR de 0,50), les premières analyses des bases de données observationnelles ne retrouvaient pas un effet aussi important, les patients initiant ce type de traitement ayant un pronostic plus péjoratif que les autres. Ce phénomène était très probablement le fait d'un biais d'indication, notamment dans les groupes de patients ayant, au moment de la mise sous traitement, les taux de lymphocytes T CD4+ les plus bas et donc un état d'immunodépression particulièrement sévère. Cependant, un ajustement sur cette variable dépendante du temps, qui est elle-même influencée par le traitement antirétroviral (le taux de lymphocytes T CD4+ remontera dès les premières semaines de traitement), conduit à une estimation de l'effet du traitement qui ne peut pas être directement interprétée. Une partie de l'effet du traitement antirétroviral passant par l'augmentation des lymphocytes T CD4+, l'effet propre du traitement antirétroviral est en effet sous-estimé. Ainsi, une analyse de survie standard (modèle de Cox) retrouvait un RR pour l'effet du traitement antirétroviral de 0,81 alors qu'avec un modèle marginal structural on obtenait un RR de 0,54 [9], finalement beaucoup plus proche de la conclusion des essais thérapeutiques, mais cette fois-ci dans des cohortes non sélectionnées et beaucoup plus représentatives de la population des patients cibles.

La causalité continue donc d'être un champ de recherche majeur, multidisciplinaire (épidémiologie, biostatistique, économétrie, sociologie, etc.) et en pleine évolution méthodologique. Les approches théoriques restent multiples avec, notamment, l'approche contrefactuelle [10] sur laquelle s'appuient les modèles marginaux structuraux mais également l'approche stochastique dynamique [11]. La première, qui a été explicitée dans le paragraphe précédent, part du principe qu'il faut évaluer un facteur causal en fonction de la réponse à l'exposition observée mais aussi de la réponse à l'exposition non observée chez la même personne. La seconde est basée sur une appréhension des mécanismes et de la séquence temporelle des événements expliquant les liens potentiellement causaux entre les facteurs et la maladie. Ces développements théoriques devraient fournir, dans le futur, plus d'outils d'analyse à l'usage des épidémiologistes.

## Le jugement dans la pratique de l'épidémiologie de terrain

Le raisonnement peut être considéré comme une suite de propositions liées les unes aux autres selon des principes déterminés et aboutissant à une conclusion. La démarche épidémiologique est finalement la traduction de ce concept de raisonnement en lui appliquant ses propres méthodes et aboutit, pour l'approche analytique, à une mesure d'association avec son intervalle de confiance. Le jugement qui est la « faculté de l'esprit permettant de bien juger de choses qui ne font pas l'objet d'une connaissance immédiate certaine, ni d'une démonstration rigoureuse » (dictionnaire Larousse) introduit une toute autre dimension puisqu'il intègre le fait que les choses ne vont pas nécessairement de soi en termes de démonstration.



Les méthodes de la veille, de la surveillance, de l'épidémiologie descriptive et analytique procèdent du raisonnement et aboutissent à des résultats dont la synthèse doit permettre de les réunir en un ensemble cohérent. La synthèse des résultats obtenus avec la cohorte sur la relation entre le benfluorex et les VCR peut être faite par la production d'une estimation du RR à 3,1 dont l'IC exclut 1 après prise en compte des facteurs de confusion disponibles. C'est à partir du moment où l'on s'interroge sur la causalité de cette association et sur la traduction du résultat en décision qu'intervient le jugement. En effet, l'analyse de la causalité de l'association juge de choses qui ne font pas obligatoirement l'objet d'une connaissance immédiate et certaine. L'exercice du jugement à partir des « points de vue » de Hill permet toutefois de conclure raisonnablement que l'association entre prise de benfluorex et VCR est, à ce stade des connaissances, causale, les neuf critères étant tous peu ou prou validés, ce qui est finalement assez rare. Cette conclusion reste bien sûr, en théorie, réfutable par d'éventuelles connaissances à venir ultérieurement mais permet certainement de prendre une décision de santé publique avec un très bon niveau de preuve.

Dans la perspective de traduire des résultats épidémiologiques en action, le jugement doit finalement se nourrir des considérations suivantes [1, 5] : une association statistiquement significative n'est pas synonyme de causalité ; la précision d'une association donnée par l'IC ne doit pas être assimilée par défaut à la validité du fait des erreurs non aléatoires toujours possibles (confusion, biais, erreur de classification, etc.) ; le fait de croire qu'une relation causale existe n'est pas en soi nécessairement suffisant pour proposer une action ; l'incertitude qu'il y ait réellement une relation causale ou même une association n'est pas suffisante pour ne pas proposer que des mesures soient mises en œuvre si d'autres arguments sont présents.

Ces considérations s'appliquent bien aujourd'hui à l'analyse d'un signal d'alerte, d'un résultat de surveillance épidémiologique ou d'une étude étiologique. Dans l'alerte, une fois le signal analysé et caractérisé, il va falloir juger du fait que celui-ci menace ou pas la santé publique (chapitre 8). Le passage du signal d'alerte à la notion de menace sanitaire doit prendre en compte la probabilité d'occurrence de celle-ci, sa gravité potentielle et les actions que l'on peut réellement mettre en œuvre pour la réduire, leur efficacité attendue mais aussi le fait que le signal d'alerte était peut-être un faux signal et que l'on pourra, en alertant par excès, décrédibiliser son émission. On oscille ici en permanence entre le fait de ne pas alerter à tort, « trop d'alerte noyant et tuant l'alerte » et de ne pas rater d'alerte grave, d'où l'importance de rationaliser l'analyse des signaux (vérification du signal, investigations complémentaires, raisonnement, confrontation des points de vue, etc.) et d'exercer un jugement basé sur une analyse multidisciplinaire et collégiale (chapitre 8).

Le déroulement de la séquence « collecte de données, analyse, raisonnement, synthèse, exercice du jugement pour l'action » subit souvent des contraintes : urgence, pression sociale, médiatique, politique, intérêts divergents (parties prenantes, conséquences économiques, victimes, etc.). Si l'exercice du jugement, contrairement au raisonnement, ne peut s'abstraire complètement de ce contexte puisqu'il naît de la confrontation d'un résultat comportant un degré plus ou moins important d'incertitude avec sa traduction en action, il doit pouvoir garder la plus grande indépendance vis-à-vis de celui-ci.

## CONCLUSION

**Pour conclure ce chapitre et cette réflexion sur le jugement en épidémiologie, nous nous devons de rappeler que l'épidémiologiste de terrain est bien en exercice pour faire des propositions d'actions à l'autorité compétente. Celles-ci seront basées sur les évidences collectées grâce aux méthodes épidémiologiques les plus performantes du moment et appliquées souvent sous une contrainte de temps mais, avant tout, dans une perspective**

**de maîtrise d'une menace pour la santé. Ces recommandations devront donc être mesurées et prendre en compte, au-delà du degré plus ou moins complet de vérification de la causalité de l'association observée, le bénéfice collectif escompté, ses effets négatifs potentiels directs ou indirects et le rapport coût/efficacité des interventions proposées (chapitre 42). Leur présentation sous forme d'options de gestion avec analyse des avantages et des inconvénients est une stratégie à privilégier plutôt que la formulation d'une recommandation unique que l'on pourrait croire s'expliquer uniquement par la valeur du RR ou du RC et le degré de signification statistique qui l'accompagne. Un jugement collectif basé sur les regards croisés de plusieurs disciplines, sous la forme d'une expertise à plus long terme (revue des évidences par un groupe de professionnels pour répondre à une question posée) est parfois même à considérer (chapitres 42 et 43) avant que des recommandations plus formelles soient mises en œuvre par l'autorité de santé.**

## | RÉFÉRENCES

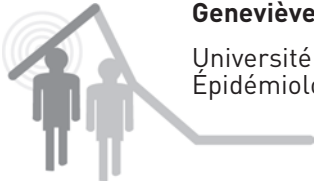
- 1 ● Hill BA. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965 ; 58 : 295-300.
- 2 ● Weill A, Païta P, Tuppin P, Fagot JP, Neumann A, Simon D, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 ; 19 : 1256-62.
- 3 ● Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008 : pp. 308-14 et 398-9.
- 4 ● Ancelle T. La trichinose du cheval : une énigme à rebondissements (note méthodologique). *Santé* 1991 ; 1 : 144-54.
- 5 ● Phillips CV, Goodman K. The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill. *Epidemiol Perspect Innov* 2004 ; 1 : 3 ; <http://www.epi-perspectives.com/content/1/1/3> (consulté le 22/01/2012).
- 6 ● Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JAC, Timpson N, Davey Smith G. Mendelian randomization: Using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med* 2008 ; 27 : 1133-63.
- 7 ● D'Agostino RB. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998 ; 17 : 2265-81.
- 8 ● Cole S, Hernan M. Fallibility in estimating direct effects. *Int J Epidemiol* 2002 ; 31 : 163-5.
- 9 ● Cole SR, Hernán MA, Robins JM, Anastos K, Chmiel J, Detels R, *et al.* Effect of highly active antiretroviral therapy on time to acquired immunodeficiency syndrome or death using marginal structural models. *Am J Epidemiol* 2003 ; 158 : 687-94.
- 10 ● Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology* 2000 ; 11 : 550-60.
- 11 ● Commenges D, Gegout-Petit A. A general dynamical model with causal interpretation. *JRSS-B* 2009 ; 71 : 719-36.

## ● Chapitre 41

# Le protocole d'enquête en épidémiologie de terrain

Geneviève Chêne, François Dabis

Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Pourquoi faut-il systématiquement écrire un protocole en épidémiologie ? Que doit-il contenir et comment le rédiger efficacement ? Quelles composantes vont particulièrement être évaluées lors de la publication des résultats dans un journal biomédical ? Ce chapitre détaille les principes et la structuration d'un protocole d'investigation ou de recherche épidémiologique, quel que soit son usage, et présente dans un *Encadré* les recommandations internationales de l'Initiative STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) [1]. Ce chapitre exclut les aspects spécifiques de rédaction du protocole d'essais cliniques.

Le protocole de toute enquête épidémiologique est un document qui rassemble la description détaillée de toutes les étapes d'un tel projet, depuis l'identification du problème jusqu'à la mise en œuvre du travail de terrain et, enfin, l'exploitation et l'utilisation des résultats. Les aspects réglementaires et logistiques, les limites et difficultés anticipées et les solutions qui visent à les maîtriser doivent également y être exposés.

Le nombre de pages d'un tel document n'est pas proportionnel à l'importance qu'on veut bien lui accorder : autrement dit, les bons protocoles ne doivent pas nécessairement faire plusieurs dizaines de pages, mais l'essentiel doit y figurer en fonction de l'usage qui en sera fait. La rédaction d'un protocole requiert donc un effort de concision, de précision et de clarté.

## Pourquoi écrire un protocole ?

Obligation éthique (chapitre 60), document incontournable pour l'obtention de ressources financières, le protocole est également la référence qui s'impose à tous les acteurs de l'enquête tout au long de son déroulement. Nous développons ci-dessous chacune de ces obligations.

La déclaration d'Helsinki [2] rappelle, dans son article 14, que « la conception et la conduite de toutes les études impliquant des êtres humains doivent être clairement décrites dans un protocole de recherche ». Toute investigation sur l'être humain est donc concernée, y compris a priori les enquêtes épidémiologiques. Les bonnes pratiques épidémiologiques (BPE) soulignent l'importance du protocole pour permettre une évaluation a priori de la pertinence des choix méthodologiques [3]. C'est ce document qui est soumis aux instances chargées de délivrer l'autorisation de mise en œuvre : en général, comité d'éthique, autorités sanitaires et commissions examinant le respect de la protection des données personnelles. L'examen de la pertinence du protocole vise à garantir que les participants vont prendre part à une étude qui ne présente pas de défaut majeur. L'écriture

systematique d'un protocole est donc une obligation éthique, déontologique et institutionnelle en préalable à toute enquête épidémiologique. Le protocole contient les solutions proposées pour que l'investigation se déroule conformément à la réglementation en vigueur et aux BPE.

Pour l'obtention des ressources nécessaires à la conduite de l'enquête, le protocole doit être suffisamment explicite pour légitimer les financements demandés. En général, d'ailleurs, le plan de financement ne devient définitif qu'après validation de son adéquation avec la version définitive du protocole, telle qu'approuvée par les autorités réglementaires (cf. supra).

La préparation du protocole doit tenir compte de ces différents usages, qui sont tout à fait compatibles les uns avec les autres. Les destinataires (réglementaires, financeurs mais aussi et peut-être surtout acteurs de l'enquête) sont conscients de la nécessité de disposer d'un seul document qui comprend l'ensemble des rubriques et servira systématiquement de référence tout au long de la préparation, du déroulement puis de la clôture de l'enquête. Utiliser un plan standardisé prévoyant l'ensemble des usages est donc une garantie de qualité et aussi de flexibilité.

## Plan type et optimisation de la préparation

Compte tenu de l'éventail des investigations possibles, il est difficile de proposer un plan type détaillé qui s'appliquerait parfaitement à toutes les situations. Néanmoins, il existe à présent un grand nombre de sources de « plan type » standardisé à adapter en fonction des enquêtes qui seront menées [4, 5]. Le plan type reflète une organisation logique pour faciliter la lecture d'un protocole. Les recommandations suivantes ont pour but de favoriser l'écriture des différents chapitres.

### Plan type

Ce plan inclut une liste exhaustive de chapitres, en forme d'aide-mémoire :

- sommaire ;
- résumé du protocole (en français et en anglais) ;
- justification ;
- objectifs ;
- schéma d'étude et méthodes ;
- critères d'éligibilité ;
- expositions étudiées ;
- critères d'évaluation ;
- déroulement de l'enquête ;
- aspects statistiques ;
- comités de surveillance ;
- contrôle et assurance qualité ;
- considérations éthiques et réglementaires ;
- traitement des données, conservation des documents et données relatives à l'enquête ;
- règles relatives à la publication des résultats et à la cession des données ;
- références ;
- annexes : liste des investigateurs, reproduction des autorisations, questionnaires, fiches d'information, notes de consentement, définitions standardisées, procédures spécifiques (collecte et conservation des données biologiques), sources de financement et déclarations d'intérêt, etc.

## Optimisation de la préparation

Les grands principes scientifiques de l'épidémiologie, tels qu'ils sont développés dans cet ouvrage, orientent le cœur du protocole : question originale et justifiée dans l'état actuel des connaissances, objectifs cohérents avec cette justification, schéma d'étude optimal et faisable, plan d'analyse prévu à l'avance, grands principes déontologiques et réglementaires (compétences de l'investigateur et conformité à la législation sur la protection des personnes).

Pour optimiser le temps d'écriture, il est fortement recommandé de suivre les cinq conseils suivants :

- rédiger le plan complet (titres des chapitres et éventuellement sous-chapitres) ;
- identifier les chapitres qui constituent le cœur du protocole (section « Principaux chapitres et leur contenu ») et finaliser ces chapitres en priorité ;
- s'entourer de collègues expérimentés, épidémiologistes et statisticiens, et experts des autres domaines disciplinaires que concernera l'enquête épidémiologique ;
- répartir la rédaction des chapitres prioritaires entre experts responsables ;
- fixer un agenda et faire des points réguliers pour réajuster le contenu en fonction de l'avancement.

## Principaux chapitres et leur contenu

Il s'agit du cœur du protocole, à rédiger en priorité. Le contenu de ces chapitres va déterminer les choix et décisions pour les autres chapitres du protocole.

### Justification

Cette section comporte plusieurs parties, essentielles à la compréhension du raisonnement qui conduit à proposer l'enquête :

- contexte déclenchant : s'il existe un contexte particulier, notamment une actualité justifiant l'enquête, les circonstances en sont brièvement présentées dans un premier paragraphe permettant de situer immédiatement ce contexte ;
- situation du problème dans le champ des connaissances actuelles : une synthèse du travail de recherche bibliographique et de lecture critique mené de manière approfondie met en exergue les arguments concernant l'importance du problème et des retombées attendues d'une enquête. L'importance du problème pour la décision en santé publique est développée selon les arguments classiques de gravité, fréquence, conséquences, caractère évitable et coût. Les lacunes dans les connaissances nécessaires à l'action, qui amènent à proposer une nouvelle enquête, sont soulignées ;
- but de la recherche : une phrase simple conclut le chapitre de contexte et indique, de manière générale, quelle est la proposition en termes d'hypothèse, de population cible, d'investigation proposée (enquête sur les états de santé à type d'étude descriptive ou analytique ou approche interventionnelle) et en termes d'étape dans la connaissance (travail exploratoire ou plus systématique) ;
- retombées attendues de l'investigation : pour les connaissances, pour la recherche, pour la pratique de santé publique et/ou la décision et les acteurs ciblés (au-delà de la population d'étude) : décideurs, financeurs, acteurs de la recherche ;

- justifications méthodologiques : ce paragraphe justifie les raisons du choix d'un schéma d'enquête particulier. En effet, pour répondre à une question donnée, il peut exister plusieurs schémas d'étude possibles. Le rôle de l'épidémiologiste est de choisir le schéma optimal, c'est-à-dire celui qui permettra de fournir une réponse valide dans les meilleurs délais et avec le moins de ressources possibles.

## Objectifs

Les objectifs doivent être simples et spécifiques à l'enquête, ils s'énoncent en commençant par un verbe. S'il existe plusieurs objectifs, il faut les présenter par ordre d'importance :

- en commençant par l'objectif principal : c'est l'objectif incontournable, celui auquel l'étude doit répondre et qui guide donc les choix méthodologiques et le calcul de la taille d'échantillon ;
- suivi des objectifs secondaires : il peut s'agir d'étapes à franchir avant de répondre à l'objectif principal, d'analyses sur des sous-groupes. La réponse à ces objectifs n'est pas toujours indispensable.

Il est néanmoins recommandé de ne pas multiplier les objectifs.

Chaque objectif s'énonce en exposant brièvement :

- les expositions étudiées ;
- la population d'étude ;
- le critère d'évaluation ;
- s'il s'agit d'une description ou d'une comparaison ;
- le moment auquel ce critère est évalué ou comparé.

Voici deux exemples d'études parues dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)* de l'Institut de veille sanitaire (InVS) du 12 avril 2011 ([http://www.invs.sante.fr/beh/2011/13\\_14/beh\\_13\\_14\\_2011.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2011/13_14/beh_13_14_2011.pdf) [consulté le 12/082011]) dont les objectifs étaient aisément repérables :

- décrire l'épidémie (d'hépatite A) et son ampleur, identifier la source de transmission et proposer des mesures de contrôle et de prévention adaptées ;
- analyser les taux d'hospitalisation et de mortalité par asthme et bronchopathie chronique obstructive à La Réunion et aux Antilles et les comparer à ceux de la France métropolitaine.

## Schéma d'étude et méthodes

Après avoir exposé les objectifs, le protocole doit montrer que les méthodes choisies pour atteindre ces objectifs sont adéquates [3]. Une figure peut aider à la compréhension, en particulier si le schéma est complexe.

Les composantes du schéma d'étude doivent être explicites :

- pour les études descriptives : enquête transversale ou de prévalence, enquête longitudinale (mesure de l'incidence ou de la mortalité) ou enquête sur des tendances épidémiologiques ;
- pour les études à visée étiologique : enquête de cohorte ou cas témoins, précision sur le degré d'insu prévu pour la mesure de l'exposition et des critères de définition de l'événement de santé d'intérêt. Pour une cohorte, il faut indiquer si elle est ouverte ou fermée, prospective ou rétrospective. Pour une étude cas témoins, la méthode d'assortiment ou d'appariement est détaillée, le cas échéant.

En ce qui concerne l'échantillonnage, les éléments suivants sont précisés :

- la base de sondage, qui représente la population source. Pour une enquête menée en population générale, il faut préciser s'il s'agit d'une liste des abonnés au téléphone, aux services d'électricité, de gaz, de listes électorales, des registres d'admission des services hospitaliers, de la liste des médecins inscrits à une instance réglementaire, ou des ouvriers employés dans un secteur industriel ;
- le type d'échantillonnage et la taille de l'échantillon (expression utilisée pour son calcul, valeurs retenues pour les différents paramètres) ;
- le caractère mono- ou multicentrique, l'échelon national ou international.

Enfin, le calendrier de l'étude comprend les éléments suivants : début et fin de la période d'inclusion, durée de l'étude pour chaque participant, durée totale de l'étude.

## Critères d'éligibilité

Cette section énumère l'ensemble des critères d'éligibilité qui doivent être explicités dans le protocole, cela pour deux raisons principales :

- identifier à quelle population pourront être extrapolés les résultats de la recherche (population cible) et auprès de quelles sources les participants sont sélectionnés (population source) ;
- fournir des éléments non ambigus à ceux qui vont les appliquer tout au long de l'étude et, à ce titre, la formulation de tous les critères doit être précise et standardisée.

Il est recommandé de regrouper ces critères au sein de grandes catégories portant sur les individus (âge, sexe, etc.), la maladie (stade, forme particulière) ou l'état de santé, les traitements prescrits ou associés (contre-indications, allergies connues) et la réglementation (consentement signé, populations protégées, etc.).

Concernant la sélection des centres de recrutement, un paragraphe indique comment le recrutement est prévu (consultations, hospitalisations, réseau de médecins, fichiers de volontaires sains, petites annonces, etc.), dans quels services cliniques (liste nominative) le recrutement sera effectué, le nombre attendu de participants par unité de temps dans chaque centre, la durée prévue des inclusions et les modalités qui ont permis l'estimation des prévisions d'inclusion.

## Expositions étudiées et définition des événements d'intérêt

Les expositions et les définitions de cas font chacune l'objet d'un chapitre dans le protocole, mais les mêmes principes doivent être appliqués pour les deux rubriques car il s'agit de justifier toutes les mesures réalisées pour répondre aux objectifs d'une enquête.

Ces chapitres débutent par une définition de chaque exposition ou événement de santé, en distinguant les mesures principales (correspondant à l'objectif principal) des mesures secondaires (correspondant aux objectifs secondaires).

Ensuite, il faut définir (dans l'ordre le plus adapté) :

- les variables (biologiques, cliniques, etc.) à partir desquelles chaque exposition ou définition de cas est construite ;
- les tests/procédures/méthodes de mesures/questionnaires utilisés et leurs propriétés (validité, reproductibilité) ;

- la (les personnes) qui recueille(nt) les variables ;
- si la mesure est réalisée en insu (ou « aveugle ») ou pas ;
- comment l'exposition ou la définition de cas peut être élaborée (éventuellement à l'aide d'un algorithme) à partir des variables mesurées ;
- sous quelle forme la mesure de l'exposition ou de la définition de cas est exprimée : proportion, moyenne, médiane, délai ou probabilité de survenue ;
- le rythme du recueil et le(s) temps de mesure ;
- la nécessité d'une validation de tout ou partie de ces mesures par un comité *ad hoc* de l'étude.

Les propriétés essentielles des principales mesures doivent être justifiées : fiabilité et pertinence clinique, biologique ou de santé publique.

## Aspects statistiques

Ce chapitre doit présenter la justification de la taille d'échantillon, lister les principales méthodes statistiques envisagées pour l'analyse des données recueillies et indiquer un plan d'analyse des données.

Pour la taille d'étude, les composantes de la justification doivent permettre de reproduire le calcul :

- la taille de l'effet considéré comme important (pertinence clinique, biologique ou de santé publique) ;
- la variabilité attendue pour le critère principal d'évaluation ;
- les risques de se tromper que l'on est prêt à prendre, soit par défaut, soit par excès ;
- la formule de calcul utilisée et une référence pertinente en la matière (chapitres 22, 30 et 59).

Pour les principales méthodes statistiques, les éléments suivants doivent être développés :

- la stratégie d'analyse : les étapes de sélection de la population finalement analysée, la prise en compte des valeurs manquantes, le seuil pour le risque de 1<sup>re</sup> espèce des tests statistiques, les analyses intermédiaires, les critères statistiques d'arrêt de l'enquête ;
- les méthodes statistiques envisagées pour les différents critères d'évaluation : test/modèle statistique, situation bilatérale/unilatérale, représentation graphique, éventuelles variantes sur la prise en compte de telle ou telle variable.

Enfin, le plan d'analyse inclut au moins les éléments suivants : description de la population incluse dans l'étude, répartition dans les groupes comparés, quantité et qualité du suivi, respect des procédures, comparaison des groupes à l'inclusion, analyse des hypothèses principales et estimation des mesures principales, analyse des hypothèses secondaires, prise en compte des facteurs de confusion, des potentielles modifications d'effet, des perdus de vue et des données manquantes, analyses de sensibilité.

## Considérations éthiques et réglementaires

Ce chapitre cite les textes de référence (législatifs, réglementaires, bonnes pratiques) en fonction du type d'enquête, la conformité du protocole à ces textes, et les modalités de traitement des amendements au protocole (chapitres 24 et 60). La protection des données personnelles doit faire l'objet d'un paragraphe spécifique.



Les notes d'information et formulaire de consentement sont annexées au protocole. La déclaration des conflits d'intérêt (chapitre 60) peut également faire l'objet d'une annexe.

## Autres chapitres

Lorsque les chapitres précédents sont finalisés, les autres chapitres du plan peuvent être abordés facilement car leur contenu dépend essentiellement des décisions déjà prises.

Trois aspects requièrent une attention soutenue :

- le déroulement pratique de l'enquête : l'attention donnée aux détails de l'organisation d'une enquête est un gage de succès pour celle-ci, mais aussi une garantie de respect des participants. Le contenu de chacun des temps de visite doit être suffisamment détaillé pour minimiser les biais de sélection ou d'information que l'on peut anticiper. Un plan de formation de l'ensemble des collaborateurs de l'investigation doit être mentionné. L'ensemble des matériels de mesure doit faire l'objet d'un contrôle qualité (chapitre 24) ;
- le circuit des données : les modalités du recueil, du codage, de la saisie, du transfert et de la gestion des données, ainsi que le système de contrôle de la qualité doivent être soigneusement détaillés ;
- la communication des résultats : les modalités de communication des résultats aux participants doivent être précisées. Les règles de publication scientifique et d'éventuel partage des bases de données doivent être envisagées le plus tôt possible. Une liste prévisionnelle de publications et d'auteurs doit si possible être mentionnée. Les modalités de communication aux financeurs, décideurs, politiques et au grand public doivent également être définies dès ce stade quand l'étude est faite dans une perspective d'aide à la décision, particulièrement lorsqu'il s'agit de circonstances très médiatisées.

## Annexes

Il est pratique d'utiliser des annexes pour inclure les documents réglementaires ou les explications techniques qui ralentiraient inutilement le rythme de lecture du protocole lui-même.

Parmi les documents réglementaires importants, on peut citer :

- la liste des investigateurs et des centres d'investigation : c'est souvent la première annexe, cette liste doit être à jour en permanence ;
- une reproduction des autorisations obtenues : Comité de protection des personnes (CPP), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ministère de la Santé, entre autres : les documents scannés stipulant que l'investigation est autorisée doivent également être mis régulièrement à jour ;
- la fiche d'information et la note de consentement : les versions autorisées par le CPP sont intégralement reproduites.

Parmi les documents techniques ou scientifiques importants, il peut être utile d'inclure :

- les questionnaires : ils figurent en annexe à condition d'être suffisamment courts ;
- les définitions standardisées des expositions et des événements de santé d'intérêt : leur documentation nécessite souvent d'être plus concrète que la référence à un article publié ;
- les procédures spécifiques pour la collecte ou la conservation des données biologiques ou d'imagerie, ou de toute autre donnée importante pour la mesure de l'exposition ou pour la définition de cas ;

- enfin, il est fortement conseillé de faire figurer les sources de financement et la déclaration d'intérêt de l'investigateur coordonnateur et des principaux responsables de la recherche dans un souci de transparence.

## CONCLUSION

La rédaction du protocole est le préalable incontournable à la mise en place de toute enquête. C'est un outil indispensable à de nombreux titres : scientifique, réglementaire, conduite de l'étude, demande de financement. La qualité de la conception et de la rédaction du protocole est un gage de succès aux appels d'offres et un déterminant essentiel de la qualité du déroulement de l'enquête, du recueil des données et donc de la crédibilité et de l'utilité des résultats à venir. Le plus grand soin doit donc être apporté à la préparation du protocole d'une enquête épidémiologique.



### ENCADRÉ

#### Rapport d'une étude observationnelle : initiative STROBE

L'initiative internationale STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) a élaboré des recommandations sur ce que doit être le contenu d'un rapport complet et précis d'étude observationnelle. Cette initiative fournit une liste de 22 items à inclure en priorité (la déclaration STROBE) pour améliorer les rapports d'étude, en particulier les publications des enquêtes de cohorte, cas témoins et transversales.

La liste des items a été publiée en 2007 pour la première fois et sous deux formes : l'une est brève et contient essentiellement un tableau de synthèse [1], l'autre est longue et explicative de chacun des points [6].

Les sections concernées par un item, au moins, à faire obligatoirement figurer sont :

- le titre et le résumé : schéma adopté ;
- l'introduction : hypothèses scientifiques et objectifs ;
- les méthodes : éléments clés du schéma d'étude, lieu et périodes de l'investigation, mesures réalisées, source des données, méthodes utilisées pour minimiser les biais, justification de la taille d'étude, méthodes d'analyse des variables quantitatives, population source et principales méthodes statistiques employées ;
- les résultats : différentes étapes de sélection des participants et effectifs associés (avec un diagramme de flux), caractéristiques des participants, mesures principales et estimation de la précision de l'estimation, mesures secondaires, critères d'évaluation ;
- la discussion : résumé des principaux résultats, discussion des limites et des biais potentiels, interprétation des résultats, potentiel d'extrapolation ;
- autres sections : sources de financement.

Ces recommandations sont désormais appliquées par les meilleurs journaux biomédicaux et visent à améliorer la qualité des publications. Un protocole bien construit et une analyse bien conduite doivent permettre d'écrire sans difficulté l'article relatif à une enquête épidémiologique selon ce référentiel.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, for the STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ* 2007 ; 85 : 867-72.
- 2 ● World Medical Association (2004). *Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* ; <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (consulté le 12/08/2011).
- 3 ● Adelf, Aderest, AEEMA, Epiter. Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2008 ; 56S : S121-48.
- 4 ● Altpeter E, Burnand B, Gorana Capkun G, Carrel R, Cerutti B, Mäusezahl-Feuz M, et al. Essentials of good epidemiological practice. *Soz Präventivmed* 2005 ; 50 : 12-27.
- 5 ● Délégation Inter-Régionale à la Recherche Clinique Sud-Ouest Outre-Mer. *Construire un projet dans le cadre d'une recherche biomédicale : documents types* ; <http://dirc-soom.fr/index.php/vous-souhaitez-construire-un-projet> (consulté le 12/08/2011).
- 6 ● Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. ; STROBE initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 : W163-94.



PARTIE ⑤

# DÉCIDER, COMMUNIQUER ET AGIR EN ÉPIDÉMIOLOGIE

## ● Chapitre 42

# Conclusions épidémiologiques, recommandations et décisions de santé publique

Jean-Claude Desenclos<sup>1</sup>, François Dabis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Face à une question de santé publique, la tâche de l'épidémiologiste de terrain est d'éclairer, par la collecte et l'analyse appropriée de données pertinentes, la prise de décision et la mise en œuvre de mesures pertinentes. Celles-ci doivent être élaborées et proposées de manière à être adaptées pour maîtriser le phénomène de santé et en atténuer les conséquences sanitaires (mortalité, morbidité, conséquences sociales, etc.) (chapitre 1).

En matière de santé publique et, en particulier, de sécurité sanitaire, la phase d'évaluation du risque et celle de la décision et de sa gestion doivent être clairement dissociées. Après avoir identifié un risque, son évaluation consiste à le documenter en termes de gravité et de probabilité d'occurrence et à en analyser les déterminants, notamment ceux sur lesquels on peut agir en vue de mettre en place des actions de maîtrise et de prévention pertinentes. Le processus de gestion et de décision consiste à explorer les différentes solutions possibles et leurs conséquences puis conduit à décider celles qui seront retenues pour prévenir, réduire, réparer ou compenser le risque identifié et enfin les mettre en œuvre. Ces deux fonctions font d'ailleurs l'objet, dans la plupart des pays, d'une organisation séparée avec des institutions spécifiques : en France, l'évaluation de risque, dont l'épidémiologie de terrain, fait partie du champ de compétence et des responsabilités réglementaires des agences sanitaires alors que la décision de santé publique qui doit en découler et la mise en œuvre des actions elles-mêmes sont du ressort du ministère chargé de la Santé et des Agences régionales de santé (ARS). Si les responsabilités sont a priori clairement partagées, il n'existe pas une frontière matérielle stricte au-delà de laquelle on est uniquement dans la décision et l'action et en deçà de laquelle on est toujours dans le champ de l'évaluation de risque. C'est dire qu'il existe un dialogue permanent entre les épidémiologistes de terrain et les décideurs. Les contours de l'ensemble de cette démarche sont précisés dans ce chapitre. Ce dialogue peut être élargi à la demande du décideur, dans une réflexion experte pluridisciplinaire à visée décisionnelle (chapitre 43).

## Principes

Les épidémiologistes qui conduisent des investigations sur le terrain face une menace aiguë de santé (épidémie, menace environnementale, catastrophe naturelle ou humaine, etc.) doivent intégrer la perspective des décideurs dans leur pratique et la planification de leur travail. Il en est de

même pour ceux qui gèrent des systèmes de surveillance ayant une finalité d'action à moyen et long terme. Ainsi, et contrairement à l'approche suivie par les chercheurs en épidémiologie, la perspective décisionnelle en santé publique est au centre de la démarche de l'épidémiologiste de terrain. Ce principe implique que les données recueillies, les résultats obtenus, les preuves rassemblées et leur interprétation servent en premier lieu l'action publique. Le stade de la publication scientifique, priorité de tout projet de recherche, est ici différé. Avant toute publication scientifique, l'épidémiologiste de terrain se doit de traduire les résultats en propositions d'action ou recommandations argumentées, formulées en temps opportun à l'autorité sanitaire compétente (selon le cas locale, régionale, nationale, voire internationale telle que l'Organisation mondiale de la santé [OMS]).

Les propositions ou recommandations formulées par l'épidémiologiste doivent être fondées sur les différentes preuves collectées, selon le cas, au fur et à mesure de l'avancement d'une investigation sur le terrain, lors de l'analyse des données de surveillance ou de résultats d'enquêtes planifiées. Face à des menaces immédiates de santé publique ou au cours d'une épidémie, on ne pourra pas attendre de disposer de tous les résultats des investigations initiées et de la preuve formelle de la relation entre une exposition à un risque et la survenue de la maladie ou la dégradation de l'état de santé d'une population (chapitre 39). Autrement dit, on devra souvent formuler un premier ensemble de recommandations pour une ou des actions de santé publique avant que tous les critères de causalité n'aient été vérifiés, voire même n'aient été formellement appréhendés (chapitre 40).

L'épidémiologiste devra donc savoir utiliser la meilleure information disponible à chaque étape de l'investigation, d'abord descriptive (chapitre 25) puis analytique (chapitres 39 et 49) pour proposer les mesures de gestion les plus appropriées à cet instant-là. Il devra également savoir reconsidérer la situation à l'aune de nouveaux résultats pour formuler de nouvelles recommandations si nécessaire.

Ainsi, en épidémiologie de terrain, la question qui est le plus souvent posée est bien : « De quel niveau de compréhension du phénomène de santé qui menace la santé publique dispose-t-on pour proposer d'agir ? », plutôt que : « De quel niveau de causalité dispose-t-on pour proposer une ou des actions de santé publique au décideur ? » [1]. L'analyse d'une menace de santé publique commence toujours par sa description selon les trois axes fondamentaux de l'épidémiologie descriptive que sont le temps, le lieu et les caractéristiques individuelles (chapitre 6). Il n'est pas rare que cette « simple » description suggère une hypothèse forte et fournisse donc a priori une bonne compréhension du phénomène de santé ou de l'épidémie. Il est alors licite de se servir de ces informations de base pour recommander au décideur d'agir, même si l'hypothèse n'a pas encore pu être formellement testée. C'est à ce stade qu'intervient le jugement (chapitre 40) : l'épidémiologiste devra bien peser le pour et le contre, entre proposer d'agir tout de suite alors qu'il demeure un certain degré d'incertitude *versus* ne pas agir (ou proposer d'agir plus tard) avec des conséquences, si l'hypothèse est vérifiée, qui seront peut-être plus délétères encore pour la santé des populations exposées.

L'épidémiologiste de terrain doit aussi avoir présent à l'esprit que la mise en œuvre d'une action de santé publique ou d'une mesure visant à contrôler un danger ou un risque pour la santé, même si elle est fondée sur une analyse épidémiologique solide, doit prendre en compte d'autres éléments que ceux qu'il apporte *via* son travail. Le décideur doit, en effet, également prendre en considération les éventuels effets secondaires (médicaux, économiques, sociaux et politiques) des mesures recommandées, le fait que ces dernières doivent être proportionnées au risque, qu'elles doivent être faisables, acceptables par les populations auxquelles elles s'adressent et avoir un rapport coût-bénéfice supportable. En lien avec l'épidémiologiste, c'est bien le décideur qui, associé ou non à des experts de différentes disciplines travaillant de manière collégiale, peut apprécier l'ensemble de ces paramètres et en faire la synthèse, avant de choisir ce qu'il pense être la bonne décision de santé publique.

Le contexte dans lequel intervient l'épidémiologiste de terrain implique, au-delà du raisonnement épidémiologique dont les principes sont détaillés dans cet ouvrage, qu'un jugement puisse être exercé pour analyser pleinement la situation (chapitre 40). Le jugement, outre les preuves directes issues de l'investigation épidémiologique (force de l'association entre l'exposition et le phénomène de santé, niveau d'exposition de la population, plausibilité biologique, fraction étiologique du risque, etc.) prendra en compte d'autres paramètres tels que la gravité des conséquences sanitaires de la menace de santé, les incertitudes, le bénéfice collectif escompté et les éventuels effets négatifs des mesures proposées, l'acceptabilité des mesures par la population et ainsi leur rapport avantages-inconvénients, voire leur rapport coût-efficacité. Dans un certain nombre de cas, ce jugement ne peut donc être que collectif et dépasse la seule compétence de l'épidémiologiste. Cependant, le plus souvent, l'épidémiologiste de terrain a la responsabilité, sur la base des preuves qu'il a pu accumuler et qu'il aura explicitées en niveaux de certitude, d'initier, par ses propositions proportionnées, le processus décisionnel.

L'exercice des recommandations est donc une démarche complexe et difficile même si les principes en apparaissent simples et empreints de bon sens. Dans la suite du chapitre, nous discutons plus en détail l'exercice des recommandations de santé publique lors des investigations de terrain et dans des situations de plus grande incertitude.

## Formulation des recommandations lors des investigations de terrain

Dans la phase initiale d'une investigation de terrain, le niveau de certitude concernant l'étiologie, la source et le mode de diffusion de l'agent responsable peut être très variable. Quatre situations peuvent être schématiquement rencontrées selon le niveau de certitude dont on dispose sur ces deux paramètres (*Tableau I*). Selon la situation, la formulation de propositions d'action sera plus ou moins facile et ciblée.

Le cas a priori simple est celui dans lequel les premiers éléments de l'investigation donnent les clés de la source et/ou du mode de transmission d'un agent étiologique bien connu (cellule du tableau en haut à gauche). La priorité est alors de formuler le plus rapidement possible les recommandations usuelles en la matière qui doivent influencer directement la décision. Par exemple, une épidémie d'hépatite A survenant un mois après un banquet au cours duquel des huîtres étaient servies et ont été consommées par la très grande majorité des cas n'impose pas d'investigation beaucoup plus approfondie. En revanche, la recommandation pour les services vétérinaires est de procéder à une enquête de traçabilité prompte de la source, à un contrôle des conditions de production dans les meilleurs délais et à maîtriser toute distribution d'huîtres potentiellement contaminées qui persisteraient.

La connaissance de l'agent étiologique prend toute son importance dans la formulation des recommandations, lorsque son identification est rapidement faite, de par la connaissance a priori dont on dispose pour cet agent. Pour un nombre de risques bien défini, il existe des référentiels ou plans d'action que la seule identification de l'agent suffit à déclencher. Ces référentiels d'action a priori sont basés sur les meilleures preuves disponibles et sont mis à jour régulièrement par le ministère chargé des questions de santé sur la base des organismes d'expertise (Haut Conseil de la santé publique [HCSP] ou agences sanitaires). Deux exemples correspondant à cette situation peuvent être évoqués :

- les infections invasives à infections à méningocoques (face à la survenue d'un seul cas une circulaire du ministère chargé de la Santé définit la conduite à tenir sur le terrain) ;
- le risque canicule pour lequel un plan d'action prévoit la nature et l'organisation des mesures de gestion selon le niveau des températures prévues par Météo France (voir



l'Encadré du chapitre 8 consacré à la canicule de 2003 en France). Dans ce cas de figure, cependant, il faut garder présent à l'esprit que, sur la base des constatations épidémiologiques sur le terrain, il faudra envisager d'adapter les mesures préconisées par le référentiel existant ou le plan.

**Tableau I ● Proposition d'actions de maîtrise et de prévention efficaces et place de l'investigation en cas de menace sanitaire selon la mise en évidence de l'étiologie et de la source, du mode de transmission ou d'exposition (adapté de [1])**

Étiologie	Source, mode de transmission	
	Connus	Inconnus
<b>Connue</b>	Rôle limité de l'investigation Actions spécifiques de contrôle et de prévention à proposer qui découlent de l'agent étiologique, de la source ou du mode de transmission Efficacité forte attendue de la mise en place de ces mesures Exemple : de nombreuses toxi-infections alimentaires collectives (TIAC)	Importance de l'investigation de terrain pour choisir l'action à mener Pour un agent donné (par exemple, épidémie à <i>Salmonella</i> ) la clé de l'action n'est pas la connaissance de l'agent mais celle de la source et du véhicule
<b>Inconnue</b>	Importance de l'investigation pour identifier l'agent responsable La connaissance de la source/mode de transmission permet déjà de proposer des mesures de contrôle suffisamment spécifiques, étayées et efficaces Exemple : phase initiale de l'épidémie internationale de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) en 2003	Importance de l'investigation pour identifier l'agent ainsi que la source/mode de transmission Les mesures générales seront basées sur l'épidémiologie descriptive La priorité doit être la documentation de la source et du mode de transmission pour pouvoir agir plus efficacement Exemple : la première épidémie de légionellose en 1976 à Philadelphie (États-Unis)

Le cas de figure, sans doute le plus complexe à gérer, est celui dans lequel la source et/ou le mode de transmission (agent infectieux) ou d'exposition (facteur environnemental ou toxique) ainsi que l'agent lui-même sont inconnus (cellule en bas à droite du tableau). Il est alors impossible de formuler dès le début des recommandations autres que des conseils généraux et de bon sens dont on ne peut garantir l'efficacité. Cette situation implique donc un investissement important et immédiat des ressources dans l'enquête de terrain pour disposer au plus vite de nouvelles preuves correctement documentées pour pouvoir agir plus efficacement. D'un point de vue de l'action de santé publique, la documentation des caractéristiques de la population exposée, des expositions à risque, de la source, du véhicule, des modes de transmissions, des comportements à risque... est avant tout du ressort de l'épidémiologiste (chapitres 25, 39 et 49). Cette activité épidémiologique est prioritaire et permet d'évoluer vers une situation plus claire, correspondant à la cellule en bas à gauche du tableau. Avec ces nouveaux éléments apportés par l'investigation de terrain, et même si l'agent étiologique n'est pas encore identifié, on peut alors agir de manière efficace comme cela a été démontré dans de nombreux

exemples. C'est exactement la situation qu'a vécue l'équipe d'épidémiologistes qui a mené, en 1976, l'investigation de l'épidémie d'une maladie à expression principalement respiratoire mais non caractérisée sur le plan microbiologique et dont plusieurs modalités de transmission et plusieurs sources étaient possibles. Il s'agissait là de la première épidémie de ce qui allait devenir la légionellose [2]. D'autres épidémies sévères pour lesquelles l'agent causal n'était pas initialement identifié ont pu faire l'objet de mesures de maîtrise et de prévention rapides et efficaces sur la base de la compréhension que développaient les épidémiologistes sur le terrain à propos de la source, du véhicule et du mode de dissémination. Lors de l'épidémie internationale de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), les mesures de contrôle (isolement strict des malades en milieu de soins et quarantaine des contacts à domicile) ont pu être proposées dès le 15 mars 2003 par l'OMS à partir des premières investigations de terrain, soit plusieurs semaines avant que le coronavirus responsable du SRAS ne soit identifié (chapitre 25). La mise en œuvre stricte de ces mesures a permis d'enrayer très efficacement et assez rapidement l'épidémie [3]. De la même manière, lors de l'épidémie d'un syndrome sévère jusqu'alors inconnu, le syndrome éosinophilie-myalgies, survenue aux États-Unis en 1989, l'investigation montra une association épidémiologique très forte entre la survenue de ce syndrome et la consommation de suppléments alimentaires à base de L-tryptophane fabriqués par un producteur unique au Japon. Le toxique responsable de cette épidémie n'a pas, à ce jour, été formellement identifié, de même que le mécanisme physiopathologique sous-jacent. Cependant, des recommandations ont pu être émises dès les tout premiers résultats de l'investigation : arrêt de la consommation de suppléments alimentaires à base de ce composé et arrêt de sa production par le producteur incriminé [4].

En dehors de ces trois scénarios bien particuliers, la connaissance de l'agent en l'absence d'indications précises en termes de source, de véhicule ou de mode de transmission (cellule en haut à droite du tableau) n'est pas suffisante pour pouvoir agir. L'investigation épidémiologique (chapitres 25, 39, 49, 50 et 51) est à nouveau de toute première importance pour cibler les actions à recommander. En effet, dans ce cas de figure, les premières recommandations qui seront proposées en l'absence de données d'investigation de terrain ne pourront qu'être générales et basées sur les connaissances a priori. Elles risquent d'être peu efficaces car insuffisamment ciblées sur la population réellement à risque, la source, les modes de transmission... Il se peut aussi que la suite de l'investigation détecte une nouvelle source ou un nouveau véhicule jusque-là inconnu pour cet agent causal connu et sans laquelle l'exercice des recommandations efficaces serait vain. C'est, par exemple, le cas dans les épidémies à *Salmonella* où il n'est pas rare de retrouver cet agent pathogène dans des véhicules jusque-là inconnus ou très inhabituels. En 1981, une épidémie de salmonellose avait touché plusieurs États des États-Unis, le typage de la souche avait rapidement identifié *Salmonella muenchen*, mais il a fallu mener plusieurs enquêtes à visée analytique pour conclure qu'un usage bien spécifique de la marijuana était en cause et donc formuler de nouvelles recommandations précises à ce sujet [5]. Lors d'une épidémie de listériose survenue en France en 2000 et immédiatement caractérisée sur le plan microbiologique, une investigation de terrain, incluant une enquête cas témoins, a permis d'identifier un véhicule principal, la langue de porc en gelée. Les analyses épidémiologiques approfondies ont suggéré un deuxième mode de transmission par transmission croisée à partir de la langue de porc en gelée à l'occasion de la coupe des charcuteries par des ustensiles communs dans les rayons traiteurs. En effet, l'enquête cas témoins indiquait que seulement 47 % de cas avaient consommé de la langue de porc en gelée et que la consommation de pâté de campagne était aussi associée à la survenue de la maladie. Par ailleurs, tous les non-consommateurs de langue de porc en gelée rapportaient la consommation d'autres produits de charcuterie et ce plus fréquemment que les témoins. Ces éléments ont amené à formuler des recommandations concernant la langue de porc en gelée (conseil par voie de presse de ne pas consommer ce produit) de même que le rappel et la sensibilisation des bonnes pratiques d'hygiène dans les rayons à la coupe des magasins [6].

Une fois que les mesures de maîtrise de l'épidémie sont mises en place sur la base des recommandations issues de l'investigation de terrain, il est essentiel de s'assurer de l'impact positif de

celles-ci sur le phénomène de santé qui a déclenché l'investigation. C'est la surveillance « post-investigation » qui va permettre d'évaluer l'impact des mesures prises sur la dynamique épidémiologique (chapitres 8 et 39) : assiste-t-on à un retour à la normale du nombre de cas ce qui atteste de l'efficacité des mesures prises et donc de la légitimité des recommandations formulées sur la base des faits épidémiologiques ? Au contraire, la courbe épidémique montre-t-elle une persistance de l'épidémie, ce qui suggérerait le rôle d'autres modes de transmission qui n'avaient pas été encore élucidés ? Lors d'une épidémie de légionellose liée à la contamination d'une tour aéro-réfrigérante industrielle survenue dans le département français du Pas-de-Calais en 2003 [7], l'arrêt définitif de cette installation ne s'est pas traduit par un arrêt complet de l'épidémie. La surveillance indiquait, en effet, que de nouveaux cas continuaient de survenir, mais avec une fréquence plus faible après son arrêt que dans la phase qui avait précédé l'investigation. Ce n'est qu'après l'arrêt des aérateurs d'une lagune de traitement des effluents du site industriel voisin de la tour que l'épidémie s'est définitivement tarie. Il a été montré, en effet, que la lagune était contaminée par les légionelles et que les aérateurs de cette installation généraient des aérosols, qui étaient eux-mêmes la source de contamination des derniers cas observés qui résidaient d'ailleurs à proximité de l'installation. Cet exemple illustre l'un des principes mentionnés en introduction de ce chapitre : les actions de maîtrise doivent être adaptées en fonction de l'avancée des investigations sur le terrain tant que le phénomène de santé n'est pas totalement maîtrisé.

Nous illustrons deux exemples de recommandations issues d'investigations de terrain. L'*Encadré* concerne les recommandations formulées et les actions mises en œuvre suite à l'investigation d'une épidémie de bérubéri survenue chez des nourrissons sur l'île française de Mayotte dans l'Océan Indien en 2004. Cet exemple montre comment l'investigation sur le terrain a contribué de manière prompt à la mise en place d'actions, d'abord curatives, qui ont évité de nouveaux décès de nourrissons, puis d'actions préventives qui ont définitivement enrayer l'épidémie. Des recommandations de santé publique à plus long terme ont aussi été formulées pour prévenir la survenue de tels épisodes à l'avenir. Le deuxième exemple concerne l'impact de la pollution atmosphérique d'origine industrielle sur la santé de la population résidant sur le pourtour de l'étang de Berre. Les auteurs concluent leur investigation de la façon suivante : « Cette étude, qui va dans le sens de constats déjà établis par des études précédentes, vient compléter les connaissances sur la situation locale qui sont suffisantes pour formuler les recommandations suivantes... ». Ces recommandations, au nombre de cinq, sont détaillées dans la conclusion du rapport de synthèse de l'investigation à l'attention des décideurs présentés en Annexe 2.



## ENCADRÉ

### **De l'investigation aux mesures de contrôle : l'exemple d'une épidémie de bérubéri à Mayotte en 2004**

Entre avril et juillet 2004, les pédiatres du centre hospitalier de Mamoudzou (CHM) de la collectivité départementale de Mayotte, territoire français de l'océan Indien, rapportent une augmentation inhabituelle du nombre de décès chez des nourrissons. Ces enfants, sans antécédents médicaux particuliers, âgés d'un à trois mois, avaient développé une détresse cardio-respiratoire d'apparition brutale et d'évolution rapidement fatale. L'hypothèse d'un bérubéri (carence en vitamine B1 ou thiamine), rapidement évoquée par les pédiatres hospitaliers, a conduit à réaliser une enquête épidémiologique sur le terrain pour documenter l'importance de ce phénomène de santé, en identifier les facteurs de risque et orienter les mesures de contrôle à mettre en œuvre à court et moyen termes.

Une définition de cas en trois modalités a été proposée et un système de signalement et de recherche active des cas a été mis en place immédiatement. Les toutes premières données ainsi collectées ont permis de décrire l'épidémie en termes de temps, de lieu et de personnes. Une étude analytique de type cas témoin a ensuite été menée chez 21 mères de cas et chez 40 femmes témoins. Cette étude a été réalisée à domicile en collaboration avec les éducatrices de santé de la Direction des affaires sanitaires et sociales (Dass) de Mayotte à l'aide d'un questionnaire standardisé, portant sur un ensemble de facteurs socioculturels, cliniques, alimentaires et environnementaux. L'existence de cofacteurs infectieux, toxiques ou d'une autre nature, connus pour être associés au bérubéri a par ailleurs été recherchée.

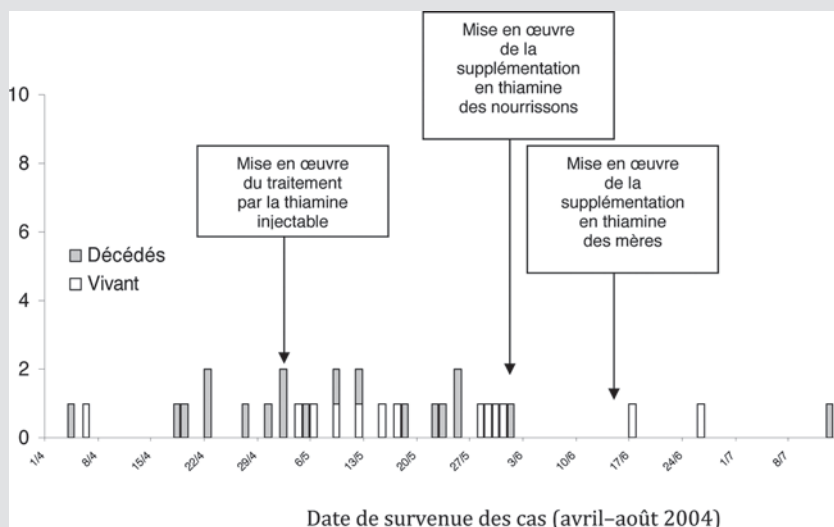
Entre le 4 avril et le 13 juillet 2004, 32 cas de bérubéri chez des enfants âgés de 1 à 4 mois ont ainsi été identifiés, provenant majoritairement de la commune de Mamoudzou (53,1 %). Parmi ces cas, 20 sont décédés, soit une létalité de 62,5 %. La majorité des mères des cas n'était pas de nationalité française (85 % d'entre elles étaient Comoriennes). Leur durée médiane de séjour sur l'île de Mayotte était de six ans. Des signes cliniques évocateurs de bérubéri au cours de la grossesse ou du *post-partum* étaient retrouvés chez 44 % des mères de cas. L'analyse de l'alimentation montrait que les mères des nourrissons touchés avaient une alimentation beaucoup moins diversifiée que les mères témoins au cours de leur grossesse et de la période du *post-partum*. La consommation traditionnelle d'*oubou* (bouillie de riz) pendant l'allaitement était plus fréquente chez les mères de cas que des témoins. Par ailleurs, l'utilisation de lait artificiel pour nourrir le nourrisson était moins fréquemment rapportée par les mères des cas. Aucun autre cofacteur n'a pu être mis en évidence malgré un champ large d'investigation.

Dès que la nature de la maladie a été évoquée, un traitement par injection de vitamine B chez les nourrissons atteints de troubles compatibles avec un bérubéri a été institué et a permis de réduire immédiatement la létalité chez les nourrissons atteints jusqu'à l'absence totale de nouveaux décès (*Figure A*). Dès que les premières enquêtes alimentaires ont documenté la carence vitaminique B pendant la grossesse, une campagne de supplémentation en vitamine B1 des femmes enceintes a été mise en place en urgence en juin et s'est traduite par un arrêt quasi immédiat à la survenue de nouveaux cas (*Figure A*).

Cette investigation a ainsi permis de confirmer de manière quasi immédiate le diagnostic de bérubéri infantile et son mécanisme nutritionnel de survenue en 2004. Il s'agit d'un phénomène rare et grave, sans précédent sur le territoire français de Mayotte. De graves carences alimentaires dues à des facteurs économiques, sociaux et culturels sont à l'origine de cette épidémie. Les mesures de traitement des cas par le traitement injectable de vitamine B1 ont permis de contrôler immédiatement la létalité chez les nourrissons touchés. Des mesures de supplémentation ciblées ont, par ailleurs, permis de juguler l'épidémie. Cependant, les questions alimentaires et nutritionnelles constituent à l'évidence, à Mayotte, un vaste et préoccupant problème de santé publique. La poursuite de la documentation épidémiologique de ce problème ainsi que la mise en place de mesures de contrôle à plus long terme constituent donc une priorité sanitaire depuis la survenue de cet épisode.

**Figure A • Cas de bérubéri selon l'issue de la maladie (décès ou vivant) survenus chez les nourrissons de Mayotte et mesures mises en œuvre, avril, août 2004**

Source : InVS



La réalisation de ces enquêtes et les mesures qui en ont découlé ont été traitées comme une urgence de santé publique pour Mayotte. S'il est vrai que l'épidémie de bérubéri à laquelle l'île a été confrontée a pu être jugulée rapidement avec succès et qu'aucun nouveau cas n'a été répertorié depuis, il n'en demeure pas moins que les mesures mises en œuvre se sont attaquées aux conséquences et non aux causes fondamentales des problèmes nutritionnels. Il n'est pas exclu qu'à plus ou moins brève échéance le problème de l'alimentation à Mayotte provoque d'autres situations d'urgence sanitaire, qu'il s'agisse du bérubéri ou d'autres pathologies d'origine nutritionnelle.

Au-delà des actions immédiates recommandées et qui découlaient directement des tout premiers résultats de l'investigation sur le terrain, les considérations nutritionnelles et sociales issues de l'investigation plus approfondie ont conduit les investigateurs de l'Institut de veille sanitaire (InVS) à formuler les recommandations suivantes dans leur rapport final [1] :

● **sur le plan de la surveillance épidémiologique :**

- poursuivre la surveillance spécifique du bérubéri,
- suivre l'évolution de l'épidémie et l'apparition d'éventuels nouveaux cas,
- poursuivre la supplémentation en thiamine des femmes enceintes et des nourrissons jusqu'à ce que des mesures à moyen et long terme soient élaborées et mises en œuvre,
- évaluer l'efficacité des campagnes de supplémentation ;

- **sur le plan nutritionnel :**

- renforcer dès à présent les mesures de prévention et de promotion d'une alimentation diversifiée chez les femmes enceintes et allaitantes de Mayotte,
- étudier la faisabilité d'approvisionner Mayotte avec du riz de meilleure qualité nutritionnelle que celui actuellement distribué ;

- **sur le plan de la recherche et de la prévention à plus long terme :**

- documenter la prévalence du béribéri et d'éventuelles autres carences vitaminiques et nutritionnelles parmi les femmes enceintes de l'île,
- préparer une étude en population sur les comportements et les pratiques nutritionnelles à Mayotte, de manière à évaluer l'état nutritionnel de la population de Mayotte, à identifier l'ensemble des carences potentielles et à adapter les messages et les stratégies de prévention,
- mettre au point, sur la base des résultats de cette première étude et sur ceux d'autres travaux, une stratégie de prévention spécifique du béribéri à Mayotte, ainsi qu'une stratégie beaucoup plus large de prise en charge des problèmes nutritionnels lourds auxquels Mayotte doit faire face.

Dans cet exemple, la surveillance épidémiologique (*Figure A*) a bien permis de documenter l'efficacité des mesures mises en place. Par ailleurs, aucun autre cas de béribéri du nourrisson n'a été détecté depuis 2004 à Mayotte.

## | RÉFÉRENCE

1 ● Quatresous I, Tajahmady A, Sissoko D. *Épidémie de Béribéri infantile à Mayotte. Rapport d'investigation 25 mai-25 juin 2004*. Institut de veille sanitaire, 2004 ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/beri\\_beri\\_071204/rapport\\_beriberi.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/beri_beri_071204/rapport_beriberi.pdf) (consulté le 09/07/2012).

## Recommandations dans les situations d'incertitude

Lors des investigations sur le terrain, l'incertitude peut en fait être bien plus importante que dans les cas de figure discutés ci-dessus. On ne peut pas alors proposer une ou des mesures précises qui découleraient directement des évidences rassemblées sur l'agent en cause, la source, le mode d'exposition... Cette situation peut être rencontrée, par exemple, lors des investigations de risque sanitaire conduites pour les populations en contact avec des sites industriels pollués par des agents toxiques dangereux pour la santé ou lors de l'investigation d'agrégats (chapitre 49). Dans le premier cas, l'investigation doit estimer l'exposition de la population au risque, préciser les voies d'exposition et évaluer, quand cela est possible, le niveau d'imprégnation de la population aux polluants et leur impact potentiel sur la santé (chapitre 50). Contrairement aux situations évoquées dans ce qui a précédé dans ce chapitre, les conclusions de ces investigations sont alors souvent assez incertaines et ne permettent pas de proposer facilement des mesures de gestion. Par ailleurs, les mesures correctrices à mettre en œuvre pour réduire l'exposition de la population sont souvent multiples et complexes et leur efficacité n'est pas nécessairement démontrée a priori par des évaluations d'impact appréciant la diminution du niveau d'exposition ou l'amélioration de l'état de santé de la population. Enfin, les mesures proposées peuvent avoir, par ailleurs, un impact social ou économique négatif important qu'il convient de prendre en compte.

Dans ces situations où la santé des populations exposées est un enjeu important mais complexe et que les mesures de gestion possibles font l'objet de discussions même dans la communauté des épidémiologistes et, plus généralement, des scientifiques, il sera alors utile d'envisager plusieurs options de gestion avec analyse de leurs avantages et inconvénients sans nécessairement prendre immédiatement position. Un jugement collectif basé sur les regards croisés de plusieurs disciplines, sous la forme d'une expertise (revue des preuves par un groupe de professionnels pour répondre à une question posée) peut ainsi être nécessaire (chapitre 43). Elle peut aussi être complétée par des travaux de modélisation et par une analyse médico-économique (chapitre 57). En effet, l'épidémiologiste, quand bien même il a conduit une investigation approfondie sur le terrain avec les meilleurs outils méthodologiques disponibles, ne peut prétendre, d'une part, maîtriser l'ensemble des actions à mener, leur efficacité et leur faisabilité ni, d'autre part, analyser avec finesse tous les éléments du contexte social et économique de ce type de situation. Une fois ces options de gestions proposées par l'épidémiologiste à l'autorité sanitaire, il revient à cette dernière de les analyser, notamment *via* une expertise collective multidisciplinaire pour déboucher sur des décisions d'actions proportionnées à l'importance du risque, le plus souvent sur la base d'une analyse avantages/inconvénients. Pour y parvenir, le décideur pourra aussi demander des travaux complémentaires pour étayer sa décision finale (chapitre 43).

L'investigation de l'impact sur la santé des résidents, d'une contamination résiduelle des sols par le cadmium, l'arsenic et le plomb liée à des activités historiques d'environ 150 ans de production de zinc dans une commune d'Aveyron (commune de Vivier) est utilisée pour illustrer cette situation [8]. Les concentrations de plomb, de cadmium et d'arsenic mesurées dans les sols et dans des légumes cultivés dans la commune étant élevées, la population résidente était exposée de manière chronique, principalement par l'inhalation et l'ingestion des poussières et la consommation des végétaux cultivés par les résidents dans leur jardin. Une enquête de terrain mesurant la prévalence de l'imprégnation au cadmium et à l'arsenic a été conduite dans la population exposée et dans une population non exposée avec collecte d'informations sur les facteurs de risque d'exposition aux deux polluants. L'étude a montré que le niveau d'imprégnation aux polluants était supérieur chez les résidents de la commune exposée, particulièrement pour le cadmium. Le cadmium étant un toxique à effet cumulatif, la poursuite de l'exposition environnementale telle qu'elle existe aujourd'hui dans cette commune est susceptible d'accentuer l'imprégnation déjà élevée de certains résidents. Ces nouvelles sur-imprégnations pourraient donc conduire au développement de pathologies liées à ce polluant, notamment des atteintes rénales. Sur la base de cette conclusion, les investigateurs ont envisagé les principes qui devaient guider les éventuelles mesures spécifiques à mettre en place : réduire l'imprégnation environnementale des résidents de la commune et limiter les conséquences sanitaires de la sur-imprégnation au cadmium par l'identification des personnes à risque de développer une atteinte rénale afin de leur proposer le plus précocement possible une prise en charge adaptée. Dans leur rapport de septembre 2011 [8], les épidémiologistes listent, pour ces deux axes d'intervention, des actions possibles. Cependant, ces différentes actions sont complexes, coûteuses, peuvent avoir un impact social et économique négatif et leur efficacité n'est pas nécessairement garantie. Ces propositions d'intervention envisageable ont été faites à l'ARS en préconisant que le travail soit complété par une analyse collégiale d'experts d'autres disciplines et une réflexion partagée avec les acteurs locaux, parmi lesquels les épidémiologistes ayant conduit l'investigation, les membres du comité de pilotage sanitaire de l'étude, des professionnels de santé (soins, santé-environnement, toxicologie, etc.), les institutions parties prenantes, les élus... Cette phase complémentaire concernant les mesures à préconiser a pour but d'évaluer l'intérêt de santé publique de chacune, les prioriser, d'étudier leur faisabilité et les modalités de mise en œuvre, en incluant notamment la question de l'acceptabilité des interventions par la population, son information et sa participation. Le rapport préconisait aussi que les actions et mesures d'intervention qui seront retenues et mises en œuvre pour réduire l'exposition et les niveaux d'imprégnation de la population, ainsi que celles contribuant au suivi médical de la population à des fins de prise en charge, devraient s'accompagner d'un processus d'évaluation de leur impact [8].

Dans d'autres situations, les risques sont extrêmement faibles et les incertitudes immenses, notamment dans le champ environnemental (chapitre 49). Ces incertitudes peuvent concerner la nature de l'impact sur la santé d'une exposition à des produits toxiques qui n'est pas bien documentée. Dans d'autres situations, la relation entre l'exposition à un agent chimique et la survenue de troubles pour la santé humaine est suspectée sur la base d'études expérimentales sans résultats épidémiologiques encore disponibles. Dans ces situations de plus en plus fréquentes, l'exercice de traduction des résultats de la surveillance épidémiologique ou d'études d'exposition en propositions d'action de santé publique pour le décideur devient de plus en plus complexe et difficile. Ainsi, concernant les perturbateurs endocriniens qui recouvrent de nombreuses substances, dont font partie certains pesticides, des résultats expérimentaux obtenus chez l'animal suggèrent que l'exposition pendant la grossesse pourrait avoir un impact sur le développement de l'appareil génital masculin (hypospadias et cryptorchidie). Un impact sur le risque de cancer du testicule est aussi discuté. Dans un contexte épidémiologique très incertain marqué par l'insuffisance d'études analytiques ayant testé formellement le lien entre l'exposition aux perturbateurs endocriniens et ces risques sanitaires, faire des recommandations fondées sur les preuves est problématique et s'apparente plus à une démarche de précaution qu'à une réelle approche préventive. Dans ce contexte, les systèmes de surveillance qui ont recours à l'analyse des données d'activité hospitalière du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (chapitre 7) ont récemment montré une augmentation de l'incidence des diagnostics d'hypospadias et de cryptorchidie [9]. Cette augmentation est, cependant, pour une part expliquée par des modifications des pratiques diagnostiques et de traitement. De plus, des modifications de règles de codification des actes de chirurgie concernant ces pathologies doivent être prises en compte dans l'interprétation des données du PMSI et peuvent mettre en cause la réalité de l'augmentation constatée. Par ailleurs, le cancer du testicule est une pathologie dont l'incidence est en augmentation régulière chez l'adulte en France et dans les pays européens sans que l'on puisse fournir une explication unique à ce phénomène, qui serait notamment en lien avec des modifications de pratiques cliniques [10]. Dans ces situations où l'on documente une augmentation du niveau des indicateurs sanitaires compatibles avec une augmentation d'incidence de l'événement pathologique et que des hypothèses sont soulevées quant à d'éventuels mécanismes explicatifs, d'un point de vue scientifique, peut-on réellement aller au-delà des recommandations habituelles du type : « Des études supplémentaires sont nécessaires » ? En tout état de cause, la constatation d'effets sanitaires à la hausse comme dans le cas présent doit inviter à une utilisation prudente de tels produits et pour des indications dans lesquelles leur bénéfice est clairement démontré mais on est alors dans le champ du principe de précaution.

L'épidémiologiste, qui, au travers de son travail d'analyse des tendances épidémiologiques au sein d'un système de surveillance ou lors d'une enquête, soulève de telles hypothèses dans un contexte aussi fort d'incertitude, ne peut à lui seul faire directement des recommandations d'action précise ni même ici proposer des options de gestion. Il est cependant de sa responsabilité et de celle de son institution d'alerter les pouvoirs publics de telles constatations et d'en discuter les résultats sur la base des meilleures connaissances disponibles dans une perspective décisionnelle (chapitre 43) : quelles sont les hypothèses qui peuvent expliquer ces modifications ? Quelle crédibilité leur accorder ? Quelle serait l'importance potentielle des conséquences sanitaires (si elles sont connues) si le risque était avéré ? Quelles sont la réalité et l'importance de l'exposition humaine à ces facteurs suspectés, existe-t-il éventuellement des moyens de s'en prémunir ou d'en réduire l'exposition ? Il appartient alors à l'épidémiologiste d'indiquer au décideur la nature des travaux et études prioritaires d'un point de vue décisionnel afin qu'ils puissent être mis en œuvre et soutenus financièrement.



## CONCLUSION

L'épidémiologie de terrain se distingue de la pratique académique par son interface incontournable et fréquente avec le processus décisionnel. Les recommandations que propose l'épidémiologiste doivent découler des preuves qu'il (elle) a accumulées sur le terrain sur la base de méthodologies éprouvées. Les mesures proposées doivent répondre à un rationnel scientifique documenté, elles doivent également être graduées selon le niveau de preuve et proportionnées à l'importance de la question de santé publique qui se pose. L'exercice de formulation des recommandations pour le décideur est toujours délicat. Il est en effet rarement possible de pouvoir disposer de l'ensemble des critères de causalité pour proposer d'agir avec une absolue certitude face à une menace sanitaire, ce qui impose une part de jugement dans la proposition de recommandations de l'épidémiologiste au décideur. Dans les situations plus incertaines pour lesquelles l'exercice des recommandations est très difficile, le rôle de l'épidémiologiste de terrain est d'alerter formellement et sans retard les autorités sanitaires sur les questions que ses travaux soulèvent, même si des mesures d'action concrète ne peuvent encore être proposées. Des modalités d'aide à la décision peuvent alors être mobilisées, notamment la mise en œuvre d'expertise collégiale et multidisciplinaire (chapitre 43). Enfin, rappelons que la communication, sa stratégie et ses modalités de mise en œuvre jouent un rôle majeur dans le rendu des résultats et des recommandations d'une investigation ou d'une enquête épidémiologique de terrain. Ces aspects sont traités dans les chapitres 45, 46 et 47.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Goodman R, Buelher JW, Koplan J, Vugia DJ. Developing interventions. In : Gregg M (ed). *Field Epidemiology*. New York : Oxford University Press, 2004, pp. 173-82.
- 2 ● Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham J, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977 ; 297 : 1189-97.
- 3 ● Emanuelli J, Bitar D. *Syndrome respiratoire aigu sévère : l'épidémie de Sras en 2003 en France*. Institut de Veille Sanitaire ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/sras\\_021204/sras.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/sras_021204/sras.pdf) (consulté le 07/07/2012).
- 4 ● Slutsker L, Hoesly FC, Miller L, Williams LP, Watson JC, Fleming DW. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with exposure to tryptophan from a single manufacturer. *JAMA* 1990 ; 264 : 213-7.
- 5 ● Taylor DN, Wachsmuth K, Yung-Hui S, Schmidt EV, Barrett TJ, Schrader JS, et al. Salmonellosis associated with marijuana: a multistate outbreak traced by plasmid fingerprinting. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1249-53.
- 6 ● De Valk H, Vaillant V, Jacquet C, Rocourt J, Le Querrec F, Stainer F, et al. Two consecutive nation wide outbreaks of listeriosis, France, October 1999 – February 2000. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 944-50.
- 7 ● Nguyen TM, Illef D, Jarraud S, Rouil L, Campese C, Che D, et al. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers – how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 2006 ; 193 : 102-7.
- 8 ● Durand C, Sauthier N, Schwoebel V. *Évaluation de l'exposition à des sols pollués au plomb, au cadmium et à l'arsenic en Aveyron*. Étude Cassiopée (cadmium et arsenic dans les sols : impact observé sur une population exposée). Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2011, 186 p. ; [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=7426](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7426) (consulté le 07/07/2012).
- 9 ● Institut de veille sanitaire. *Étude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes*

*d'information (PMSI)* ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2011/malformations\\_congenitales/rapport\\_malformations\\_congenitales.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2011/malformations_congenitales/rapport_malformations_congenitales.pdf) (consulté le 07/07/2012).

10 ● Institut de Veille Sanitaire. *Le cancer du testicule : évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés, 1998-2008 – données hospitalières* ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2011/cancer\\_testicule/rapport\\_cancer\\_testicule.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2011/cancer_testicule/rapport_cancer_testicule.pdf) (consulté le 07/07/2012).

## ● Chapitre 43

# Analyse décisionnelle

Louis-Rachid Salmi<sup>1</sup>, Anne-Catherine Viso<sup>2</sup>, Daniel Lévy-Bruhl<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique, Saint-Maurice

<sup>3</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses,  
Saint-Maurice



La décision peut être définie comme l'« acte par lequel une autorité prend partie après examen » (Larousse). Les décisions impliquant l'épidémiologie peuvent aller d'une décision locale et ponctuelle relativement évidente, par exemple le retrait d'un aliment du commerce après qu'une étude cas témoins l'ait identifié comme le véhicule d'une toxi-infection alimentaire collective (chapitres 39 et 42), à la décision plus complexe de mettre en place au niveau national une stratégie de prévention d'une maladie, par exemple un dépistage généralisé. Certaines décisions de santé publique sont ainsi extrêmement simples, par exemple la décision de débiter une investigation d'épidémie en présence d'un grand nombre de cas signalés d'une maladie grave. Dans d'autres circonstances, la décision n'est pas évidente et nécessite de peser, dans le cadre d'une analyse décisionnelle, les avantages et les inconvénients de plusieurs options.

L'analyse décisionnelle peut être définie comme le processus de recueil, d'analyse et de synthèse de l'ensemble des éléments nécessaires à la décision. Ce processus peut être plus ou moins complexe ; il peut être mené sous la responsabilité du décideur ou de l'institution qui doit prendre la décision ou délégué en partie ou complètement à un ou plusieurs experts. Surtout, l'analyse décisionnelle est souvent difficile du fait de son caractère urgent ou d'une incertitude sur certaines dimensions de la décision.

Il est, en effet, rare que l'ensemble des paramètres importants soient renseignés au moment où une situation problématique est identifiée comme nécessitant une décision. Les connaissances épidémiologiques sur la maladie ne sont pas toujours suffisantes pour estimer l'importance du problème concerné, soit parce que les données nécessaires ne sont pas générées par l'activité de soins (par exemple, pour une maladie dont la prise en charge est purement symptomatique et ne nécessite pas de confirmation du diagnostic étiologique), soit par manque d'études ou de données de surveillance. L'impact potentiel d'une éventuelle intervention de santé publique est souvent imprévisible, soit parce que son efficacité réelle ou sa couverture future ne sont pas connues, soit parce que l'intervention peut engendrer des effets indirects, par exemple, dans le cas d'une nouvelle vaccination, une immunité populationnelle dont l'ampleur ne peut être anticipée.

Les éléments communs à toutes ces situations sont, d'une part, l'incertitude qui justifie qu'une expertise soit conduite et, d'autre part, le fait que l'épidémiologie ne fait pas à elle seule la décision et que l'épidémiologiste ne prend pas lui-même de décision. Certes, l'épidémiologie apporte

des connaissances nécessaires au processus décisionnel, mais celui-ci prendra le plus souvent aussi en compte d'autres facteurs, économiques, politiques, sociétaux, etc. Parmi les multiples définitions de l'épidémiologie, celle la présentant comme « de l'information pour de l'action en santé publique » rend particulièrement bien compte de cette fonction importante, qui est de participer, à travers les données qu'elle génère, aux processus d'analyse décisionnelle et donc à la décision en santé publique. L'épidémiologie, parmi toutes les disciplines potentiellement mobilisées dans l'analyse décisionnelle, a en effet un rôle primordial car, d'une part, les données épidémiologiques sont souvent à l'origine d'une question d'un décideur et, d'autre part, l'épidémiologiste est souvent sollicité, notamment comme spécialiste de la gestion de l'incertitude et de l'évaluation de l'impact d'une mesure de santé publique au niveau d'une population (chapitre 59).

Dans ce chapitre, nous présentons les étapes de l'analyse décisionnelle, en situant notamment la place de l'expertise épidémiologique. Nous définissons ensuite formellement ce qu'est une expertise et un expert et insistons sur les notions d'indépendance et de conflit d'intérêt. Nous présentons ensuite brièvement quelques outils importants disponibles pour mener les analyses décisionnelles. Une courte discussion reprend les éléments importants du rôle de l'épidémiologiste et de l'épidémiologie, mais aussi les limites de l'analyse décisionnelle.

## Les étapes de l'analyse décisionnelle

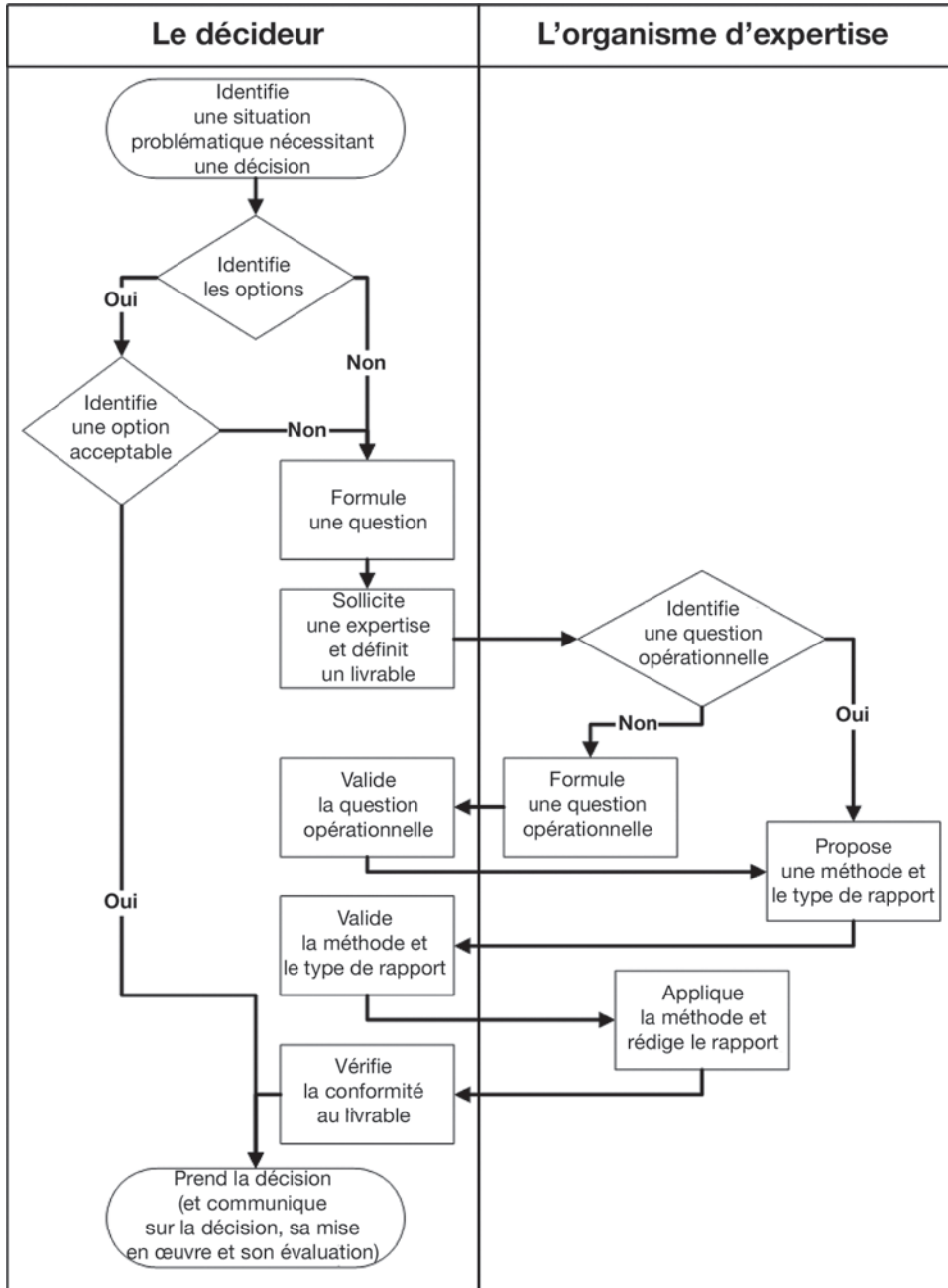
### Les étapes de la décision

De nombreux pays ont mis en place des structures permettant de dissocier deux étapes, celle de l'analyse et de l'évaluation du risque qui aboutit aux recommandations (l'« examen » pour reprendre la définition de la décision) et celle de la décision elle-même, en confiant à des agences spécialisées ou à des comités d'experts, plus ou moins indépendants de l'autorité sanitaire, la fonction d'élaboration des recommandations.

Les étapes fondamentales de la décision sont les suivantes (*Figure 1*) :

- l'identification d'une situation problématique nécessitant une décision : par exemple, la question de la vaccination des nourrissons contre le rotavirus est apparue le jour où deux vaccins ont obtenu, en 2006, une autorisation de mise sur le marché. En épidémiologie, la situation problématique peut résulter de l'activité d'un système de surveillance, lors de l'identification d'une épidémie notamment ;
- l'identification des options offertes au décideur : par exemple, la disponibilité de vaccins contre le rotavirus permet d'identifier facilement au moins deux options pour réduire le fardeau lié aux diarrhées à rotavirus (on parle alors d'alternative), l'intégration dans le calendrier vaccinal de cette nouvelle vaccination ou la poursuite de la stratégie déjà en place comprenant des recommandations générales de prévention et de prise en charge des diarrhées aiguës du nourrisson. Lors de l'identification d'une épidémie d'une maladie grave aux causes incertaines, une seule option semble se présenter, investiguer (même si ne rien faire constitue, au moins en théorie, une option alternative) ;
- l'identification, parmi les options, de celle qui semble maximiser le rapport entre avantages et inconvénients ;
- la prise de décision, par exemple d'envoyer une équipe d'investigateurs sur le terrain ou décider d'une campagne de vaccination. Idéalement, la décision s'accompagne d'une communication au public sur la situation problématique, sur les raisons de la décision et sur les modalités de la mise en œuvre de l'option retenue et de son évaluation (chapitre 47).

Figure 1 • Représentation simplifiée des étapes de la décision et de l'analyse décisionnelle et les responsabilités respectives du décideur et de l'organisme d'expertise



## Les étapes en situation d'incertitude

Il y a incertitude notamment quand les options ne sont pas clairement identifiées ou quand le rapport entre les avantages et les inconvénients d'une ou plusieurs options est indéterminé, ou quand les avantages et les inconvénients ne sont pas facilement comparables. L'analyse décisionnelle revêt toute son importance dans un tel contexte.

Il est alors nécessaire, dans un premier temps, pour le décideur, de formuler la question qui va faire l'objet du processus d'expertise. Dans de nombreux pays, le choix a été fait de séparer la gestion et l'évaluation du risque avec, notamment, la création d'agences ou la mise en place d'instances consultatives (organismes ou instances d'expertise en évaluation ou gestion) séparées des instances décisionnelles et de mise en œuvre. La demande d'expertise peut être formalisée sous la forme d'une lettre de mission ou saisine envoyée à l'organisme ou instance d'expertise. Ceux-ci sont, dans la plupart des cas, dotés d'une capacité d'auto-saisine. Les avis ou recommandations ne sont alors pas formulés en réponse à une demande formelle d'un décideur ; cette capacité d'auto-saisine est aussi un gage d'indépendance de l'organisme ou de l'instance.

La deuxième étape est le choix des modalités d'expertise : expertise interne ou externe, expertise individuelle, collective ou encore collégiale. Selon les pays, les mandats des organismes et instances d'expertise, l'une ou l'autre modalité pourra être choisie. Les experts sont constitués plus ou moins formellement en comité, en groupe de travail ou en *Task Force*. Ce sont le plus souvent des spécialistes du secteur concerné, qui apportent leur expérience et leur compétence propre à l'analyse décisionnelle. Il peut s'agir de cliniciens, de biologistes, de médecins de santé publique, de représentants des professionnels de santé, d'épidémiologistes, d'économistes de la santé, de sociologues, ou d'autres professionnels apportant une compétence méthodologique ou de contenu. Le caractère multi- et interdisciplinaire est une condition essentielle de cette expertise, dans la mesure où les décisions de santé publique nécessitent de prendre en compte des aspects aussi divers que l'importance d'un problème, l'efficacité intrinsèque d'une intervention, son impact potentiel, son rapport coût/efficacité, son acceptabilité et sa faisabilité.

En principe, l'organisme décisionnaire ne participe pas au processus d'expertise, pour garantir l'indépendance de ce dernier. Il peut parfois être auditionné ou être observateur sans contribution à l'expertise. Ainsi, dans l'exemple de la vaccination contre le rotavirus, le groupe d'experts français constituant en 2009-2010 le groupe de travail ad hoc du Comité technique des vaccinations (CTV) était constitué de pédiatres, d'un virologue, d'un médecin généraliste, d'un médecin de santé publique, d'un infectiologue, d'un économiste de la santé et des représentants de l'InVS et de l'Afssaps. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en assurait le secrétariat et des représentants de la Direction générale de la santé (DGS) assistaient aux réunions.

La sollicitation des experts doit être accompagnée de la définition d'un livrable. Ce terme, issu du jargon de la gestion de projet, qualifie les attentes concrètes du décideur (maître d'ouvrage de l'analyse décisionnelle) vis-à-vis de l'organisme ou instance d'expertise (maître d'œuvre de l'analyse décisionnelle). Le livrable peut prendre la forme d'un état des connaissances, d'une liste d'options ou de scénarios, ou de recommandations quant à la meilleure option (par exemple, un avis du HCSP) en termes de types d'intervention ou de modalités de leur mise en œuvre.

Pour l'organisme d'expertise, la première étape de l'analyse décisionnelle consiste à clarifier avec le décideur la question, ses enjeux et la nature du livrable. Cette étape est particulièrement importante pour orienter les méthodes de travail et bien définir le rôle et la place de l'expertise dans le processus décisionnel. La définition d'une question opérationnelle, c'est-à-dire prête à être analysée, nécessite souvent des échanges avec le décideur, habituellement en amont de la rédaction de la lettre de mission ou de saisine.

Il est aussi important d'appréhender, aussi clairement que possible, la façon dont les acteurs (ceux qui contribueront à la mise en œuvre) et les parties prenantes (celles qui seront impactées par la décision) seront consultés, voire impliqués, et à quel moment du processus l'expertise survient (entre le cadrage de la demande d'expertise et la restitution du résultat de l'expertise dans l'espace public). Cette cartographie permet de clarifier également facilement le type de livrable attendu par le décideur, l'organisme (ou l'instance) auquel recourir et le délai requis pour le fournir. Cette étape permet ainsi aux experts de bien comprendre quels sont les dimensions et les enjeux de la décision et de proposer un rapport correspondant effectivement au livrable.

Une fois la question opérationnelle, le type de livrable (revue critique, état des connaissances, avis, recommandations, etc.) et le calendrier de réponse arrêtés en accord avec le décideur, l'expertise peut être conduite et le rapport rédigé. Le rapport est alors présenté au décideur, qui en vérifie la conformité aux attentes définies dans le livrable, en vue de la prise de décision.

## L'expertise épidémiologique

### Définitions de l'expertise

La notion d'expertise est ambiguë, car au moins quatre acceptions coexistent :

- une compétence ou un savoir faire d'une personne ;
- les compétences et le savoir-faire d'un organisme ou d'une instance (souvent son cœur de métier ou sa raison d'être) ;
- une fonction d'un organisme ou d'une instance lorsqu'il lui est demandé de délivrer des avis ou des recommandations (pour éclairer ou soutenir la décision) ;
- l'ensemble du processus qui conduira à l'avis et, à terme, à une décision.

Dans ce chapitre, nous définissons l'expertise par son objectif final de soutien à la décision et ne retenons que les acceptions correspondant à la fonction d'un organisme ou d'une instance et au processus conduisant à un avis en vue d'une décision.

Depuis une quinzaine d'années, on assiste, en France, en Europe et au niveau international, à une institutionnalisation de l'expertise. En France, cette institutionnalisation dans le domaine de la santé correspond à la création des agences sanitaires par la loi de 1998, relative au renforcement de la sécurité et de la veille sanitaire, et à la formalisation de diverses procédures internes aux organismes d'expertise. Cela s'est traduit par l'adoption de la norme Afnor NFX 50-110 en 2003 et par l'adoption de chartes de l'expertise par la presque totalité des organismes d'expertise (ou instances), quel que soit leur statut :

- établissements publics scientifiques et techniques tels que le Centre national de recherche scientifique (CNRS), l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) ;
- établissements publics à intérêt commercial tels que l'Institut national de l'environnement industriel et des risques, l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS), l'Institut de recherche et de sûreté nucléaire (IRSN) ;
- établissements publics administratifs tels que l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES) ;
- autorités indépendantes tels que la Haute Autorité de santé (HAS) ou le Haut Conseil de santé publique (HCSP).

La norme NFX50-110 sur la qualité en expertise distingue (*Encadré 1*), d'une part, les compétences, le savoir-faire et le jugement professionnel de l'expert et, d'autre part, la fonction d'expertise d'un organisme ou d'une instance qui met en œuvre un processus (de la demande d'expertise à la livraison du produit de l'expertise, voire à l'évaluation de la satisfaction du demandeur/décideur).



### ENCADRÉ 1

#### Quelques définitions de la norme NFX50-110 de l'Agence française de normalisation

**Expert** : personne dont la compétence, l'indépendance et la probité lui valent d'être formellement reconnue apte à effectuer des travaux d'expertise.

**Expertise** : ensemble d'activités ayant pour objet de fournir à un client, en réponse à la question posée, une interprétation, un avis ou une recommandation aussi objectivement fondés que possible, élaborés à partir des connaissances disponibles et de démonstrations accompagnées d'un jugement professionnel. Note : les démonstrations incluent essais, analyses, inspections, simulations, etc.

**Expertise collégiale** : expertise réalisée par un collège d'experts choisis par chacune des parties clientes à une question déterminée, ou l'autorité compétente, l'expertise étant conduite sous la responsabilité collective des experts. Note : un expert est chargé de la coordination des travaux d'expertise. Le collège d'experts est un organisme d'expertise au sens de la présente norme.

**Expertise individuelle** : expertise réalisée par un seul expert sous sa propre responsabilité. Note : l'expert est un organisme d'expertise au sens de la présente norme.

**Expertise institutionnelle** : expertise conduite sous la responsabilité propre d'une institution et réalisée par un ou plusieurs experts habilités par elle-même. Note : l'institution est un organisme d'expertise au sens de la présente norme.

**Organisme d'expertise** : organisme ayant la déontologie et des compétences reconnues dans un domaine défini, pour conduire et réaliser des expertises sous sa propre responsabilité.

## Les attentes vis-à-vis de l'épidémiologie et de l'épidémiologiste

En fonction du type de demande et de la situation, le rôle de l'épidémiologiste peut consister à :

- assembler les données et connaissances épidémiologiques disponibles *via* différentes sources (littérature scientifique, exploitation des données issues des réseaux d'alerte, de surveillance, d'enquêtes en population, de bases de données médico-administratives...) et interpréter ces données et connaissances ;
- identifier la source ou l'origine d'une menace sanitaire, évaluer la situation épidémiologique pour une population donnée, identifier les indicateurs sanitaires pertinents pour le suivi d'une population, d'une situation donnée, d'un plan, d'une mesure ou d'un objectif de santé publique ;



- produire des données épidémiologiques actualisées et, dans le cadre d'une menace, fournir ces données en temps réel ou proche du réel pour permettre de modéliser l'impact sanitaire de la menace ;
- identifier les sources d'incertitude dans les informations produites, les qualifier, les traiter dans la mesure du possible et rapporter les lacunes de connaissance qui persistent ;
- éventuellement, rassurer le décideur sur le fait qu'il ne se passe rien d'anormal (suivi en temps réel d'une situation, par l'examen des résultats des activités de veille, de surveillance et d'alerte) ;
- identifier les groupes vulnérables ou particulièrement exposés pour cibler des mesures de prévention et de gestion des risques ;
- proposer des scénarios d'intervention possibles ou informer sur les menaces potentielles en l'absence d'intervention.

Quel que soit le degré d'incertitude et d'urgence, l'épidémiologiste doit cerner précisément la demande du décideur (explicite ou implicite), le contexte et la raison de la demande d'expertise et le niveau auquel la décision sera prise et mise en œuvre (autorités compétentes et acteurs), les implications nationales ou régionales (voire européennes et internationales le cas échéant) en matière de santé publique. L'épidémiologiste doit alors appréhender :

- **la situation dans laquelle le décideur se trouve** lorsqu'il formule la demande d'expertise : le degré d'urgence à décider et donc la rapidité à laquelle l'organisme ou instance saisi devra fournir les éléments requis, l'existence d'une situation de crise (sanitaire ou médiatique) ou de controverse (scientifique, sociétale, politique, etc.) ;
- **l'objet de la décision** : une loi ou un texte réglementaire dans le champ de la santé ou dans un autre champ ayant un impact sur la santé (par exemple, pollution atmosphérique, conditions de travail, réglementation sur les substances chimiques, etc.) ; un plan ou une mesure spécifique de santé publique au niveau national ou régional suivant l'évaluation de l'état de santé d'une population (évolutions et tendances) ; une mesure de prévention et de gestion du risque (y compris la réalisation d'une campagne de prévention) qui peut découler de l'évaluation d'une menace pour la santé de la population ou d'une situation épidémiologique particulière ; l'évaluation du risque d'une substance ou d'un produit (chimique, médicament, etc.), d'un dispositif médical avant sa mise sur le marché ou, après celle-ci, l'évaluation des effets indésirables ;
- **l'étape de la décision** à laquelle la demande d'expertise (sur une menace ou un risque) est formulée : éclairage sur une controverse (scientifique ou non, avec éventuellement retentissement dans l'espace public) vis-à-vis du risque, évaluation du risque, proposition d'options de réduction du risque, choix d'une option ou recommandation (en tenant compte des aspects sanitaires mais également économiques, d'acceptabilité sociale).

Concrètement, l'expertise doit conduire à rassembler les faits scientifiques, à évaluer les incertitudes associées, puis à évaluer le degré de consensus sur les données disponibles et à identifier les lacunes qui persistent en matière de connaissance et de données. En situation d'urgence ou de crise, la décision sera fréquemment prise dans une situation d'incertitude, en particulier face à une menace sanitaire nouvelle ou se propageant rapidement sur le territoire ou dans la population. Pour l'organisme d'expertise qui a la responsabilité d'éclairer le décideur, l'identification des incertitudes ne doit pas le conduire à esquiver la formulation d'avis ou de recommandations au décideur ; il devra, sous la pression de l'urgence et de la crise, proposer les mesures les plus adéquates. Le principe de précaution, inscrit dans la Constitution française, est souvent évoqué dans les avis

rendus par les organismes et instances d'expertise du fait des incertitudes identifiées ; il se veut être un principe d'action proportionnée et non d'inaction (*Encadré 2*). De ce fait, une attention particulière doit être donnée à l'identification et à la communication des incertitudes : voir, par exemple, les guides de l'Université de Utrecht : <http://www.nusap.net/sections.php?op=viewarticle&artid=17> (consulté le 28/06/2012).



## ENCADRÉ 2

### **Le principe de précaution, article 5, loi constitutionnelle n° 2005-205 du 1<sup>er</sup> mars 2005 relative à la Charte de l'environnement (France)**

« Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par l'application du principe de précaution et dans leurs domaines, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage. »

## Indépendance, transparence et dialogue

En France, la création des agences sanitaires par la loi de 1998 sur le renforcement de la veille et de la sécurité sanitaire était la conséquence de différentes crises sanitaires (sang contaminé, vache folle, etc.) et l'expression d'une volonté du législateur de séparer l'évaluation du risque de la décision et de la gestion. Le principe de séparation de l'évaluation et de la gestion existe dans de nombreux pays, même si la notion d'indépendance entre le ministère en charge de la Santé et les instituts ou agences est interprétée de façon variable d'un pays à l'autre.

Les différentes crises sanitaires survenues depuis la création des agences sanitaires, notamment la pandémie grippale de 2009 et l'affaire du Médiateur® en 2010-2011, ont montré à quel point la crédibilité des organismes d'expertise est fragilisée dès lors que l'indépendance de leur expertise est mise en cause. Ainsi, l'organisme d'expertise doit être en capacité de démontrer au public son indépendance vis-à-vis du décideur, des acteurs du secteur et des parties prenantes.

Pour cela l'organisme d'expertise doit prévoir les actions clés suivantes :

- comprendre les attentes de celui qui pose la question ;
- avoir connaissance des enjeux pour les différents acteurs et parties prenantes ;
- offrir une opportunité de dialogue avec les acteurs, en amont et en aval de l'expertise : consultations, appels à information et données, auditions (publiques ou non) selon des règles claires ;
- appliquer de façon rigoureuse les règles de prévention et de gestion des conflits d'intérêts (les annoncer, les clarifier, les expliquer) ;
- garantir le respect des différentes étapes de l'expertise suivant un processus scientifique rigoureux et transparent ;
- garantir la traçabilité de l'ensemble des étapes du processus.

L'organisme doit également rendre compte des rôles respectifs de l'expertise interne et de l'expertise externe. Il doit avoir identifié les zones de fragilité de son processus d'expertise et mettre en place les éléments de contrôle et de traçabilité nécessaires, en particulier dans le domaine du

recrutement des experts. Dans le cas particulier où la responsabilité de l'avis incombe au directeur de l'organisme après l'avis d'un comité d'experts externes et que l'avis de l'organisme diffère de celui du comité d'experts, il est essentiel d'argumenter objectivement les raisons (par exemple, vision globale de la situation, prise en compte de l'acceptabilité des options proposées, éléments de faisabilité).

Les mises en cause répétées du manque d'indépendance des experts ont eu, en France, plusieurs effets :

- le renforcement des règles de déontologie de l'expertise et la création de comités de déontologie placés auprès des directions générales ou des conseils d'administration [1] ;
- l'accroissement des exigences de transparence bien au-delà de la publication des avis et recommandations des organismes et instances d'expertise (comptes rendus de réunions, vidéotransmission des réunions des comités d'experts, etc.) ;
- l'accroissement de la demande de la société civile et de ses représentants (associations environnementales ou de patients notamment) d'être associés au processus d'expertise, bien au-delà de la simple consultation, de s'assurer de la prise en compte de leur point de vue dans la formulation des problématiques traitées et de voir l'expertise profane reconnue.

## Les outils de l'expertise

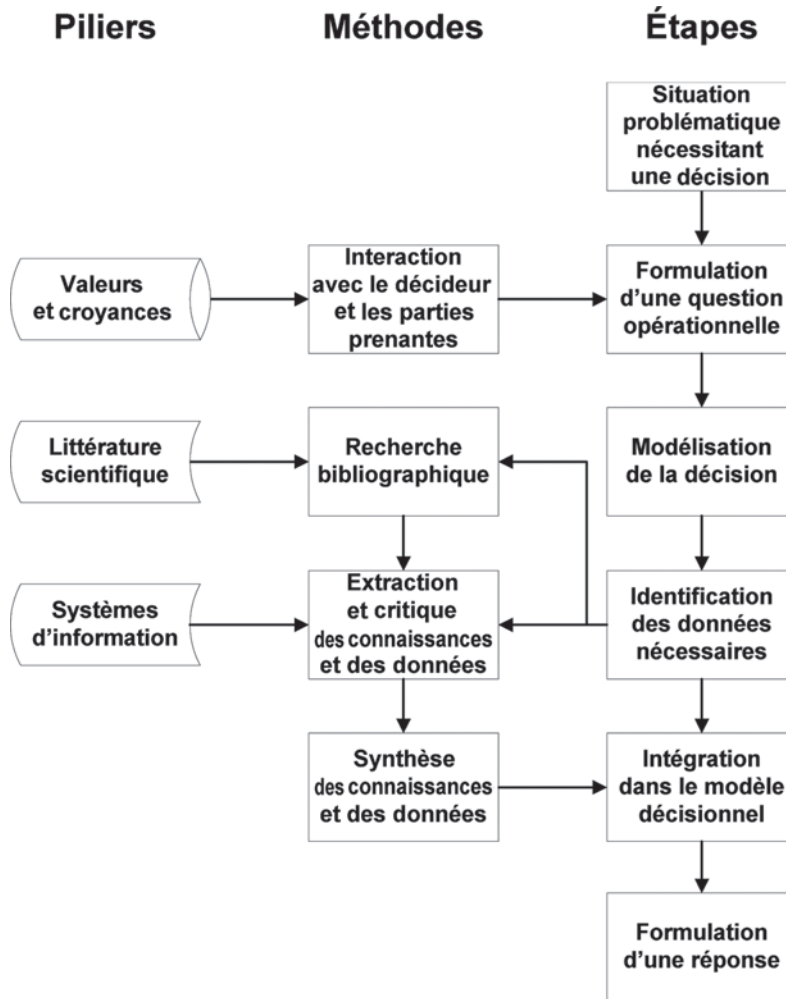
### Le modèle de la santé publique factuelle

L'apport des experts dans la décision de santé publique utilise, au moins implicitement, des outils issus du modèle de la santé publique fondée sur les faits (*evidence-based public health*). Ce modèle, initialement développé pour la médecine clinique sous la forme de l'*evidence-based medicine* (souvent mal traduit par médecine basée sur les preuves et non pas sur les faits) propose une approche de la pratique de santé publique qui part du principe que chaque décision devrait être prise sur des arguments explicites. La santé publique fondée sur les faits est définie comme la capacité d'accéder à l'information disponible dans la littérature scientifique, de la synthétiser et de l'appliquer à un problème de santé publique, en y intégrant l'expérience des experts, notamment sous forme de données épidémiologiques, et la perspective des parties prenantes (décideur et population). Les trois piliers de cette démarche, qui interviennent à différents temps du processus sont (Figure 2) : les valeurs des décideurs et des populations, les connaissances scientifiques et les données issues des systèmes d'information. L'analyse de chaque pilier peut faire appel à des outils utiles pour l'expertise.

### La formulation de la question et l'expression des valeurs

La démarche de santé publique fondée sur les faits commence, comme toute analyse décisionnelle, par la formulation d'une question opérationnelle tenant compte des valeurs du décideur et de la population. Par exemple, derrière une question apparemment simple, « Faut-il introduire le vaccin contre le rotavirus dans le calendrier vaccinal ? », il faut faire préciser au décideur quelles sont ses réelles inquiétudes et quelles dimensions pertinentes doivent faire l'objet de l'analyse décisionnelle : réduction de la mortalité ? De la charge hospitalière ? Des coûts de prise en charge ? Sécurité d'emploi du produit ? Acceptabilité ?... Le mieux est d'utiliser un cadre conceptuel formalisé pour orienter la formulation des questions pertinentes. Les cadres conceptuels les plus larges, tels que l'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment* ou HTA), permettent de passer en revue, de manière standardisée, les différentes dimensions possibles de la décision [2].

**Figure 2 ● Les trois piliers de la santé publique fondés sur les faits et liens avec les étapes de la décision et de l'analyse décisionnelle**



Le HTA est une approche de formulation de politiques publiques qui examine les conséquences à court et à long termes de l'introduction des technologies de santé ; il structure les questions en quatre volets :

- questions sanitaires (efficacité, sécurité, etc.) ;
- questions économiques (efficacité, rapport coût-bénéfice, etc.) ;
- questions concernant le patient (impact social, acceptabilité, etc.) ;
- questions concernant l'organisation (accessibilité, formation, etc.).

Des approches qualitatives ou semi-quantitatives peuvent être utilisées pour apprécier les valeurs et les attentes des parties prenantes [3] : sondage auprès d'informateurs clés, groupes focaux, utilisation d'échelles visuelles analogiques pour exprimer les préférences pour différentes options [4]. Il est aussi possible d'utiliser des techniques formelles de consensus entre experts, telles que l'approche Delphi et la technique du groupe nominal, pour s'accorder sur la formulation des questions ou développer un cadre conceptuel [5].

## La recherche et la synthèse des informations pertinentes

La recherche et l'analyse des données issues de la littérature sont des étapes clés qui nécessitent une approche rigoureuse. Les techniques de recherche documentaire (sélection des sources et des mots-clés pertinents, formulation des équations de recherche, obtention des documents) sont détaillées dans le chapitre 44. Les principales difficultés, dans l'analyse décisionnelle, sont l'obtention rapide des documents pertinents dans des délais compatibles avec la décision et le repérage et l'obtention des documents issus de la littérature non indexée dans les bases de données bibliographiques.

Une fonction importante de l'analyse décisionnelle consiste à trier les documents obtenus, en utilisant des techniques formelles de lecture critique [6]. Un expert doit savoir identifier le type de document (synthèse, article original, opinion, etc.), naviguer dans le document pour repérer les éléments de jugement, juger la qualité méthodologique et la pertinence du contenu et extraire l'information pertinente. La lecture critique peut être optimisée en faisant analyser chaque document par au moins deux lecteurs indépendants, si possible en sélectionnant des experts de disciplines complémentaires (par exemple, un clinicien et un épidémiologiste) pour apporter un regard croisé sur la pertinence et le contenu. La décision finale quant à l'intérêt et la qualité d'un document peut être prise collectivement ou en faisant appel à un troisième lecteur en cas de discordance. Des approches similaires peuvent être utilisées pour sélectionner et juger la qualité et la pertinence des systèmes d'information dont seront extraites des données complémentaires nécessaires pour alimenter le modèle décisionnel. Les critères d'analyse critique sont alors similaires à ceux utilisés pour évaluer les systèmes de surveillance épidémiologique (chapitre 20).

Une fois les documents et les systèmes d'information analysés et les données utiles extraites, il faut en faire une synthèse. Les méthodes utilisables pour cette étape sont variées et dépendent du type de cadre conceptuel choisi à la première étape et de la dimension plus ou moins quantitative de la question posée. La méthode fondamentale de synthèse, quel que soit le contexte, est l'interaction entre experts qui doit être aussi formalisée que possible. Cette interaction peut reposer sur une des techniques de consensus déjà évoquées ou, notamment en cas de décision urgente à prendre, prendre la forme d'un remue-méninge (*brainstorming*) ; cette formulation peut prêter à sourire, mais le vrai remue-méninge est une technique très formalisée [3]. Quand la question a une dimension quantitative claire, par exemple « De combien le risque de complications graves suivant une diarrhée due au rotavirus peut-il être réduit par la vaccination ? », c'est le choix du cadre conceptuel qui dictera le plus souvent le type de méthode quantitative qui sera utilisée pour la synthèse.

La méta-analyse est une technique de synthèse quantitative, qui consiste à estimer un paramètre pertinent, par exemple une mesure d'efficacité, à partir de plusieurs études [7]. L'estimation du paramètre est pondérée, à partir des particularités de chaque étude, notamment de la taille d'échantillon, de la variance du paramètre estimé ou de la qualité des méthodes des études. Une analyse de décision quantitative peut reposer sur la construction d'un arbre de décision, modélisation schématique des différentes options, de leurs conséquences (avantages et inconvénients) et des événements pertinents dont les probabilités vont impacter la fréquence de survenue des conséquences [8]. Le poids relatif de chaque option, en termes d'avantages et inconvénients, est alors calculé en utilisant des méthodes fondées sur le théorème de Bayes. La modélisation permet ainsi

d'indiquer l'option maximisant le rapport avantages sur inconvénients. Selon le type d'avantages et d'inconvénients, l'analyse de décision sera, selon le cas, une analyse efficacité-risque, coûts-efficacité, coûts-bénéfice ou coûts-utilité (chapitre 57). Les estimations des paramètres utilisés dans l'analyse de décision peuvent être issues de méta-analyses ou de modèles complexes tels que le modèle multi-état de Markov ou ceux évoqués dans le chapitre 57.

## La gestion de l'incertitude

Une force de la modélisation décisionnelle réside dans le fait qu'elle permet d'intégrer l'incertitude autour des paramètres et de mettre en lumière les paramètres clés auxquels les conclusions du modèle sont le plus sensibles. Les techniques fondamentales d'intégration de l'incertitude consistent à simuler l'effet de variations des valeurs des paramètres sur les conclusions. Ces analyses, dites de sensibilité ou de robustesse, peuvent être uni-variable (variation des valeurs d'un paramètre, en prenant, par exemple, les valeurs de l'intervalle de confiance) ou multiple (en faisant varier simultanément deux paramètres ou plus) ; les simulations les plus complexes utilisent les approches d'échantillonnage-ré-échantillonnage (Monte-Carlo, *Jackknife*, *Bootstrap*...).

Les techniques de consensus, déjà évoquées pour rendre opérationnelle la question, proposer des modèles théoriques, définir les dimensions pertinentes, peuvent aussi être utilisées pour faire émerger les estimations les plus raisonnables. Elles peuvent aussi être utilisées à la fin du processus, pour trancher entre options équivalentes (choisir la mesure à mettre en œuvre), incertaines ou par manque de temps pour mener l'analyse complète. Quelles que soient les techniques, l'expression des résultats et des conclusions doit intégrer un constat sur les incertitudes : quelles sont les incertitudes dans les connaissances et dans les données, quelles hypothèses ont du être faites et quelle est la vulnérabilité des conclusions à la validité de ces hypothèses. L'expression de l'incertitude sur les données doit indiquer le niveau de preuve des études ayant été utilisées [9]. La discussion des incertitudes doit aussi déboucher sur des priorités dans les études à mener.

## CONCLUSION

**L'intérêt de l'analyse décisionnelle est d'offrir un cadre permettant d'intégrer et de réduire l'incertitude dans l'élaboration des recommandations ou des choix stratégiques proposés. Le recours à des outils mathématiques ne doit pas cacher à quel point le processus d'élaboration de recommandations et l'établissement d'une balance entre les avantages et les inconvénients d'une action ne peuvent pas répondre uniquement à une logique mathématique. Ces avantages et inconvénients se déclinent souvent selon des axes très différents et le travail d'élaboration de la résultante reste le plus souvent empreint de subjectivité, selon le poids que l'on accorde aux différentes dimensions. De plus, des pans entiers de connaissance sont souvent manquants. L'exigence à laquelle se trouvent confrontés les comités ou les agences d'expertise est alors celle de la transparence, qu'il s'agisse de l'explicitation de la démarche, de l'affichage des niveaux de confiance des différentes composantes de la recommandation (et donc des incertitudes), des liens d'intérêts des experts et des mesures prises pour prévenir les conflits d'intérêts. L'analyse décisionnelle et la santé publique fondée sur les faits sont des modèles exportables mais qui nécessitent, pour leur mise en œuvre, une masse critique de scientifiques et de professionnels. Il faut, en effet, construire un système aux nombreux étages (évaluation-gestion, avis-décision), ayant recours à des experts de disciplines variées (clinique, épidémiologie, sciences économiques et sociales, santé publique, etc.). La mise en**

œuvre de ces modèles dans des pays à ressources limitées est cependant possible par le développement d'une masse critique d'épidémiologistes (formation), la collaboration et la mutualisation des moyens au niveau supranational. De nombreux exemples, notamment dans le domaine de la vaccination, montrent que les analyses décisionnelles bien menées permettent de prendre des décisions appropriées, prenant en compte l'ensemble des paramètres et des données disponibles. Elles permettent d'en expliciter les fondements et, par leur caractère multidisciplinaire, de se prémunir du risque de décisions prises sur la base de la sollicitation d'un expert ou d'une discipline unique. L'expérience montre que le dispositif, bien qu'apparemment complexe, est efficace et efficient d'un point de vue de la santé publique. Il est maintenant la règle en France comme dans tous les pays comparables.

## | RÉFÉRENCES

- 1 ● Adelf, Aderest, Aeema, Epiter. Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie (version France – 2007). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008 ; 56 : S121-75.
- 2 ● Draborg E, Gyrd-Hansen D, Poulsen PB, Horder M. International comparison of the definition and the practical application of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2005 ; 21 : 89-95.
- 3 ● Pineault R, Daveluy C. *La planification de la santé. Concepts, méthodes, stratégies*. Montréal : Éditions Nouvelles, 1995, 480 p.
- 4 ● O'Connor AM. Using decision aids to help patients navigate the "grey zone" of medical decision-making. *Can Med Assoc J* 2007 ; 176 : 1507-98.
- 5 ● Bourrée F, Michel P, Salmi LR. Méthodes de consensus : revue des méthodes originales et de leurs grandes variantes utilisées en santé publique. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008 ; 56 : 415-23.
- 6 ● Salmi LR. *Lecture critique et communication médicale scientifique. Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique*, 3<sup>e</sup> éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2012 : 462 p.
- 7 ● Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester : John Wiley, 2000, 280 p.
- 8 ● Grenier B. *Évaluation de la décision médicale. Introduction à l'analyse médico-économique*, 3<sup>e</sup> éd. Paris : Masson, 1999, 246 p.
- 9 ● Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), Service Recommandations Professionnelles. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris : ANAES, 2000 ; [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_434715/guide-danalyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations?xtmc=gradation%20des%20recommandations&xtcr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/guide-danalyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations?xtmc=gradation%20des%20recommandations&xtcr=1) (consulté le 28/06/2012).

## ● Chapitre 44

# La recherche de l'information scientifique en épidémiologie

Evelyne Mouillet<sup>1</sup>, Corinne Verry<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), service documentation, Saint-Maurice



## La recherche documentaire : pourquoi ? Comment ?

Toute démarche de recherche documentaire nécessite, au départ, une réflexion sur le pourquoi des besoins d'information, sur la formulation de la question du sujet de recherche et sur l'élaboration de la stratégie de recherche [1].

Les premiers jalons à poser pour entreprendre une recherche documentaire, quel que soit le domaine visé, sont l'identification des objectifs de cette recherche. Pourquoi les épidémiologistes ont-ils besoin d'informations :

- pour faire l'état des connaissances sur un sujet donné et, plus précisément, la revue de la littérature publiée pour savoir si le sujet a déjà été traité, comment et quels en ont été les résultats ;
- pour réaliser des investigations sur le terrain ;
- pour mener des enquêtes planifiées ;
- pour mettre en place des systèmes de surveillance.

La recherche documentaire est, en effet, extrêmement utile pour faire l'état des connaissances : savoir ce qui est déjà connu, comment ont fait les autres, ne pas refaire les mêmes enquêtes si la réponse à la question existe déjà ou si des erreurs méthodologiques ont été faites ou s'il existe des limites et des biais dans les études précédentes.

Une fois au clair avec les objectifs, il faut définir les termes principaux de la question de recherche puis trouver leurs correspondants dans les mots-clés et les descripteurs. Ceux-ci décrivent le plus précisément possible le sujet des documents qui seront consultés et permettent d'interroger les catalogues et les bases de données.

Vient ensuite le choix des outils bibliographiques appropriés. Bien évidemment, aujourd'hui, nous parlons de ressources en ligne, elles sont nombreuses et nous en présentons, dans ce chapitre, une sélection des plus pertinentes. Il s'agit de travailler avec les dictionnaires, catalogues, bases de données, répertoires de périodiques, plateformes de ressources documentaires et sites d'organismes concernés les plus appropriés. Tant il est vrai que l'utilité de l'information ne réside pas dans sa quantité mais dans sa pertinence et dans la qualité de son analyse, il faut également imposer des critères de sélection aux sources d'information utilisées et aux informations elles-mêmes [1].

Le travail de l'épidémiologiste nécessite de disposer d'une information scientifique actualisée et fiable, c'est dire qu'il faut mettre en place, en complément de la veille bibliographique élaborée à partir de la littérature scientifique, une veille informationnelle ciblant des données non publiées ou factuelles.



Cette veille sera régulière et menée à partir d'un choix rigoureux de sources d'information avec l'aide d'outils informatisés performants. La veille informationnelle est d'autant plus utile, voire nécessaire, aujourd'hui que de nombreuses informations (données factuelles, synthèses, débats scientifiques, communications, etc.) sont proposées *via* des circuits divers et non « officiels » sur Internet et ne sont ni répertoriées ni référencées dans les bases de données bibliographiques traditionnelles.

Par ailleurs, dans le champ de la santé publique et de l'épidémiologie, les références strictement scientifiques ou médicales sont insuffisantes, le domaine touchant à plusieurs disciplines y compris au champ des sciences humaines et sociales. De ce fait, les outils strictement bibliographiques tels les bases de données ne doivent pas être les seules sources d'information. C'est la raison pour laquelle la veille informationnelle a son importance. Mais le choix des sources est large, complexe, et la pertinence des informations difficile à contrôler [2].

C'est donc par une veille systématique et rigoureuse que l'on réussira à sélectionner les informations et les publications indispensables : publications de littérature « grise » ou souterraine, peu répertoriées mais présentes sur Internet sous d'autres formes tout aussi importantes. Des moyens existent aujourd'hui pour construire une veille à partir des sites web (abonnements à des alertes, fils RSS, etc.) et des logiciels de veille peuvent aider à la construire de façon plus adaptée et pérenne, par des requêtes thématiques fines sur des pages ou extraits de pages Web, par exemple, ou par des requêtes sur des moteurs ou bases de données internes aux sites. C'est en amont, dans le choix des sources à surveiller, qu'il faut être attentif et une veille bien préparée garantit un retour pertinent.

Outre la surveillance des sites des agences sanitaires, Institut de veille sanitaire (InVS) en France, celle des sites institutionnels ramènera le plus d'informations et de publications fiables : les sites des organismes internationaux (Organisation mondiale de la santé [OMS], *European Centre for Disease Prevention and Control* [ECDC]) ou d'autres pays (*US Centers for Disease Control and Prevention* [CDC]), mais aussi les sites gouvernementaux (ministères de la Santé, organismes juridiques, économiques, instituts de statistiques, etc.) ou nationaux (hôpitaux, organismes publics de recherche, etc.).

Des moteurs spécialisés balayent systématiquement certains de ces sites et des alertes peuvent être créées sur ces outils. Des réseaux sociaux thématiques, wikis ou blogs, peuvent aussi faire remonter des informations régulières ou permettre d'autres types d'échanges d'information et de publications plus informelles. Sur ces outils de type « collaboratif » ou Web 2.0, des informations régulières peuvent être exploitables : *Commonwealth conversations public Health*, *Medpedia*, *ProMed mail* de l'*International Society for Infectious Diseases* (ISID).

Au fur et à mesure de la présentation des sources documentaires avec lesquelles travailler, nous indiquerons, le cas échéant, les services de veille qu'elles proposent : recevoir un bulletin d'information (newsletter), activer une alerte directe sur sa messagerie électronique ou bien par flux RSS dans son mail, dans son navigateur ou dans un outil du web 2.0.

La gestion de ces informations est la dernière étape de la recherche documentaire. Elle est facilitée par l'emploi de logiciels bibliographiques locaux ou en ligne qui en permettent également la diffusion.

## Outils spécifiques de la recherche documentaire en épidémiologie

### Glossaires

Les dictionnaires spécialisés aident à bien comprendre le sujet envisagé et à utiliser à bon escient les termes techniques ou scientifiques :

- **glossaire de la banque de données en santé publique (BDSP)** (<http://asp.bdsp.ehesp.fr/> Glossaire) : excellent outil en libre accès pour trouver la définition exacte d'un terme du lexique de la santé publique et sa traduction en anglais, espagnol et allemand ;

- **base de concepts de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES, <http://www.inpes.sante.fr>)** : en libre accès, elle présente les variantes, selon les auteurs, au cours des différentes époques, des définitions des termes relatifs à la prévention et l'éducation pour la santé ;
- ***glossary of Clinical Trials Terms*** (<http://clinicaltrials.gov/ct2/info/glossary>) : en libre accès, il définit les termes les plus fréquemment utilisés dans les essais cliniques.

## Catalogues

Le fonds documentaire répertorié dans un catalogue est le reflet du champ d'action de l'organisme auquel il appartient ; on doit choisir ces catalogues en fonction des thèmes d'intérêt et d'étude :

- **WHOLIS** (<http://www.who.int/library/databases/en>) indexe toutes les publications de l'OMS depuis 1948 ainsi que les articles publiés dans les revues de l'OMS et les documents techniques depuis 1986. Un grand nombre de documents sont disponibles en texte intégral ;
- **la Documentation française, Bibliothèque des rapports publics** (<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports/index.shtml>) met à disposition en 2011 plus de 7 000 rapports sur tous les thèmes de l'action publique (par exemple, thématique santé : 931 rapports). Un flux RSS offre en temps réel les références des rapports publics récemment mis en ligne.

## Bases de données bibliographiques

Il faut les choisir en fonction de la couverture thématique, des types de documents présentés (ouvrages, rapports, actes de congrès, thèses...) et du nombre de périodiques indexés dans le domaine. La couverture thématique d'une base de données est en général clairement annoncée dans son titre (MEDLINE® pour *Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online* ; BDSP pour Banque de données en santé publique et Base bibliographique du réseau documentaire en santé publique – 55 organismes francophones participants). Le nombre de périodiques du domaine se vérifie dans le répertoire des titres indexés :

- **interroger MEDLINE®** via l'interface PubMed et mettre en place une veille bibliographique (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) : MEDLINE® est la plus grande base de données internationale de dépouillement d'articles de périodiques en sciences de la vie et de la santé. En libre accès, elle est développée par le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) à la *National Library of Medicine* (NLM) des États-Unis [1] :
  - à partir de MeSH *Database* (base informatisée des *Medical Subject Headings* et thesaurus de MEDLINE), rechercher le descripteur (MeSH *term*) et y ajouter le qualificatif (*subheading*) *epidemiology* (par exemples : trouver des articles dont le sujet **principal** [Majr : *Major Topic*] est l'épidémiologie du VIH/sida : "*HIV Infections/epidemiology*" [Majr] ; trouver des articles dont le sujet **principal** est l'épidémiologie du paludisme : "*Malaria, Falciparum/epidemiology*" [Majr] ; trouver des articles traitant de l'épidémiologie de la dengue [MeSH : *Subject Heading* (descripteur)] : "*Dengue/epidemiology*" [Mesh]). L'*Encadré* présente un exemple en matière de recherche documentaire dans le cadre d'une investigation épidémiologique,
  - pour élaborer une veille bibliographique, à partir de la page des résultats il faut, soit cliquer sur *Save Search*, s'enregistrer dans *My NCBI* et s'abonner à une alerte sur messagerie électronique ; soit cliquer sur le logo RSS et s'abonner à une alerte dans les favoris de son navigateur, ou bien sur sa messagerie électronique, ou bien sur *Netvibes* (outil collaboratif) ;



## ENCADRÉ

### Étude de cas bibliographique

Imaginons que les épidémiologistes impliqués dans l'épidémie d'hépatite A liée à la consommation de tomates semi-séchées, France, 2009-2010 présenté dans l'*Encadré* du chapitre 39, souhaitent faire une recherche bibliographique sur le lien épidémiologique entre l'hépatite A et la consommation de tomates séchées. L'interrogation MEDLINE est ici tout à fait pertinente. Plusieurs stratégies de recherche sont à considérer :

- prendre le descripteur *Hepatitis A* en tant que simple sujet [MeSH] ou bien en tant que sujet principal [Majr] des articles recherchés : search ("Hepatitis A/epidemiology"[Mesh] OR "Hepatitis A/etiology"[Mesh]) AND "Food Contamination"[Mesh] Limits : Humans = 172 ;
- prendre comme qualificatifs (*subheadings*) l'épidémiologie et également l'étiologie ou la transmission : Search ("Hepatitis A/epidemiology"[Majr] OR "Hepatitis A/transmission"[Majr]) AND Food Limits : Humans = 208 ;
- envisager « *tomatoes* » en tant que nourriture (*food*), nourriture contaminée (*food contamination*) ou bien légumes (*vegetables*) : Search ("Hepatitis A/epidemiology"[Majr] OR "Hepatitis A/transmission"[Majr]) AND vegetables Limits : Humans = 17.

Chaque liste de résultats obtenue est envoyée dans le presse-papiers (*clipboard*), ce qui permet d'éliminer les doublons et de sauvegarder en une seule fois l'ensemble des références retenues. Le total des références ainsi ajoutées au presse-papiers (*add to clipboard*) est de 271 items (mai 2011).

- **interroger la base documentaire de la BDSP** (<http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/Search-Form>) : la base documentaire est alimentée en réseau par les principaux organismes français du champ de la santé. Il est préférable de travailler avec l'interface « Recherche avancée », de demander la spécificité de la recherche en langue française (littérature grise) et de s'inscrire pour bénéficier de tous les services, notamment dans l'exploitation des résultats. La base, en libre accès, recense, depuis les années 1970, l'information scientifique et technique dans le champ de la santé publique produite en France et à l'étranger.

MEDLINE est LA base documentaire incontournable dans le domaine de la santé, elle indexe l'ensemble de la littérature scientifique internationale. La base documentaire de la BDSP est une formidable source d'informations pour accéder aux études de terrain réalisées en France, publiées en français et dont les résultats sont souvent ignorés de la presse internationale. Il ne faut donc pas les opposer mais les utiliser en fonction de ses besoins spécifiques.

## Archives ouvertes

La mise à disposition pour tous de documents scientifiques, académiques ou institutionnels, rendue possible grâce au mouvement du libre accès (<http://openaccess.inist.fr>), est une source d'information non négligeable. Des maisons d'édition se sont développées sur ce principe, les articles paraissant dans leurs revues sont accessibles gratuitement. Nous présentons ci-dessous les quatre les plus fréquemment utilisées :

- **Public Library of Science (PLoS)** (<http://www.plos.org>) : tous les documents édités par la PLoS sont sous licence libre accès (*open access license*) qui permet sans restriction leur utilisation, leur distribution et leur reproduction sur tout support, à condition que le travail original soit correctement cité. Les titres de la PLoS, notamment *PLoS Medicine* ont très rapidement gagné un facteur d'impact (indice bibliométrique reflétant la notoriété du journal) attractif pour les auteurs ;
- **BioMed Central, BMC, Open Access Publisher** (<http://www.biomedcentral.com>) : les éditions Springer/BioMed Central ont lancé une collection de périodiques scientifiques : BMC Series, 208 *Peer-Reviewed Open Access Journals* (janvier 2011). Le site BMC présente également une liste de titres de périodiques pour lesquels sont précisées les modalités d'accès au texte intégral ;
- **PubMed Central, PMC** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals>) : PMC, service proposé par les *National Institutes of Health* (NIH) américains, est un répertoire de 1 132 titres (juin 2012) de périodiques biomédicaux en libre accès, immédiat (*immediate*) ou après embargo (*after n months*). L'état des collections pour chaque titre est présenté avec les numéros des premiers et derniers volumes accessibles (*volumes in PMC, latest, first*). L'implication (*participation level*) des éditeurs aux archives ouvertes est précisée, totale (*full*) ou seulement pour les articles relatant une étude financée par les NIH (*NIH portfolio*). Les archives des anciens numéros (certains datent du XVIII<sup>e</sup> siècle) sont numérisées. Des manuscrits des auteurs avant publication (preprints) sont également présentés ;
- **Scientific Electronic Library Online, Scielo** (<http://www.scielo.org>) : Scielo, service proposé par le *Latin-American and Caribbean Center on Health Sciences Information* (BIREME – PAHO – WHO) est un répertoire de 958 revues (juin 2012) biomédicales d'Amérique latine et d'Espagne en libre accès. Le site est trilingue, anglais, espagnol et portugais.

## Plateformes et portails

Les plateformes électroniques des maisons d'édition regroupent en général les ouvrages et les périodiques qu'elles éditent et pour lesquels elles proposent des « suppléments » de services bibliographiques. Les portails centralisent l'accès aux ressources électroniques (catalogues, bases de données, plateformes d'éditeurs, archives ouvertes, etc.) auxquelles les institutions sont abonnées. Les universités et les organismes de recherche proposent ce type de portail à leurs membres. Parmi ces nombreux outils, on doit en citer deux tout particulièrement :

- **ScienceDirect®** (Elsevier). La plupart des universités et des organismes de recherche offrent à leurs membres un accès à la plateforme Elsevier et aux revues électroniques de cet éditeur auxquelles ils se sont abonnés. Un certain nombre de services bibliographiques sont également proposés aux usagers, notamment quatre types de veille bibliographique dont un (*Volume/issue alerts*) est accessible aux non-abonnés (*guest users*) : à partir de la page d'accueil ScienceDirect® (<http://www.sciencedirect.com>), cliquer sur le bouton *Alert* et s'enregistrer. Quatre options sont alors possibles :
  - **Search Alerts**, veille thématique à partir des résultats d'une interrogation,
  - **Topic Alerts**, veille sur un domaine scientifique donné,
  - **Volume/Issue Alerts**, veille sur un (ou plusieurs) titre(s) de périodique,
  - **Citation Alerts**, veille sur la citation d'un (ou plusieurs) article, à partir d'une référence donnée et avec la rubrique *Article Toolbox* ;
- **Catalogue et indexation des Sites Médicaux Francophones, CiSMef** (<http://www.chu-rouen.fr/cismef>) : ce portail d'accès gratuit est produit et maintenu par le CHU-Hôpitaux de Rouen depuis 1995. Il répertorie, classe et indexe les principaux sites et ressources médicaux

francophones. Il s'appuie sur les MeSH® (*Medical Subject Headings, thesaurus* de MedLine®) et sur le format de métadonnées *Dublin Core* pour indexer les informations. CiSMeF propose également une interface de recherche en français des termes MeSH ; une fois le descripteur trouvé, il est possible d'interroger directement MedLine. CiSMeF dispose d'un moteur de recherche, de plusieurs index et de rubriques spécifiques, par exemple, recommandations et consensus, enseignement et formations, textes officiels. Sur la rubrique « Quoi de neuf » on peut créer des alertes pour obtenir les mises à jour hebdomadaires des « news ».

## Journaux scientifiques

Il est certainement difficile de choisir parmi les 25 400 revues académiques publiées par 2 000 maisons d'édition soit 1,5 million d'articles pour l'année 2009 [3] ! Il faut regarder, entre autres, le domaine concerné, l'éditeur, le facteur d'impact, l'indexation dans les bases de données internationales et la périodicité. Pour connaître le nombre de périodiques scientifiques consacrés à, ou traitant de, l'épidémiologie, il faut consulter la liste des périodiques en cours indexés dans MEDLINE. À partir du catalogue de la *National Library of Medicine* (NLM), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, taper dans la zone de requête *epidemiol\** et, dans la rubrique *Limits*, cocher la case *Journals currently indexed in MedLine* : 68 titres étaient répertoriés en juin 2012. D'autres revues non spécifiques du champ de l'épidémiologie peuvent bien entendu présenter des articles y faisant référence.

Après avoir sélectionné le (ou les) périodique, la voie la plus confortable pour le(s) lire régulièrement est de recevoir par mail le sommaire du dernier numéro paru (*Electronic Table of Contents, eTOC*), voire des derniers articles à paraître (*Epub, Advance Access*). Deux exemples sont présentés ci-dessous pour illustrer ce type de veille :

- ***l'American Journal of Epidemiology***, Oxford University Press (<http://aje.oxfordjournals.org>) et ses quatre *Alerting services* : une alerte via la messagerie électronique sur le sommaire en cours (*Email table of contents*), une sur les articles à paraître (*Email advance access*), une pour suivre les citations d'un article précis (*CiteTrack*) et la dernière pour récupérer les informations par flux RSS (*XML RSS feed*) ;
- le **BEH** (*Bulletin épidémiologique hebdomadaire*) et son complément **BEH Web**, édités par l'Institut de veille sanitaire (<http://www.invs.sante.fr/beh>), rubrique : *abonnement et désabonnement à la version électronique du BEH et du BEHWeb*.

## La veille informationnelle sur Internet

L'étendue des sites ou des pages potentiellement à « surveiller » est telle que nous n'en présentons arbitrairement que quelques exemples, davantage pour donner une idée de leur typologie que de leur contenu. À chacun de sélectionner les sources d'information dans son champ d'activité et de s'aider éventuellement d'outils de gestion de favoris ou de surveillance semi-automatisée de sites (par exemple, *WebSiteWatcher*) à défaut d'un logiciel plus élaboré de veille automatisée, le plus souvent coûteux.

## Quelques exemples de sources de données

En France :

- **des sites institutionnels** : le portail des agences sanitaires (<http://www.sante.fr>), les organismes publics de recherche ([http://www.academie-sciences.fr/liens/organismes\\_recherche.htm](http://www.academie-sciences.fr/liens/organismes_recherche.htm)), le ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé (secteur santé) (<http://www.sante.gouv.fr>) ;

- **des sources d'information factuelle** : le portail de la statistique publique (<http://www.statistique-publique.fr>) comprend un sous-domaine « santé et social » qui fournit au quotidien des alertes sur des données, études ou rapports officiels ; la CIM10 (classification internationale des maladies) ([http://med.univ-rennes1.fr/noment/cim10/CIM10\\_tree\\_0.html](http://med.univ-rennes1.fr/noment/cim10/CIM10_tree_0.html)) ; l'observatoire de la médecine générale (<http://omg.sfmfg.org>) ; la veille en droit de la santé de Net-Iris, portail juridique alimenté par une communauté de membres qui propose une newsletter quotidienne et un service de veille personnalisée (<http://www.net-iris.fr/veille-juridique/droit/sante/droit-medical/>).

### En Europe :

- le *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) (<http://www.ecdc.europa.eu>) est l'agence de l'Union européenne basée à Stockholm qui assure la surveillance des maladies infectieuses ;
- le Bureau régional de l'OMS à Copenhague (<http://euro.who.int>) est un des six bureaux régionaux de l'OMS, autorité chargée de la santé publique dans le système des Nations Unies ;
- l'*European Medicines Agency* (EMA) (<http://ema.europa.eu>) agence de l'Union européenne basée à Londres, assure le contrôle et l'évaluation des médicaments.

**Plus généralement** : outre les sites des ministères chargés de la Santé des différents pays, on trouve énormément de publications sur le site général de l'OMS (<http://www.who.int>). Pour les États-Unis, le site des NIH (*National Institutes of Health*) (<http://www.nih.gov>) et celui de la FDA (*Food and Drug Administration*) (<http://www.fda.gov>) sont incontournables.

## Comment s'abonner à une veille

– **Newsletter ou bulletin d'information** électronique, par exemple celui de l'Observatoire de la médecine générale (OMG) (français) (<http://omg.sfmfg.org> > Le Bulletin de l'OMG > Formulaire d'inscription). Vous recevrez chaque mois par mail le nouveau bulletin.

– **Alerte directe sur sa messagerie électronique** après inscription : avec le *Bulletin of the World Health Organization* > *Email alert service* > *Register with us* ([http://www.who.int/bulletin/contact/signup\\_form/en/index.html](http://www.who.int/bulletin/contact/signup_form/en/index.html)). Vous recevrez chaque mois le sommaire du dernier numéro dans votre mail et, comme ce périodique est en libre accès, vous pourrez même d'un clic obtenir le texte intégral de l'article qui vous intéresse.

– **Alerte par flux RSS :**

- **dans son mail** (exemple avec la messagerie *Thunderbird*) *WHO news via RSS*, RSS feeds available from WHO > *WHO news* (<http://www.who.int/feeds/entity/mediacentre/news/en/rss.xml>), copier l'URL. Dans *Thunderbird* > Outils > Paramètres des comptes > Ouvrir un nouveau compte > Nouvelles RSS et Blogs, une fois le compte créé, cliquer sur Gérer les abonnements > Ajouter, puis copier l'URL du fil. Les fils d'informations arriveront directement dans votre messagerie comme des emails ;
- **dans son navigateur** *WHO news via RSS*, *RSS feeds available from WHO* > *WHO news* (<http://www.who.int/feeds/entity/mediacentre/news/en/rss.xml>), choisir *Marque-pages dynamiques* dans la liste déroulante *S'abonner à ce flux en utilisant* et cliquer sur le bouton *S'abonner maintenant*, choisir le nom du flux et dans quel dossier de ses favoris l'enregistrer. Quand vous ouvrirez votre navigateur, vous pourrez voir apparaître, sur la gauche de votre page, la liste des informations ;

- **dans un outil du web 2.0** (*Netvibes* [4], par exemple, <http://www.netvibes.com/fr>) *European Centre for Disease Prevention and Control* > *RSS Feeds* (<http://www.ecdc.europa.eu/en/Pages/rssfeeds.aspx>), choisir *Netvibes* dans la liste déroulante *S'abonner à ce flux* en utilisant et cliquer sur le bouton *S'abonner maintenant*. Le flux viendra se positionner automatiquement dans votre *Netvibes* sous l'onglet que vous lui aurez attribué.

## Les outils de gestion bibliographique (OGB)

Un OGB permet de :

- créer, stocker et organiser des références en tant que bases de données bibliographiques en les alimentant directement à partir des outils bibliographiques en ligne. La plupart d'entre eux (*ScienceDirect*<sup>®</sup>, *Scopus*<sup>®</sup>, *Web of Science*<sup>®</sup>, *PubMed/MEDLINE*<sup>®</sup>, etc.) proposent le formatage (direct et/ou indirect) de leurs données ;
- intégrer des citations dans un texte et formater automatiquement une liste de références selon les règles de rédaction bibliographique requises par un éditeur ou par un jury.

Les OGB offrent à peu près tous les mêmes fonctions. Ce qui détermine le choix c'est essentiellement le système d'exploitation (Windows, Mac, Linux, etc.) et bien sûr le prix *versus* la gratuité. Nous citerons ici deux outils payants du même éditeur (Thomson Reuters) : *Reference Manager*<sup>®</sup> (<http://www.refman.com>) et *EndNote*<sup>®</sup> (<http://www.endnote.com>) et deux outils gratuits : *Zotero*<sup>®</sup> (<http://www.zotero.org>) du *Center for History and New Media of George Mason University of Virginia* (USA) et *Mendeley*<sup>®</sup> (<http://www.mendeley.com>). Leurs modes d'emploi sont disponibles sur site et de nombreux forum, en français, leur sont consacrés [5, 6].

## CONCLUSION

**Nous avons pris le parti de présenter essentiellement des outils en libre accès. De nombreuses autres ressources électroniques existent et sont pertinentes dans le domaine des sciences de la santé telles que, notamment, *ISI Web of Knowledge*<sup>™</sup> (*Thomson Scientific*) avec la base bibliographique *Current Contents Connect* et la base bibliométrique *Web of Science* ainsi que la *Cochrane Library* (*Wiley*) en *Evidence-Based Medicine*. La plupart de ces outils payants sont accessibles grâce aux abonnements pris à l'échelon local d'un campus ou national d'un organisme de recherche, voire international *via* l'OMS et la PAHO pour les pays en développement. Il faut donc se renseigner auprès de sa structure pour connaître l'état des abonnements disponibles.**

**Si, néanmoins, aucune de ces ressources n'est accessible, nous avons essayé de montrer qu'un excellent travail peut être réalisé avec les outils en libre accès, d'autant plus que la veille informationnelle, quant à elle, s'effectue essentiellement avec des sites en libre accès et concerne des informations publiques.**

## ■ RÉFÉRENCES

- 1 ● Mouillet E. *La recherche bibliographique en médecine et santé publique. Guide d'accès. Ebook*, 2<sup>e</sup> ed. Paris : Elsevier-Masson, 2010, 208 p. ; <http://www.em-consulte.com/livre/10113> (consulté le 02/02/2012).
- 2 ● Cornec N, Martin A, Masse C, Vaillant H. Journée d'étude ADBS-Santé : la veille en santé. *Documentaliste-Sciences de l'Information* 2006 ; 43 : 43-7.
- 3 ● Ware M, Mabe M. *The STM report. An Overview of Scientific and Scholarly Journal Publishing*. Oxford : STM, 2009 ; [http://www.stm-assoc.org/2009\\_10\\_13\\_MWC\\_STM\\_Report.pdf](http://www.stm-assoc.org/2009_10_13_MWC_STM_Report.pdf) (consulté le 02/02/2012).
- 4 ● Vivares D. *Utiliser Netvibes outil de veille et de communication* (diaporama) ; <http://urfist.u-strasbg.fr/uploads/UTILISER%20NETVIBES.pdf> (consulté le 02/02/2012).
- 5 ● Zotero francophone ; <http://zotero.hypotheses.org> (consulté le 02/02/2012).
- 6 ● Marois A. *Mendeley : gestion de références bibliographiques 2.0* (diaporama) ; <http://www.slideshare.net/amarois/mendeley-gestion-de-rfrances-bibliographique-20> (consulté le 02/02/2012).



## ● Chapitre 45

# Communication écrite en épidémiologie

Louis Rachid Salmi<sup>1</sup>, Hélène Therre<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique, Saint-Maurice



Une étude épidémiologique n'est considérée comme terminée qu'après la rédaction d'un rapport d'étude et l'acceptation éventuelle d'un article scientifique si ce travail justifiait une telle démarche. L'impact d'une étude épidémiologique est, en effet, intimement lié à la capacité de ses auteurs à communiquer son contenu à ceux qui ont le pouvoir de décider et d'agir, ainsi qu'à ses confrères potentiellement intéressés par le retour d'expérience. Un épidémiologiste de terrain doit donc être capable d'interpréter les résultats, d'expliquer leurs implications et, surtout, de rédiger sous un format susceptible de convaincre les lecteurs et les décideurs ciblés. Ce chapitre propose quelques orientations pour la rédaction d'un rapport d'étude épidémiologique et sa publication sous forme d'article. Ces recommandations sont adaptées de règles générales de rédaction médicale scientifique [1], du référentiel international *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) [2] (voir *Encadré* du chapitre 41) et des instructions aux auteurs du *Mortality and Morbidity Weekly Report* américain [3]. Une première partie décrit la structure standard (introduction, méthodes, résultats, discussion) et un contenu type pour chacune de ces sections. La deuxième partie évoque la rédaction en pratique (le moment de la rédaction, le style scientifique). La troisième et dernière partie présente les récentes évolutions du monde de l'édition scientifique et discute les questions clés à se poser lors de la soumission d'un manuscrit décrivant un travail épidémiologique à une revue scientifique (choix de la revue, processus éditorial).

## Structurer un rapport d'étude ou un article épidémiologique

La présentation d'un rapport d'étude ou d'un article scientifique, quel que soit le domaine, repose sur une structure standard, qui reflète le processus suivi dans toute recherche scientifique. Cette structure, dite IMReD, comporte quatre parties : une « Introduction », des « Méthodes », des « Résultats » et une « Discussion ». Cette structure permet d'organiser de manière logique le contenu et facilitera ultérieurement la lecture critique, par les pairs, à laquelle sont soumis tous

les manuscrits proposés pour publication dans des revues à comité de lecture. La présentation détaillée doit être adaptée au type d'étude, aux lecteurs (plus ou moins spécialisés) et aux exigences de la revue. Ces quatre sections décrivant l'étude doivent être complétées par un titre, une liste d'auteurs et des remerciements, y compris une déclaration des conflits d'intérêts, un résumé et une liste de références. La structure de base peut être complétée par une section intitulée « Contexte de l'enquête », entre l'introduction et les méthodes et une section de « Recommandations », séparées de la discussion.

## L'introduction

Elle doit fournir des indications sur les motifs de l'étude, éventuellement une brève perspective historique. La justification de l'étude se fonde généralement sur une brève mise au point de ce qui a déjà été découvert. Il ne s'agit pas d'une revue exhaustive de la littérature, mais d'une sélection de documents pertinents. Les auteurs doivent s'efforcer de guider la pensée du lecteur pour que celui-ci puisse comprendre les lacunes dans les connaissances ou pour l'action, qui ont nécessité la conduite de l'étude. Sur la forme, l'introduction doit captiver l'intérêt du lecteur (« accrocher le lecteur ») et susciter sa curiosité. Quel que soit l'objet de l'étude, l'introduction se termine par l'énoncé de son objectif principal.

Dans le cas de l'investigation d'un phénomène épidémique, il faut directement annoncer la nature du problème, c'est-à-dire l'enchaînement des événements (notamment la description des premiers cas) ayant conduit à la demande d'investigation. Les raisons justifiant qu'elle ait été entreprise, suite aux informations obtenues sur le terrain, doivent ensuite être évoquées. La revue de quelques publications d'investigation similaires permet d'évoquer les hypothèses initialement privilégiées et les premières indications étiologiques. L'objectif peut être remplacé par l'énoncé de la structure du rapport, notamment quand celui-ci comporte plusieurs étapes (description, étude analytique, étude environnementale, etc.). Les objectifs de chacune de ces étapes pourront être énoncés au début de chaque partie, qui comportera alors ses propres sections « Méthodes » et « Résultats ». Il est également possible que chaque partie fasse l'objet ultérieurement d'un article séparé. Dans le cas de données de surveillance, il faut rappeler dans l'introduction les raisons et l'historique de la mise en place du système de surveillance.

## Les méthodes

Cette partie pourra s'appeler dans certaines revues « Population et méthodes », « Patients et méthodes » ou, pour certaines investigations microbiologiques ou environnementales, « Matériel et méthodes ». Elle doit exposer de manière complète, détaillée et logiquement organisée, les outils et les approches méthodologiques utilisés pour conduire l'étude sur le terrain, ainsi que la manière dont ces méthodes ont été appliquées. Les éléments principaux de cette section sont :

- la structuration générale de l'étude (schéma d'étude ou design) ;
- la sélection de la population étudiée ;
- les observations et mesures effectuées ;
- l'analyse statistique.

La validité de toutes les méthodes décrites (par exemple, les tests biologiques et les questionnaires) doit être décrite ou garantie par des références.

Les méthodes d'une investigation pourront présenter les différentes étapes telles qu'elles ont été décrites dans les chapitres 25 et 39 (confirmation de l'épidémie, description de l'épidémie, études analytiques, investigations spéciales). Il n'est pas obligatoire de respecter la chronologie de ce qui a été fait sur le terrain. Dans tous les cas (rapport d'investigation ou analyse de données de

surveillance), une attention particulière doit être accordée à la définition des cas et à la description des modalités de recueil de l'information, permettant de montrer comment les auteurs ont garanti au mieux la validité des données.

Une description du contexte de l'étude peut être faite dans cette partie ou incluse dans l'introduction. Il peut être utile de présenter quelques données géographiques, climatiques ou physiques, s'il s'agit de l'investigation d'une maladie vectorielle, par exemple. Les informations nécessaires à l'investigation (données géographiques, taille de la population) et la situation à l'arrivée des enquêteurs sur le terrain (bilan des recherches préliminaires, synthèse des informations disponibles) peuvent ainsi être fournies au lecteur. Il est aussi important de décrire la taille de la communauté ou de l'hôpital ou de toute autre zone géographique soumise à l'investigation.

## Les résultats

Ils doivent d'abord présenter, généralement dans un paragraphe court, complété éventuellement par un diagramme de flux ou *flow chart* (Figure 1), les effectifs de l'étude, y compris les refus de participation et les exclusions ou pertes de vue en cours d'étude. Les caractéristiques de la population doivent ensuite être décrites sous forme d'un tableau comparatif (exposés/non-exposés dans les études de cohorte et les études transversales, malades/non-malades dans les études cas témoins).

L'exposé des résultats principaux peut alors faire l'objet d'un ou plusieurs tableaux présentant les fréquences observées de la maladie (incidence dans les études de cohortes, prévalence dans les études transversales) et de l'exposition (études cas témoins et transversales), puis les estimations des mesures d'association avec leur intervalle de confiance. Les analyses complémentaires (analyses de sous-groupes, de la modification de l'effet ou modélisation) sont ensuite présentées.

Dans les investigations, il faut en général d'abord décrire les premiers cas puis passer à la phase descriptive de l'enquête. Ce paragraphe peut comprendre un nombre considérable de détails quant à la distribution des cas dans le temps et l'espace et leurs caractéristiques individuelles. C'est le moment d'introduire la courbe épidémique et ses paramètres principaux, ainsi qu'une éventuelle carte résumant la distribution géographique du phénomène épidémique. Les taux d'attaques, bruts puis stratifiés selon les principales caractéristiques de temps, de lieu et de personnes, font habituellement l'objet d'un ou plusieurs tableaux. Cette description doit orienter le lecteur vers les hypothèses formulées quant aux facteurs d'exposition et les modes de transmission. Les paragraphes ou la partie concernant les études analytiques ou les investigations complémentaires peuvent aussi être présentés dans un second temps selon le plan indiqué ci-dessus.

Dans le cas de données de surveillance, la section « Résultats » débute habituellement par le nombre total de cas rapportés ou identifiés et les effectifs des dénominateurs pertinents. Les cas doivent ensuite être caractérisés selon les variables principales de temps, d'espace et de personnes. Les paragraphes suivants sont consacrés à l'analyse des tendances temporelles, souvent présentées sous forme de graphiques de séries chronologiques, éventuellement complétés par une modélisation temporelle et, parfois, spatiale ou temporo-spatiale.

## La discussion

Il est souvent utile de commencer la discussion par un court paragraphe résumant très synthétiquement les résultats que les auteurs considèrent essentiels, et qui seront discutés en détail. Cette synthèse doit mettre en valeur les résultats importants, sans tout passer en revue et sans les répéter, car le lecteur a déjà reçu l'information.

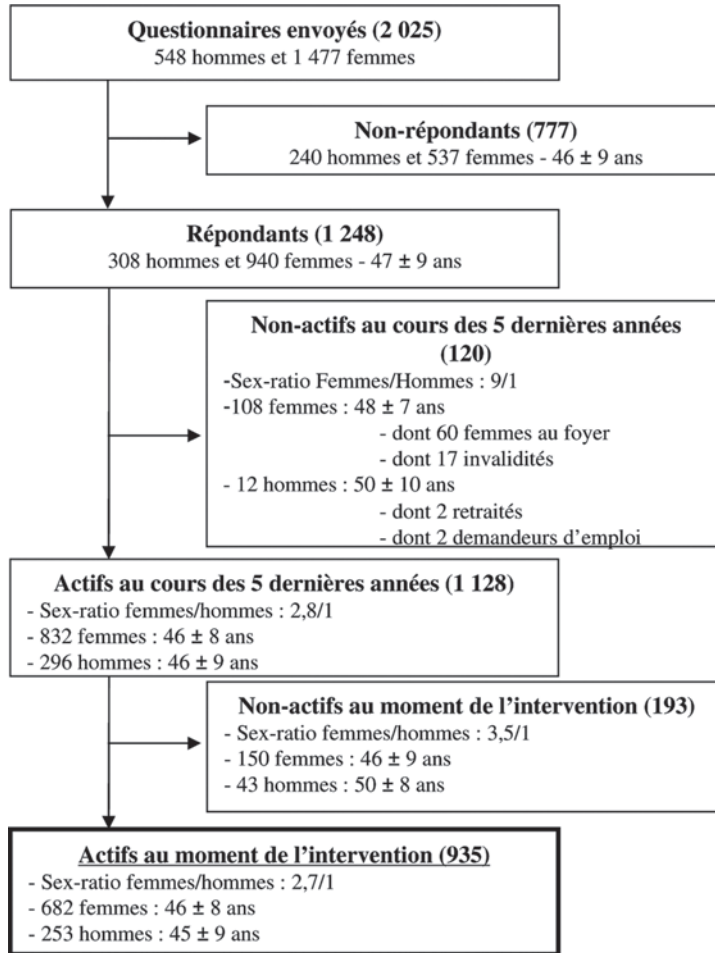
Il est aussi important d'attirer l'attention du lecteur, soit en début, soit plus tard dans la discussion, sur les forces et limites objectives de l'étude, de l'investigation ou du système de surveillance. Tous les problèmes rencontrés doivent être évoqués honnêtement, mais seulement s'ils sont

**Figure 1 ● Exemple de diagramme de flux dans une enquête sur les facteurs associés au devenir professionnel après intervention chirurgicale pour un syndrome du canal carpien dans les Pays de la Loire**

À partir des données du PMSI

Source : Parot-Schinkel E, *et al. Bull Epidemiol Hebd* 2010 ; [5-6] : 41-3 ;

[http://www.invs.sante.fr/beh/2010/05\\_06/beh\\_05\\_06\\_2010.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2010/05_06/beh_05_06_2010.pdf) [consulté le 03/07/2012]



susceptibles d'entraîner un biais ou un défaut de précision ou de généralisation des résultats. Dans les investigations, il est important de préciser quels critères de causalité étaient respectés (chapitre 40).

Il est alors essentiel d'engager une discussion franche des résultats de son propre travail à l'aune de la littérature déjà publiée et dont on n'a fait qu'aborder très succinctement le contenu dans l'introduction. Les auteurs vont pouvoir alors mettre réellement leur travail en perspective. Des recherches ultérieures peuvent être suggérées. Il s'agit là du préambule indispensable à toute formulation de recommandations.

Cette section se termine le plus souvent par des recommandations concernant les mesures de contrôle et de prévention ou, quand celles-ci ont déjà été mises en œuvre au moment de la soumission de l'article ou de la rédaction du rapport final, un résumé de l'impact observé. Dans certaines revues, l'article peut comporter une conclusion. Celle-ci résume les leçons tirées de l'étude et suggère des perspectives qui ne sont pas déjà énoncées dans la discussion. Une conclusion est inutile si elle ne fait que résumer l'article.

## Les références

Les références doivent être insérées dans le texte au fur et à mesure de la rédaction. Par exemple, notez dans un premier temps les noms des auteurs et l'année des publications entre parenthèses dans le texte. La présentation des références bibliographiques est spécifique à chaque revue. En particulier, la forme et l'ordre dans lesquels doivent figurer les références dans le texte doivent être scrupuleusement respectés. Les règles les plus communément admises sont celles de la convention de Vancouver (<http://www.icmje.org/> [consulté le 03/07/2012]).

## Le titre

Le titre est la première manière d'indiquer aux lecteurs le contenu du rapport ou de l'article. Il doit être très spécifique et refléter l'objectif de l'étude. Il doit comporter, dans des termes compréhensibles, une indication de la question posée (par exemple, estimer l'association entre quelle exposition et quelle maladie) et une description succincte de la population concernée et du contexte (temps, lieu).

## Les auteurs et les remerciements

Un consensus doit être trouvé, avant même de débiter la rédaction du rapport ou de l'article, concernant la liste des auteurs et l'ordre dans lequel ils apparaîtront. Les règles que suivent les bonnes revues internationales indiquent que tous les auteurs doivent avoir eu un rôle scientifique dans la conception ou la conduite de l'étude ou dans l'interprétation des résultats. Tous les auteurs doivent prendre la responsabilité scientifique et morale d'au moins une partie de l'étude et donc de l'article, ce qui implique une discussion critique et une validation du manuscrit. L'ordre des auteurs est théoriquement l'ordre décroissant d'importance des contributions scientifiques. L'habitude de mettre comme dernier auteur le coordonnateur de l'investigation ou le responsable de l'équipe de recherche (à condition qu'il ait eu un rôle actif dans l'étude) ne repose en fait sur aucune recommandation internationale explicite mais reste d'un usage très fréquent. L'utilisation d'un nom collectif (par exemple, le « Groupe d'épidémiologie clinique du sida en Aquitaine [GECSA] ; <http://www.corevih-aquitaine.org/pagecolumns/composition-du-groupe-de-travail-gecsa> [consulté le 03/07/2012] ») permet d'indiquer, en complément des auteurs principaux, quels étaient les collaborateurs de l'étude et comment était organisée l'équipe d'investigateurs. En pratique, des considérations de stratégie scientifique et de politique au sens large du terme viennent souvent compliquer la définition de la liste et de l'ordre des auteurs.

Il ne faut jamais oublier de remercier toutes les institutions et tous les collaborateurs, autres que les auteurs, qui ont contribué à l'étude, ainsi que les organismes qui ont financé l'étude. Il faut aussi indiquer si une partie de ces données a déjà été présentée dans une réunion scientifique ou fait l'objet d'une publication de résultats préliminaires. Une section « Remerciements » est donc le plus souvent indispensable. Ces remerciements doivent être préparés avec beaucoup d'attention et de tact, pour éviter les conflits de personnes une fois le rapport diffusé ou l'article publié. Les revues scientifiques demandent aussi à tous les auteurs de déclarer leurs éventuels conflits d'intérêt préalablement à la publication.

## Le résumé

La rédaction du résumé est un exercice en soi, qu'il faut réserver pour la fin de la phase de rédaction, lorsque la version quasi définitive du manuscrit ou du rapport est prête. Cette rédaction tardive garantit notamment une concordance parfaite entre informations et données sélectionnées pour le résumé et celles figurant dans le corps du texte. Dans un rapport, ce résumé est d'autant plus nécessaire que ce document est généralement plus long qu'un article.

Un résumé est toujours exigé dans un article scientifique et s'accompagne de trois à dix mots-clés indicateurs du contenu, issus des *Medical Subject Headings (MeSH)* de la *National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> [consulté le 03/07/2012]). Ce résumé scientifique (*abstract*) est souvent structuré par quatre mots titres (Contexte ou Objectif ; Méthodes ; Résultats ; Conclusion) et doit reprendre les éléments clés de la structure des quatre sections de l'article. La tendance actuelle, dans les revues scientifiques, est au résumé très court, de 150 à 250 mots.

Dans un rapport d'investigation, le résumé scientifique doit présenter, en une page maximum, ce qu'était le problème, comment il a été abordé par les investigateurs, quels ont été les principaux résultats, quelles recommandations ont été faites et comment elles ont été traduites en actions de santé publique. Ce résumé scientifique peut être complété par un résumé plus long (quelques pages) ou une synthèse (*executive summary*) qui rapporte aussi les éléments nécessaires à la décision. L'Annexe 2 est un exemple de synthèse rapportant les conclusions et les recommandations formulées à la suite de l'étude écologique d'un excès d'hospitalisations autour de l'étang de Berre, zone industrielle du sud-est de la France. Par ailleurs, une table des matières, comportant des titres informatifs pour chaque section et un lien au numéro de page, est aussi indispensable pour les lecteurs pressés d'un rapport, surtout s'il dépasse la dizaine de pages.

## Rédiger en pratique

### Le bon moment pour rédiger

Il est important de rédiger un article ou un rapport le plus tôt possible après la réalisation de l'étude, quand les événements sont encore frais dans la mémoire de l'épidémiologiste et la motivation encore élevée. Les pertes de mémoire ou d'enthousiasme seront cependant moins fréquentes si l'étude ou l'investigation ont été prévues sous forme d'un protocole (chapitre 41). Celui-ci est d'autant plus important quand il a été correctement rédigé, qu'il comporte tous les éléments ou presque pour présenter le sujet (et donc rédiger l'Introduction) et expliquer les méthodes suivies (et donc rédiger le chapitre Méthodes). Même en condition d'urgence et sur le terrain, un minimum de notes peut servir de base à la documentation qui sera indispensable pour expliquer et justifier ce que l'on va décrire dans le rapport ou l'article. L'investigation de terrain, malheureusement souvent perçue seulement comme un travail rapide et peu soigné (*quick and dirty*) deviendra alors facilement l'article rigoureux et arrivant exactement au bon moment (*timely and clean*) qu'attendent les revues scientifiques.

Il est souvent plus facile de rédiger en premier le « corps de l'étude », c'est-à-dire « Contexte », « Méthodes » et « Résultats ». La version finale de l'introduction, la discussion et les recommandations peuvent attendre et apparaître dans une meilleure perspective lorsque l'on a déjà

écrit ce que l'on a fait et ce que l'on a découvert. Les faits majeurs et mineurs apparaîtront plus distinctement. Les auteurs ne prendront pleinement conscience des problèmes soulevés par de nouvelles données, de leurs prolongements et de leurs intrications que lorsque celles-ci auront été logiquement ordonnées dans une narration descriptive et analytique qui leur est personnelle.

Le point le plus délicat est de démarrer la rédaction. Il existe quelques trucs pour aider à l'initiation de ce processus souvent laborieux, comme est angoissante la « peur de la page blanche ». Par exemple, avant même d'écrire le premier mot, vous pouvez raconter en détail ce que vous avez fait à un auditoire complice (famille, amis), en l'incitant à vous poser des questions de clarification. Votre logique, vos accentuations, vos pensées maladroites et hypothèses peuvent être ou non partagées par votre auditoire. Ses réactions que vous aurez alors pris soin de recueillir vous seront précieuses au moment de la rédaction. Sinon, le mieux est toujours d'écrire un plan, en utilisant notamment la fonction « Plan » de votre logiciel de traitement de texte, dans l'ordre logique correspondant à la structure décrite ci-dessus. Un plan détaillé, constitué de plusieurs pages de titres, sous-titres et mots-clés informatifs, facilitera la rédaction ultérieure.

## Le style scientifique

De bonnes investigations épidémiologiques ne sont pas différentes de bonnes investigations cliniques ou biologiques. Bien écrire l'épidémiologie, cependant, diffère légèrement en ce que l'auteur guide le lecteur au travers d'une investigation qui possède une variété d'étapes et une séquence temporelle. L'auteur doit aider le lecteur à passer d'une séquence à l'autre, ce qui peut être difficile.

Une bonne prose scientifique se lit aisément et guide le lecteur de façon souple. Il faut essayer d'avoir un style concis, d'utiliser des mots simples, des constructions sans ambiguïté, allant droit au but. Le style actif est préférable au style passif (« nous avons testé 100 sérums », plutôt que « 100 sérums ont été testés »). Il est déconseillé de parler au lecteur comme à un enfant, tout en considérant qu'il en sait a priori moins que les auteurs dans le domaine.

Un bon auteur doit essayer de convaincre, de persuader ses lecteurs. Pour ce faire, il est essentiel de présenter logiquement ses découvertes, d'écrire du général au spécifique. Il ne faut donc pas commencer par des détails pour ensuite décrire le monde entier mais commencer avec des vues générales puis focaliser l'attention du lecteur sur des choses plus précises. L'auteur doit fournir à son lecteur un cadre général de réflexion, utiliser des transitions entre ses idées pour être correctement suivi dans son raisonnement. Par exemple : « La plupart des cas de salmonellose étant apparus pendant une période relativement courte d'une semaine et demie et essentiellement parmi des enfants scolarisés au Lycée xxx, une source commune a été considérée comme l'explication la plus plausible ».

Il faut préférer les phrases courtes et utiliser de nombreuses transitions (par exemple, des expressions telles que : « premièrement, deuxièmement, finalement »). Ces dernières préparent le lecteur à des changements, à une exception ou à une observation inhabituelle. La transition permet de guider le lecteur dans la réflexion qui conduit à l'explication la plus logique des événements. Il faut éviter d'assommer le lecteur, d'emblée, avec les événements les plus difficiles à comprendre ou les plus controversés ou encore les plus évidents.

Ne mélangez pas l'opinion avec les faits. Il faut décrire les faits dans les résultats et garder ses opinions pour la discussion. Une erreur fréquente est de conclure avant même que l'évidence ne soit acquise. Et pourtant, il faut éviter de noyer le lecteur dans de longues phrases et des termes techniques. Un autre abus est de se permettre des sauts ou des changements irrationnels dans le temps en avançant, reculant, ou pire en allant de côté, toutes sortes de choses très troublantes pour le lecteur. Par exemple, si le thème de votre étude est de synthétiser l'épidémiologie de la grippe épidémique et ses tendances épidémiologiques séculaires, un vaste sujet en soi, il est inutile a priori d'insérer un paragraphe sur le syndrome de Reye. On sait, en effet, que cette

symptomatologie est associée à la prise d'aspirine et qu'elle survient en cas de syndrome grippal mais aussi avec d'autres maladies virales. Elle n'est donc pas spécifique de la grippe et reste finalement un phénomène très rare. Cela constituerait une digression, peut-être susceptible d'intéresser le lecteur, mais sans objet direct avec le sujet de l'article ou du rapport.

## Soumettre un article à une revue

Avec 324 revues classées « Santé publique » dans la seule base MEDLINE (sur les 5 300 revues qui y sont indexées), le choix de la revue est une étape primordiale en amont même de la rédaction de tout article scientifique. À côté des critères classiques (facteur d'impact de la revue, politique éditoriale, type et format des articles, thématiques dominantes), un critère émergent est celui de l'accès aux articles. Les critères classiques, garants d'une qualité scientifique optimale et importants dans une optique d'évaluation individuelle, ne garantissent pas que les résultats décrits soient lus par le public cible. Celui-ci doit en effet pouvoir les utiliser pour prendre les décisions nécessaires ou agir pour l'amélioration de la santé de la population, deux objectifs importants en santé publique et notamment en épidémiologie. Aux critères classiques de choix du support de publication, il faut donc ajouter celui de l'identification du public ciblé par la revue et, de plus en plus, celui de l'accessibilité de la revue ou de l'article.

### Un nouveau critère de publication : le libre accès

Face au coût croissant des revues scientifiques et à la participation incontournable des scientifiques dans le processus d'évaluation des articles, la question d'un accès large et gratuit aux connaissances issues de recherches ou travaux financés par les fonds publics est l'objet de débats au sein de la communauté scientifique. Le concept d'accès libre (*Open Access*) prend forme au début de ce millénaire avec la Déclaration de Budapest (<http://www.soros.org/openaccess> [consulté le 03/07/2012]). Cette initiative, signée par des milliers de chercheurs d'organismes nationaux et internationaux, prône le développement de revues scientifiques en libre accès et le dépôt des articles dans des archives ouvertes. Y sont définis les droits du lecteur des articles ainsi déposés : « lire, télécharger, copier, distribuer, imprimer, rechercher ou faire un lien vers l'article en entier ».

### Les archives ouvertes

On assiste alors au mouvement de création d'archives ouvertes (chapitre 44) et à l'engagement d'un nombre croissant d'institutions publiques à promouvoir le libre accès à l'information scientifique. Aux États-Unis, depuis 2008, tous les articles portant sur des études ou travaux financés par les *National Institutes of Health* (NIH) doivent ainsi être déposés dans *PubMed Central* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> [consulté le 03/07/2012]), au plus tard 12 mois après publication dans une revue.

Au niveau européen, l'obligation de dépôt dans une archive ouverte figure en 2008 dans le 7<sup>e</sup> PCRD (Programme cadre de la direction générale de la recherche de la Commission européenne). Il y est stipulé que « les bénéficiaires de subventions doivent déposer leurs articles scientifiques dans des archives ouvertes et assurer un libre accès à ces articles, dans un délai de 6 ou 12 mois suivant leur publication dans une revue scientifique ».

En France, un accord a été signé en 2006 entre de nombreuses institutions scientifiques (CNRS, Inserm, Cemagref, Inria, INRA, IRD, CIRAD, Institut Pasteur, universités et grandes écoles) pour la création d'une archive nationale de dépôt multidisciplinaire : HAL (hyper article en ligne) (<http://hal.archives-ouvertes.fr/> [consulté le 03/07/2012]). En 2007, l'Agence nationale de la recherche (ANR) invitait les chercheurs, auteurs de publications se rapportant à des projets financés par l'Agence, à verser ces articles dans l'archive HAL. Cette archive contient actuellement près de 100 000 articles scientifiques.



En 2008, le Comité sur l'Information scientifique et technique (IST) du ministère français chargé de la Recherche ([http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2008/65/8/Rapport\\_IST-Juin\\_2008\\_31658.pdf](http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2008/65/8/Rapport_IST-Juin_2008_31658.pdf) [consulté le 03/07/2012]), pointait du doigt la question des cessions de droits en matière d'archives ouvertes. Il recommandait la possibilité, pour le chercheur ou pour un organisme, de disposer des droits de mettre en archive ouverte son article une fois publié, avec un accès au texte entier après un certain délai.

L'impact de ce nouveau modèle sur le changement des pratiques des auteurs et des revues et sur la visibilité des résultats de la recherche publique reste à évaluer. Un projet européen est en cours avec cet objectif d'évaluation de l'impact de l'auto-archivage (*Encadré*).



## ENCADRÉ

### Le projet PEER (*Publishing and the Ecology of European Research*)

(<http://www.peerproject.eu/> [consulté le 03/07/2012])

Financé par la Commission européenne et mis en place en 2009, ce projet vise à améliorer la visibilité des résultats de recherche financés par la Commission. Prévu sur trois ans, l'objectif est d'évaluer l'impact de l'auto-archivage.

Sur les 241 revues des 17 éditeurs participant au projet, quatre sont des journaux reconnus en santé publique et en épidémiologie : *European Journal of Epidemiology*, *Journal of Epidemiology and Community Health*, *International Journal of Epidemiology* et *Journal of Public Health*. Les revues participant au projet ont été sélectionnées, notamment, sur la base de leur facteur d'impact et de la proportion des contributions d'auteurs de pays de l'Union européenne. Le bilan à deux ans qui vient d'en être réalisé ([http://www.peerproject.eu/fileadmin/media/reports/D9\\_8\\_annual\\_public\\_report\\_20100930.pdf](http://www.peerproject.eu/fileadmin/media/reports/D9_8_annual_public_report_20100930.pdf) [consulté le 03/07/2012]) montre que le dépôt d'articles dans des archives ouvertes représente un vrai changement de pratiques de la part des auteurs. Si 10 000 manuscrits avec des auteurs d'un des pays de l'Union européenne et soumis par les rédacteurs en chef des revues y ont été archivés, moins de 2 % des auteurs invités par les éditeurs à auto-archiver leur manuscrit ont répondu à cette offre.

## Les revues en libre accès

Du côté des revues scientifiques, plusieurs choix s'offrent aux auteurs, depuis un accès réservés aux seuls abonnés payants à la revue à un accès totalement libre (*Open Access*), avec toutes les subtilités intermédiaires proposées actuellement par les maisons d'édition. Par exemple, certaines revues proposent une mise à disposition en accès gratuit post-publication, avec un délai variable selon les disciplines (de 6 à 12 mois en général) (voir aussi le chapitre 44).

Alors que, dans le modèle traditionnel, c'est le lecteur qui finance en partie les revues scientifiques par le biais des abonnements en plus de la publicité, le développement de l'accès libre est allé de pair avec une nouvelle politique économique des maisons d'édition scientifiques : la politique de l'auteur-payeur [4]. Plusieurs modalités coexistent : dans des revues telles que celles de la série mise en place par la *Public Library of Science* (PLoS), les auteurs paient pour que leur article, une fois accepté, soit publié et mis en ligne dans une de leurs revues, toutes accessibles gratuitement pour tous. D'autres revues proposent le modèle du libre choix à l'accès libre (*Open Choice*) consistant à proposer à l'auteur un accès libre et gratuit à son article moyennant une contribution

financière. Le coût de ces publications pour l'auteur varie de quelques centaines d'euros pour l'« *Open Choice* », à plusieurs milliers d'euros pour les revues en « *Open Access* ».

En 2011, près de 7 000 revues en libre accès étaient déjà inscrites dans le *Directory of Open Access Journals* parmi lesquelles 173 revues appartenant à la catégorie « Santé publique » (<http://www.doaj.org/> [consulté le 03/07/2012]). Actuellement, l'accès libre (archives ouvertes et revues en accès libre) représente environ 20 % des articles, toutes disciplines confondues [5]. Une analyse par discipline montre une grande diversité des pratiques entre les articles publiés dans les revues en libre accès et les articles postés dans les archives ouvertes. Le premier mode domine largement dans les sciences du vivant et l'épidémiologie ne manque pas à cette règle.

## La mise en forme et la vérification du manuscrit

La mise en forme doit être envisagée dès le choix de la revue, pour respecter au mieux ses « Instructions aux auteurs ». La cohérence des chiffres entre le texte et les tableaux doit être systématiquement vérifiée. La typographie, la présentation du texte et le graphisme doivent être impeccables et conformes aux « Instructions aux auteurs » de la revue choisie. Le nombre de mots recommandé, variable selon les revues et le type d'article, est très important à respecter.

On peut s'aider des logiciels de traitement de texte pour corriger les fautes d'orthographe, mais rien ne remplace un lecteur méticuleux. Si l'article est en anglais, il est recommandé de le faire relire et corriger par un collègue dont l'anglais est la langue maternelle avant sa soumission à un journal.

Tous les auteurs doivent avoir donné leur avis sur le manuscrit et leur accord sur la forme et le contenu de la version finale. La plupart des journaux demandent désormais à l'ensemble des auteurs de signer un formulaire attestant qu'ils ont donné cet accord. Cela permettra aussi aux auteurs de déclarer les éventuels conflits d'intérêt, de définir le rôle de chaque auteur et de céder les droits de reproduction.

Il est toujours utile de faire critiquer un manuscrit par plusieurs personnes non impliquées dans l'étude avant sa soumission à un journal scientifique. Cela peut éviter de recevoir les mêmes critiques plus tard mais assorties d'un refus du rédacteur de la revue.

## Le processus de publication

Chaque journal scientifique a ses propres règles qu'il importe de suivre scrupuleusement sous peine de voir ralentir le travail du comité de lecture et donc son éventuelle acceptation. D'un point de vue technique, la mise en place par un nombre croissant de revues de logiciels de gestion éditoriale facilite désormais grandement les échanges entre auteurs, relecteurs et comité de rédaction à toutes les étapes du circuit de la publication. La lettre d'accompagnement que les auteurs rédigent et envoient en même temps que le manuscrit doit préciser au rédacteur en chef de la revue ciblée les points forts de l'article et spécifier que toutes les précautions juridiques (accord éthique, administratif...) ont été prises.

Si le manuscrit revient du journal avec un avis favorable, il est fréquent que les membres du comité de lecture (le plus souvent aidé d'au minimum de deux relecteurs indépendants et parfois d'un statisticien) proposent des corrections ou demandent des précisions, qualifiées de majeures ou mineures selon les cas. Une fois le manuscrit révisé, il est souhaitable de l'accompagner d'une lettre précisant point par point comment les corrections proposées ont été prises en compte. Si telle ou telle correction ne semblait pas justifiée et qu'elle n'a pas été effectuée, il est toujours important de l'argumenter dans cette lettre d'accompagnement. Une fois le manuscrit définitivement accepté, la phase de relecture des épreuves avant tirage et impression est très importante, en particulier en ce qui concerne la vérification des résultats chiffrés.

## CONCLUSION

**L'épidémiologiste n'échappe pas aux règles de la publication dans le monde scientifique. La structure d'un rapport d'enquête, comme celle de l'article qui peut en découler, respecte en tous points les règles générales de la communication scientifique écrite. Nous en avons simplement précisé dans ce chapitre les détails nécessaires pour rendre les documents conformes aux impératifs du travail mené par l'épidémiologiste et aux attentes de ses lecteurs, et notamment les décideurs en santé publique. L'Annexe 3 présente un rapport d'investigation d'une épidémie à titre d'illustration. Enfin, les conditions modernes de publication scientifique, notamment le libre accès (*Open Access*), offrent aux travaux épidémiologiques de nouvelles opportunités pour être plus largement diffusés et utilisés.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Salmi LR. *Lecture critique et communication médicale scientifique. Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique*, 3<sup>e</sup> éd. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson, 2012, 462 p.
- 2 ● von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008 ; 60 : 344-9.
- 3 ● Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report [MMWR]. *Instructions for Contributors*. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention, 2011 ; [http://www.cdc.gov/mmwr/author\\_guide.html#B](http://www.cdc.gov/mmwr/author_guide.html#B) (consulté le 18/08/2011).
- 4 ● Broudoux E, Chartron G. *Edition en ligne comparée : repositionnement d'acteurs, pratiques émergentes*. Novembre 2008 ; [http://archivesic.ccsd.cnrs.fr/docs/00/33/78/36/PDF/Broudoux\\_Chartron-EUTIC.pdf](http://archivesic.ccsd.cnrs.fr/docs/00/33/78/36/PDF/Broudoux_Chartron-EUTIC.pdf) (consulté le 03/07/2012).
- 5 ● Björk BC, Welling P, Laakso M, Majlender P, Hedlund T, Gutnason G. Open access to the scientific journal literature: Situation 2009. *PLoS One* 2010 ; 5(6) : e11273.

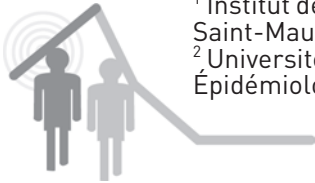
## ● Chapitre 46

# Communication orale en épidémiologie

Brigitte Helynck<sup>1</sup>, François Dabis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), direction scientifique et de la qualité, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



La communication orale dans le domaine de l'épidémiologie recouvre en fait différents types de présentations, selon l'auditoire, le contenu et le temps consacré. Dans ce chapitre, nous aborderons avant tout la communication présentée à ses pairs, par exemple lors d'une réunion scientifique. Il s'agit habituellement d'une communication orale brève, avec le support d'aides visuelles (aujourd'hui presque toujours un fichier *Power Point*<sup>®</sup> mais on continue volontiers d'employer le terme diapositive pour décrire les différentes pages d'un tel fichier). L'objectif est de présenter les résultats d'une étude épidémiologique et de les soumettre à la critique d'autres épidémiologistes et experts de santé publique. Typiquement, la durée d'une telle présentation scientifique est de 10 minutes (15 maximum), avec 5 à 10 minutes supplémentaires pour les questions et la discussion avec l'auditoire. Il est important d'avoir bien précisé le contexte de la réunion à laquelle l'épidémiologiste va participer afin d'adapter sa présentation : public concerné, thématiques abordées, organisation des sessions, autres conférenciers. Les problématiques relatives aux autres modes de communication orale, notamment avec les médias et le public sont traités par ailleurs (chapitre 47).

## Définir le contenu de sa présentation orale

La présentation orale est souvent l'aboutissement d'une étude ou d'un travail important qui vous tient forcément à cœur, dans lequel vous avez investi beaucoup de temps et d'énergie, pour lequel vous avez peut-être déjà rédigé un rapport très complet ou un article scientifique. Vous devez être conscient que vous ne pourrez pas, en 10 minutes, présenter l'exhaustivité de votre travail. C'est pourquoi il est essentiel, avant de commencer, de choisir LE message que vous souhaitez transmettre. Ce message doit être centré sur un objectif unique et absolu de communication (OUAC), l'information dont vous pensez que l'auditoire doit se souvenir à tout prix quand vous aurez quitté l'estrade. Le choix de cet OUAC va vous permettre de structurer votre présentation : comme pour une communication écrite (chapitre 45), votre présentation sera généralement organisée en plusieurs parties successives : introduction, méthodes, résultats, discussion, conclusion et recommandations. Pour vous assurer de cibler votre présentation sur l'OUAC et éviter de vous disperser dans des détails superflus, il est quelquefois plus facile de préparer votre présentation « à l'envers » :

- rédigez en premier la diapositive de conclusion et en parallèle la diapositive de recommandations. L'OUAC doit constituer l'essentiel de votre conclusion et conduire logiquement vers des recommandations de santé publique ;
- préparez ensuite les diapositives de résultats. Sélectionnez les principaux résultats qui supportent votre OUAC. C'est en effet la partie la plus importante qui doit convaincre votre auditoire. Utilisez des tableaux et des graphiques (chapitre 5) mais ne les surchargez pas de détails inutiles qui pourront être donnés oralement ou en réponse à une question. En parallèle, préparez la diapositive sur les limites et la discussion des résultats ;
- rédigez ensuite la diapositive sur les méthodes. Sélectionnez les méthodes qui expliquent comment vous avez obtenu les résultats que vous allez présenter à l'oral (et pas nécessairement toutes celles que vous avez employées dans votre travail et qui figurent dans votre rapport écrit). Donnez les définitions nécessaires à la compréhension de votre discours (vous ne parlez pas nécessairement à des spécialistes) et les principes des analyses statistiques utilisées ;
- enfin, passez à la diapositive d'introduction en la limitant à l'information nécessaire à votre OUAC ;
- reprenez alors vos diapositives dans le bon ordre et assurez-vous qu'elles s'enchaînent logiquement, avec les informations nécessaires à votre OUAC, et rien que les informations nécessaires ;
- n'oubliez jamais que l'on n'attend pas de vous que vous présentiez tout ce que vous savez... au risque d'avoir des questions sur ce que vous ne savez pas !

Vous pouvez tirer avantage de cette démarche « à l'envers » pour préparer aussi le résumé à soumettre au comité scientifique d'une conférence, en espérant que ce travail sera sélectionné pour une communication orale. En effet, la rédaction d'un résumé – et son acceptation – est la première étape à franchir avant toute présentation orale, sauf invitation par les organisateurs de la manifestation. La rédaction d'un résumé est un exercice difficile car il faut convaincre de l'intérêt de votre travail en très peu de mots (en général environ 250 mots). Respectez strictement les consignes données par le comité scientifique de la conférence (nombre de mots, structure) et plus que jamais ciblez la rédaction du résumé sur votre OUAC en vous en tenant à l'information nécessaire. Vous respecterez bien sûr les autres règles de la communication écrite en épidémiologie telles qu'elles ont été explicitées dans le chapitre 45.

## Préparer ses supports visuels

La règle principale est de faire simple et de privilégier le fond, la forme quant à elle n'étant que le support qui doit faciliter la transmission de votre message. Les multiples possibilités des logiciels de présentation visuelle peuvent se révéler être des pièges si elles ne sont pas bien maîtrisées ou si les effets utilisés détournent l'attention de l'auditoire de votre message.

Les dix conseils généraux, tous essentiels, que l'on peut donner sont les suivants :

- prévoyez en moyenne une diapositive par minute de présentation orale ;
- ne surchargez pas les diapositives (pas plus de huit lignes par diapositive en plus du titre). Préférez deux diapositives simples à une seule surchargée et n'utilisez pas tout l'espace de la diapositive car il se peut (et vous ne le savez jamais à l'avance) que les capacités de projection à l'écran réduisent la surface projetée à la partie centrale de vos diapositives ;

- utilisez un seul type de police de caractère, de préférence une police sans sérif (ou empattement), de taille minimum 20, en caractères gras et minuscules (N'ÉCRIVEZ JAMAIS VOS TEXTES EN MAJUSCULES CAR LEUR LECTURE À L'ÉCRAN EN SERAIT RALENTIE) et choisissez une couleur qui contraste bien avec la couleur du fond de diapositive : blanc ou jaune sur fond bleu, noir sur fond blanc (attention aux couleurs inhabituelles aussi bien pour le fond que pour les caractères, elles peuvent donner des résultats intéressants sur l'écran de votre ordinateur et s'avérer catastrophiques en projection sur grand écran) ;
- préférez les listes à puces, avec des mots-clés et des messages rédigés en style télégraphique, à des phrases totalement rédigées (évitiez l'effet « karaoké » et, d'une manière générale, la ponctuation en fin de ligne) ;
- utilisez un minimum d'animations, seulement quand vous pensez vraiment qu'elles peuvent faciliter la délivrance de votre message et que vous en maîtrisez bien le déroulement informatique ;
- favorisez la présentation des résultats sous forme de graphiques par rapport à des tableaux, toujours plus longs à expliquer et donc à lire et à interpréter par votre auditoire. Préparez des graphiques simples et lisibles en supprimant tout ce qui n'est pas strictement nécessaire (graphiques en trois dimensions, grilles, cadres, traits, données chiffrées surchargeant un graphique, information non liée au message, etc.) ;
- si vous jugez que des informations chiffrées détaillées sont réellement nécessaires, préparez des tableaux, simples et lisibles, en supprimant tout ce qui n'est pas strictement nécessaire (lignes horizontales intermédiaires, toutes lignes verticales, décimales trop nombreuses, information non liée au message, etc.). Ne recopiez jamais des tableaux que vous aviez préparés pour un rapport écrit sans réfléchir à la manière de les simplifier pour une présentation orale. Les tableaux figurant dans un document sont en effet délibérément détaillés car le lecteur aura tout le temps nécessaire pour les consulter, voire même refaire les calculs lui-même. Et, en plus, il dispose d'un texte d'accompagnement qui est supposé lui donner les clés de sa lecture. À l'oral, tout doit devenir limpide pour l'auditoire qui voit votre tableau... en un instant !
- lors de la présentation, prévoyez donc le temps nécessaire pour guider l'auditoire dans la lecture des graphiques et des tableaux. Un pointeur peut vous aider à cela, à la condition que vous sachiez parfaitement le manipuler ;
- limitez le nombre d'acronymes que vous utilisez et, de toute façon, définissez-les dès leur première utilisation sur une diapositive. Ceux qui vous écoutent ne seront pas nécessairement des experts du domaine et ne connaîtront donc pas son jargon sur le bout des doigts ;
- vérifiez toujours, lors d'une dernière relecture, qu'il n'y a pas de fautes d'orthographe sur vos diapositives, du plus mauvais effet sur l'auditoire !

La numérotation des diapositives, qui doit rester discrète, peut s'avérer utile dans la phase de questions-réponses, permettant aux auditeurs de poser leur question en référence à la diapositive concernée ou pour vous-même d'y revenir plus directement ou en demandant au responsable technique de repasser telle ou telle de vos diapositives

L'appartenance institutionnelle oblige parfois à utiliser des formats de présentation prédéfinis qui ne répondent pas à toujours aux critères précédemment énoncés. Si logos et ornements risquent de surcharger la diapositive et de réduire ainsi l'espace utile, ce sera probablement au détriment de votre message. Si possible donc, réservez le format institutionnel à la diapositive de titre et/ou à la dernière diapositive de remerciements, pour adopter un format plus sobre pour la présentation elle-même.

## Écrire le texte de sa présentation

Que vous choisissiez par la suite de le lire ou non, et à moins d'être un orateur très expérimenté, il est indispensable de rédiger le texte de sa présentation. Ce texte doit vous permettre d'accompagner la présentation des diapositives mais il ne doit pas en être la simple lecture qui serait particulièrement rébarbative. Vous devez donc faire des phrases commentant chaque point évoqué sur la diapositive. Vous apporterez ainsi les détails qui ne figurent pas sur les diapositives mais qui sont indispensables en référence à votre OUAC.

Écrire son texte est une étape quasi obligée de la préparation d'une présentation orale et présente de nombreux avantages :

- écrire vous oblige à choisir avec précision les termes que vous allez employer et vous évitera le moment venu de chercher vos mots. Rappelez-vous bien que vous vous préparez ici à effectuer une communication scientifique dans un temps limité et fixé à l'avance à destination d'un public captif et qui va juger de votre travail ;
- écrivez le texte tel que vous pensez vraiment le dire à haute et intelligible voix dans les conditions réelles de la présentation et incluez dans le texte des indications à votre usage comme, par exemple, l'utilisation du pointeur (où, quand), le passage à la diapositive suivante ou la façon de commenter un graphique ou un tableau en guidant très précisément l'auditoire (troisième ligne, deuxième colonne en partant de la gauche, ou la ligne en pointillés noirs...);
- il est aisé, sur la base d'un texte ainsi rédigé et agrémenté de tous ces repères, de vérifier que la présentation ne dépassera pas le temps imparti et qu'il capture bien l'OUAC ;
- le texte écrit peut facilement être relu et critiqué par vos co-auteurs, collègues ou superviseurs qui accepteront de vous aider à la préparation de votre communication, si possible en vous faisant répéter et en prenant des notes en vous écoutant ;
- enfin, le texte de votre présentation est un support rassurant, qui vous aidera à répéter votre présentation, jusqu'à devenir inutile... mais toujours présent en cas de besoin jusqu'à la fin de la discussion avec l'auditoire qui suivra votre présentation. Une alternative au texte totalement rédigé peut être l'écriture de notes accompagnant chaque diapositive pour vous servir de fil conducteur en parlant sur chacune d'entre elles mais cela suppose que vous soyez suffisamment à l'aise pour vous échapper d'un texte formellement rédigé.

## Répéter

Une fois vos diapositives prêtes et votre texte rédigé, il est important de répéter. Prévoyez plusieurs répétitions avec vos co-auteurs, collègues et superviseurs, suffisamment en amont de la conférence afin de pouvoir prendre en compte leurs observations sur les diapositives elles-mêmes ou sur votre texte. Discutez avec eux des questions possibles pour mieux vous préparer à y répondre le jour venu. Si une question est logiquement attendue et nécessite des explications que vous n'avez pas pu fournir sur les diapositives dans le temps qui vous a été alloué, n'hésitez pas à préparer une diapositive supplémentaire que vous pourrez utiliser en cours de discussion après qu'on vous ait posé la question (à la condition bien sûr que l'accès à votre présentation sur le système informatique soit toujours disponible). Cela donne toujours une bonne impression à l'auditoire mais n'est pas toujours logiquement possible.

Répétez aussi, si vous en avez la possibilité, devant des collègues qui ne connaissent pas votre travail afin de vérifier que votre message est bien compris. Ils joueront un peu le rôle de « candide »

et pourraient être assez représentatifs d'une partie de votre futur auditoire. Vous pourrez ainsi tester vos réactions devant la formulation de questions inattendues mais auxquelles il vous faudra bien répondre le jour venu !

Une fois votre présentation sous sa forme définitive, assurez-vous toujours que vous respectez le temps imparti, répétez seul à haute voix et dans des conditions les plus proches de celles qui seront celles de votre présentation, et répétez encore et encore.

## Lire ou ne pas lire ?

Choisir si vous allez lire ou non le texte de votre présentation est une décision importante qui dépend de plusieurs paramètres. Si vous vous êtes bien préparé, vous connaîtrez votre texte pratiquement par cœur et n'aurez pas a priori besoin de le lire. Vous donnerez dans ce cas l'image de quelqu'un de confiant, très à l'aise et qui maîtrise bien son sujet. Cependant, certaines circonstances peuvent inciter à la lecture : si vous présentez dans le cadre formel d'une réunion scientifique importante où votre audience dépasse la centaine de personnes, quand les contraintes de temps sont très sévères ou, enfin, si vous devez présenter dans une langue étrangère que vous maîtrisez imparfaitement.

Quelles que soient les circonstances, si vous êtes stressé de nature et avez le moindre doute dans votre capacité à communiquer sans votre texte, lisez-le. Personne ne peut vous en tenir rigueur, et si vous le faites avec conviction et enthousiasme, si votre texte est cohérent, clair et préparé mais sans être trop formel, vous vous assurez que votre message passera clairement. Et vous pourrez réserver le caractère plus informel à la discussion qui suivra votre présentation.

## Se préparer sur place et faire sa présentation

Dans la plupart des manifestations à caractère scientifique, il vous sera demandé de déposer le fichier de votre présentation au plus tard le matin de votre présentation au centre audiovisuel qui gère les équipements informatiques et la tenue des séances. Vous aurez pris soin préalablement, et dès le départ de votre bureau, d'effectuer des copies de votre présentation sur plusieurs supports (disque dur de votre ordinateur, clé USB, messagerie) pour que, en cas de perte, de vol ou de problème technique de lecture, vous puissiez fournir le fichier demandé en temps et heure. Le plus souvent, il vous sera possible (et il est conseillé) de vérifier votre présentation sur le matériel de la conférence. Vérifiez notamment que la police de caractère choisie, les couleurs que vous avez adoptées et les éventuelles animations s'affichent correctement. Il est alors encore temps de procéder à quelques ajustements en la matière. De plus en plus fréquemment, on vous proposera de céder vos droits pour que les organisateurs de la conférence puissent rendre accessible votre présentation sur le site Internet de leur manifestation dans des conditions que vous devrez approuver.

Pensez à vérifier l'horaire et l'ordre de passage des orateurs de votre session, et à vous familiariser si possible avec les conditions de présentation. Visitez la salle à l'avance, repérez bien comment se feront les présentations (estrade, écran vidéo de contrôle, chronomètre, manipulation de la télécommande de l'équipement de projection, pointeur, éclairage, etc.). Il vous reste encore à prendre contact avec le modérateur. Vous ferez cela au plus tard à la période de pause qui précède votre session. Rappelez-vous que le modérateur (président de séance) est là à la demande des organisateurs pour faire en sorte que la session suive l'ordre prévu, que les temps de passage des orateurs soient respectés et que les discussions avec le public se passent de manière courtoise et efficace. Le modérateur est donc votre interlocuteur privilégié tout au long de la session et vous devez suivre ses instructions du début à la fin. Asseyez-vous maintenant calmement près de l'estrade (avec votre texte, écrit en caractères suffisamment grands pour que vous puissiez lire même avec un éclairage limité).



Montez à l'éstrade d'un pas ferme à l'appel de votre nom. Le trac est un phénomène normal, il disparaîtra dès que vous aurez prononcé vos premières paroles. Mais, pour l'instant, prenez le temps de vous installer correctement : posez vos notes à portée de vue, vérifiez la position du micro, de la télécommande, du pointeur, respirez. Commencez bien sûr par une formule de politesse, pensez aux premières phrases de votre présentation, pensez à votre texte mais n'oubliez déjà ni le modérateur ni le public. En effet, même si la salle est sombre et éloignée, il vous faudra garder un contact visuel avec l'auditoire car c'est à lui que vous vous adressez. Ne parlez pas à l'écran ou à vos notes. Utilisez le pointeur avec discernement et modération, seulement pour guider la lecture de certains graphiques et tableaux complexes et pensez toujours à l'éteindre entre deux diapositives.

Quand vous avez terminé, remerciez l'auditoire de son attention et rendez la parole au modérateur. C'est à lui qu'il revient maintenant d'ouvrir la session de questions réponses. Vous êtes soulagé d'en avoir terminé avec votre présentation et d'avoir respecté votre temps de parole, mais votre tâche n'est pas terminée. Il vous faut rester concentré pour écouter et noter les questions qui vont vous être posées sous le contrôle du modérateur. Remerciez et répondez de façon précise et concise à chacune d'entre elles. Si vous n'avez pas de réponse évidente, sachez dire « je ne sais pas » ou « nous n'avons pas encore analysé nos données pour répondre à cette question mais nous allons le faire... ». Si cela vous semble possible et vraiment important, vous pouvez proposer au modérateur de faire intervenir un collègue, ou un expert de confiance que vous savez être dans la salle (et qui ne sera pas surpris de votre invitation !). Enfin, si vous n'avez pas compris la question en raison de la langue, demandez au modérateur de reformuler la question pour vous avant d'essayer d'y répondre.

## CONCLUSION

**Communiquer par oral les résultats de son enquête, de son système de surveillance ou de toute autre activité scientifique est, pour un épidémiologiste, une façon fréquente, appréciable et appréciée de partager son travail et de le soumettre à la critique de ses pairs. Présenter une communication orale lors d'une manifestation scientifique représente une opportunité unique de transmettre un message sur son travail et un défi de le faire en un temps limité tant pour la présentation formelle que pour la période de questions et réponses qui suivra. Quels que soient l'expérience et le degré de confiance de l'orateur, c'est un exercice qui implique toujours une préparation minutieuse. Cibler son message, préparer ses diapositives et son texte, s'assurer du respect du temps imparti, répéter, sont autant de garanties de réussite et de l'atteinte de son objectif unique de communication.**

## BIBLIOGRAPHIE

- Gregg MB. *Field Epidemiology*, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2002, pp. 190-5.

## ● Chapitre 47

# L'épidémiologiste, les médias et le public

Gilles Brücker

Université Paris Sud, Santé publique, CHU de Bicêtre, APHP, Paris



Les développements importants en matière de veille sanitaire, surveillance épidémiologique et mesure des risques liés à l'environnement ont conduit, depuis près de 20 ans, au renforcement des systèmes d'information vis-à-vis des questions de santé en général, des maladies et de leurs déterminants.

Le paysage, assez désertique de la santé publique en France des années quatre-vingt, s'est transformé en une pluralité complexe d'agences de sécurité sanitaire, de centres de référence, de pôles d'expertise visant à savoir tout mesurer, tout prévoir, tout contrôler en matière de risques sanitaires. La création des agences de sécurité sanitaire en 1998 a constitué, de ce point de vue, une réponse essentielle à ce besoin de veille, d'expertise et de mesure des risques en santé.

Au cœur de ce dispositif, un métier de la santé publique a connu un essor prodigieux : l'épidémiologiste dont le travail consiste à recueillir, analyser, valider les données, puis à les interpréter. Après la « chasse aux biais » de tous ordres, de l'échantillonnage jusqu'aux facteurs de confusion à prendre en compte dans l'analyse s'il n'a pas pu ou pas su les maîtriser avant, il reste à l'épidémiologiste à conclure sur la signification des résultats, puis à... communiquer.

Le penchant naturel de l'épidémiologiste est de communiquer avec ses pairs, scientifiques de tous bords, dans le vaste monde de la santé publique ou des spécialités concernées. Article en anglais si possible, car toujours plus crédible dans cette langue, dans une revue internationale à comité de lecture, à fort facteur d'impact, ou dans les colloques, communication orale au mieux, communication affichée au minimum (chapitres 45 et 46).

Dans son monde spécialisé, l'épidémiologiste vivait heureux avec son langage, ses rites, ses formules où la puissance est une question de taille d'échantillon, la différence une mesure statistique, et le hasard une hypothèse permanente à rejeter...

Las ! Voilà que depuis une vingtaine d'années la santé est entrée avec force dans le champ de la société comme un droit, comme un dû, comme un bien commun qu'il faut partager, en particulier les informations en santé. L'épidémiologiste ne peut plus se cantonner dans le monde fermé des scientifiques, de la méthodologie d'enquête et de la biostatistique. L'épidémiologiste est ainsi devenu, par son expertise, un atout essentiel de la décision en santé publique, à la condition que les messages sur ce qu'il a fait soient correctement communiqués et compris et pas seulement par ses pairs. En effet, on a vu émerger une revendication croissante et légitime des citoyens pour un partage de l'information et une contribution de la société civile à la prise de décision en santé publique. Ainsi, la loi Kouchner « *Droits des malades* », de mars 2002, est venue renforcer en France le droit à l'information pour tous les patients.

Dès lors, l'épidémiologiste a dû s'ouvrir plus largement au public, et les médias (abréviation de mass media) sont devenus une interface logique avec les citoyens. La complexité de la relation

entre épidémiologistes, public et médias tient à la nature des messages concernant les risques en santé, aux limites et incertitudes des résultats obtenus par les études, et à la diversité des publics concernés (public cible exposé, victimes ou citoyens). Nous traitons successivement dans ce chapitre des acteurs partageant ce savoir et qui vont devoir travailler ensemble et des grands principes de cette forme particulière de communication. Ceux-ci seront illustrés par quelques-uns des événements épidémiologiques marquants ou assez représentatifs des vingt dernières années et pour lesquels la relation entre épidémiologistes, médias et public a été importante, notamment en France.

## Les protagonistes

### L'épidémiologiste

Qui est donc ce « comptable du risque », ce « mesureur de santé », ce « prophète des crises » ?

L'épidémiologiste est un scientifique. C'est un expert. L'épidémiologiste est à la recherche d'une vérité, à la recherche de preuve(s). C'est un détective scientifique, un détective de la santé [1] qui sait où chercher à savoir, et qui sait que les vérités d'aujourd'hui sont parfois fragiles, que les recherches de causalité dans le champ de la santé humaine supposent des études parfois longues, coûteuses, des effectifs éventuellement importants, que des arguments de présomption, ou des liens statistiques sont des vérités souvent à 95 % et qu'un lien entre deux événements ne fait pas une cause. Et pourtant il doit conclure...

Cette conclusion est parfois simple : les données sont valides, l'interprétation claire, la signification évidente, le degré de signification statistique (le petit « p ») donne confiance, surtout s'il est très inférieur à 0,05.

Parfois, la méthodologie a souffert de faiblesses, des biais sont possibles et rendent l'interprétation de ces données d'observation hasardeuse, les effectifs modestes ne permettent pas la puissance attendue, et le petit « p » enfle, s'envole : il faut quand même conclure...

Trop souvent, une phrase rituelle à la fin du rapport d'enquête ou de l'article sur la « nécessité de mettre en œuvre des études complémentaires pour valider les hypothèses » est une façon d'éviter des prises de position contestables.

Dans le monde de l'épidémiologie, chacun sait cela, le comprend, et préfère même souvent l'interrogation à la certitude, comme un gage d'objectivité au regard des failles toujours possibles des disciplines basées sur l'observation. L'épidémiologiste doit pourtant donner une vérité que lui réclament les médias ou le public, ainsi que d'ailleurs trop souvent les décideurs, et ne pas donner l'impression que ses incertitudes relèvent d'une incompétence ou d'un sujet mal maîtrisé.

### Les médias

La prolifération des médias concernant la santé, au cours des vingt dernières années, est impressionnante, et leur appétence pour les questions de santé publique n'a cessé de croître. De nombreuses revues, spécialisées en santé, ou même sur une pathologie ou un domaine spécifique, ont vu le jour. Les grands quotidiens traitent régulièrement des informations sanitaires. L'explosion d'Internet est encore plus spectaculaire. Radio, télévision, presse et Internet permettent en théorie de savoir tout sur tout à tout moment. Jamais les citoyens n'ont été tant abreuvés de sources d'informations ; jamais leurs interrogations n'ont été aussi fortes, leurs doutes si grands, leurs suspicions si manifestes. Qui dit vrai ? Que comprendre ? Qui croire ?

Le discours est vite réinterprété à la lumière, parfois confuse, des conflits d'intérêt, réels ou supposés : discours à finalité politique (?) économique (?) ou discours militant contre des risques que l'État ou les responsables publics ou privés voudraient cacher... La suspicion est partout : la chasse aux biais menée par l'épidémiologiste et qu'il a exposés au vu de tous dans un souci de transparence

scientifique et de bonnes pratiques méthodologiques fait place pour les médias à la chasse aux biais des conflits d'intérêt.

Mais les médias eux-mêmes ne sont-ils pas largement en prise avec ces conflits ? Il faut faire de l'audience, le hit-parade de la médiamétrie et des parts d'audience (radio ou télévision) conditionne la manne des publicitaires, et donc la survie des médias (et des journalistes). Pour faire de l'audience dans un marché saturé d'émetteurs, il faut des titres accrocheurs : la taille du titre à la une fait l'événement. Ainsi, il y a déjà bien longtemps, lors d'une conférence de presse, à l'occasion de la Journée mondiale de lutte contre la lèpre, un journaliste d'un quotidien parisien du matin demandait le nombre de cas de lèpre en France métropolitaine, chiffre assez mal répertorié à l'époque en l'absence de données épidémiologiques fiables. On pouvait avancer le chiffre de 2 000, en comptabilisant tous ceux qui, ayant déjà été traités, n'étaient plus que sous surveillance. Le chiffre fut « lâché ». Le lendemain, barrant toute la première page de ce journal, le titre « 2 000 cas de lèpre en France » ne pouvait qu'inquiéter, sur le seul fait que ce titre barrait toute la page !

Le même quotidien, en 2006, lors du début d'une canicule en juillet, sévère, mais moindre qu'en 2003 (la plus grave jamais répertoriée dans notre pays et qui avait fait 15 000 morts) titrait sur toute la première page « Les premiers morts de la canicule » devant quelques décès certes sans doute imputables, mais suggérant que nous étions à l'aube d'une nouvelle catastrophe sanitaire. Faire naître les peurs fait vendre, surtout en début de saison estivale où les « vraies nouvelles » se font plus rares et où le public, en partie en vacances, pourrait être intéressé par « d'autres nouvelles ».

Certes, la transparence sur l'information sanitaire est un impératif qui ne saurait souffrir d'exception. Mais l'utilisation de l'information par les médias, sa présentation, sa mise en scène influent considérablement sur l'interprétation par le public.

## Le public

Le public est le destinataire de cette information qui peut être assimilée parfois à une nouvelle forme de consommation de services. Les citoyens revendiquent, légitimement, ce droit, qui fut long à être reconnu. Longtemps, l'information sanitaire était entièrement sous le contrôle de l'autorité sanitaire, en clair, de l'État. L'émergence des agences de sécurité sanitaire, en France et dans la plupart des pays à niveau de vie élevé, a ouvert la voie à l'indépendance scientifique. Dans les faits, cependant, les tutelles ministérielles sur les agences peuvent être perçues par le public ou le monde associatif comme une suspicion de conflits d'intérêt entre expertise et gestion, qu'il y ait crise ou pas. La question de l'indépendance de l'expertise, et donc de l'épidémiologiste, est au cœur de sa crédibilité.

En matière de communication il est important de savoir vers quels publics est dirigée l'information : public général, groupes exposés ou victimes du risque. L'écoute n'est pas la même, les messages attendus non plus.

Quand il s'agit de délivrer une information à un public directement exposé ou victime d'une exposition, la communication se doit surtout de répondre aux questions précises et pressantes des personnes en termes de risque à court, moyen ou long terme. Les médias ne sont pas toujours le meilleur moyen pour cela. Il peut alors être essentiel pour les autorités de santé d'organiser un débat direct. Le dialogue avec le public permet alors de mieux préciser les conclusions et de répondre directement aux nombreuses questions que les seules conclusions d'un rapport ne traitent pas toujours, ou de façon pas toujours bien compréhensible.

Comme cela est souligné dans les leçons tirées de l'étude épidémiologique du foyer, finalement non confirmé, de cancers pédiatriques à Vincennes tout près de Paris, la mise à disposition de toute l'information disponible est indispensable ; mais cela ne suffit pas. La transparence sur les résultats ne lève pas les questions d'interprétation : c'est du débat que naîtra la confiance [2].

Ainsi, la gestion de la crise peut conduire à la création de deux comités distincts : le comité scientifique qui mène les études, doit interpréter les données et rendre des conclusions, et un comité

de suivi dans lequel siègent généralement les associations de victimes, ou celles de défenses des citoyens ou de l'environnement, à qui il faut savoir rendre compte régulièrement des avancées des études. Ainsi fut mené le suivi de la catastrophe AZF à Toulouse (chapitre 18) ou celui du foyer de cas de cancer à Vincennes [2].

## Quel message faire passer ?

Le travail de communication de l'épidémiologiste vers le public, à travers les médias, est d'une difficulté variable non seulement du fait des questions soulevées par les conclusions, mais également selon que les résultats peuvent mettre en cause les pouvoirs publics (locaux, régionaux ou nationaux), l'autorité sanitaire ou des responsables au regard des expositions et de leurs conséquences pour le public.

### **Épidémiologie : de la description des faits, aux résultats et à leur contestation source de polémiques**

De nombreuses études portent sur la fréquence d'un phénomène ou ses conséquences. Les accidents de la vie courante, par exemple, peuvent surprendre par leur fréquence élevée ou leur gravité (noyade chez l'enfant, brûlures graves, défenestration). L'intérêt des médias va alors beaucoup dépendre de la « sensibilité » de la société aux victimes. Le retentissement très important qu'ont les publications sur la surveillance épidémiologique des noyades des petits enfants dans les piscines privées en France en témoigne. On comprend bien que ce type d'accident paraisse « insupportable ». L'écho des médias fut tel dès la parution des premiers rapports que leur médiatisation a incontestablement contribué à la mise en place rapide d'une législation imposant des mesures préventives assez contraignantes pour les particuliers. Mais qui peut s'en plaindre ?

Les difficultés vont surgir dans ce domaine en France avec l'analyse des déterminants ou des facteurs favorisant les accidents. L'étude sur les défenestrations des jeunes enfants peut montrer que les accidents surviennent plus fréquemment dans les milieux défavorisés et par défaut de surveillance ; est-ce que ces enfants sont moins bien surveillés dans ces milieux défavorisés ? Est-ce quelque part la responsabilité des parents qui est en cause ? Ou est-ce parce que les logements précaires ne sont pas conformes à des règles de sécurité ?

Ici l'intérêt du message de l'épidémiologiste se situe à deux niveaux :

- attirer l'attention sur l'importance du phénomène et ses conséquences et sensibiliser le public à ces risques, ce qui n'est pas forcément bien perçu quand les conclusions renvoient à des comportements individuels ou sociaux répréhensibles ;
- pointer les failles ou insuffisances des politiques publiques de logement et/ou les insuffisances des politiques d'éducation/information des publics les plus exposés, ce qui peut être critiqué car faisant glisser – souvent pourtant à juste titre – la recherche de solutions en dehors des seules politiques de santé publique et donc vers d'autres secteurs de l'action gouvernementale et des collectivités.

Bien des exemples soulignent pourtant désormais clairement l'intrication des inégalités de santé et des failles des politiques de santé publique : l'inégalité des femmes dans l'accès au dépistage du cancer du sein ou du cancer du col de l'utérus ainsi que les inégalités de répartition de la prévalence du surpoids ou de l'obésité sont devenus de réels marqueurs sociaux. Le regard de l'épidémiologiste est un doigt pointé sur les inégalités de santé. Il met en lumière la responsabilité des pouvoirs publics, mais aussi des industriels ou des responsables de l'information et de la prévention vis-à-vis des risques en santé.

Lorsque l'information délivrée met en cause des enjeux économiques importants, la polémique n'est pas loin et l'épidémiologiste peut avoir à faire face à des contre-offensives mettant en cause ses résultats. Ainsi, l'accroissement de la prévalence du surpoids met en cause le rôle de la publicité en direction des enfants (notamment à la télévision) ou les distributeurs de boissons trop sucrées dans les établissements scolaires : on touche là à des intérêts économiques importants pour des industriels : la polémique n'est pas loin.

On sait qu'il a fallu près de 40 ans de travaux pour faire enfin reconnaître le rôle du tabac dans le cancer du poumon (chapitre 35) ou les maladies cardiovasculaires, tant l'industrie du tabac a su produire (ou faire produire) des fausses études visant à faire naître le doute sur la gravité réelle du tabagisme. Les enjeux économiques sont immenses, la puissance de l'industrie du tabac considérable. Il a ainsi été démontré que ces lobbys avaient puissamment et efficacement infiltré les plus hautes instances internationales telles que les différents conseils scientifiques et comités d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour ralentir, voire empêcher, la formulation de certaines recommandations et directives internationales [3].

### **La plus grande difficulté de communication pour l'épidémiologiste : expliquer l'incertitude**

Après la validation des données et des résultats qui ont été générés, le travail essentiel de l'épidémiologiste consiste à les interpréter. Or, aujourd'hui, et singulièrement dans le domaine des risques liés à l'environnement, il est nécessaire d'estimer des risques faibles ou très faibles, dont la mise en évidence s'avère extrêmement difficile. Les conclusions laissent forcément planer l'incertitude. Quelques exemples, parmi tant d'autres, illustrent la difficulté de gérer la communication dans ce contexte d'incertitude.

#### **La catastrophe de Tchernobyl et les cancers de la thyroïde en France**

1986 : l'explosion d'un réacteur nucléaire à Tchernobyl, Ukraine. Un désastre sans précédent – immédiat mais aussi à moyen et long terme. Un immense nuage radioactif survole l'Europe. Une gestion de la communication de crise en France, catastrophique, qui, 25 ans plus tard, reste perçue comme l'archétype du mensonge d'État face à un risque sanitaire. Le nuage « arrêté » aux frontières de la France a « plombé », pour longtemps, les discours des autorités sanitaires. Et la catastrophe nucléaire de Fukushima au Japon en 2011 n'a pas hélas donné lieu à une bien meilleure communication !

À l'occasion du 20<sup>e</sup> anniversaire de cette catastrophe de Tchernobyl, l'InVS a publié une étude sur les cancers de la thyroïde en France incluant une analyse de son incidence dans les deux départements de la Corse [4]. Les résultats sont d'interprétation assez complexe : ils montrent, en France, une augmentation de l'incidence de 6 % par an entre 1980 et 2005, tendance qui avait commencé bien avant Tchernobyl et qui ne s'est pas accentuée après : des cancers surtout dépistés plus tôt, plus fréquemment grâce à une politique de dépistage beaucoup plus active ; l'absence de gradient d'incidence ouest/est écarte un peu plus l'hypothèse d'un impact mesurable du nuage de Tchernobyl. Et, pour la Corse, un taux de cancer de la thyroïde significativement supérieur, mais chez les hommes seulement, par rapport aux autres départements métropolitains. Mais... (car il y a presque toujours un « mais » en épidémiologie), si l'on se concentre sur les cancers de la thyroïde chez l'enfant (qui est de fait la seule vraie population particulièrement exposée à ce risque de cancer suite au nuage de Tchernobyl) il n'y a pas de différence notable... résultats d'interprétation compliquée... difficile. Ces résultats, présentés directement à des représentants associatifs et des élus en Corse ont été jugés « irrecevables » car émanant d'une institution (InVS) sous l'autorité de l'État français, donc... complice. Les collectivités locales (Assemblée de Corse) ont finalement lancé, en octobre 2011, un appel d'offres en vue de la réalisation d'une nouvelle enquête épidémiologique sur les conséquences du passage du nuage radioactif de Tchernobyl en Corse ([http://www.corse.fr/L-Assemblee-de-Corse-adopte-a-l-unanime-le-principe-de-financement-de-l-enquete-epidemiologique-relative-aux\\_a3398.html](http://www.corse.fr/L-Assemblee-de-Corse-adopte-a-l-unanime-le-principe-de-financement-de-l-enquete-epidemiologique-relative-aux_a3398.html) [consulté le 04/02/2012]).

C'est ici la question de l'indépendance de l'expertise qui est posée. La crédibilité de l'épidémiologiste n'est possible que si son statut de scientifique totalement indépendant est reconnu, et protégé. Ce qui est bien difficile quels que soient le pays et l'institution dans lesquels il exerce.

### « L'affaire » des cancers pédiatriques de Vincennes

Cette investigation mérite d'être décrite en détail avec tous ses éléments de contexte [5]. Au plan sémantique, on l'appelle « l'affaire », signalant d'emblée qu'il y a quelque chose de particulier qui va au-delà d'une simple étude épidémiologique. L'alerte est lancée en 2000 car trois cas de cancers ont été diagnostiqués entre 1995 et 1999 chez des enfants fréquentant l'école maternelle Franklin Roosevelt de Vincennes, commune limitrophe de Paris. Rapportés à cette unité géographique on peut parler « d'excès de cas ». Mais pourquoi ? Très vite, une suspicion s'installe car l'école est bâtie sur une ancienne friche industrielle de l'entreprise Kodak produisant et traitant de nombreux produits chimiques.

Trois campagnes de mesure de pollution de l'environnement de l'école et des risques d'exposition des enfants sont faites (octobre 1999, janvier 2000, avril 2000). Le groupe d'épidémiologistes de l'InVS conclut que ce *cluster* est dû au hasard. Mais... un an plus tard, en 2001, un nouveau cas de cancer chez un enfant ayant fréquenté l'école pendant six mois est détecté. De nouvelles investigations sont menées tant sur le plan épidémiologique qu'environnemental. L'étude de l'incidence des cancers de l'enfant est étendue à tout le quartier sud de la commune de Vincennes, puis un registre des cancers pédiatriques du Val-de-Marne est constitué sous l'autorité de l'Inserm, un processus de création généralement très long et réfléchi mais qui ici devra être accéléré. Le recensement des cas porte sur 10 ans (1990-1999) ! La tâche est considérable. Le rapport souligne la complexité de l'enquête, les incertitudes sur l'exhaustivité du recensement qui est tout de même évalué à 99,7 %. Au terme d'un très long travail, l'étude conclut à nouveau qu'il n'y a pas lieu de recommander une surveillance particulière des enfants et que le regroupement des cas relève du hasard.

Pendant ces années, deux associations de parents d'élèves se sont constituées ; des journalistes suivent en permanence l'affaire ; le collectif Vigilance Franklin est constitué. L'identification, en 2001, du quatrième cas conduit Bernard Kouchner, ministre de la Santé, à prononcer la fermeture de l'école et la délocalisation de la maternelle. L'étude environnementale met en évidence une pollution de la nappe phréatique par des solvants cancérigènes (benzène, trichloréthylène, chlorure de vinyle). En 2003, le député Yves Cochet (Parti écologiste Les Verts) propose même la création d'une commission d'enquête parlementaire. Un conflit d'experts oppose ceux qui pensent qu'un lien entre la pollution environnementale et l'excès de cancers est possible, au Comité scientifique de l'étude qui réfute ce lien.

L'école maternelle rouvre en mai 2004 (après des travaux d'isolement vis-à-vis des sols pollués). Le collectif Vigilance Franklin a continué d'être mobilisé pour que de nouveaux prélèvements soient faits dans l'environnement : son dernier rapport (2010) souligne « les incohérences des résultats d'analyse » et « le nombre d'éléments inconnus ».

Ainsi, la réalité de la pollution des sols est un fait ; mais quel impact objectif sur la santé des personnes vivant sur le site ? Les données ne permettent pas de conclure. L'existence d'un signal faisant suspecter un foyer de cas de cancer a jeté le trouble, légitimement. Et la communication pour l'épidémiologiste et le politique s'est avérée d'autant plus difficile qu'elle a été systématiquement contestée par des « experts » militants au sein des associations de défense de l'environnement.

Le doute, surtout quand dans un cas comme celui-ci, il s'agit de cancers chez l'enfant, « profite » à la crédibilité du lien possible ; car chacun préfère retenir un lien « par excès » que de laisser perdurer une exposition cancérigène. Nous sommes là passés dans le domaine du principe de précaution... Et quand il s'agit d'enfants, la fermeture de l'école, absolument pas étayée ou justifiée

par les données épidémiologiques, a incontestablement rassuré les familles. L'« affaire » de Vincennes marque-t-elle le début d'une nouvelle ère en matière de communication sur les risques environnementaux en France et leurs conséquences possibles sur la santé des populations telles que peuvent les apprécier les épidémiologistes ? Seul l'avenir le dira, mais on peut le penser.

### Les antennes relais et les ondes électromagnétiques

Cet exemple est particulièrement démonstratif des difficultés d'échanges entre les épidémiologistes et les associations militant pour la réduction de l'exposition aux ondes électromagnétiques. À ce jour, aucune étude scientifique n'a pu établir de façon irréfutable l'existence de maladies ou de pathologies avérées liées à cette exposition.

Ainsi, D. Zmirou-Navier, épidémiologiste spécialisé dans les risques liés à l'environnement, conclut-il dans un article de synthèse [6] : « S'agissant des antennes, les craintes sanitaires ne sont pas étayées par les connaissances disponibles ». Pour autant, il souligne que l'on ne peut s'affranchir de prendre en considération les personnes qui se sentent menacées selon un « principe d'attention ». En revanche, pour l'Association « Robin des Toits », s'appuyant sur le rapport « *Bioinitiation Working Group* » les dangers sont prouvés et une révision des normes d'exposition s'impose.

En février 2011, la chaîne de télévision privée TF1 aborde la question des risques au Journal télévisé de 20 heures : on y découvre une population dite de « sujets électro-hypersensibles » (EHS !), qui se réfugie dans des caravanes blindées ou dans des grottes pour échapper aux ondes électromagnétiques. Si l'écoute se doit d'être attentive, sommes-nous encore dans le rationnel : existe-t-il un discours audible venant d'un épidémiologiste face aux EHS ? Quelles études d'observation épidémiologique pourraient d'ailleurs être menées pour apprécier l'importance de ce phénomène (prévalence, incidence), ses déterminants et ses conséquences sur les individus affectés ? Si tant est que l'on puisse définir en termes épidémiologiques le « syndrome EHS » !

Bien entendu, derrière une guerre d'expertise, on trouve là encore des intérêts économiques immenses : les antennes relais sont nécessaires et la téléphonie mobile a assuré une prospérité exceptionnelle aux opérateurs de télécommunication. Il est de notoriété publique que certaines des plus grosses fortunes du monde se sont faites depuis moins de vingt ans sur la téléphonie mobile.

### Communication et stigmatisation

Les conclusions des études épidémiologiques peuvent cibler des populations particulièrement exposées donc plus touchées que la population générale. Les difficultés de communication portent alors sur les possibles dérives en matière de stigmatisation que comporte ce sursis quand il est avéré.

L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été très révélatrice de cet état de fait. On se souvient que, au début des années 1980, les populations touchées par le VIH étaient appelées « les 4 H » (homosexuels, héroïnomanes, hémophiles, haïtiens). L'importance de l'incidence du VIH chez les homosexuels masculins a, d'une certaine façon, renforcé le rejet, la stigmatisation ou l'homophobie pendant au moins une décennie. Les mesures prises en matière d'exclusion du don du sang des homosexuels sont un message difficile qui peut être perçu par cette communauté comme stigmatisant. La communication doit rester centrée sur la réalité mesurée d'un risque résiduel majoré en cas de levée de cette interdiction. Le discours de l'épidémiologiste doit être étayé par une modélisation solide. Que dire aussi de l'hypothèse haïtienne de l'origine de l'épidémie si ce n'est qu'une fois passée dans les médias américains (et bien que rapidement réfutée totalement par les enquêtes épidémiologiques) elle devait certainement arranger, à l'époque, les autorités américaines [7].

L'épidémiologie des maladies infectieuses étant souvent sous-tendue par les problématiques de contagiosité, de circulation des personnes et de transmission interhumaine, elle expose tout particulièrement à cibler des populations, avec des risques de rejet ou d'exclusion. Au-delà du VIH



ayant stigmatisé non seulement les homosexuels masculins, mais également les étrangers et les populations africaines, ces problèmes ont concerné depuis longtemps la tuberculose. La vaccination par le BCG n'est recommandée en France à l'entrée en collectivité que pour les enfants considérés à risque élevé, c'est-à-dire issus de la migration africaine, proposition cohérente du point de vue du plan de gestion du risque maladie élaboré sur la base des données épidémiologiques mais qui peut générer une discrimination.

L'épidémiologiste doit savoir valoriser une vision collective, communautaire et solidaire de la santé en mesurant le risque de déviation des messages, où le danger n'est plus l'agent infectieux mais la population exposée : l'expression « ils amènent des maladies... » véhicule un risque grave de déviation des messages, en particulier pour les maladies transmissibles.

### **Aider à la décision dans une situation d'incertitude : les études bénéfice risque**

Communiquer dans l'incertitude est, nous l'avons vu, de plus en plus fréquent pour l'épidémiologiste avec la recherche des risques faibles. Ces incertitudes peuvent peser lourdement sur des choix politiques de santé publique. Les questions relatives aux risques liés à la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) ont fait l'objet, en France plus que dans d'autres pays, de polémiques très vives entre les lobbies anti-vaccinaux et les pouvoirs publics. L'épidémiologie était censée apporter des réponses documentées sur la réalité des risques et sur les liens entre vaccin anti-VHB et la sclérose en plaques (SEP) ou, plus généralement, les maladies démyélinisantes. Les multiples études consacrées à l'analyse de ce risque n'ont jamais pu conclure à une association significative entre vaccin anti-VHB et SEP, donc a fortiori n'ont jamais affirmé qu'il y avait un lien de causalité.

Mais, comme toujours, si le risque existe, mais à un niveau très faible, il est possible que les études épidémiologiques d'observation n'aient pas la puissance statistique suffisante pour le montrer. Aussi, et comme souvent les conclusions étaient « qu'un risque faible ne peut être exclu... ». Que faire alors ? Que dire ? Qui croire ? L'InVS a conduit un travail très intéressant d'analyse bénéfice risque sur le vaccin anti-VHB. L'idée était de prendre comme hypothèse qu'il y avait bien un surrisque de SEP, de mesurer sur la base des rapports de cote disponibles le nombre de cas de SEP en excès qui seraient alors considérés comme imputables à la vaccination, et à les comparer à l'excès de cas de cirrhose et de cancer du foie dans les années à venir si la vaccination était arrêtée. Le résultat est extrêmement parlant : pour zéro à deux cas de maladies démyélinisantes par an en France qui pourraient être évités chaque année (dans l'hypothèse d'un lien de causalité non démontré, il faut bien le rappeler), ce sont plusieurs dizaines de cas de cirrhose, et de nombreux cancers du foie, ainsi que des cas d'hépatite fulminante qui surviendraient avec l'arrêt de la vaccination.

En matière de santé publique, le choix est clair. En matière de communication, il l'est beaucoup moins car la perception du bénéfice est loin d'être « évidente » pour le vaccin au niveau individuel ; surtout, le bénéfice affiché est lointain, plusieurs décennies après la vaccination, alors que le risque, s'il existe, est immédiat. Pour des parents qui doivent faire vacciner leur enfant, le choix semble clair... mieux vaut ne pas prendre le risque. Le choix du ministère de la Santé de l'époque (1994), difficile à comprendre pour le public, fut de continuer à recommander la vaccination, mais d'arrêter le programme de vaccination dans les écoles (au motif que la décision de vacciner l'enfant doit relever d'un choix clair des parents, difficile à recueillir à l'école). Résultats de cette valse-incertitude : une couverture vaccinale qui chute en France après cette annonce ministérielle, et reste durablement basse.

### **Comment communiquer vis-à-vis des maladies émergentes**

Les maladies émergentes, très diverses, partagent une caractéristique commune : l'incertitude sur leur devenir. Elles sont porteuses d'une menace, d'un risque qui, parce que celui-ci est lié à un agent, infectieux a priori, nouveau ou porteur de caractéristiques nouvelles, ou sa propagation au

sein d'une population jusque-là épargnée et donc particulièrement réceptive, laisse planer de multiples hypothèses d'évolution à court, moyen ou long terme. Les exemples sont nombreux ces vingt dernières années ; les maladies émergentes sont devenues un sujet phare de la surveillance... et des médias.

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est à cet égard un exemple emblématique. La maladie est venue de Chine, de la province de Guangdong comme l'ont démontré les épidémiologistes. La létalité très importante de cette pneumopathie, dont l'origine était inconnue au départ avant que ne soit identifié un nouveau coronavirus, a alimenté toutes les peurs. Tous les ingrédients étaient réunis : agent infectieux non identifié, contagiosité très élevée avec transmission directe interhumaine exposant gravement le personnel soignant, létalité pouvant atteindre 50 %, aucun traitement efficace reconnu ! L'alerte fut lancée par l'OMS en mars 2003. Les conséquences furent immédiates : restrictions maximales des échanges commerciaux (de biens et de personnes) avec les autres pays asiatiques, suspicion de risque de cas importés par les ressortissants des pays asiatiques d'autant que le Canada connut un début d'épidémie touchant précisément cette communauté avec de nombreux cas dans un hôpital à Toronto où les premiers malades avaient été admis.

À l'échelon planétaire, cette épidémie ne fut pas si sévère que cela. On a dénombré environ 8 500 cas sur 26 pays touchés et un peu plus de 900 morts. Et on peut considérer que l'importance de cette épidémie a été raisonnablement bien estimée compte tenu des efforts de surveillance et d'investigation demandés et consentis par les épidémiologistes sur tous les continents concernés. Avec le temps, la maladie s'était faite moins sévère, les mesures de contrôle plus strictes, les prises en charge plus précoces. Mais les conséquences économiques furent d'une rare ampleur. Le trafic aérien a chuté de 80 % en quelques semaines. Les pertes économiques furent évaluées à 60 milliards de dollars.

La contagiosité et la létalité élevées ont généré une réelle panique en début d'épidémie. La communication à partir des données épidémiologiques était difficile. Bien des personnes revenant des pays d'Asie, ou simplement ayant de la famille en revenant, ont été écartées de leur travail en France, et soumises quelquefois, par leur entourage, à une pseudo-quarantaine ni recommandée, ni justifiée !

Cette incertitude sur le devenir d'une épidémie naissante et les fantasmes qu'elle génère se sont exprimés à plusieurs reprises ces dernières années, d'abord avec la pandémie due au virus H5N1 puis au virus H1N1.

Le virus H5N1 : une si longue attente ! On se souvient de l'ampleur de la pandémie de cette peste aviaire pour utiliser la terminologie des vétérinaires. Un scénario où là encore bien des incertitudes ont permis d'alimenter toutes les peurs... Un virus hautement transmissible chez les oiseaux ; une pandémie s'étendant progressivement sur trois continents : l'Asie, l'Europe et l'Afrique. Une circulation du virus favorisée par les déplacements des oiseaux migrateurs, donc hors de tout contrôle ; des contaminations massives d'élevages de volaille, des mesures spectaculaires de destruction des élevages touchés, des cas humains rares (car le virus H5N1 s'est avéré très peu transmissible à l'homme) mais très graves (la létalité fut supérieure à 50 % chez l'homme) et, là encore, peu de traitements, hormis l'oseltamivir dont l'efficacité, mal évaluée, nécessitait un traitement très précoce.

Les oiseaux migrateurs vecteurs ! Le ciel qui nous tombe sur la tête ! Débutant en 2003, l'épidémie aviaire s'est étendue en six ans dans plus de 60 pays, entraînant des millions de cas chez les oiseaux, 15 pays signalant seulement une centaine de cas humains. Il faut bien reconnaître que la communication de la peur a été très largement orchestrée par les médecins ou les scientifiques, certains médecins n'hésitant pas à écrire un livre sur cette épidémie du virus H5N1 avec, sur la couverture, une prévision de 500 000 morts (sûrement excellent pour le tirage, et les droits d'auteurs !). Et les scientifiques d'expliquer à propos du virus H5N1 que le grand danger était soit

une mutation du virus permettant son « humanisation », soit une recombinaison de ce virus avec un autre virus « humain », avec, dans l'une ou l'autre hypothèse, une pandémie gravissime dans le monde entier. Évidemment, la question pressante était alors : quand va arriver cette catastrophe ? Et la réponse des experts était : « On ne peut jamais dire quand, mais elle arrivera un jour ! », ou, variante : « La question n'est plus de savoir si cette catastrophe arrivera mais quand elle arrivera ! » Et pourtant on n'a rien vu ! Mais où est donc passé le virus H5N1 ?

Face à ces messages de peur, les messages de prévention étaient très attendus. Mais les réponses ont été bien souvent des plus ambiguës. À la question « Peut-on se contaminer en mangeant des œufs ? », une réponse à la radio fut : « Non... mais... il vaut mieux les manger bien cuits ! ». Ce type de réponse cultive un flou évident, et inutile, sur la réalité du risque. Mais les médias vont s'en repaître pendant des semaines, voire plus, et le public n'aura plus qu'à bien se tenir, étant dûment informé !

Quant au virus H1N1, il reste un modèle de communication désastreuse alors que le travail fait par les épidémiologistes a été d'une très grande qualité, ce qui montre que la qualité des messages (qui n'étaient pas ceux des épidémiologistes) n'est pas liée à la qualité des informations ou des données disponibles, mais à la clarté des choix faits en matière de plan d'action de santé publique et de la communication qui devait l'accompagner. De fait, la progression très rapide de la diffusion du virus H1N1 sur la planète a été parfaitement documentée, pratiquement en temps réel. En revanche, les recommandations vis-à-vis du port des masques, de l'utilisation des médicaments antiviraux ou de la vaccination ont été très confuses. Ce sont les pouvoirs publics et les experts qui ont finalement été mis en cause et très peu les épidémiologistes. Le discours très alarmiste s'est avéré contre-productif. La commande de 90 millions de doses de vaccin par l'État français a eu en effet de quoi surprendre ! Quand bien même les recommandations de l'OMS préconisaient deux injections, comment penser que 45 millions de Français, soit 75 % de la population totale, auraient adhéré à la vaccination, (cible impensable) et que 100 % des vaccinés auraient accepté de recevoir deux injections. Si l'analyse, une fois la pandémie passée, est facile, la question devient *a posteriori* : « Qui a bien pu conseiller une telle commande, sachant les réticences du public face à la vaccination contre la grippe et... la défiance de la population à l'égard de l'autorité politique ? ». Comme le souligne P. Peretti-Watel [8], la majorité des professionnels de santé n'était pas très favorable à cette vaccination et l'organisation de la vaccination les a exclus : que d'erreurs ! En tout cas, dans cet exemple, les épidémiologistes ont apporté les informations scientifiques dont ils disposaient au fur et à mesure de la progression de la pandémie, avec toutes les précautions d'usage. Ils n'ont, cependant, pas formulé, avec la documentation de la progression de la pandémie, un scénario optimiste de faible gravité qui était compatible avec les données observées.

## Crédibiliser le discours

Les épidémiologistes confrontés aux médias doivent s'assurer de trois points :

- porter la parole d'une expertise non contestable ;
- préparer les messages essentiels ;
- organiser la communication au sein de l'équipe et de l'institution dont ils dépendent.

### Porter la parole d'une expertise non contestable

La force du discours de l'épidémiologiste doit être portée par la réalité des données et par le sens qui leur est donné. Dire que plus on habite à proximité d'un incinérateur d'ordures ménagères, plus l'incidence de certains cancers augmente comme a pu le publier l'InVS en 2007 est une parole lourde de conséquences, surtout que les conséquences du lien entre les deux événements ne sont

plus directement modifiables... La parole ne doit être ni celle d'un militant engagé dans la protection de l'environnement, ni celle du préfet, certes chargé de la sécurité des citoyens, mais également représentant de l'État, ni celle du maire de la commune, ni évidemment celle des responsables de l'installation mise en cause. La parole de l'épidémiologiste se doit d'être libre de tout autre engagement avec les parties prenantes du débat. Sa parole se doit d'être objective et totalement indépendante.

M.-D. Furet, dans un rapport sur l'indépendance de l'expertise [9], estime que « les décisions de l'expert ont un caractère politique dans la mesure où l'opinion publique considère qu'elle (l'administration) joue le rôle de véritable juge de paix dans les affaires scientifiques complexes ». Elle souligne que les experts doivent apporter aux décideurs un éclairage technique sans prendre part à la décision.

C'est tout le problème de la séparation entre expertise et décision de santé publique : l'expert ne doit pas être prisonnier des décisions qui seront prises, ni surtout de celles qui ont été prises antérieurement à son expertise. Il faut conserver et assurer la séparation entre l'évaluation et la gestion du risque (chapitre 42). Ce « chevalier blanc » qu'est l'expert est une entité difficile à cerner car il n'existe pas de définition officielle de l'expert et encore moins de l'expert épidémiologiste dont le métier n'est pas reconnu par une spécialisation professionnelle, médicale ou autre. Et c'est bien une partie du problème car, dans les innombrables discours médiatisés en situation de crise, les experts autoproclamés fleurissent aussi vite que l'audience qui croît avec l'ampleur des problèmes supposés ou réels.

D'où l'importance de renforcer les dispositions pour que les conflits d'intérêts soient prévenus. Le souci de transparence doit préexister dans l'identification de l'expert et dans son implication dans une situation de gestion de crise. La découverte, en situation de gestion de crise, de possibles conflits d'intérêts décrédibilise aussitôt l'expert. Le principe de déclaration publique des différents engagements et liens professionnels de tout expert et de tout responsable de santé publique doit entrer dans nos habitudes, sans dérogation, et doit donc s'appliquer sans réserve aux épidémiologistes (chapitre 43).

Plus récemment, l'affaire du Médiateur a souligné, au sein même de l'Agence de sécurité sanitaire des médicaments, l'Afssaps, combien les procédures d'autorisation de mise sur le marché pouvaient se trouver gravement entachées par des conflits d'intérêts négligés, sous-estimés, et combien des liens entre experts et industrie pharmaceutique étaient le plus souvent opaques ; de plus, des procédures d'alertes sur les risques probables au regard de la similitude entre le médiateur et d'autres molécules similaires retirées du marché auraient dû mettre en alerte beaucoup plus tôt. Cette affaire, grave, a conduit à une véritable refonte de l'Afssaps en ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament). Une certaine cacophonie entre cliniciens, épidémiologistes et gestionnaires des risques en santé a été, à juste titre, soulignée par les médias. Il était nécessaire de porter là un débat public pour juguler le puissant lobbying du laboratoire Servier.

## Préparer les messages

La difficulté de la communication tient souvent au temps limité ou très limité que les médias consacreront dans les faits car une heure d'interview peut finir en 10 lignes écrites, 30 secondes de radio, 10 secondes de télé ! Aussi est-il indispensable de préparer le fond et la forme du message.

Sur le fond, il faut bien définir le ou le(s) point(s) clé(s) et les messages essentiels. Ne pas se laisser entraîner éventuellement dans une polémique, mais rester, si besoin de façon répétitive, sur les messages importants. Sur la forme, il est extrêmement important de garder un langage clair, simple, compréhensible par le grand public en évitant le jargon spécialisé (le risque relatif, le rapport des cotes, la puissance statistique, le biais de mémorisation sont des concepts incompréhensibles en quelques secondes). Privilégier des phrases courtes, éviter de se perdre dans l'énumération des facteurs limitant l'interprétation car l'auditeur vite perdu décroche !

## Organiser la communication au sein de l'équipe et de son institution

Les résultats d'une étude épidémiologique relèvent le plus souvent d'un travail d'équipe au sein d'une institution. Face aux médias, ou au public, il faut organiser la communication et savoir à l'avance qui parle, qui dit quoi, au besoin comment se répartir les sujets à traiter. La communication est aussi un métier qui s'apprend. Sans doute certains sont-ils plus doués que d'autres, mais il ne s'agit pas d'une tribune politique ! Au bout du compte, l'épidémiologiste travaille pour dire clairement une vérité : celle que l'on peut tirer des résultats.

## Conforter la place des sciences sociales dans la communication des résultats

La place des sciences sociales dans la gestion des crises sanitaires et, plus généralement, dans le passage des faits épidémiologiques à la prise de décision et à la communication qui doit la préparer et l'accompagner, est essentielle. Les spécialistes en sciences sociales doivent pouvoir travailler avec les épidémiologistes et les décideurs et ces deux derniers doivent savoir les impliquer le plus en amont possible. Si cela n'est pas fait à ce stade très précoce ou dans la gestion immédiate d'une crise sanitaire, il faudra alors le faire dans ce que l'on qualifie désormais de phase de « retour d'expérience ». Les interactions entre la complexité des résultats (sur la mesure des risques en santé), la distorsion des messages (par les relais médiatiques), la perception (nécessairement sélective) et la représentation par les citoyens méritent, en effet, d'être analysées avec un minimum de recul et une méthodologie spécifique. La crédibilité des conclusions est, en effet, au moins autant liée aux attentes et aux peurs et au degré de confiance du public vis-à-vis de l'autorité sanitaire ainsi qu'au contexte social qu'à la réalité des faits épidémiologiques.

Le plus grave, pour le médecin ou le professionnel de santé publique, face à une exposition à des risques, n'est pas forcément ce qui préoccupe le public ciblé par le message d'information ou de prévention. Ce point est capital mais peut être aisément ignoré, mal compris ou mal géré par les épidémiologistes et hélas aussi les décideurs. Les épidémiologistes doivent donc accepter le regard et l'analyse des sciences humaines et sociales au prix quelquefois de voir leur intervention devenir l'objet de l'observation du sociologue.

Ainsi, les données épidémiologiques rassemblées depuis vingt ans sur les risques majeurs du tabac sur la santé, en particulier en matière de cancers et de risques cardiovasculaires, n'émeuvent guère désormais les jeunes et ne réduisent plus significativement leur consommation de tabac. En revanche, les messages sur leurs conséquences sur la santé sexuelle (perte de la fonction érectile ou altérations des fonctions reproductives) peuvent retenir davantage leur attention ! La hiérarchie des risques ne relève-t-elle pas aussi des citoyens et des évolutions de nos sociétés ? Encore faut-il le comprendre et savoir l'analyser.

La proximité dans le temps et la sensibilité des sujets aux conséquences d'une exposition sont essentielles à la prise en compte des messages. Ainsi, les risques subis par les citoyens (pollution de l'air ou des sols, exposition aux ondes des antennes relais...) font l'objet de beaucoup plus de polémiques que les risques choisis quand bien même ceux-ci sont beaucoup plus importants : consommation de tabac, d'alcool, comportements nutritionnels... Dans le premier cas (risque subi), les citoyens veulent d'abord de la prévention (rôle de la puissance publique), dans le second (risque choisi), une meilleure prise en charge médicale au vu des conséquences en santé. L'analyse épidémiologique apporte le meilleur niveau de preuve possible mais n'analyse pas le contexte social et les perceptions sociales qui accompagnent ces risques, réels ou supposés.

La question de la responsabilité est cruciale pour que le partage de l'information ouvre sur un partage des rôles en matière de protection de la santé. Il y a, certes, la responsabilité de l'État, incessible en matière de sécurité sanitaire, mais il y a aussi une responsabilité citoyenne qui ne

peut s'exercer que si ces citoyens sont impliqués de fait dans la gestion des risques. Informer est nécessaire en matière d'épidémiologie mais insuffisant.

L'épidémie très sévère de chikungunya qui a frappé 40 % de la population de l'île de la Réunion, entre 2005 et la mi-2006, pose de nombreuses questions en ce sens. Comme l'écrit B.A. Gaüzère [10], « l'intrusion en toute impunité du chikungunya dans cette île tropicale de l'Océan Indien, mais aussi département français au même titre que les départements métropolitains, pose surtout la question de fond de la politique de salubrité et d'hygiène de l'île... Alors, tous responsables, tous coupables et tous incapables ? ». L. Messner pose la question du rôle des médias dans la gestion d'une telle alerte épidémique [11] : « Comment, en préservant la liberté de la presse, éviter toute panique non nécessaire ? Comment prévenir une hystérie préjudiciable à la réponse effective des systèmes de veille sanitaire ? ». Elle cite ainsi certains titres provocateurs à propos de cette épidémie : « La peine de mort : pour ou contre ? » (*Journal de l'île de la Réunion*, décembre 2005).

Comment assurer la maîtrise d'une telle épidémie quand le niveau de transmission est lié à la prolifération de son vecteur, *Aedes albopictus* ? Pas de traitement spécifique de cette maladie, pas de vaccin. Une seule solution : la lutte anti-vectorielle. La contribution de la population pour réduire les lieux de ponte du vecteur était indispensable. Mais comment mobiliser activement et solidairement la population quand les chiffres de la surveillance épidémiologique ne cessaient de croître, les cas graves de se multiplier, la transmission materno-fœtale de mettre en danger la vie de nouveau-nés tandis que la presse locale, avec une violence inouïe, accusait les pouvoirs publics d'incompétence, d'inefficacité ? Comme dans l'antiquité, l'épidémiologiste porteur de ces mauvaises nouvelles, et lié par les rattachements des structures de surveillance (CIRE, InVS), à l'autorité de l'État (préfet, ministère de la Santé et sa représentation locale), était condamné par principe, alors que la veille sanitaire n'était bien sûr pas responsable de la gestion de la crise et avait même donné l'alerte avant l'arrivée du chikungunya sur l'île. Mais qu'importe : « si ce n'est toi, c'est donc ton frère... »

Peut-être que la modélisation des risques et l'analyse des scénarios de développement d'une telle épidémie a-t-elle été insuffisante lors du signalement des tout premiers cas ? Alarmer plus vite, plus fort, plus tôt la population eut-il changé quelque chose ? Sans doute pas. Mais pour survivre face à ces risques émergents, il est souvent plus simple de jouer les Cassandre... hélas !

Penser que le pire est toujours possible n'est pas la meilleure façon de gérer les risques : gouverner sur les peurs exacerbées conduit à des programmes extrêmes de repli. Cela ne peut pas être la voie de l'épidémiologiste, ni sa voix. Devant ces risques émergents, et leurs conséquences, sans doute faut-il non seulement la transparence dans l'information, mais aussi, et surtout, la solidarité dans la gestion partagée des crises.

La population japonaise, à l'heure où ces lignes sont écrites, confrontée à la pire catastrophe de son histoire, où le tremblement de terre le plus sévère suivi d'un tsunami dévastateur se complique d'un drame nucléaire sans précédent dans l'histoire de l'industrie nucléaire, nous donne, dans cette immense épreuve, une leçon de courage, de dignité et de résistance impressionnante. L'impact épidémiologique de cette succession de crises reste à déterminer. La vérité, face aux conséquences de ce drame, apparaît là soudain plus réellement portée par la population que par la science. L'avenir sera probablement plus entre les mains des citoyens que dans celles des scientifiques qui auront quantifié les conséquences sanitaires de ces drames et suggéré quelques pistes pour la prise de décision et, on l'espère, communiqué l'ensemble en toute transparence et en temps utile. Preuve, s'il en était besoin, que nos analyses doivent servir les aspirations citoyennes et que nous ne pouvons servir la sécurité sanitaire et la santé publique que dans un partage des connaissances au service de tous, et surtout des plus vulnérables. Rendez-vous dans quelque temps, sans doute avec l'aide de spécialistes en sciences sociales, pour effectuer un légitime retour d'expérience sur les conséquences sanitaires de la catastrophe de Fukushima et la gestion à court puis moyen terme de cette crise.

## CONCLUSION

**C'est le métier de l'épidémiologiste de produire les bonnes données, de les analyser et de les interpréter avec toute la prudence mais aussi toute la rigueur scientifique à laquelle il s'est formé. C'est aussi son rôle de communiquer, pas seulement avec ses pairs mais aussi en direction des publics qui sont légitimement aujourd'hui en quête d'information validée. Les décideurs ont bien sûr besoin en priorité de ces informations pour agir mais aussi communiquer sur leurs décisions. Les médias également, avec lesquels une relation active et de confiance doit pouvoir être établie, au risque sinon d'être disqualifié en tant qu'expert alors que les données épidémiologiques sont de plus en plus fréquemment – et c'est un bien – au centre des débats de santé publique.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Drücker J, Guigon C. *Les détectives de la santé – Essai*. Paris : Nil Éditions, 2002, 220 p.
- 2 ● Brücker G. Vers des démarches d'expertise partagées. *Bull Epidemiol Hebd* 2007 ; (7-8) : 53-4.
- 3 ● Neuman M, Bitton A, Cilantz S. Tobacco industry strategies for influencing European Community tobacco advertising legislation. *Lancet* 2002 ; 359 : 1323-30.
- 4 ● Lasalle JL. *Évaluation de l'incidence du cancer de la thyroïde en Corse à partir des données hospitalières, de l'assurance maladie et des laboratoires d'anatomopathologies – Période 1998-2001*. Saint Maurice : InVS, 2007 ; <http://www.invs.sante.fr/publications/> [consulté le 05/02/2012].
- 5 ● Numéro thématique. Cancers pédiatriques à Vincennes : quelles leçons tirer ? *Bull Epidemiol Hebd* 2007 ; (7-8) : 53-64.
- 6 ● Zmirou-Navier D. Risques émergents associés aux nouvelles technologies. In : *Traité de santé publique*. Paris : Flammarion, 2004, pp. 107-11.
- 7 ● Grmek M. *Histoire du sida : début et origine d'une pandémie actuelle*. Paris : Payot, 1989, 393 p.
- 8 ● Peretti-Watel P. *La société du risque*. Paris : La Découverte, 2010, 112 p.
- 9 ● Furet MD. Rapport sur l'indépendance et la valorisation de l'expertise venant à l'appui des décisions en santé publique. Paris : La Documentation Française, 2008 ; <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/094000044/index.shtml> [consulté le 05/02/2012].
- 10 ● Gaüzère BA, Aubry P. *Le chik, le choc, le chèque*. Paris : Azalées Éditions, 2006, 104 p.
- 11 ● Messner L. Le rôle ambivalent des médias dans le système d'alerte épidémique. In : Kerouedan D, ed. *Santé internationale*. Paris : Les Presses de Sciences Po, 2011, pp. 417-22.





PARTIE 6

# L'ÉPIDÉMIOLOGIE EN ACTION : QUELQUES PARTICULARITÉS

## ● Chapitre 48

# Méthodes épidémiologiques en santé au travail

Ellen Imbernon<sup>1</sup>, Isabelle Baldi<sup>2</sup>, Catherine Buisson<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département santé travail, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistiques, Bordeaux



## Introduction

De nombreux travaux épidémiologiques montrent que la France se caractérise par d'importantes inégalités sociales et socioprofessionnelles de santé qui sont observées aussi bien en termes de mortalité générale et d'espérance de vie, que de morbidité. Cela est vrai quelles que soient les pathologies considérées. On observe, par exemple, que les ouvriers ont un risque de mourir d'un cancer trois fois plus élevé que les cadres. La part de l'activité professionnelle et des expositions professionnelles dans ces inégalités est encore trop souvent sous-estimée et la connaissance doit progresser dans ce domaine. Des travaux français récents sur les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) ont montré que, si la moitié de ces inégalités peuvent être expliquées par des facteurs liés à la consommation de tabac et d'alcool, plus du quart d'entre elles sont dues à des expositions professionnelles [1].

Les facteurs de risque auxquels les travailleurs sont exposés sont nombreux et variés, allant de nuisances chimiques à des nuisances physiques (bruit, chaleur, rayonnements, port de charges, entre autres) en passant par les facteurs organisationnels qui pèsent également sur la santé physique et mentale des personnes.

Les méthodes épidémiologiques à mettre en œuvre pour étudier les risques professionnels sont des méthodes épidémiologiques somme toutes assez classiques. Elles commencent souvent par des enquêtes transversales, qui permettent des estimations de la prévalence de pathologies selon des caractéristiques professionnelles et leur comparaison, et sont souvent utiles à titre d'études exploratoires permettant de soulever des hypothèses. Elles se terminent, enfin, souvent par la conception et la conduite d'ambitieuses études de cohorte rétrospectives ou parfois prospectives.

Les études cas témoins permettent, en théorie, par la comparaison des conditions de travail et des expositions professionnelles chez les cas et chez les témoins, de mettre en évidence, de manière plus économique et rapide que les enquêtes de cohorte, des risques associés aux nuisances professionnelles. Ces études sont pourtant relativement peu utilisées en milieu de travail où il est rare de disposer de grandes séries de cas dans une même entreprise. Elles sont plus habituellement effectuées en population générale, y compris quand l'on vise à documenter des risques professionnels. Cependant, du fait de la compétence géographique des registres de pathologies basée sur la domiciliation des personnes et non sur leur lieu de travail (chapitre 15), il est le plus souvent impossible de garantir l'exhaustivité des cas et le contrôle de biais potentiels ; cela est d'autant plus un souci qu'un grand nombre d'affections générées par le travail surviennent après la fin de la période d'activité professionnelle.

Toutefois, un modèle assez fréquemment utilisé en milieu industriel est l'étude cas témoins nichée dans une cohorte (chapitre 26). Ainsi, grâce aux cohortes industrielles rétrospectives, de nombreux facteurs de risque présents en milieu de travail ont été mis en évidence, notamment dans le domaine des cancers, grâce à des analyses de la mortalité par cause.

Les niveaux d'exposition à des nuisances physico-chimiques auxquels sont soumis les travailleurs sont de plus en plus faibles. Aussi, un effort de plus en plus grand doit être fait pour que l'évaluation de ces expositions soit la plus précise possible. De plus, les effets souvent différés des expositions professionnelles nécessitent des évaluations d'exposition tout au long de la vie professionnelle, ce qui fait appel à des méthodes spécifiques qui sont abordées dans ce chapitre. Ces temps de latence souvent longs impliquent, pour étudier certaines pathologies comme les cancers, de poursuivre l'observation de la survenue de pathologies bien après le départ des sujets en inactivité.

Historiquement, la concentration des risques en milieu professionnel, où les populations sont relativement captives, a permis de mettre en évidence les effets de nombreux produits présents dans les milieux de travail. C'est notamment le cas des effets de l'exposition à l'amiante, aux hydrocarbures aromatiques polycycliques ou aux amines aromatiques. Aujourd'hui, les parcours professionnels sont plus hachés, les emplois sont fréquemment précaires et la sous-traitance se multiplie. Cela complique singulièrement l'observation épidémiologique des populations au travail alors que, justement, les travailleurs constituent encore souvent des populations sentinelles au sein desquelles de nouveaux risques, également présents dans l'environnement général, peuvent être mis en évidence.

Ce chapitre traitera successivement des spécificités de la méthodologie épidémiologique dans l'étude des risques professionnels et de leurs conséquences pour la santé puis de la problématique très particulière de la mesure de l'exposition dans ce domaine.

## **Spécificité de l'épidémiologie des risques professionnels**

### **Typologie des études en épidémiologie des risques professionnels**

#### **Les enquêtes transversales**

Ces études sont caractérisées par la sélection d'une population de travailleurs ou d'un échantillon représentatif de celle-ci afin d'en obtenir une photographie à un moment donné. La prévalence de diverses maladies et de multiples expositions peut alors être mesurée, le plus souvent avec des hypothèses d'association posées a priori.

Ces enquêtes transversales en milieu professionnel ont bien sûr de nombreux inconvénients : elles sont en effet sujettes à des biais de sélection importants. Les travailleurs les plus malades peuvent avoir déjà quitté leur travail, ou avoir été retirés des postes à plus haut risque potentiel. Par ailleurs, ces études estimant le risque à partir de données de prévalence souffrent de l'absence de relation temporelle entre exposition et maladie, critère majeur de causalité (chapitres 26 et 40). Au total, les enquêtes transversales restent utiles et fréquemment employées à des fins exploratoires ou pour quantifier les problèmes observés par les acteurs de terrain, en particulier par les médecins du travail. Elles ne permettent qu'exceptionnellement d'analyser le lien entre travail et santé.

#### **Les enquêtes cas témoins**

Les enquêtes cas témoins sont particulièrement utiles lorsque la pathologie étudiée est relativement rare, notamment dans le cas des pathologies cancéreuses. Ces enquêtes, réalisées le plus souvent en population générale, s'attachent à reconstituer le passé professionnel des sujets qui y sont inclus afin de repérer des associations avec leurs expositions professionnelles antérieures. Lorsqu'il s'agit de documenter un risque lié à une entreprise ou un procédé de fabrication particulier, l'enquête cas témoins est rarement le modèle optimal du fait du faible nombre de cas

observé généralement dans une seule entreprise et de difficultés d'en recueillir l'exhaustivité, d'où une absence de maîtrise des possibles biais de sélection.

Le cas particulier de l'enquête cas témoins nichée au sein d'une cohorte industrielle doit être souligné (voir plus loin les investigations d'agrégats de maladie en entreprise). Cette approche méthodologique permet, en effet, d'approfondir une hypothèse soulevée lors de l'analyse des causes de décès dans une cohorte historique comme exposé dans le paragraphe suivant, en détaillant les expositions professionnelles d'un nombre restreint de sujets de la cohorte par des évaluations individualisées détaillées. Les aspects méthodologiques et analytiques des études cas témoins sont traités par ailleurs dans cet ouvrage (chapitres 26, 28, 29, 30, 31 et 33).

## Les enquêtes de cohorte

Les études de cohortes industrielles sont très fréquemment utilisées. En effet, ces cohortes, définies comme l'ensemble des individus travaillant dans une usine ou dans un groupe (ou branche) industriel, sont relativement faciles à constituer, sous réserve que l'entreprise ait conservé la trace de ses employés au cours du temps (ce qui est cependant loin d'être toujours le cas). Les expositions professionnelles concernent souvent une liste limitée de nuisances et sont relativement faciles à définir. Des gradients d'exposition sont souvent mesurables, ce qui permet de mettre en évidence une relation de type dose effet.

La plupart des études de cohortes industrielles sont des études historiques (historique est le mot consacré en épidémiologie des risques professionnels pour lesquels l'historique professionnel est reconstitué) ou historico-prospectives. Faute de recueil systématisé de données de morbidité, la plupart des études analysent en première intention la mortalité par cause. En France, depuis 1998, l'accès aux causes de décès est très grandement facilité (chapitre 7). En effet, la réglementation permet, après autorisation de la Commission nationale informatique et libertés (CNIL), de connaître le statut vital des sujets d'une cohorte auprès de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) et, le cas échéant, la cause de décès auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Inserm (CépiDc). Le circuit d'information et les conditions d'application de la procédure ont été précisés en France par une réglementation ainsi que l'organisme garantissant la confidentialité des données. Pour obtenir la cause de décès d'un sujet grâce à cette procédure, il suffit d'enregistrer les informations suivantes : nom patronymique (c'est-à-dire pour les femmes le nom de jeune fille), prénoms, sexe, date (avec le jour) et lieu de naissance (avec la commune). Le service chargé par les textes réglementaires français d'assurer la confidentialité du circuit de données se charge d'obtenir le statut vital des sujets auprès de l'Insee puis, pour les personnes décédées, la cause de décès mentionnée sur le certificat de décès auprès du CépiDc. L'investigateur reçoit alors les dates de décès et leur cause pour tous les sujets d'une cohorte, quel que soit leur statut d'actif, de chômeur ou de retraité au moment du décès. De cette façon, il est possible d'analyser les éventuels effets différés des expositions professionnelles à travers l'étude des causes de décès sans trop d'effort.

Cette procédure simple et désormais parfaitement réglementée devrait permettre le développement et la mise en place de plus en plus de cohortes dans les grandes entreprises ou groupes industriels, ce qui facilitera grandement la surveillance sanitaire et l'investigation des suspicions d'agrégats de maladies. Un certain nombre d'entre elles ont d'ores et déjà constitué elles-mêmes des cohortes historico-prospectives [2].

## Quelques aspects méthodologiques particuliers

### Concept de personne année à risque

Le concept de personne année à risque (PA) part du principe que l'observation, dans une étude, de deux individus pendant six mois apporte autant d'informations que l'observation d'un seul individu pendant une année et, donc, que l'on peut combiner le nombre de sujets inclus avec leur durée

d'observation. Ce concept, qui permet de calculer l'incidence dans un groupe où les durées de suivi sont variables d'un individu à l'autre, est particulièrement pertinent et utile dans les études en milieu industriel [3, 4].

Les travailleurs peuvent avoir changé de poste de travail au cours de leur vie professionnelle et la notion de PA est donc fondamentale dans les études de cohorte. De façon générale, à partir du moment où un sujet a été exposé à la nuisance considérée, il sera comptabilisé parmi les PA du groupe exposé jusqu'à la fin du suivi épidémiologique.

La durée du suivi est également particulièrement importante dans les études de cohorte, surtout pour l'étude des pathologies à long temps de latence. En effet, une durée de suivi trop courte peut occulter la mise en évidence d'effets qui existeraient. Le calcul des PA doit donc être fait de la manière la plus précise possible. Pour cela, l'idéal est de disposer pour chacun des individus de la cohorte d'une information au minimum annuelle. En effet, un calcul approché peut modifier sensiblement les résultats d'une étude. Dans l'exemple ci-dessous (*Tableau I*), on s'intéresse à la dose de rayonnements reçue par cinq sujets suivis durant 30 ans entre 1960 et 1990. Chacun des cinq sujets a reçu en 1990 une dose cumulée de 100 : le n° 1 a atteint cette dose en 1985, le n° 2 et le n° 3 en 1980, le n° 4 en 1970 et le n° 5 avait déjà reçu la dose de 100 au début du suivi. Le nombre de PA ayant reçu une dose cumulée de 100 en 1990 est égal à  $30 + 20 + 10 + 10 + 5$ , soit 75 PA. Si la seule information dont on avait disposé pour chacun des cinq sujets était la dose cumulée à la fin du suivi en 1990, sans les données intermédiaires, le nombre de PA aurait été calculé en multipliant par 5 la durée de suivi, soit  $30 \times 5 = 150$  PA, soit deux fois plus.

**Tableau I • Cohorte de salariés exposés aux rayonnements ionisants**

Source : Goldberg M, données personnelles

Sujet	Dose cumulée reçue						
1	20	40	40	40	60	100	100
2	10	20	50	80	100	100	100
3	20	40	60	90	100	100	100
4	50	90	100	100	100	100	100
5	100	100	100	100	100	100	100
Année	1960	1965	1970	1975	1980	1985	1990

### Le ratio standardisé de mortalité

Le ratio standardisé de mortalité (*standardised mortality ratio*, SMR) fournit un indice comparatif de la mortalité dans la population étudiée par rapport à une population de référence. Il s'agit du rapport entre le nombre de décès attendus si la population étudiée se comportait comme la population de référence et le nombre de décès observés dans cette population. Les nombres attendus sont calculés par standardisation indirecte sur l'âge et la période, en appliquant, pour chaque période, les taux de mortalité de la population de référence à la structure d'âge de la population étudiée (chapitre 32). Le SMR est compris entre 0 et + l'infini. Il est le plus souvent exprimé après multiplication par 100 ; un SMR égal à 100 reflète l'absence de différence entre la population étudiée et la population de référence, un SMR supérieur à 100 est, quant à lui, le reflet d'un excès dans la population étudiée. Le SMR est généralement calculé globalement pour toutes causes de décès et par cause spécifique.

Si l'utilisation la plus fréquente est la standardisation de la mortalité d'une cohorte pour l'âge et la période, le concept peut être étendu à l'analyse de la morbidité. Ainsi, si l'on dispose de taux de morbidité de référence et de l'incidence de survenue de pathologies au sein de la cohorte, on pourra

calculer un ratio standardisé d'incidence de morbidité (*standardised incidence ratio*, SIR). Cette situation est hélas trop rarement possible, dans la mesure où les taux de référence ne sont disponibles que pour un nombre de pathologies limité et où il est le plus souvent très complexe de recueillir l'exhaustivité des événements de santé d'intérêt survenant au sein d'une collectivité de travail.

### L'effet du travailleur en bonne santé (Healthy Worker Effect)

Lors des études en milieu professionnel, l'épidémiologiste doit toujours avoir en tête que la comparaison de l'état de santé d'une population de travailleurs à la population générale peut entraîner des résultats paradoxaux [5]. En effet, avoir une activité professionnelle implique globalement un état de santé compatible avec le travail, d'où un état de santé en moyenne meilleur dans la population active par rapport à la population générale qui comprend entre autres des personnes exclues du travail pour des raisons de santé. C'est pourquoi la comparaison de la mortalité d'une population de travailleurs à celle de la population générale peut montrer une sous-mortalité qui ne reflète que ce seul phénomène, bien que des expositions professionnelles délétères pour la santé existent dans la population étudiée. Le biais lié au *healthy worker effect* peut masquer des excès de risque dans la population étudiée. Le choix de la population de référence est donc un choix crucial dans les études de cohortes industrielles et la question doit être analysée très attentivement et au cas par cas.

Le *Tableau II*, issu de la Cohorte pour la surveillance de la mortalité par profession (Cosmop) réalisée en 2006 par l'Institut de veille sanitaire (InVS) sur une cohorte représentative de l'ensemble de la population française issue de l'échantillon démographique permanent (EDP) de l'Insee (chapitre 7) illustre le phénomène : on observe, dans la population active, une sous-mortalité quelle que soit la cause de décès considérée lorsqu'on la compare à la population générale [6].

**Tableau II ● Comparaison de la mortalité parmi les actifs à la mortalité de la population générale française selon le sexe**

Source : étude Cosmop [6]

	Hommes		Femmes	
	SMR	IC 95 %	SMR	IC 95 %
Mortalité globale	88	88-89	85	83-86
Mortalité par cancer	92	91-94	90	87-92
Mort violente	83	80-86	81	77-86

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

SMR : ratio standardisé de mortalité.

Ces effets de sélection sont particulièrement marqués au cours des premières années d'emploi et chez les sujets jeunes. En effet, plus un travail requiert des capacités physiques, plus la sélection à l'embauche sur des critères de santé peut être importante ; des phénomènes d'auto-sélection peuvent également intervenir, les sujets eux-mêmes ne choisissant pas les métiers qui leur semblent incompatibles avec leur état de santé. Au fil du temps, les personnes malades peuvent changer d'emploi du fait de problèmes de santé qui peuvent être générés par leurs expositions professionnelles, cela entraîne possiblement des biais. Le *healthy worker effect* s'estompe toutefois avec le temps, avec l'âge et avec la durée d'emploi [7].

Le choix d'une population de référence d'actifs sera finalement un meilleur choix dans les études de cohorte industrielles lorsque cela est possible. Les données du programme Cosmop de l'InVS, qui donne, pour un échantillon de la population active, des taux spécifiques de mortalité par âge et période, constituent de ce point de vue des populations de référence mieux adaptées à l'étude des risques professionnels [6].

Pour se dédouaner au moins en partie de ce problème, les analyses par comparaison interne au sein de la cohorte sont donc recommandées. Toutefois, ces analyses imposent de disposer de caractéristiques permettant de comparer les sujets de la cohorte entre eux selon des critères professionnels et, donc, de disposer d'un minimum d'informations sur tous les postes de travail occupés au cours du temps pour chaque travailleur.

Les *Tableaux III-a et III-b*, issus d'une étude de cohorte dans une usine de filature de textile synthétique [8], illustrent l'apport des analyses internes, par comparaison au simple calcul du SMR. En effet, le *Tableau III-a* montre une mortalité par cancer dans l'usine non différentielle de celle de la population de référence (population générale de la région). Les analyses comparatives selon les emplois occupés au sein de l'usine (*Tableau III-b*) font apparaître, quant à elles, des différences de mortalité par cancer, en particulier pour ce qui concerne un risque élevé de décéder d'un cancer du poumon qui apparaît dans le groupe des travailleurs des secteurs de la ligne de production chaude qui met en œuvre des procédés avec dégagement de chaleur, d'où une utilisation d'amiante, et dans celui de l'étirage des fibres, alors qu'aucun excès n'est retrouvé parmi les manutentionnaires ni parmi les employés de l'administration de l'usine.

### Les investigations de suspicion d'agrégats de maladie en entreprise

De plus en plus d'acteurs de prévention ou de représentants du personnel font état d'observation de cas de maladies, qu'ils jugent excessifs dans la population de leur entreprise. Cette suspicion d'un regroupement inhabituel d'événements de santé dans un espace-temps défini est généralement qualifiée d'agrégat spatio-temporel de cas ou *cluster* (chapitre 49).

Face à un tel signalement, une démarche pas à pas doit être engagée avec une méthodologie rigoureuse et de plus en plus codifiée. Après une vérification de la réalité de l'observation (diagnostics précis, période d'observation) et la recherche d'hypothèses sur le rôle d'éventuels facteurs professionnels plausibles ou émergents, une analyse épidémiologique basée sur une analyse de cohorte telle que développée précédemment permettra de vérifier la réalité de l'excès, de quantifier son importance et d'estimer sa probabilité d'être due au hasard. En cas d'excès avéré sur le plan statistique et épidémiologique, des études étiologiques devront être mises en œuvre pour rechercher la (les) cause(s) de cet excès, notamment des études cas témoins nichées dans la cohorte d'entreprise (chapitre 26). Les écueils de l'épidémiologie des risques professionnels, en particulier ceux liés au *healthy worker effect* doivent alors être précautionneusement évités. Il existe des guides pratiques d'investigation de *clusters*, décrivant ces étapes pas à pas et de façon tout à fait opérationnelle aux États-Unis [9] et en France [10, 11], avec des similitudes avec l'approche préconisée en santé environnementale (chapitre 49).

Les investigations de *clusters* en milieu professionnel se heurtent à deux difficultés importantes : la reconstitution d'une cohorte professionnelle rétrospective exhaustive et la caractérisation des expositions professionnelles. Dans certaines situations (laboratoires de recherche hébergeant des personnels à statuts multiples et activités très disparates, activités déléguées à des personnels intérimaires ou à des entreprises sous-traitantes, archives incomplètes...), il s'avère même impossible de reconstituer une cohorte rétrospective réellement exhaustive. Rappelons de plus que, dans le cas de pathologies cancéreuses, ce sont des expositions parfois très antérieures au diagnostic de la maladie qui doivent être recherchées, ce qui s'avère toujours très complexe. Dans certaines situations, enfin, l'analyse de la mortalité constitue souvent une première étape décisive avant de se lancer dans ce type d'investigation.

Les signalements d'événements en milieu professionnel par les acteurs de terrain ont permis, dans le passé, la mise en évidence de certains risques, en particulier quand le lien avec l'exposition était très fort (amines aromatiques et cancer de la vessie, exposition aux poussières de bois et cancer nasosinusien) [12]. Aujourd'hui, rares sont les situations où l'investigation de *clusters* fait apparaître un risque nouveau. Il ne faut toutefois pas négliger l'analyse des signalements et leur enregistrement, car ils peuvent contribuer au repérage de risques émergents ou mal connus.

### Tableau III ● Mortalité par cancer parmi les travailleurs d'une usine de textile synthétique en Franche-Comté

Source : InVS-UMRESTTE

#### III-a. Comparaison de la mortalité de la cohorte avec celle de la population générale

	Décès observés	Décès attendus	SMR (IC 95 %)
Tous cancers	247	269,3	0,92 (0,81-1,04)
Bronches, trachée et poumons	71	73,9	0,96 (0,75-1,21)
Foie et voies biliaires	18	13,0	1,38 (0,82-2,19)
Vessie	11	8,4	1,30 (0,65-2,33)

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

SMR : ratio standardisé de mortalité.

#### III-b. Comparaison de la mortalité par cancer du sein de la cohorte selon des groupes d'exposition homogènes\*

Emploi (PA)	Cause de décès	RR (IC 95 %)
Filature	Tous cancers	1,26 (0,97-1,65)
	Bronches, trachée et poumons	1,38 (0,84-2,26)
	Foie et voies biliaires	1,69 (0,66-4,37)
	Vessie	0,65 (0,14-3,08)
Lignes d'étirage à chaud	Tous cancers	1,22 (0,91-1,64)
	Bronches, trachée et poumons	<b>2,13 (1,06-4,29)</b>
	Foie et voies biliaires	0,84 (0,11-6,33)
	Vessie	1,80 (0,23-14,2)
Étirage de fibres	Tous cancers	1,18 (0,86-1,61)
	Bronches, trachée et poumons	<b>1,83 (1,09-3,07)</b>
	Foie et voies biliaires	1,26 (0,41-3,83)
	Vessie	1,14 (0,24-5,40)
Manutention	Tous cancers	0,82 (0,55-1,22)
	Bronches, trachée et poumons	<b>0,27 (0,09-0,87)</b>
	Foie et voies biliaires	0,70 (0,16-3,08)
	Vessie	2,57 (0,65-10,2)
Administration	Tous cancers	0,73 (0,48-1,13)
	Bronches, trachée et poumons	0,42 (0,15-1,16)
	Foie et voies biliaires	0,84 (0,19-3,65)
	Vessie	–

PA : personnes années à risque.

RR : risque relatif.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

\* L'analyse de ces données de cohorte utilise la régression de Poisson (chapitre 34) qui tient compte de l'évolution temporelle. Les personnes années à risque sont comptabilisées au fur et à mesure du suivi. La comparaison des groupes exposés et non exposés dépend du moment et de l'âge. Les travailleurs peuvent notamment changer de groupe (de métier) au cours du temps [4].



## L'évaluation des expositions professionnelles

Qu'elle vise à décrire les problèmes de santé en milieu professionnel, ou à en comprendre les causes, la démarche épidémiologique en santé au travail repose fortement sur la connaissance de l'exposition aux nuisances. La compréhension des situations délétères pour la santé des travailleurs, tout autant que leur prévention ou leur résolution, passe en effet par une analyse précise et documentée des expositions présentes et/ou passées. La mesure des expositions professionnelles s'appuie sur des méthodes et des outils divers, s'adaptant aux particularités de la nuisance et de l'effet. Cependant, quelle que soit la question posée, une bonne connaissance de l'activité professionnelle, argumentée par des observations de terrain, est un préalable essentiel et commun à toutes les études en santé et travail dont il convient d'explicitier les outils méthodologiques.

### Les questionnaires

Dans un grand nombre d'études épidémiologiques, l'activité professionnelle des individus est relevée de manière relativement sommaire en interrogeant sur le dernier emploi ou sur l'emploi occupé le plus longtemps au cours de la vie. Ces indices, simples mais imparfaits, permettent dans nombre de cas de repérer des situations à risque, mais ils ne suffisent pas lorsqu'il s'agit de rechercher l'exposition à une nuisance dont la présence, éventuellement ancienne ou brève, est susceptible d'avoir impacté la santé des sujets. Les personnes ignorant la plupart du temps les substances auxquelles elles ont été exposées, il est nécessaire de passer par une description de leur activité pour reconstituer leur histoire d'exposition.

La reconstitution du calendrier professionnel (*cursus laboris*) d'un travailleur (ou ex-travailleur) est donc la première étape. Il comprend un calendrier professionnel précisant l'ensemble des emplois occupés au cours de la vie, avec les dates de début et de fin et les secteurs d'activité dans lesquels ces emplois se sont déroulés. La *Figure 1* présente un exemple de calendrier professionnel permettant de recueillir ces informations.

Chaque épisode professionnel ainsi recueilli doit ensuite être codé. Diverses nomenclatures permettent de coder aussi bien les emplois que les secteurs d'activité, de manière standardisée. Ces nomenclatures sont nationales (Professions et catégories socioprofessionnelles [PCS] et Nomenclature d'activités française [NAF] de l'Insee) ou internationales (Classification internationale type des professions [CITP], nomenclature d'activités des Nations Unies [CITI] du Bureau international du travail ou Nomenclature statistique des activités économiques dans les Communautés européennes [NACE]). Ce codage permet, d'une part, des comparaisons entre études au niveau national ou international et, d'autre part, d'appliquer dans des étapes ultérieures des outils spécifiques pour l'estimation de l'exposition aux nuisances comme nous le décrirons plus loin en présentant les matrices emploi exposition. Ces nomenclatures sont évolutives au cours du temps et un document français d'aide au codage des épisodes professionnels, désormais disponible sur Internet rappelle les principes de codage des professions et des secteurs d'activité [13]. Actuellement, un certain nombre d'outils sont mis en place pour faciliter et standardiser le codage des professions. Ainsi le programme d'aide au codage des professions et des secteurs d'activités (CAPS) développé par l'InVS en coopération avec l'Institut d'épidémiologie, santé publique et développement (ISPED) offre une aide en ligne au codage des professions (<http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/caps> [consulté le 04/03/2012]).

Les informations recueillies dans le calendrier professionnel peuvent être complétées par des questionnaires spécifiques visant notamment à mieux décrire les tâches susceptibles d'exposer à des nuisances professionnelles. Les questions s'attacheront, par exemple, à décrire les matériaux utilisés, les machines et outils mis en œuvre pour intervenir sur les matériaux, les équipements de protection individuels et collectifs utilisés, la fréquence de réalisation des tâches exposantes et éventuellement leur intensité. Elles pourront également identifier la présence indirecte de la

**Figure 1 ● Calendrier professionnel**

D'après le programme ESPRI, source InVS

**➤ Votre parcours professionnel**Indiquez tous les emplois de plus de 6 mois que vous avez exercés au cours de votre carrière professionnelle.

Commencez par votre premier emploi (le plus ancien) et poursuivez dans l'ordre jusqu'au dernier (le plus récent).

Soyez très précis en suivant l'exemple. N'oubliez pas les périodes d'apprentissage, le service militaire ...

Dates de début et de fin	Nom, lieu et activité de l'entreprise	Profession et tâches exercées	Produits, matériaux et outils (si vous en avez manipulés)
Ex. de 1960 à 1984	Entreprise 'CARROSSECLAT' à Bordeaux (33) de peinture de carrosserie automobile	Peintre en carrosserie : préparation (lavage, ponçage...), peinture et finition des véhicules	Peintures, vernis, mastics, solvants, papier de verre, pistolet peinture, poste soudeur
1 de à			
2 de à			
3 de à			

nuisance du fait de tâches réalisées par d'autres travailleurs dans l'environnement proche de l'individu interrogé. Ces questionnaires spécifiques sont ensuite expertisés par des hygiénistes industriels afin d'attribuer aux activités décrites des expositions professionnelles.

**Les mesures dans l'environnement de travail**

Certaines nuisances peuvent être mesurées dans l'environnement de travail. C'est le cas d'un certain nombre de substances chimiques, mais également des radiations (ionisantes et non ionisantes), de la température, de l'intensité lumineuse, de certaines particules (poussières de bois...). Ces mesures peuvent être réalisées en routine dans un objectif de prévention ou développées spécifiquement pour les besoins d'une étude. Elles peuvent être réalisées pour documenter l'exposition à un poste de travail précis ou pour refléter le niveau de fond dans un local ou un établissement. Enfin, elles peuvent être disponibles sur des échelles de temps courtes, ne reflétant que des expositions récentes ou plus rarement archivées au cours du temps et permettant de retracer un historique des expositions. Un certain nombre de bases de données répertorient les données métrologiques réalisées en milieu de travail. À titre d'exemples, les bases de données Fibrex (<http://www.inrs.fr/hm/fibrex.html> [consulté le 04/03/2012]) et Solvex (<http://www.inrs.fr/hm/solvex.html> [consulté le 04/03/2012]) élaborées par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) à partir des données métrologiques recueillies dans les entreprises par les laboratoires des Caisses d'assurance retraite et de santé au travail du régime général de sécurité sociale (CARSAT) regroupent des données sur les expositions professionnelles aux fibres et aux solvants. La base de données Evalutil, élaborée quant à elle par l'ISPED et l'InVS (<http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/>

evalutil003 [consulté le 04/03/2012]), regroupe des données d'exposition aux fibres minérales naturelles et artificielles. Ces données, destinées avant tout à la gestion des risques en milieu de travail, peuvent être utilisées dans des études épidémiologiques pour caractériser les expositions de groupes homogènes de travailleurs lorsqu'elles correspondent à des scénarios représentatifs.

## Les mesures biologiques

Elles visent à estimer la pénétration de la substance/nuisance dans l'organisme, quelle que soit la voie (digestive, inhalation, cutanée), en recherchant dans certains milieux biologiques tels que l'urine, le plasma, la salive, des traces des nuisances (mesure de la nuisance elle-même, de ses métabolites ou de ses effets sur les tissus biologiques) afin de quantifier l'importance de l'exposition (chapitre 50). L'obtention de mesures pertinentes pour estimer l'exposition des individus suppose de disposer de techniques de prélèvement et d'analyse fiables et valides, ce qui est encore rarement le cas. La base de données Biotox (<http://www.inrs.fr/htm/biotox.html> [consulté le 04/03/2012]) consultable en ligne gratuitement comme la plupart de ces bases de données, réalise un inventaire des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés à des produits chimiques, ainsi que la liste des laboratoires susceptibles de réaliser ces dosages en France. Cependant, l'interprétation et l'utilisation des résultats biométriologiques sont généralement complexes, en particulier à des fins épidémiologiques : ils doivent prendre en compte la variabilité liée à la chronobiologie, à l'intermittence des tâches réalisées, aux particularités individuelles du métabolisme, mais aussi aux interférences avec d'autres substances, telles que celles apportées par l'alimentation. Enfin, ces mesures ne reflètent que très rarement une exposition cumulée au cours du temps. Elles ne documentent donc qu'exceptionnellement les expositions pour l'étude des risques de maladie à long temps de latence.

## Les avis d'experts, les matrices emploi exposition

L'estimation des expositions individuelles à partir de mesures environnementales ou biologiques, ou encore à partir de l'interrogatoire des sujets, s'avère complexe, notamment pour les pathologies différées pour lesquelles la reconstitution des expositions doit être faite de manière rétrospective, sur de longues périodes et lorsqu'on étudie de grandes populations pour lesquelles l'évaluation individuelle n'est pas possible. C'est pourquoi les épidémiologistes ont développé des outils spécifiques pour l'estimation des expositions dans les études professionnelles. Ces outils s'appuient sur la connaissance d'experts disposant d'une expérience reconnue dans le champ d'une nuisance professionnelle, et capables de documenter des niveaux d'exposition à partir de leur connaissance du terrain. La démarche consiste à soumettre à un panel d'experts les calendriers professionnels des individus d'une étude, et à leur demander de se prononcer au cas par cas sur la notion d'exposition à la nuisance considérée, en aveugle du statut malade/non-malade. Cette démarche peut être grandement consolidée par les réponses apportées dans les questionnaires spécifiques recueillis au cours de l'enquête. Même si le processus s'efforce d'explicitier les choix et de multiplier les avis, la démarche d'expertise reste un processus subjectif, n'assurant pas une parfaite reproductibilité.

Les matrices emploi exposition (MEX) [14] permettent de se dédouaner de cette subjectivité en attribuant des expositions à des emplois moyens, indépendamment des sujets d'une étude. Une MEX peut être rapidement décrite comme un tableau dont un des axes correspond à des intitulés d'emploi (généralement définis par croisement entre secteur d'activité et profession) et dont l'autre axe correspond à des nuisances. À l'intersection de chaque emploi avec chaque nuisance, sont renseignés des indices d'exposition. Afin de prendre en compte l'évolution des activités et des expositions au cours du temps, les MEX sont « historisées », c'est-à-dire qu'elles comportent une troisième dimension correspondant à l'année ou à la période au cours de laquelle l'emploi est exercé (Figure 2). Il suffit de connaître les emplois exercés au cours du temps par les sujets d'une

étude pour leur attribuer, par croisement avec la MEX, les expositions professionnelles auxquelles ils ont été soumis au cours de leur carrière.

Ces matrices présentent le grand avantage de pouvoir être utilisées à très grande échelle sur des études comportant un grand nombre de sujets ayant chacun plusieurs épisodes professionnels. Elles peuvent, de plus, être utilisées sur différentes populations ce qui permet une comparaison de leurs résultats. Elles présentent l'inconvénient de ne pas tenir compte des spécificités individuelles de chaque emploi exercé par chaque travailleur inclus dans les études et d'engendrer d'inévitables erreurs de classement, qui ont toutefois l'avantage d'être non différentielles (chapitre 29). Les MEX les plus récentes intègrent des indices d'exposition comprenant une probabilité et une intensité d'exposition, et d'autres indices, comme la présence de pics d'expositions, peuvent également y être renseignés.

Diverses MEX ont ainsi été développées ou sont en construction dans de nombreux pays. Elles peuvent être spécifiques d'une nuisance et renseigner plus particulièrement des branches professionnelles spécifiques, ou bien contenir un ensemble de nuisances et être destinées à être appliquées à la population générale en Europe (Carex), en Finlande (*Finnish national job-exposure matrix* [Finjem]), ou en France (Matrices emploi exposition en population générale [Matgéné]) [15].

Diverses méthodes, plus ou moins simples et donc plus ou moins précises, peuvent donc être mises en œuvre pour estimer les expositions professionnelles dans les études épidémiologiques. Il conviendra de garder à l'esprit que les nuisances présentes dans l'environnement professionnel le sont aussi fréquemment dans l'environnement général. De plus, certaines activités n'apparaissent pas dans le calendrier professionnel des individus (bénévolat, service militaire, apprentissage, stages divers, travail non déclaré, entraide familiale) et peuvent néanmoins contribuer aux expositions de manière non négligeable. Enfin, pour un grand nombre de nuisances, l'exposition ne concernera pas uniquement la personne qui effectue une tâche ou manipule un produit, mais également les autres travailleurs amenés à intervenir dans les mêmes lieux et à se trouver au contact de surfaces contaminées.

L'investigation des risques liés aux contraintes organisationnelles et aux facteurs psychosociaux en milieu de travail fait appel, quant à elle, à des méthodes d'évaluation des expositions basées sur des modèles permettant d'appréhender l'environnement organisationnel et sa perception par les personnes au travail (horaires, intensité, autonomie, relations). Le plus ancien d'entre eux est le modèle de Karasek et Theorell [16] qui permet de mesurer le déséquilibre entre une forte demande psychologique dans l'activité professionnelle et la faible latitude décisionnelle dont dispose le travailleur pour y répondre. Plus récemment, Siegrist [17] a proposé un modèle basé sur le déséquilibre entre les efforts consentis par le salarié pour exercer sa mission et la reconnaissance qu'il reçoit de la part de son entourage professionnel. La notion de support social au travail vient moduler les dimensions précédentes. D'autres modèles explorant d'autres dimensions comme celle de la « justice organisationnelle » [18] sont en développement ces dernières années.

## Figure 2 ● Exemple de matrice emploi exposition aux poussières alvéolaires de silice libre

Source : Matgéné InVS, 2009

([http://www.invs.sante.fr/publications/2010/matgene\\_poussieres\\_alveolaires\\_silice/rapport\\_matgene\\_poussieres\\_alveolaires\\_silice.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/matgene_poussieres_alveolaires_silice/rapport_matgene_poussieres_alveolaires_silice.pdf) [dernier accès le 03/09/2011])

Matrice silice CITP1968 x NAF2000.xls

version : mai 2009

Codes CITP-1968	Libellé CITP-1968	Codes NAF-2000	Libellé NAF-2000	Période	Probabilité (%)	Intensité	Fréquence (%)
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	26.8A	Fabrication de produits abrasifs	1971-1985	10	3	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	26.8A	Fabrication de produits abrasifs	1986-1998	10	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	26.8A	Fabrication de produits abrasifs	1999-2007	5	2	50
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.1Z	Sidérurgie (CECA)	1947-1970	90	3	90
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.1Z	Sidérurgie (CECA)	1971-1985	90	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.1Z	Sidérurgie (CECA)	1986-1998	90	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.1Z	Sidérurgie (CECA)	1999-2007	90	1	50
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.2*	Fabrication de tubes	1947-1970	90	3	90
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.2*	Fabrication de tubes	1971-1985	90	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.2*	Fabrication de tubes	1986-1998	90	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.2*	Fabrication de tubes	1999-2007	90	1	50
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.3J	Production de ferroalliages et autres produits non CECA	1947-1970	90	3	90
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.3J	Production de ferroalliages et autres produits non CECA	1971-1985	90	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.3J	Production de ferroalliages et autres produits non CECA	1986-1998	90	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.3J	Production de ferroalliages et autres produits non CECA	1999-2007	90	1	50
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.4A	Production de métaux précieux	1947-1970	90	3	90
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.4A	Production de métaux précieux	1971-1985	90	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.4A	Production de métaux précieux	1986-1998	90	2	70
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.4A	Production de métaux précieux	1999-2007	90	1	50
71290	Autres ouvriers du traitement des minerais et des pierres	27.4F	Production de plomb, de zinc ou d'étain	1947-1970	90	3	90

## CONCLUSION

**Quelles que soient les expositions professionnelles considérées, leur évaluation mérite donc une attention toute particulière pour l'épidémiologie des risques professionnels qui, tout en respectant les principes généraux de la pratique épidémiologique, présente un certain nombre de spécificités méthodologiques et de particularités. On retiendra surtout que, d'une manière générale, un mauvais classement des travailleurs en fonction de leur exposition peut aller de la simple dilution (mélange des niveaux d'exposition différents parmi les exposés) qui masquera la mise en évidence d'effet dans les classes d'exposition élevées, à de véritables erreurs (classement d'exposés en non-exposés) qui pourront entraîner des biais importants sur les mesures d'association produites (chapitre 29).**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking, occupational exposures and social inequalities in hypopharyngeal and laryngeal cancer. *Int J Epidemiol* 2004 ; 33 : 799-806.
- 2 ● Marchand JL, Imbernon E, Goldberg M. *Surveillance épidémiologique en entreprise : analyse sur 20 ans de la mortalité des travailleurs et ex-travailleurs d'EDF-GDF*. Rapport, InVS, août 2006 ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/etude\\_mortalite\\_edf/etude\\_mortalite\\_edf.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/etude_mortalite_edf/etude_mortalite_edf.pdf) (consulté le 04/03/2012).
- 3 ● Breslow NE. Elementary methods of cohort analysis. *Int J Epidemiol* 1984 ; 13 : 112-5.
- 4 ● Checkoway H, Pearce NE, Crawford-Brown DJ. *Research Methods in Occupational Epidemiology. Monographs in Epidemiology and Biostatistic*, vol 13. New York : Oxford University Press, 1989, pp. 103-69.
- 5 ● Baillargeon J. Characteristics of the healthy worker effect. *Occup Med* 2001 ; 16 : 359-66.
- 6 ● Geoffroy-Perez B. *Analyse de la mortalité et des causes de décès par secteur d'activité de 1968 à 1999 à partir de l'Échantillon démographique permanent. Étude pour la mise en place du programme Cosmop : cohorte pour la surveillance de la mortalité par profession*. Rapport, InVS, septembre 2006 ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/rapport\\_cosmop/rapport\\_cosmop.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/rapport_cosmop/rapport_cosmop.pdf) (consulté le 04/03/2012).
- 7 ● Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Clavel J. *Épidémiologie, principes et méthodes quantitatives*. Paris : Éditions Inserm, 1995, pp. 109-13.
- 8 ● Hours M, Fevotte J, Lafont S, Bergeret A. Cancer mortality in a synthetic spinning plant in Besançon, France. *Occup Environ Med* 2007 ; 64 : 575-81.
- 9 ● Centers for Disease Control. Department of Health and Human Services guidelines for investigating clusters of health events. Recommendations and reports. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1990 ; 39 [RR-II] : 1-23 & 27-7.
- 10 ● Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Espirito Santo E. *Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses*. Version mai 2005. Rapport InVS ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/guide\\_ast/guide.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/guide_ast/guide.pdf) (consulté le 04/03/2012).
- 11 ● Buisson C, Bourgkard E, Imbernon E, Goldberg M. *Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Principes généraux et données nécessaires*. Rapport InVS, juin 2004, 40 p. ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2004/surveillance\\_mortalite/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/surveillance_mortalite/index.html) (consulté le 04/03/2012).
- 12 ● Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Clavel J. *Épidémiologie, principes et méthodes quantitatives*. Paris : Éditions Inserm, 1995, pp. 312-3.
- 13 ● Févotte J, Pilorget C, Luce D. *Recommandations pour le codage des emplois dans le cadre d'études épidémiologiques*. Rapport, InVS, juin 2006 ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2006/codage\\_emplois/codage\\_emplois.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2006/codage_emplois/codage_emplois.pdf) (consulté le 04/03/2012).

- 14 ● Kromhout H, Vermeulen R. Application of job-exposure matrices in studies of the general population: some clues to their performance. *Eur Respir Rev* 2001 ; 11 : 80-90.
- 15 ● Luce D, Févotte J, et le groupe de travail Matgéné. *Le programme Matgéné. Matrices emplois expositions en population générale. État d'avancement. Rapport InVS, septembre 2005 (révisé 20 avril 2006) ; <http://www.invs.sante.fr/publications/2006/matgene/matgene.pdf> (consulté le 04/03/2012).*
- 16 ● Karasek RA. Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign. *Admin Sci Q* 1979 ; 24 : 285-308.
- 17 ● Siegrist J, Starke D, Chandola T, Godin I, Marmot M, Niedhammer I. The measurement of effort-reward imbalance at work: European comparisons. *Soc Sci Med* 2004 ; 58 : 1483-99.
- 18 ● Kivimäki M, Vahtera J, Elovainio M, Virtanen M, Siegrist J. Effort-reward imbalance, procedural injustice and relational injustice as psychosocial predictors of health: Complementary or redundant models. *J Occup Environ Med* 2007 ; 64 : 659-65.

## ● Chapitre 49

# Épidémiologie de terrain et environnement

Daniel Eilstein<sup>1</sup>, Philippe Germonneau<sup>2</sup>, Agnès Lefranc<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département santé environnement, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), cellule de l'InVS en région (CIRE) Poitou-Charente, Poitiers



## Spécificité de l'épidémiologie de terrain en santé environnement

En santé environnement, l'épidémiologiste doit prendre en compte la population, la santé, l'environnement (dont le périmètre va jusqu'à recouvrir – pour certains – tout ce qui n'est pas génétique, incluant ainsi les comportements), les actions de santé publique ainsi que les relations entre ces éléments. Outre les difficultés liées à ce champ multidimensionnel, d'autres écueils existent : les pathologies auxquelles contribuent les expositions environnementales sont fréquemment multifactorielles, les expositions peuvent être multi-produits, multi-voies et multi-risques. Les expositions sont souvent faibles mais chroniques et les latences entre les expositions et les effets sanitaires sont habituellement longues. Les risques étudiés sont également souvent faibles et, de plus, difficiles à mettre en évidence. Enfin, ces situations évoluent souvent dans un contexte de forte demande sociale, voire de crise, et, dans ce cas, il importe de bien comprendre la demande formulée par les populations et leurs représentants. En effet, si la crise trouve souvent sa justification dans un argumentaire « santé environnement », elle peut être la manifestation de questionnements ou d'inquiétudes relatifs à d'autres dimensions qui doivent dès lors être pris en compte dans la réponse à apporter aux questions de santé publique posées. Les situations rencontrées sont donc diverses : sanitaires (cancer, maladies cardiovasculaires ou neurodégénératives, par exemple), environnementales (identification d'une source de pollution, contamination d'un milieu par un polluant, exposition à un agent physique par exemple), voire, à la fois, sanitaires et environnementales (leucémie et exposition au benzène, etc.). Cela mène à des approches méthodologiquement variées – surveillance, investigation de terrain (agrégats spatio-temporels, notamment), toxicovigilance... – et nécessite aussi de nombreux partenariats dans les domaines sanitaire et environnemental (services compétents du ministère chargé de la Santé et du ministère chargé de l'Environnement, agences de sécurité sanitaire, de radioprotection, de protection de l'environnement, de l'eau, organismes d'Assurance maladie, centres antipoison et de toxicovigilance, services de prévision météorologique...).

## Investigation en santé environnement

### Entrée environnementale

Lors de l'investigation d'un signal uniquement environnemental, une première étape, outre l'indispensable préalable constitué par la vérification du signal (vérification de la réalité des émissions ou de la contamination d'un milieu, par exemple), consiste à en préciser les caractéristiques



essentielles : nature des agents, milieux concernés, niveaux de contamination notamment (*Encadré 1*). Les niveaux de contamination peuvent être mesurés (auquel cas la question des modalités d'échantillonnage et de mesure doit être explorée) ou modélisés (et se pose alors la question de la validité des modèles utilisés). Lorsque les niveaux de contamination des milieux sont connus et à condition que l'existence d'une exposition des populations ne soit pas exclue (par absence de contact avec le milieu ou le vecteur, par exemple), il est possible, parfois, de comparer ces niveaux avec des valeurs de référence. Il existe plusieurs types de valeurs de référence pour les niveaux de contamination des milieux : certaines sont fondées sur des considérations uniquement sanitaires (valeurs guides de l'Organisation mondiale de la santé, valeurs guides produites par les agences de sécurité sanitaire, etc.) alors que d'autres intègrent au contraire différents types de considérations (économiques, faisabilité technologique ou politiques... C'est le cas, par exemple, de certaines des valeurs dites « de gestion » ou « réglementaires »). En première approche, il est recommandé de se limiter à l'utilisation de valeurs de référence fondées sur des considérations sanitaires uniquement, sous réserve que celles-ci existent, ce qui n'est pas systématique. Ainsi, dans le cas d'agents pour lesquels un seuil d'effet est documenté, dès lors que les niveaux de contamination sont inférieurs à ces valeurs de référence, il est possible d'exclure la survenue d'effets sanitaires (si les valeurs de référence sont inférieures ou égales au seuil). Dans le cas d'agents dont l'effet documenté est sans seuil, l'utilisation des valeurs de référence garantit que la probabilité de survenue d'un effet sanitaire lié à l'exposition demeure inférieure à un certain niveau dénommé « risque



## ENCADRÉ 1

### L'environnement, de la source à l'exposition

Les agents environnementaux, chimiques ou physiques, d'origine naturelle ou anthropique, peuvent présenter une dangerosité variable pour la santé humaine. Les effets sanitaires potentiels des agents, ainsi que les niveaux d'exposition auxquels ils surviennent, sont identifiés, notamment, par la toxicologie sur la base d'études expérimentales *in vivo* (animales très fréquemment) ou *in vitro*. Ces agents sont émis dans l'environnement par des sources de pollution. Ces émissions peuvent être directement liées à des activités humaines (installations industrielles, axes de transport, etc.) ou naturelles (volcans, par exemple). Les agents peuvent ainsi se retrouver dans différents milieux ou vecteurs (air, eau, sol, etc.) qu'ils contaminent potentiellement (leurs concentrations dans les milieux sont parfois dénommées immissions). Outre la dangerosité intrinsèque de l'agent considéré, la survenue d'effets sanitaires est conditionnée par l'existence et l'intensité de l'exposition qui correspond au contact entre un organisme humain et l'agent. Celle-ci peut s'effectuer par différentes voies (inhalation, ingestion, contact cutané) impliquant différents vecteurs qui peuvent se combiner et ainsi cumuler les effets des polluants. Le niveau de contamination des milieux et des vecteurs concernés, ainsi que les modalités (durée, fréquence, paramètres physiologiques) de leur contact avec l'organisme, déterminent le niveau d'exposition aux agents environnementaux.

acceptable » mais qu'il n'est pas toujours facile de définir par consensus. La mise en évidence d'une contamination des milieux dépassant les valeurs de référence amène soit à des actions de gestion directes (le plus souvent prévues réglementairement) compte tenu des risques encourus, soit à poursuivre les investigations, notamment en cherchant à mieux caractériser les expositions.

Cela se fait le plus souvent au moyen de modèles combinant les niveaux de contamination des milieux avec les modalités (durée, fréquence, paramètres physiologiques) des contacts entre l'organisme humain et ceux-ci. Les niveaux d'exposition ainsi estimés peuvent à leur tour être confrontés à des valeurs de référence (valeurs toxicologiques de référence [VTR], doses journalières acceptables [DJA]...) qui, comme précédemment, permettent de statuer sur l'existence éventuelle d'un risque potentiel pour la santé. La démarche mentionnée ci-dessus résume de façon extrêmement schématique la démarche dite « d'évaluation de risque » qui fait l'objet d'ouvrages et de documents spécifiques auxquels il conviendra de se reporter pour la mettre en œuvre. À noter que l'exposition peut parfois être évaluée au moyen d'études d'imprégnation c'est-à-dire de dosage de biomarqueurs d'exposition chez les individus exposés (chapitre 50).

Lorsque ces analyses mettent en évidence la possibilité de survenue d'effets sanitaires dans le cas d'agents et d'effets à seuil ou conduisent, dans le cas d'agents et d'effets sans seuil, à estimer que la probabilité de survenue d'un effet sanitaire dépasse le « risque acceptable » (cf. supra), les investigations sont complétées par la recherche d'événements sanitaires pouvant être en rapport avec le signal environnemental. Cette démarche est également entreprise si l'évaluation de la contamination ou l'évaluation de l'exposition – si elle s'avère nécessaire – ne peuvent être mises en œuvre pour des raisons méthodologiques. Les événements sanitaires à rechercher sont identifiés sur la base des connaissances concernant les dangers des agents considérés et de l'ordre de grandeur des expositions dans la situation considérée. Leur recherche s'effectue à partir de données préexistantes (données médico-administratives, registres...) ou au moyen d'un recueil ad hoc. Si la notion d'événements sanitaires en lien possible avec le signal environnemental considéré est mise en évidence, alors l'investigation est poursuivie, selon des modalités en grande partie similaires à celles correspondant à la situation dans laquelle le signal est à la fois environnemental et sanitaire (voir ci-dessous).

## Entrée sanitaire avec ou sans entrée environnementale

L'observation et le signalement d'un regroupement dans le temps et/ou l'espace de pathologies (agrégat spatio-temporel ou *cluster of diseases*) non transmissibles (cancers, malformations congénitales, dégénérescences neurologiques, etc.) peuvent naître de l'analyse géographique par un système d'information géographique (SIG) et statistique (*clustering*) de données de surveillance [1]. Mais ils sont, le plus souvent, le fait de professionnels de santé ou de responsables de collectivités qui s'expriment à un niveau local. Ceux-ci peuvent alerter sur le danger potentiel que l'activité d'une entreprise ou que l'environnement général de la collectivité (pollutions d'installations industrielles, sites pollués, activités agricoles...) fait courir à la population (commune, entreprise, école...). L'investigation d'un tel signalement est fondée sur le principe que les cas groupés de maladies ont dû être soumis à une ou plusieurs expositions communes [2]. Dès lors, les objectifs épidémiologiques de la réponse à une suspicion d'agrégat spatio-temporel relèvent d'une démarche générale et se traduisent par la formulation de deux questions : le nombre de cas pathologiques rapportés est-il « anormalement élevé » au sein de la collectivité ? Peut-on mettre en cause, dans ce regroupement de cas, un ou plusieurs facteurs, autres que le hasard ?

L'investigation épidémiologique d'un agrégat spatio-temporel pose, cependant, des problèmes méthodologiques majeurs : celui de l'évaluation d'une variation de fréquence de maladie a posteriori du signalement du *cluster* et celui de l'identification, pour un petit nombre de cas, de facteurs étiologiques parmi une profusion potentielle de causes (environnementales, alimentaires, génétiques, comportementales, etc.). De plus, placée dans un contexte social parfois sensible, la gestion de ces situations est souvent difficile pour les pouvoirs publics qui doivent apporter rapidement des réponses aux questions et aux inquiétudes légitimes des populations (chapitre 47). Aussi, les investigations d'agrégats, débouchant sur des conclusions claires et non contestables et mettant en évidence le rôle possible d'un agent extérieur sont extrêmement rares. Pourtant, quelques

investigations ont été fructueuses et d'un intérêt indiscutable en santé publique : épidémie de phocomélie en Allemagne liée à la consommation de Contergan® (thalidomide), adénocarcinome du vagin associé à une thérapie à l'œstrogène stilbestrol chez la mère, angiosarcome du foie chez les ouvriers des usines de production du chlorure de vinyle, cancers respiratoires et trémolite en Nouvelle-Calédonie [3] (*Encadré 2*), cancer du poumon chez les ouvriers manipulant du chlorométhyle méthyle éther.



## ENCADRÉ 2

### Excès de cancers primitifs de la plèvre en Nouvelle-Calédonie : agrégat (*cluster*) ?

Lors d'une étude sur l'incidence des cancers respiratoires, une équipe de l'Inserm a constaté, en Nouvelle-Calédonie [3], un excès de cancers primitifs de la plèvre sur la période 1978-1987, par comparaison à des données de registres de cancers français et anglo-saxons : 12 cas, soit un risque relatif de 2 à 6 pour l'ensemble de la population du territoire et de 3,5 à 9 pour la population mélanésienne. Le lien entre le mésothéliome et une exposition aux fibres d'amiante étant connu, une enquête cas témoins a permis de montrer que les populations étaient exposées aux fibres d'amiante par l'intermédiaire d'un enduit (*pö*) utilisé pour blanchir les habitations et fabriqué à partir d'une roche friable, trouvée aux alentours de certains villages et qui s'est avérée être de la trémolite (type d'amiante du groupe des amphiboles). De très fortes associations entre l'exposition à la trémolite et la survenue de mésothéliome dans l'ensemble de la population (rapport de cote [RC] = 40,9, intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 5,15-32,5) ainsi que la survenue de cancer du poumon chez les femmes (RC = 2,60, IC 95 % : 1,05-6,39) ont ainsi été mises en évidence.

Dans ce contexte, il appartient donc aux professionnels chargés de la veille et de la sécurité sanitaire d'être à l'écoute des signalements de *clusters* et d'identifier les situations susceptibles d'être suffisamment informatives (si on les investigate) pour qu'on en déduise une décision en santé publique sans engager des actions inutiles, au détriment d'autres activités. Tirée de l'expérience acquise sur plusieurs signalements de *clusters*, une méthode d'investigation, fondée sur un recueil et une analyse progressifs et hiérarchisés d'informations sanitaires et environnementales, a été proposée en France. Cette démarche permet de se prononcer, à l'issue de chacune des étapes suivantes, sur la pertinence d'engager ou non de nouvelles actions [4] :

étape 1 : *évaluer sommairement la déclaration*. Il s'agit de décrire les cas et l'environnement à partir des données disponibles et de juger de la plausibilité d'un agrégat explicable : réalité d'une exposition à risque, nombre apparemment élevé de cas d'une même maladie ;

étape 2 : *validation des cas et de l'exposition*. L'objectif est d'étayer les informations collectées, par la confirmation des cas et la validation des expositions environnementales et de réviser, le cas échéant, le fait que l'agrégat est bien réel ;

étape 3 : *étude descriptive approfondie*. Elle doit confirmer l'excès de cas et évaluer l'impact environnemental sur la santé par des méthodes quantitatives ;

étape 4 : *compléments épidémiologiques*. Cette étape doit évaluer la présence d'un facteur étiologique ou surveiller les pathologies.

En aval des décisions, il peut s'agir soit de mener des actions de gestion de risque (réduction des expositions), soit de poursuivre les investigations dans le but de compléter les connaissances afin

de décider ultérieurement des actions à entreprendre ou encore d'arrêter les investigations (absence d'agrégat, absence d'hypothèse étiologique, absence de plausibilité). Chaque étape de l'investigation doit être accompagnée de mesures visant à garantir une *écoute* et une *information permanente des populations concernées* (population générale, associations, élus, etc.). Cette approche offre l'avantage de n'engager des compétences et des moyens que progressivement en fonction des conclusions obtenues aux étapes intermédiaires, tout en garantissant aux décideurs et à la population une rigueur méthodologique, une transparence dans la démarche et des arguments objectifs et opposables.

## La surveillance en santé environnement

Conformément à sa définition (chapitre 8), la surveillance construit, suit, analyse, dans le temps et l'espace, un ensemble d'indicateurs – ici, de santé, d'expositions environnementales, de relations exposition risque, d'actions de santé publique – à une échelle nationale, régionale ou locale. Dans ce dernier cas, elle est inscrite dans les territoires et répond directement aux questions de la population ou de ses représentants. De façon générale, elle informe, alerte, aide à la décision et à la gestion en répondant aux questions relatives à la tendance des indicateurs, à la relation (temporelle) entre les événements environnementaux (ou les actions) et les événements sanitaires, et à l'état de référence [5].

### Les dispositifs de surveillance nationaux en santé environnement

#### Les systèmes de surveillance proprement dits

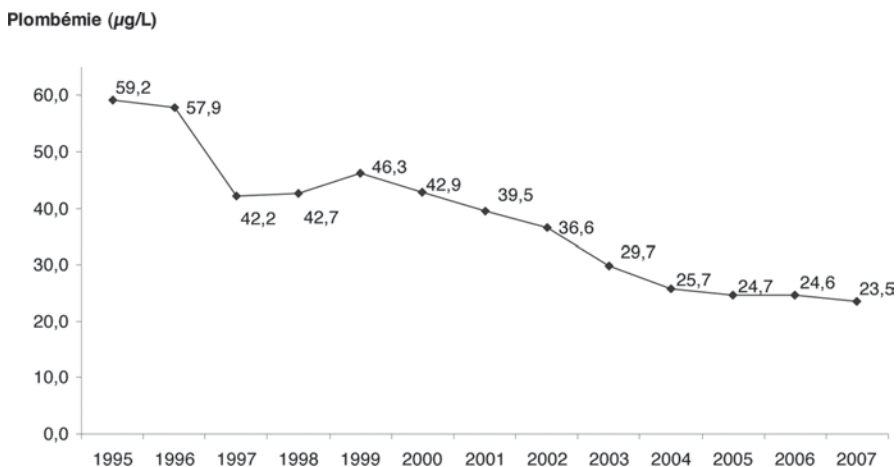
Ces systèmes visent à suivre un ou plusieurs indicateurs sanitaires et/ou environnementaux et/ou d'intervention. Ces indicateurs agrégés (mortalité, incidence, hospitalisations, contaminants dans les milieux, interventions de santé publique, etc.) peuvent être associés par des relations exposition risque [risque relatif [RR], rapport de cote [RC]] qui peuvent devenir aussi des indicateurs à suivre. L'objectif est d'analyser la tendance de ces indicateurs, voire de la prédire. Les données utilisées sont souvent recueillies en routine (bases médico-administratives, concentration en polluants dans l'air, turbidité de l'eau, données météorologiques, etc.). Le Programme de surveillance air et santé (PSAS), par exemple, fournit, tous les deux à trois ans, une estimation du risque encouru par la population française, exposée quotidiennement aux polluants atmosphériques ainsi que le nombre de cas (hospitalisations, décès), attribuable à cette pollution. Le Système national de surveillance des plombémies chez l'enfant (SNSPE) repose sur deux approches [6]. Des dosages de plombémie peuvent être réalisés dans le cadre d'un dépistage – individuel ou collectif – après intoxication suspectée ou dans le cadre d'enquêtes d'imprégnation transversales répétées (voir ci-dessous). Une plombémie > 100 µg/L donne lieu, depuis 1998, à une déclaration obligatoire (chapitre 10). Les notifications et signalements remontent ainsi à l'Institut de veille sanitaire (InVS) et sont intégrés dans le SNSPE (Figure 1). L'objectif du système de surveillance des intoxications au monoxyde de carbone est d'alerter sur les situations d'intoxication par ce gaz toxique afin de soustraire les personnes exposées, prévenir les récives, décrire les intoxications (Figure 2) et évaluer la politique de prévention.

#### Enquêtes transversales (répétées) d'exposition et/ou de prévalence

Les enquêtes transversales deviennent des outils de surveillance quand elles sont répétées ou périodiques (chapitre 13). Les données sanitaires et environnementales (individuelles, le plus souvent) sont issues de questionnaires, d'exams et parfois de dosages de biomarqueurs (chapitre 50). Ces derniers peuvent être le témoin d'une imprégnation ou d'un effet sanitaire. Par exemple, l'enquête Saturn-Inf (Enquête nationale de prévalence du saturnisme et de séroprévalence des

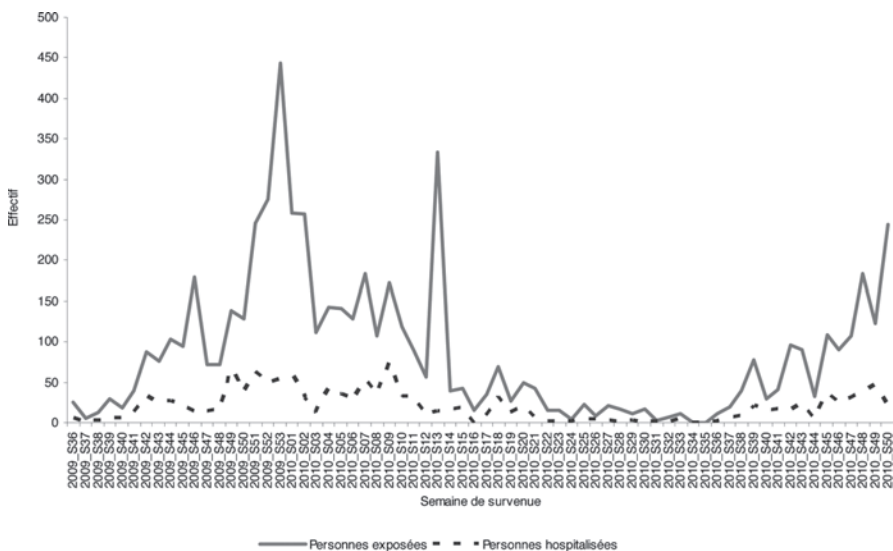
### Figure 1 ● Évolution temporelle de la moyenne géométrique des plombémies au primodépistage du saturnisme en France, 1995-2007

Source : Lecoffre C, Provinci C, Bretin P. Dépistage du saturnisme chez l'enfant en France de 2005 à 2007. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, septembre 2010, pp. 25 ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/depistage\\_saturnisme\\_enfant\\_2005\\_2007/rapport\\_saturnisme\\_enfant\\_2005\\_2007.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/depistage_saturnisme_enfant_2005_2007/rapport_saturnisme_enfant_2005_2007.pdf) (consulté le 05/03/2012)



### Figure 2 ● Évolution depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2009 du nombre hebdomadaire de personnes exposées au monoxyde de carbone et hospitalisées en France

Source : Intoxications au monoxyde de carbone signalées au système de surveillance, janvier 2011 ; <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Intoxications-au-monoxyde-de-carbone/Bilan-des-signalements-d-intoxication-au-CO/2010-2011/Surveillance-des-intoxications-au-monoxyde-de-carbone.-Bulletin-du-20-decembre-au-2-janvier-2011> (consulté le 05/03/2012)



maladies infectieuses chez l'enfant (<http://www.invs.sante.fr/behweb/2010/02/index.htm> [consulté le 05/03/2012]) a été ainsi réalisée par l'InVS en 2008-2009 pour évaluer l'atteinte de l'objectif de diminution du nombre d'enfants ayant une plombémie > 100 µg/L (un des objectifs de la loi de Santé publique 2004). Cette enquête devait, chez les enfants de six mois à six ans, estimer la prévalence nationale du saturnisme, sa distribution selon les régions, étudier ses déterminants, caractériser des zones à risque (les dernières données dataient de 1995-1996). La prévalence du saturnisme chez l'enfant est ainsi passée de 2,1 % (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,6-2,6) en 1995-1996 à 0,11 % (IC 95 % : 0,02-0,21) en 2008-2009, correspondant par extrapolation à 5 333 enfants touchés en France. Ces résultats sont en faveur d'un impact positif important de la suppression de l'essence au plomb et du traitement des eaux de distribution sur l'évolution de l'imprégnation par le plomb en France. Répéter cette étude permettra de confirmer ou d'infirmer cette tendance. L'Étude nationale nutrition santé (ENNS, chapitre 21) comportait aussi un volet environnemental. Des dosages de pesticides et de métaux lourds ont ainsi été réalisés en population générale pour déterminer la distribution des niveaux ainsi que des valeurs de référence au sein de la population française [7]. Ce travail devrait être répété dans le futur (chapitre 50).

## La surveillance épidémiologique en santé environnement à une échelle locale

Les installations classées pour la protection de l'environnement, les sites et les sols pollués, les situations post-accidentelles naturelles telles les inondations, tempêtes... (*Encadré 3*) ou industrielles (chapitre 16), les installations nucléaires... sont génératrices de conditions environnementales circonscrites pouvant présenter un danger pour la santé de la population riveraine. La question de la surveillance épidémiologique est régulièrement posée par la population (et ses représentants), inquiète quant aux risques passés, présents et futurs dans un contexte d'exposition environnementale avérée ou suspectée (source de pollution, imprégnation des milieux, etc.) avec ou sans manifestation sanitaire. Ainsi, la surveillance épidémiologique locale est profondément inscrite dans le territoire riverain de la source d'exposition et est censée fournir une information directement et immédiatement utilisable en termes d'action de santé publique. Différentes approches méthodologiques sont possibles, en fonction de la problématique : suivi de la mortalité, utilisation des données du Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI), des données issues de l'Assurance maladie (affections longue durée [ALD], consommation de soins) (chapitre 7), utilisation des données locales de systèmes de surveillance nationaux (celui du monoxyde de carbone, par exemple), surveillance non spécifique comme celle des passages aux urgences (chapitre 12), surveillance des événements de santé déclarés *via* des enquêtes en population, surveillance environnementale (campagnes de mesure de polluants dans l'environnement), enquêtes de biosurveillance par mesure de biomarqueurs (chapitre 50), analyse des résultats d'un programme de dépistage quand celui-ci est justifié sur la base de critères de santé publique (chapitre 58), suivi médical individuel... La décision de mettre en place une surveillance (chapitres 8 et 9) passe, dans tous les cas, par l'analyse d'un ensemble de questions relatives à la pertinence et la faisabilité de cette mise en place (*Figure 3*). Il faudra avoir présent à l'esprit, dès la conception du protocole, que l'exploitation et l'interprétation des résultats d'une telle surveillance sont souvent difficiles en raison du manque de puissance (faibles effectifs des populations, rareté des événements sanitaires), des nombreux biais (difficulté de caractériser l'exposition, etc.) et incertitudes qui les entourent. C'est dire l'importance de bien analyser ces différents points avant de décider de la mise en place d'un tel système de surveillance. Ces questions devront aussi être prises en compte dans l'interprétation des résultats et la formulation des recommandations qui en seront issues (chapitre 42) et la communication de leurs résultats (chapitre 47). Cependant, même dans les situations complexes, voire controversées, la surveillance a l'intérêt de produire des indicateurs objectifs et leur comparaison à des niveaux de référence est d'une grande utilité pour aider l'action. Dans tous les cas, le caractère local de cette surveillance implique la constitution et l'animation



### ENCADRÉ 3

#### La tempête Xynthia en France : surveillance des effets sanitaires d'une catastrophe naturelle

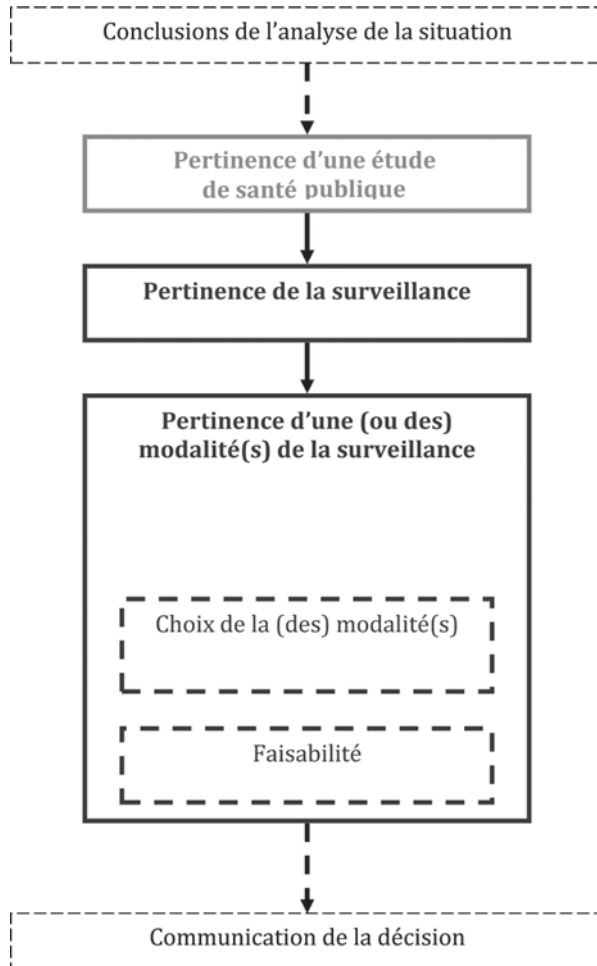
Dans la nuit du 27 au 28 février 2010, la tempête Xynthia a provoqué l'inondation d'environ 5 000 habitations sur la côte Atlantique en Charente-Maritime, affectant la population sur le plan psychologique de façon immédiate et retardée (chapitre 16). L'Agence régionale de santé (ARS) Poitou-Charentes a mis en place un plan de prévention et de prise en charge des manifestations psychologiques en rapport avec cette tempête et la Cellule de l'InVS en région (CIRE) a élaboré un dispositif de surveillance de ces dernières à partir d'informations recueillies par les cellules d'écoute psychologique, les permanences psychologiques et les centres médico-psychologiques. Au total, 225 recours à ces dispositifs ont été recensés du 8 avril au 20 septembre 2010. Il s'agissait principalement de troubles anxieux, d'état dépressifs et d'états de stress post-traumatique qui sont survenus au cours des six mois de surveillance. Ces informations ont permis de quantifier et de qualifier le recours aux soins et, ainsi, d'adapter le dispositif de prise en charge et de prévention aux besoins exprimés.

(rétro-information, partage de méthodes, etc.) de réseaux de partenaires (médecins libéraux et/ou hospitaliers, centres antipoison et de toxicovigilance, registre de morbidité), l'information et la participation des porteurs d'enjeux et de la population.

## Communication : les spécificités de la surveillance en santé environnement

Les éléments apportés par les démarches précédemment décrites pour la prise en charge d'un questionnement en santé environnement peuvent s'avérer insuffisants pour répondre de manière univoque aux demandes exprimées par le public ou les décideurs, illustrant l'affirmation de Beck selon laquelle « la science devient de plus en plus nécessaire mais de moins en moins suffisante à l'élaboration d'une définition socialement établie de la vérité » [8]. L'accompagnement de la démarche d'analyse scientifique stricto sensu par des démarches complémentaires est donc indispensable. Ces démarches peuvent être de plusieurs natures et interviennent à différentes étapes du processus. Ainsi, par exemple, au début même de l'investigation d'un signal en santé environnement, il est nécessaire d'acquérir une compréhension du contexte, notamment social. Par exemple, la formulation d'un questionnement en santé environnement peut être l'expression de préoccupations portant sur d'autres dimensions (dégradation du cadre de vie, perte de valeur des biens immobiliers, etc.). Il convient alors de bien identifier ce qui relève du champ de la santé publique (et pourra être traité par les intervenants de ce domaine et, en particulier, les épidémiologistes) de ce qui relève d'autres champs et nécessitera l'intervention d'autres compétences. Ainsi, tout au long de l'investigation, il est essentiel de partager les informations avec les porteurs d'enjeux (grand public, associations, décideurs, etc.) – éventuellement par le canal des médias – en incluant plus généralement ce partage dans une démarche partenariale et transparente. Les informations essentielles à partager concernent, bien sûr, les modalités et résultats des études menées mais également les incertitudes qui entourent les résultats, particulièrement nombreuses en santé

**Figure 3 ● Représentation des phases de l'analyse devant mener à une surveillance locale face à une exposition environnementale**



environnement. Il ne s'agit là que d'exemples, la totalité des démarches pouvant être mises en œuvre ainsi que leurs modalités de réalisation ne pouvant être détaillées ici. On se référera au chapitre 47 qui analyse ces aspects de manière plus approfondie et aux guides méthodologiques traitant de ces aspects de façon générale [9] ou dans le cas de problématiques particulières [4, 10].

## CONCLUSION

**La problématique santé environnement fait émerger un ensemble de questions de santé publique et de réponses épidémiologiques particulières qui ont contribué à faire évoluer les concepts et les outils de la surveillance en santé publique et ont suscité une littérature**



abondante [11]. L'épidémiologie de terrain doit ainsi s'adapter à cette thématique en constante évolution. Elle a recours à de nouvelles approches méthodologiques dans des disciplines telles que la statistique, la géographie, la biologie et doit fonder ses conclusions sur des méthodes analytiques toujours plus élaborées. Ainsi, se sont multipliées de nouvelles approches lors de la dernière décennie, telles que la construction d'indicateurs sur la base de croisement de données multisources, l'utilisation de cohortes, le traitement des situations d'incertitude (manque de connaissance, données imparfaites ou incomplètes, etc.), l'analyse du contexte social, l'analyse médico-économique, la mise au point de référentiels méthodologiques (logigrammes) pour certaines situations. Ces approches méthodologiques complexes et pluridisciplinaires sont désormais courantes dans la pratique épidémiologique en santé environnement.

## RÉFÉRENCES

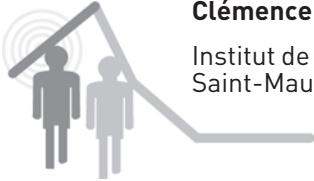
- 1 ● Alexander FE, Boyle P. *Methods for Investigating Localized Clustering of Disease*. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 1996, 247 p.
- 2 ● Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Espirito Santo E, Borraz O. Aspects méthodologiques de l'investigation des signalements d'agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. *Environ Risques & Santé* 2005 ; 5 : 329-34.
- 3 ● Luce D, Bugel I, Goldberg P, Goldberg M, Salomon C, Billon-Galland MA, et al. Environmental exposure to tremolite and respiratory cancer in New Caledonia: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 259-65.
- 4 ● Germonneau P, Tillaut H, Gomes Do Espirito Santo E. *Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses*. Saint Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005, 75 p. ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/guide\\_ast/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/guide_ast/index.html) (consulté le 05/03/2012).
- 5 ● Salines G, Eilstein D. La surveillance en santé environnement. In : Astagneau P, Ancelle T, ed. *Surveillance épidémiologique : principes, méthodes et applications en santé publique*. Paris : Flammarion, 2011.
- 6 ● Lecoffre C, Provini C, Bretin P. *Dépistage du saturnisme chez l'enfant en France de 2005 à 2007*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2010, 61 p. ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/depistage\\_saturnisme\\_enfant\\_2005\\_2007/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/depistage_saturnisme_enfant_2005_2007/index.html) (consulté le 05/03/2012).
- 7 ● Fréry N, Saoudi A, Garnier R, Zeghnoun A, Falq G, Guldner L. *Exposition de la population française aux polluants de l'environnement – Volet environnemental de l'Étude nationale nutrition santé – Premiers résultats*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2010, 12 p. ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2011/exposition\\_polluants\\_enns/plaquette\\_exposition\\_polluants\\_enns.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2011/exposition_polluants_enns/plaquette_exposition_polluants_enns.pdf) (consulté le 05/03/2012).
- 8 ● Beck U. *La société du risque. Sur la voie d'une autre modernité*. Paris : Éditions Aubier, 2001.
- 9 ● Dor F. *Grille de questionnement sur l'implication de la population dans le cadre de sollicitations à un niveau local en santé environnementale*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2010, 27 p. ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/questionnement\\_sante\\_environnement/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/questionnement_sante_environnement/index.html) (consulté le 05/03/2012).
- 10 ● Kermarec F, Heyman C, Dor F. *Guide pour le diagnostic et la prise en charge des syndromes collectifs inexplicables*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2010, 102 p. ; [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/syndromes\\_collectifs\\_inexpliques/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/syndromes_collectifs_inexpliques/index.html) (consulté le 05/03/2012).
- 11 ● Gérin M, Gosselin P, Cordier S, Viau C, Quénel P, Dewailly E. *Environnement et santé publique. Fondements et pratiques*. Paris : Éditions Tec & Doc Edisem, 2003, 1 024 p.

## ● Chapitre 50

# Biomarqueurs en santé environnement

Clémence Fillol, Georges Salines

Institut de veille sanitaire (InVS), département santé environnement, Saint-Maurice



## Définition des biomarqueurs

Le terme « biomarqueurs » recouvre l'ensemble des substances et métabolites, des indicateurs de l'activité d'un processus biologique ou de l'état d'une structure chimique pouvant être dosés dans l'organisme, et révélateurs d'expositions environnementales, d'effets précoces ou de pathologies proprement dites, ou encore d'une prédisposition génétique. Les biomarqueurs permettent de surveiller la présence et les effets sur l'organisme des substances chimiques, notamment des polluants environnementaux. Ce chapitre est une introduction sur les biomarqueurs en santé environnement et leur utilisation en surveillance en santé publique.

Il existe trois types de biomarqueurs :

- les biomarqueurs d'exposition qui peuvent être définis comme les substances chimiques ou les produits qui en découlent présents dans le corps humain. On parle habituellement d'imprégnation pour décrire les concentrations de ces biomarqueurs dans l'organisme. Parmi les biomarqueurs d'exposition, on peut citer la plombémie (marqueur d'exposition au plomb), le dosage du mercure dans les cheveux (marqueur d'exposition au mercure), le dosage de la cotinine urinaire (marqueur de l'exposition active et passive à la fumée de tabac), le dosage de l'arsenic et de ses métabolites urinaires (marqueur de l'exposition à l'arsenic)... ;
- les biomarqueurs d'effet qui sont une réponse biologique à l'interaction entre le polluant et le corps humain. Par exemple, les biomarqueurs de néphrotoxicité liés à l'exposition au cadmium : le dosage urinaire de la *retinol-binding-protein*, qui est une protéine de bas poids moléculaire libérée dans les urines lors de l'atteinte rénale tubulaire ou le dosage de l'albuminurie qui est un marqueur d'atteinte glomérulaire ;
- les biomarqueurs de susceptibilité qui sont les indicateurs d'une capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique. Un exemple de biomarqueur de susceptibilité lié à la génétique est la phénylcétonurie chez les nouveau-nés. Un exemple de biomarqueur de susceptibilité acquise est le développement d'une hyperréactivité bronchique en présence de certains gaz inhalés tels que le diisocyanate de toluène ou de poussières dans le milieu du travail.

En pratique, l'utilisation des biomarqueurs d'effet dans l'évaluation de l'exposition est peu développée car les résultats de leur mesure sont difficilement interprétables à cause de leur manque de spécificité. L'usage de biomarqueurs de susceptibilité en épidémiologie répond quant à lui à des

objectifs très particuliers (identification de sous-populations « sensibles ») et est plutôt utilisé, pour le moment, dans des travaux de recherche. C'est pourquoi, dans la suite de ce chapitre, nous ne traiterons que des biomarqueurs d'exposition.

## Utilisation des biomarqueurs en santé publique environnementale

Les biomarqueurs permettent une mesure directe de l'exposition totale, chez l'homme, aux polluants de l'environnement. Cette mesure intègre les différentes sources et voies d'exposition. Les biomarqueurs prennent également en compte les différences interindividuelles qui conditionnent les niveaux d'exposition, qu'elles soient physiologiques (respiration, métabolisme, etc.) ou comportementales (activités professionnelles et de loisir, usage de produits de consommation, etc.). Tous ces éléments sont difficiles à prendre en compte dans les modélisations faites à partir de mesures de polluants dans l'environnement. Les biomarqueurs fournissent donc des connaissances pour mieux évaluer et gérer les risques pour la santé posés par l'exposition aux substances chimiques.

Les biomarqueurs sont principalement utilisés dans deux types de dispositifs de surveillance :

- la surveillance des professionnels exposés aux métaux tels que plomb, cadmium, mercure, nickel, chrome, arsenic ou à des substances chimiques organiques telles que le benzène, avec souvent une décision de retrait du poste de travail si un seuil préalablement défini (parfois réglementairement, comme pour le plomb) est dépassé ;
- les enquêtes en population générale (c'est-à-dire sans exposition particulière), conduites le plus souvent sur un échantillon représentatif au niveau national. Les objectifs de ces enquêtes nationales sont de décrire des niveaux d'imprégnation à des polluants de l'environnement en vue d'établir des valeurs de référence nationales, de rechercher éventuellement les déterminants de cette exposition, de suivre les variations géographiques et temporelles de ces expositions par répétition des enquêtes et de contribuer à l'évaluation des politiques publiques de réduction des expositions par le suivi de la décroissance des niveaux d'imprégnation (chapitres 13 et 49). Ces enquêtes périodiques sur échantillons représentatifs sont lourdes, coûteuses et techniquement difficiles. L'Étude nationale nutrition santé (ENNS) réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en 2006-2007 a ainsi apporté les premières valeurs de référence de l'exposition de la population française à certains métaux (plomb, arsenic, mercure et cadmium) et pesticides et constitue une étape clé de leur surveillance, notamment en identifiant certains déterminants de ces expositions et des groupes de population particulièrement exposés (chapitre 21). Une deuxième enquête est actuellement en préparation en France dans le cadre du second Plan national santé environnement (PNSE).

Dans le cadre d'une investigation concernant une exposition à un polluant donné ou une situation particulière d'exposition (telles que la pollution par le mercure, le plomb, les dioxines rejetées par les incinérateurs, l'arsenic, etc.), les biomarqueurs peuvent permettre de répondre à des questions spécifiques telles que : la population de la zone exposée est-elle plus imprégnée par tel ou tel polluant ? Quels sont les facteurs explicatifs de cette imprégnation ? Cependant, le dosage des biomarqueurs doit le plus souvent être considéré comme un complément plutôt qu'une alternative à des mesures environnementales de l'exposition (chapitre 49).

## Choix du biomarqueur pertinent

Ce choix repose sur l'analyse d'un certain nombre de critères.

Certains sont propres aux caractéristiques intrinsèques du biomarqueur : sensibilité, spécificité, niveaux attendus dans la population générale, demi-vie du biomarqueur qui conditionne la représentativité temporelle des niveaux mesurés, corrélation entre les mesures réalisées dans l'environnement et les mesures du biomarqueur, variabilité intra et interindividuelle du biomarqueur... L'utilisation d'un biomarqueur nécessite, par ailleurs, de rassembler toutes les connaissances disponibles sur les relations qui existent entre l'exposition, le biomarqueur, et ses éventuelles conséquences pour la santé.

D'autres sont liés à des considérations de faisabilité et aux procédures analytiques : existence d'une méthode de dosage validée (méthode standardisée, utilisable en routine), contraintes d'échantillonnage telles que le temps de recueil, le volume d'échantillons nécessaire pour une précision acceptable, le caractère invasif de la procédure de prélèvement, la disponibilité des méthodes de conservation après le recueil de l'échantillon, l'exactitude, la précision et la sensibilité de la méthode ainsi que la spécificité de détection du composant (interférences identifiées, limites de détection et de quantification de la méthode suffisamment basses pour des niveaux de contamination environnementale).

Il est à noter qu'il n'existe à ce jour aucun biomarqueur pertinent pour de nombreuses substances présentes dans l'environnement.

## Interprétation des résultats de mesure de biomarqueurs

Elle se fait essentiellement au niveau collectif et moins fréquemment au niveau individuel. Cette interprétation peut se faire de deux manières :

- dans le meilleur des cas, la relation entre le niveau de biomarqueur et le risque pour la santé est connue : il est alors possible d'interpréter directement les niveaux observés en termes sanitaires par comparaison à des valeurs toxicologiques de référence (VTR). C'est le cas, par exemple, pour le plomb, le mercure, le cadmium ou le monoxyde de carbone. Cependant, cette connaissance ne concerne qu'un faible nombre de substances, et elle est le plus souvent incomplète. En effet, si on connaît des effets sur la santé d'expositions à des substances chimiques observées à de fortes doses chez l'homme ou l'animal, souvent les effets pour de plus faibles doses sont mal connus. Il est donc difficile d'identifier un seuil d'imprégnation à partir duquel un effet particulier peut se produire. La présence d'une substance dans l'organisme ne signifie donc pas nécessairement un risque pour la santé ;
- le plus souvent, les niveaux d'imprégnation sont comparés à ceux d'une population de référence, ce qui permet de mettre en évidence une éventuelle surexposition de la population étudiée. Cependant, des valeurs de référence établies pour la population française ne sont encore disponibles que pour un faible nombre de substances. Les résultats obtenus sont donc à mettre en perspective avec les données connues au niveau national et international.

## Aspects éthiques

L'utilisation de biomarqueurs pose des problèmes bien spécifiques de recueil du consentement des participants, de protection des données individuelles, de communication et d'interprétation des résultats qu'il faudra bien intégrer dans la préparation des enquêtes d'imprégnation, le recueil, le rendu des résultats auprès des personnes concernées et la communication des résultats.

## Aspects pratiques : recueil et transport des échantillons

Les biomarqueurs sont mesurés dans les liquides et les tissus biologiques (sang, urine, cheveux, salive, lait maternel, etc.) nécessitant des précautions notamment pour éviter les contaminations. En effet, la présence, dans certains contenants, de substances qui font l'objet même du dosage de biomarqueurs (phtalates dans les plastiques, par exemple) doit impérativement être prise en compte dans le choix des modalités pratiques de recueil, de transport et de conservation des échantillons biologiques.

De même, la labilité de certains biomarqueurs peut imposer des délais et des conditions de transport restrictifs (température). Le transport des prélèvements doit, en outre, respecter la réglementation pour le transport des marchandises dangereuses : Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (ADR) ou Association du transport aérien international (IATA). Un système de traçage des échantillons doit, par ailleurs, être établi.

Les méthodes d'analyse en toxicologie ne seront pas développées ici.

## Quelques exemples français d'investigations utilisant des biomarqueurs

La mesure comparative des niveaux de certains biomarqueurs dans des populations exposées et non exposées à une pollution environnementale permet d'évaluer l'impact d'une contamination de l'environnement en termes d'exposition humaine. De telles études ont été ainsi réalisées localement autour de sites pollués (arsenic dans un village de la Meurthe-et-Moselle), à l'échelle d'une région (mercure en Guyane) ou de manière multicentrique autour de sites présentant des caractéristiques communes (dioxines et incinérateurs, polychlorobiphényles [PCB] et consommation de poissons de rivières polluées).

### Mercure en Guyane

Depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les activités d'orpaillage sont responsables de rejets de mercure dans l'environnement, notamment dans les rivières. Le mercure est, en effet, utilisé pour amalgamer l'or. En 1993, de fortes concentrations de mercure ont été retrouvées dans les poissons de Guyane. La question d'une contamination de la population guyanaise et de ses conséquences sanitaires, en particulier neurotoxiques, s'est donc posée. Depuis une quinzaine d'années, des études de biosurveillance mesurant le mercure dans les cheveux ont montré que l'imprégnation par le mercure de la population guyanaise était généralement faible, à l'exception de populations amérindiennes et de quelques populations isolées vivant le long des fleuves. Ces dernières présentaient des niveaux d'exposition supérieurs à ceux recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Des études plus spécifiques auprès de ces populations ont montré :

- que certaines espèces de poissons de rivière contribuaient largement à l'apport alimentaire en mercure ;
- qu'on constatait une association entre l'alimentation en poissons et l'imprégnation mercurielle ;
- que l'on pouvait conclure à un retentissement de l'imprégnation par le mercure sur le développement psychomoteur des enfants amérindiens.

Les résultats de ces études ont permis de mettre en place plusieurs actions : suivi des femmes enceintes ou allaitantes et des jeunes enfants, information des communautés amérindiennes, élaboration de recommandations alimentaires acceptables par les Amérindiens et réduction des

nouvelles contaminations, en particulier avec la fin de l'utilisation du mercure dans les activités d'orpillage ([http://www.invs.sante.fr/publications/2004/mercure\\_sinnamary/mercure.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/mercure_sinnamary/mercure.pdf) [consulté le 06/03/2012]).

### **Étude d'imprégnation par les dioxines**

Une étude de l'InVS a permis d'évaluer si la population riveraine d'incinérateurs est plus imprégnée par les dioxines et, si c'est le cas, quels en sont les déterminants ? La France possède en effet le plus grand parc d'incinérateurs d'Europe. Ces usines constituent une source d'exposition aux dioxines, polluants cancérigènes dont la voie d'exposition pour l'homme est majoritairement l'alimentation (environ 95 %). L'étude a évalué l'impact des rejets des incinérateurs (notamment *via* la consommation de produits locaux) sur l'imprégnation en dioxines de plus de 1 000 personnes résidant près de huit sites d'incinération français. Bien que, dans ce cas présent, le biomarqueur utilisé ne soit pas interprétable d'un point de vue sanitaire au niveau individuel, cette étude a fourni de précieuses informations sur l'exposition. L'étude a en effet conclu que le fait de résider à proximité d'un incinérateur d'ordures ménagères n'a de répercussion sur les niveaux de dioxines dans le sérum que chez les consommateurs de produits animaux d'origine locale, notamment les aliments laitiers et les œufs produits sous les panaches des incinérateurs et, en particulier, pour ceux ayant résidé auprès d'anciens incinérateurs ayant pollué par le passé. Ce dernier résultat souligne l'utilité des mesures de réduction des émissions des incinérateurs. L'imprégnation était plus marquée chez les agriculteurs mais l'influence de l'exposition par inhalation sur le niveau d'imprégnation par les dioxines n'a pas été observée. Par ailleurs, cette étude a souligné de façon générale le rôle déterminant des produits de la pêche dans l'apport alimentaire pour l'imprégnation en dioxines ([http://www.invs.sante.fr/publications/2009/impregnation\\_dioxines\\_uiom/impregnation\\_dioxines\\_uiom.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2009/impregnation_dioxines_uiom/impregnation_dioxines_uiom.pdf) [consulté le 01/09/2011]).

### **Étude nationale d'imprégnation par les polychlorobiphényles (PCB) des consommateurs réguliers de poissons d'eau douce**

La pollution par les PCB de plusieurs cours d'eaux français (Rhône, Somme, entre autres), son retentissement sur la contamination des poissons et son impact sanitaire sur la population consommatrice de ces poissons ont suscité de nombreuses interrogations. C'est pourquoi l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'environnement, de la santé et du travail (Anses) et l'InVS ont mis en œuvre une étude nationale sur l'exposition et l'imprégnation par les PCB des consommateurs adultes de poissons de rivière, principalement les pêcheurs et leurs conjoints ([http://www.invs.sante.fr/surveillance/pcb/documents/etude\\_plaquette\\_avril\\_2009.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/pcb/documents/etude_plaquette_avril_2009.pdf) [consulté le 06/03/2012]). Cette étude a mesuré les teneurs sanguines en PCB et dioxines (ces dernières étant proches des PCB dans leur composition chimique) de ces consommateurs dans des secteurs où une pollution a été identifiée et les a comparées à celles de populations non exposées. L'étude a été réalisée sur six bassins fluviaux du territoire français : la Somme, le Rhône et affluents, la Moselle, le Rhin et ses affluents et la Seine. Pour chaque site, 150 participants ont été sélectionnés de manière aléatoire à partir des listes des adhérents des associations agréées de pêche et de protection du milieu aquatique. Les personnes participant à l'étude ont décrit, lors d'un entretien, les facteurs pouvant expliquer leur imprégnation par les PCB (âge, corpulence, exposition professionnelle, habitudes alimentaires, lieux habituels de pêche, espèces consommées et fréquences de consommation) et ont fourni un prélèvement sanguin.

### **Étude d'imprégnation à l'arsenic dans la communauté de communes de Moselle-et-Madon**

Une campagne environnementale a mis en évidence de fortes concentrations d'arsenic d'origine naturelle dans les sols du bassin de la commune de Neuves-Maisons dans le département de Meurthe-et-Moselle. Une étude transversale a alors été menée afin d'évaluer l'exposition à l'arsenic

de la population de ce bassin par des mesures urinaires. Au cours de l'été 2007, 351 volontaires âgés d'au moins deux ans ont été recrutés. Ils ne devaient pas consommer de produits de la mer et devaient avoir résidé dans la zone d'étude, respectivement trois et quatre jours avant l'enquête. Un questionnaire était administré à leur domicile pour recueillir les facteurs de risque d'exposition relatifs aux caractéristiques personnelles des sujets, à leur lieu de résidence, au type d'habitat, à leurs professions et loisirs, à leur consommation de produits locaux, de boissons et de tabac dans les jours précédant l'enquête. L'exposition était mesurée par le dosage de l'arsenic et de ses métabolites dans les urines. Les niveaux d'arsenic ont également été mesurés dans l'eau, dans l'air et dans les sols de la zone d'étude. Un système d'information géographique a été utilisé pour attribuer aux volontaires la concentration en arsenic dans les sols la plus proche de leur domicile. Dans cette population, la seule source potentielle d'exposition environnementale à l'arsenic qui a été retrouvée était le sol. L'étude a conclu que la population de la commune ne semblait pas surexposée à l'arsenic. Les niveaux constatés étaient proches de ceux mesurés dans des populations sans exposition particulière dans d'autres pays.

## CONCLUSION

**L'utilisation des biomarqueurs, en particulier d'exposition, est en plein développement, notamment dans le champ de la surveillance en santé environnement. Ils fournissent des connaissances pour l'évaluation et la gestion des risques liés aux polluants présents dans l'environnement. En santé publique environnementale, ils sont le plus souvent utilisés lors d'enquêtes transversales soit au niveau de la population générale, soit pour évaluer l'imprégnation d'une population exposée à une pollution environnementale localisée et identifiée. Si l'intérêt de l'utilisation des biomarqueurs est croissant, le recours aux enquêtes d'imprégnation doit être organisé dans une stratégie de surveillance bien définie qui intègre des outils complémentaires (chapitre 49).**

## BIBLIOGRAPHIE

- Bismuth C, Baud F, Conso F, Dally S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A. *Toxicologie clinique*, 5<sup>e</sup> éd. Paris : Flammarion, 2000, 1 098 p.
- International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 155. *Biomarkers and risk assessment : concepts and principles*. Geneva : WHO, 1993 ; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm> [consulté le 06/03/2012].

## ● Chapitre 51

# Apport de la microbiologie à l'épidémiologie de terrain

Francis Mégraud<sup>1</sup>, Hervé Fleury<sup>2</sup>, Bertrand Xerri<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Université Bordeaux-Segalen, Centre national de référence des campylobacters et helicobacters & Unité Inserm U853, Bordeaux

<sup>2</sup> Université de Bordeaux & Centre hospitalier universitaire, laboratoire de virologie, Bordeaux

<sup>3</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice



Ce chapitre décrira les principaux éléments relatifs aux modalités de recueil des prélèvements et aux méthodes utilisées en microbiologie à des fins épidémiologiques, sans viser à l'exhaustivité. Si les analyses utiles en épidémiologie de terrain peuvent souvent être réalisées par des laboratoires de biologie médicale de ville ou des laboratoires hospitaliers, il est nécessaire d'adresser les prélèvements à un Centre national de référence (CNR) dans certaines situations liées au contexte, au pathogène considéré, au niveau d'expertise requis pour la réalisation des analyses. Le cadre des CNR mérite de ce fait d'être précisé.

## Le réseau des Centres nationaux de référence

La plupart des pays européens ont mis en place des CNR pour certains agents pathogènes microbiens, notamment dans un objectif de contribution à la surveillance de maladies infectieuses prioritaires, d'alerte sur des agents connus ou émergents, d'investigation microbiologique approfondie et d'expertise microbiologique. Les systèmes mis en place sont variables selon les pays. Certains pays disposent de laboratoires publics experts d'agents pathogènes spécifiques centralisés au sein d'instituts de santé publique (Royaume-Uni, États-Unis, Canada, etc.) alors que d'autres ont recours à l'expertise microbiologique externe à leur institut de santé publique et ont ainsi organisé des réseaux de laboratoires de référence en les accompagnant selon les cas de missions inscrites dans la réglementation et de modalités de financement ad hoc.

La France a retenu le second modèle et a choisi la voie d'un réseau de laboratoires de référence décentralisés et structurés en réseau sous l'égide des agences dédiées à la santé publique et à la surveillance épidémiologique des maladies. À ce titre, le pilotage du réseau des CNR a été confié à l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Les 47 CNR, qui constituent aujourd'hui le réseau, travaillent en interface étroite avec les réseaux de surveillance et organismes compétents en veille et surveillance épidémiologique, que ce soit au niveau national ou international. Ce sont des laboratoires de microbiologie au sein d'établissements hospitaliers publics ou privés ou de laboratoires de recherche. Les CNR sont proposés pour désignation par un comité d'experts ou comité des CNR, placé auprès de la direction générale de l'InVS. Ils sont désignés par arrêté du ministère chargé de la Santé pour une période de cinq ans (arrêté du 26 décembre 2011 pour la période 2012-2016).



Les missions et les activités sont listées dans l'arrêté du 29 novembre 2004 et figurent sur le site de l'InVS. Y figure également la liste complète des CNR, ainsi que celle de leurs activités telles que définies dans leurs cahiers des charges spécifiques ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)).

L'activité des CNR est variable en termes de périmètre, de contenu et de volume d'activité selon les pathogènes considérés. D'une façon globale, ces centres ont vocation :

- à apporter une expertise microbiologique sur un ou parfois plusieurs pathogènes spécifiques qui peut porter sur :
  - l'identification et le typage de souches adressées par les laboratoires d'analyse et de biologie médicale publics ou privés,
  - le maintien, la détention et la diffusion des techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage,
  - la création, le développement de collections de matériels biologiques de référence et leur mise à disposition,
  - la participation à la mise au point et à l'évaluation des tests,
  - l'élaboration et la diffusion de recommandations concernant les techniques de diagnostic et/ou d'identification et de typage,
  - la contribution à l'évaluation de la sensibilité aux anti-infectieux ;
- à contribuer à la surveillance épidémiologique, notamment par :
  - le suivi des tendances, notamment *via* l'activité d'expertise des souches. Les CNR reçoivent des souches à expertiser à partir d'un réseau de laboratoires correspondants. De par cette activité d'expertise (typage phénotypique, génotypique, sensibilité aux anti-infectieux, etc.) et en l'absence de modification du réseau de correspondants, les CNR permettent de documenter des évolutions des sous-types de l'agent surveillé, de la sensibilité aux anti-infectieux et d'évaluer des actions de santé publique, notamment quand celle-ci cible un sous-type particulier (évaluation de l'impact du vaccin contre le pneumocoque, par exemple [chapitre 54]),
  - la transmission des données microbiologiques utiles sur le plan épidémiologique et de santé publique,
  - la participation à la surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux,
  - la participation à l'investigation de phénomènes épidémiques (chapitres 25 et 39) [Encadré 1],
  - la contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens ;
- à donner l'alerte, notamment en cas d'augmentation du nombre de cas constatés pour un microorganisme donné ou un sous-type de celui-ci, d'identification d'un nouvel agent pathogène ou d'une variation de ses caractéristiques microbiologiques (profil de sensibilité aux agents infectieux, nouveaux sous-types, nouvelle structure antigénique, etc.), d'apparition de nouvelles formes cliniques.

Enfin, les CNR ont une activité de conseil auprès des autorités de santé ou des professionnels de santé.

La suite du chapitre, après une revue non exhaustive des modes de recueil et transport d'échantillons biologiques, détaillera les méthodes en microbiologie accessibles aux laboratoires de biologie médicale ou hospitalière et/ou aux CNR.



### ENCADRÉ 1

#### Quelques exemples de contributions de la microbiologie à l'investigation épidémiologique

- Typage des méningocoques dans le cadre de l'investigation de cas groupés en vue d'identifier et caractériser une souche bactérienne en cause dans ce contexte, ce qui a un impact sur la nature des mesures de contrôle.
- Typage moléculaire des souches de l'agent infectieux au cours d'une épidémie, ce qui permet d'identifier si celle-ci est de nature clonale et, si c'est le cas, de restreindre la définition de cas aux malades infectés par le clone identifié.
- Comparaison de souches humaines et alimentaires ou animales lors de l'investigation d'épidémies (investigations de toxi-infections alimentaires collectives).
- Comparaison de souches cliniques et environnementales dans le cadre d'investigations de cas groupés de légionellose...

## Recueil et transport des échantillons

### Règles générales

Avant de réaliser un prélèvement dans le cadre d'une investigation épidémiologique et d'envoyer au laboratoire des échantillons pour une analyse microbiologique, l'enquêteur ou le clinicien devront contacter le laboratoire afin de vérifier que les tests demandés peuvent être réalisés, savoir quels types de prélèvements devront être effectués, comment ils doivent être recueillis et sous quelle forme leur expédition devra être assurée.

D'une manière générale, les règles minimales suivantes devront être respectées :

- les échantillons doivent être collectés le plus rapidement possible, c'est-à-dire au tout début de l'infection et avant tout traitement, notamment antibiotique ;
- les échantillons susceptibles de contenir des micro-organismes doivent être placés dans des milieux de survie appropriés, en tenant compte non seulement de leurs spécificités métaboliques mais aussi des conditions de survie et de la durée estimée du transport. Le but est d'éviter le contact avec l'oxygène et la dessiccation ;
- les échantillons doivent être conditionnés dans des récipients parfaitement hermétiques pour éviter toute contamination exogène ou endogène. S'ils sont susceptibles de contenir des micro-organismes pathogènes pour l'homme, il est nécessaire d'utiliser un emballage agréé (norme UN3373) ;
- lors d'une étude virologique avec recherche éventuelle de virémie, le prélèvement de sang complet sera suivi d'une conservation à + 4 °C. Une transmission rapide est nécessaire pour les virus à ARN (les conditions seront en général précisées par le laboratoire destinataire) ;
- pour toute étude sérologique, une cinétique du taux d'anticorps est généralement nécessaire (sauf si une recherche d'IgM est effectuée en phase aiguë). Aussi est-il indispensable d'adresser au laboratoire deux sérums collectés en général à 10-15 jours d'intervalle,

parfois plus dans certaines infections. Le premier sérum sera obtenu le plus tôt possible après le début de la maladie, par séparation aseptique du culot de centrifugation du sang total prélevé. Il sera conservé au froid, réfrigéré si l'étude sérologique doit être effectuée dans un délai de quelques jours ou congelé si elle doit être effectuée plus tard ;

- tous les prélèvements seront adressés au laboratoire en maintenant la chaîne du froid et seront accompagnés d'une fiche détaillée, placée à l'extérieur de l'emballage et solidement fixée à celui-ci. Un problème majeur dans le transport réfrigéré des échantillons est celui de l'ouverture des tubes, de leur classement et de la perte possible de l'information concernant l'identification. En conséquence, les échantillons, notamment de sérum, devront être recueillis dans des tubes en plastique avec bouchon à visser et comportant une zone permettant l'écriture. Les mentions devront être faites au feutre « spécial congélateur » qui ne s'efface pas dans ces conditions particulières. Le rangement des tubes doit utiliser une boîte adaptée (boîte Nunc, par exemple). Tous les renseignements figurant sur les tubes doivent également être portés sur un document accompagnant l'envoi.

## Modalités pratiques

Le *Tableau 1* résume ce qu'il est utile de connaître en matière de recueil et de transport des échantillons cliniques.

Pour les prélèvements alimentaires et de l'environnement (eau, air, aérosols, surfaces, poussières, etc.), les conditions de prélèvement doivent être adaptées à la nature de l'agent recherché, aux objectifs de la recherche, à la distribution de l'agent infectieux dans le milieu dans lequel il est recherché et à la nature des techniques de recherche utilisées ou envisagées. Deux situations schématiques peuvent être identifiées : la réalisation de contrôles de routine du milieu, notamment réglementaires, et la recherche d'une contamination spécifique d'un environnement donné dans le cadre d'une investigation d'épidémie (chapitre 39).

Pour les contrôles de routine ou définis réglementairement, tels que les indicateurs de contamination fécale de l'eau, la recherche et la quantification des légionelles dans les prélèvements de l'environnement, etc., les conditions de prélèvement et de transport doivent respecter les critères définis dans les normes spécifiques à chaque contrôle.

Dans la seconde situation, qui correspond à celle rencontrée en épidémiologie de terrain, il s'agira de rechercher au sein d'un véhicule (eau, aliment, air, etc.), d'une source commune (aliment notamment) ou de l'environnement, l'agent responsable de l'épidémie par des techniques spécialisées. Ces techniques peuvent être complexes, fastidieuses et coûteuses avec seulement un nombre très limité de laboratoires capables de les mettre en œuvre. Dans certaines épidémies, la contamination de la source suspectée par l'investigation épidémiologique (aliment, eau, environnement, par exemple) peut être extrêmement faible et hétérogène. Un résultat, voire de multiples résultats, négatifs sans stratégie de prélèvement et de recherche adaptée peuvent avoir une très mauvaise valeur prédictive négative. Il importe donc de mettre en œuvre les prélèvements et leur transport en fonction des indications spécifiques données par le laboratoire (protocole de prélèvement) qui mettra en œuvre la stratégie de recherche. Ainsi, lors d'une épidémie de salmonellose à sérotype Agona liée à la consommation de lait infantile, les méthodes de bactériologie classique ou des méthodes alternatives validées par l'Afnor étaient négatives. Le recours à de nouvelles méthodes répétées dans plusieurs laboratoires spécialisés a permis d'identifier l'agent dans les laits infantiles impliqués et dans l'environnement de sa chaîne de fabrication. Ainsi, 60 prélèvements de lait et de l'environnement ont dû être testés (voir le rapport d'investigation en Annexe 3).

**Tableau I ● Méthodes générales de collecte d'échantillons ou de prélèvements humains à des fins d'analyse microbiologique**

Prélèvement	Quantité	Mode de prélèvement	Transport et expédition
Selles	2 g ou 2 mL si liquide	Selles fraîchement émises dans un récipient propre mais non stérile Placer une partie des selles dans un milieu de transport (Cary Blair, par exemple) Secouer vigoureusement pour émulsifier	Récipient fermé hermétiquement, étiqueté et enveloppé dans de la ouate Joindre fiche de commémoratifs
Écouvillon rectal	Écouvillon	Insérer l'écouvillon au-delà du sphincter anal et le faire tourner Placer l'écouvillon dans un milieu de transport	Sceller le tube de transport et étiqueter le tube Expédition comme supra
Urine	Milieu de miction, 40-50 mL	Urine de milieu de miction récoltée le plus proprement possible après avoir nettoyé les parties génitales avec du savon et de l'eau et laissé sécher Placer l'urine dans un récipient hermétiquement clos ou inoculer en milieu de culture	Conditionnement, identification et expédition : cf. supra
Pus ou exsudat	Écouvillons ou quelques mL	Écouvillonner l'abcès ou l'exsudat puis introduire dans un milieu de transport et faire un frottis	Cf. supra
Vomissures	10-100 mL ou un écouvillon	Récolter sur un papier carton ou un sac en papier ou écouvillon pris dans les vomissures	Cf. supra
Sang	10-15 mL	À prélever au début de la maladie. Décontaminer la peau avec de l'iode à 4 % et nettoyer à l'alcool à 70° puis, à l'aide d'une aiguille stérile et d'une seringue, prélever le sang et le mettre dans un milieu de culture ou un tube avec anticoagulant	Fermer hermétiquement les tubes ou récipients Étiqueter Emballer pour prévenir tout risque de bris Placer en enceinte réfrigérée

Écouvillon nasal	Écouvillon	Introduire les écouvillons stériles dans les narines sur environ 3 cm Tourner l'écouvillon dans les narines	Insérer un des écouvillons dans le tube à vis contenant la gélose de conservation Empaqueter, étiqueter et envoyer au laboratoire L'autre écouvillon servira à préparer deux frottis sur lame porte-objet
Écouvillon naso-pharyngé	Écouvillon	Soulever l'aile du nez et introduire l'écouvillon humidifié le long du plancher de la cavité nasale, sous la cloison médiane jusqu'à la paroi du pharynx	<i>Cf. supra</i>
Écouvillon de gorge	Écouvillon	Avec un abaisse-langue, presser la langue et passer un écouvillon sec au-dessus des amygdales et du pharynx sans toucher la langue Utiliser l'écouvillon comme supra	<i>Cf. supra</i>
Prélèvements génitaux	Écouvillon Urines	Prélèvement et ensemencement dans un laboratoire spécialisé	Transport déconseillé ou milieux spécifiques pour biologie moléculaire ou autres

## Méthodes de diagnostic en microbiologie

### Méthodes standard

Elles comportent trois temps, l'examen microscopique, la culture et l'identification des bactéries ou des levures au niveau de l'espèce.

L'examen microscopique a en général une faible sensibilité (50 %) et sa spécificité dépend de l'expérience de l'observateur. Il peut néanmoins apporter des informations très importantes. Cet examen est fondamental en parasitologie et mycologie. La mise en évidence du virus ne peut se faire qu'en microscopie électronique par un personnel régulièrement entraîné.

La culture nécessite l'infrastructure d'un laboratoire de bactériologie et/ou mycologie. Pour beaucoup de bactéries, elle est rapide (18 heures), ce qui en fait une méthode capable de rivaliser avec l'amplification génique. Mais elle nécessite une batterie de milieux différents et, pour certaines bactéries, elle peut être lente (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae*). Pour les Chlamydiae et Rickettsies, elle n'est possible que sur culture de cellules eucaryotes. Pour d'autres bactéries, la culture est hypothéquée par leur fragilité durant le transport (*Neisseria gonorrhoeae*).

L'identification au niveau de l'espèce est réalisée surtout par l'étude de caractères biochimiques, d'abord miniaturisés puis automatisés mais qui nécessitent encore une pousse bactérienne durant au moins six heures. Ces caractères, comparés à des bases de données, permettent l'identification de la bactérie. Pour les virus, les caractères morphologiques et antigéniques et, éventuellement,

la mesure de l'effet cytopathogène sont utilisés. Pour les parasites, il s'agit des caractères morphologiques et antigéniques.

Les autres méthodes couramment utilisées sont :

- la détection d'antigènes circulants ou solubles : par des méthodes utilisant l'agglutination de particules de latex sensibilisées pour *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella enterica* Typhi et *Legionella pneumophila*. Ces méthodes immunologiques sont surtout utilisées au niveau du liquide céphalorachidien (LCR), du sang et des urines, et ont une bonne spécificité mais, en général, une sensibilité limitée ;
- des méthodes ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay*) ont également été proposées. La recherche par immunofluorescence n'est plus très utilisée ;
- la recherche d'anticorps, le plus souvent par ELISA, dont la sensibilité et la spécificité sont en général limitées. Elle constitue cependant, dans certaines maladies, l'essentiel des méthodes diagnostiques usuelles (syphilis, infection par les virus de l'immunodéficience humaine [VIH], maladie de Lyme, etc.).

## Méthodes nouvelles

Pour l'identification des bactéries et des levures isolées sur milieu de culture, la spectrométrie de masse MALDI-TOF est en train de révolutionner l'approche traditionnelle. Elle permet, en quelques minutes, d'obtenir une identification extrêmement fiable au niveau de l'espèce, à un coût faible (en dehors de l'investissement de l'appareil).

Pour la détection de certaines bactéries directement dans les prélèvements, des méthodes de PCR (*polymerase chain reaction*) simplex ou multiplex permettent un diagnostic en quelques heures.

Les PCR simplex actuellement utilisées concernent surtout les situations de diagnostic suivantes :

- les bactéries à pousse lente ou difficile : *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Bordetella pertussis*, *Kingella kingae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori* ;
- des bactéries à identifier en situation d'urgence clinique : *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, etc. ;
- des toxines comme celles de *Clostridium difficile*.

La tendance est au développement de PCR multiplex syndromiques : infections génitales (*Chlamydia trachomatis* + *Neisseria gonorrhoeae*), infections respiratoires, infections digestives... Différents modes de révélation des produits d'amplification peuvent être utilisés. Le plus récent propose l'identification de l'ADN amplifié par spectrométrie de masse.

## Méthodes de typage utiles à l'épidémiologie

Elles sont surtout utilisées en bactériologie. Elles ont pour but de déterminer si deux isolats bactériens constituent la même souche. Autrement dit, s'ils ont un ancêtre commun récent qui expliquerait leur similitude génétique (clone). Cette information est cruciale car elle permet d'affirmer le caractère clonal d'une épidémie ou de cas groupés. Il faut toutefois noter que le profil des isolats peut évoluer de manière différente et, si une épidémie dure, aboutir à des profils proches mais différents entre eux et de l'isolat de départ. La présence de souches différentes à l'occasion de cas groupés est tout à fait possible et peut aussi s'expliquer par la présence de souches différentes

dans le véhicule contaminant (par exemple, l'eau d'adduction contaminée par différents microorganismes entéropathogènes).

## Méthodes phénotypiques

Elles ont longtemps constitué la base des méthodes de typage avant d'être supplantées par les méthodes génotypiques (moléculaires) :

- **biotypage** : il est basé sur la présence de certaines fonctions : activité enzymatique, utilisation de sucres, capacité de croissance avec certaines substances comme seule source de carbone (auxanogramme), sensibilité à certaines substances..., permettant de différencier les souches d'une même espèce bactérienne ou fongique. Des schémas de biotypage ont été proposés par exemple pour *Haemophilus influenzae* ;
- **sérotypage** : la différence entre les souches d'une même espèce est réalisée sur la présence ou l'absence de certaines molécules antigéniques qui peuvent être capsulaires (par exemple, *Streptococcus pneumoniae*), issues de la paroi (par exemple, l'antigène O de *Salmonella*), ou des flagelles (par exemple, l'antigène H de *Salmonella*) ;
- **lysotypage** : la différence entre les souches d'une même espèce est réalisée selon leur sensibilité à une batterie de bactériophages qui donne un profil particulier à chaque souche (lysotype) (par exemple, *Listeria monocytogenes*) ;
- **bactériocinotypage** : ici, il s'agit de la capacité de la bactérie à produire des bactériocines actives contre un panel de bactéries ;
- **antibiotypage** : le profil de résistance aux antibiotiques peut, dans certains cas, être utilisé pour classer les souches d'une même espèce.

Toutes ces méthodes apprécient globalement une fonction, mais le(s) gène(s) qui sous-tend(ent) cette fonction peu(vent) être présent(s) et ne pas s'exprimer dans les conditions où on les teste, ce qui introduit une variabilité préjudiciable au résultat. De ce fait, elles ont été progressivement délaissées au profit de méthodes génotypiques.

## Méthodes génotypiques : typage moléculaire (*Tableau I*)

– Méthodes basées sur l'étude du polymorphisme de restriction de l'ADN total :

- macrorestriction : après coupure de l'ADN bactérien par une enzyme de restriction, les fragments de grande taille obtenus sont séparés par électrophorèse en champs pulsés. On parle de pulsotypes. La variabilité des sites de restriction est due à la survenue de mutations ou d'insertion/délétion de matériel génétique ;
- microrestriction : les enzymes de restriction vont cette fois couper l'ADN bactérien en de nombreux sites, générant un grand nombre de fragments de petite taille. La séparation est réalisée par électrophorèse conventionnelle.

– Méthodes basées sur l'étude d'un gène ou d'un fragment de gène :

- ribotypage : les fragments obtenus par microrestriction sont hybridés avec des sondes spécifiques de l'ARNr 16S et 23S. Cette méthode est fiable mais pas toujours discriminante ;
- séquençage : il est effectué sur des automates à partir d'amplicons de PCR. L'application principale concerne le séquençage de six ou sept gènes de ménage, stables lors de l'évolution, qui permet de séparer des clones bactériens (*Multi Locus Sequence Typing* [MLST]).

- Méthodes basées sur l'étude du polymorphisme d'amplification de motifs repartis sur le génome : il peut s'agir d'amplification au hasard (*Random Amplification of Polymorphic DNA* [RAPD] ou *PCR with arbitrary primers* [AP-PCR]) ou d'amplification de cibles connues notamment les zones inter-géniques (*repetitive genomic element PCR* [REP-PCR], *enterobacterial repetitive intergenic consensus-PCR* [ERIC-PCR]). Cette dernière méthode a été popularisée par le système Diversilab® (bioMérieux). La méthode dite PCR ribotype utilisée pour typer les *Clostridium difficile* est basée sur la variation de taille de la zone intergénique 16S et 23S de l'ARNr.
- Méthodes basées sur l'étude du polymorphisme du matériel extrachromosomique (plasmidique). Cette méthode est la plus ancienne méthode moléculaire. Elle nécessite l'extraction de plasmides qui peuvent être absents ou en faible proportion chez certaines espèces bactériennes.
- Polymorphisme électrophorétique des enzymes (iso-enzymes). Cette méthode est en fait phénotypique, mais elle détecte les mutations ponctuelles dans les gènes de structure des enzymes et, de ce fait, peut être assimilée aux méthodes génotypiques. Les protéines séparées par électrophorèse sont révélées par un substrat spécifique. On obtient ainsi un électrophorétype.

## Utilisation des méthodes de typage (Tableau II)

Les critères s'appliquant aux systèmes de typage, en plus de la rapidité, simplicité et du coût, sont :

- typabilité, c'est-à-dire que le plus de souches possibles doivent pouvoir donner un résultat avec la méthode en question ;
- reproductibilité qui doit être le moins possible affectée par les conditions utilisées lors de la mise en œuvre (milieu, température notamment) ;
- pouvoir discriminant, c'est-à-dire la capacité à différencier des souches non reliées épidémiologiquement.

On peut distinguer les méthodes adaptées pour comparer, à un moment donné, des souches isolées lors de cas groupés [RAPD, *restriction fragment length polymorphism* PCR [RFLP]], des méthodes permettant de classer les souches en grands groupes ayant moins d'intérêt dans l'étude des cas groupés (ribotypage, *multi locus sequence typing* [MLST], isotypes, etc.). Le premier groupe correspond à des méthodes simples rapides mais qui peuvent avoir une reproductibilité limitée, comme la RAPD. Pour cela, les différents isolats doivent être traités en même temps car il n'est pas possible de comparer les résultats d'un moment à un autre ou d'un lieu à un autre.

## Méthodes d'étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques

### Méthodes phénotypiques

Elles ont pour but de déterminer la concentration minima inhibitrice (CMI) de différents antibiotiques vis-à-vis d'une bactérie donnée. La CMI donne une approximation de la concentration minimale bactéricide (CMB). Les conditions sont standardisées et utilisent le milieu de culture de Mueller Hinton.

#### Méthode de dilution en agar

Il s'agit de la méthode de référence. Elle consiste à préparer une gamme de dilutions progressives de raison 2 de l'antibiotique à tester dont chaque concentration sera incluse dans une boîte de gélose, de manière à avoir les concentrations finales recherchées, soit de 0,015 mg/L à 256 mg/L, par exemple. Plusieurs souches peuvent être testées en même temps sur une série de milieux, chacune étant déposée sous forme d'un spot (suspension de 5 µL à 10<sup>8</sup>/mL). Les boîtes sont incubées



**Tableau II • Classification chronologique et caractéristiques des méthodes de typage moléculaire**

Technique	Description initiale	
	Auteur, année	Cible étudiée
REA	–	Sites de restriction fréquents sur l'ADN total
Profil plasmidique	Meyers, 1976	ADN plasmidique
Séquençage	Sanger, 1977	Gène ou fragment de gène
PFGE	Schwartz, 1984	Sites de restriction rares sur l'ADN total
PCR-RFLP	–	Sites de restriction sur un gène ou un fragment de gène
Iso-enzymes	Selander, 1986	Gènes codant des enzymes bactériennes
Ribotypage	Grimont, 1986	Sites de restriction sur les gènes codant les ARNr
RAPD	Williams, 1990	Motifs répartis sur l'ensemble du génome
AP-PCR	Welsh, 1990	Motifs répartis sur l'ensemble du génome
REP/ERIC-PCR	Versalovic, 1991	Séquences répétées réparties sur l'ensemble du génome
MLST		Séquences de sept gènes de ménage

REA : analyse de restriction de l'ADN par une endonucléase ; PFGE : électrophorèse en champs pulsés ; PCR : amplification génomique ; RAPD : amplification avec des amorces choisies au hasard ; REP : séquences palindromiques extragéniques répétées ; ERIC : séquences répétées intergénomiques consensus des entérobactéries ; MLST : typage moléculaire par *MultiLocus Sequence Typing*.

à 37 °C en atmosphère adéquate et la lecture est faite quand il y a pousse sur la boîte témoin sans antibiotique. On considère que la CMI correspond à la plus petite concentration d'antibiotique inhibant toute pousse visible de la bactérie.

### Méthode de dilution en milieu liquide

Le principe est le même que pour la méthode de dilution en agar en utilisant un milieu liquide. Les avantages sont la possibilité de miniaturisation, la pousse plus rapide et la possibilité de détection automatique. Cette méthode est donc celle utilisée dans les automates de bactériologie utilisés en France : Vitek® (bioMérieux), Phoenix® (Beckton Dickinson).

### Méthode de diffusion en agar

Elle correspond à l'antibiogramme standard encore communément réalisé. Sur une boîte de milieu Mueller Hinton, on inocule la souche à tester à une concentration faible (10<sup>7</sup>/mL) et, après séchage, des disques imprégnés d'antibiotique sont déposés sur la gélose. Après dépôt, il y a relargage de l'antibiotique qui diffuse dans la gélose puis un gradient de concentration de l'antibiotique, progressivement décroissant, s'établit autour du disque. La bactérie va pousser jusqu'à une certaine distance du disque qui correspond à la CMI. Ce diamètre est mesuré et la CMI déduite d'après des abaques. On a coutume de rendre le résultat en « sensible » ou « résistant » en fonction de la concentration d'antibiotique qui peut être atteinte dans le sang avec une dose thérapeutique. La catégorie « intermédiaire » correspond à des CMI plus élevées mais qui peuvent être obtenues en augmentant la dose d'antibiotique.

Cette méthode permet de tester plusieurs antibiotiques sur une même boîte. Une variante de cette méthode, plus moderne, est appelée l'Epsimètre test ou Etest®. Dans cette technique, au lieu

d'utiliser des disques chargés d'antibiotique, on utilise des bandelettes imprégnées d'un gradient de concentration d'antibiotique dans des valeurs extrêmes comparables à celles utilisées dans la méthode par dilution. Les bandelettes sont déposées sur la gélose, qui est incubée, et la lecture est faite en lisant la CMI indiquée sur la bandelette à l'intersection où la pousse bactérienne apparaît. L'avantage est d'obtenir une valeur de la CMI beaucoup plus précise que celle de l'antibiogramme standard. Elle est très pratique et est, de plus, adaptée aux bactéries à pousse difficile. Elle est donc utilisée au laboratoire dans les cas difficiles.

## Méthodes génotypiques

Elles consistent à détecter, soit la présence d'un gène codant pour un facteur de résistance, par exemple, une enzyme ( $\beta$  lactamase, carbapénémase, etc.), soit une mutation sur un gène impliqué dans le mécanisme d'action de l'antibiotique. La corrélation avec les méthodes phénotypiques peut ne pas être parfaite. En effet, une mutation, par exemple, peut être présente mais non exprimée ou exprimée à un niveau faible encore accessible à l'antibiotique. Inversement, une résistance peut exister phénotypiquement alors que le mécanisme de résistance recherché n'est pas détecté parce qu'il s'agit soit d'un autre mécanisme, soit de l'apparition d'une nouvelle mutation.

La détection génotypique de la résistance présente néanmoins des points positifs :

- sa rapidité : il est possible de détecter la bactérie recherchée et sa résistance en quelques heures en réalisant une PCR multiplex directement sur un prélèvement. Cela est particulièrement intéressant pour les bactéries à pousse lente ou difficile : *Mycobacterium tuberculosis*, *Helicobacter pylori*, *Neisseria gonorrhoeae*. Dans le cas d'infection sévère, par exemple de septicémie, il est possible de tester la pousse obtenue dans un bouillon d'hémoculture, par exemple pour détecter *Staphylococcus aureus* résistant à la métililine (SARM) ;
- sa fiabilité : en effet, une résistance faiblement exprimée peut ne pas être détectée par méthode phénotypique alors qu'elle le sera toujours par méthode génotypique ;
- son intérêt épidémiologique : elle permet de suivre les gènes de résistance portés par des plasmides ou des transposons parmi les souches de différentes espèces et, ainsi, de détecter des « épidémies » d'éléments génétiques mobiles.

Les limites sont que :

- on ne peut rechercher que ce que l'on connaît déjà, et donc les nouveaux déterminants de résistance apparus ne seront pas détectés ;
- le mécanisme génétique de résistance doit être simple et bien identifié. Si l'on a besoin de connaître le niveau d'expression du gène, par exemple pour la CMI aux  $\beta$ -lactamines de *Streptococcus pneumoniae*, les méthodes génotypiques ne sont pas adaptées.

Les méthodes utilisées concernent essentiellement l'amplification de fragments de gène par PCR :

- si l'on recherche une mutation, différentes approches sont possibles. Les principales sont le séquençage, la PCR-RFLP (la mutation fait apparaître ou disparaître un site de restriction de l'amplicon que l'on détecte par électrophorèse), la PCR en temps réel suivie de l'étude de la courbe de fusion des amplicons, la PCR multiplex suivie d'une hybridation des amplicons sur bandelette ou d'une hybridation sur micro-arrays (des oligonucléotides spécifiques étant immobilisés soit sur une bandelette de nitrocellulose, soit sur une lame) ;
- si l'on recherche un gène, il faut concevoir des amorces spécifiques au gène en question.

Les recherches génotypiques actuellement réalisées en épidémiologie sont les suivantes :

- recherche du gène *mecA* de *Staphylococcus aureus*. Cette méthode est utilisée pour sa rapidité et sa fiabilité à partir de prélèvements nasaux ou cutanés pour rechercher les SARM à l'entrée des patients dans un service, de manière à les isoler pour éviter la diffusion de ces bactéries, et à partir des flacons d'hémocultures positifs pour son potentiel à distinguer rapidement les SARM des staphylocoques coagulase négative. En plus du gène *mecA*, la détection d'un autre gène spécifique du genre *Staphylococcus* et de *S. aureus* est recherchée dans une PCR multiplex ;
- recherche du gène *van* des entérocoques. Cette méthode est utilisée surtout pour détecter les gènes *van* autres que *vanA* à l'aide d'une PCR multiplex ou d'une PCR en temps réel ;
- recherche de la résistance aux macrolides et apparentés soit par détection du gène *erm* responsable de la méthylation d'une adénine du gène de l'ARNr 23S qui confère la résistance dite MLS<sub>B</sub>, soit par détection de mutations ponctuelles sur le gène de l'ARNr 23S. Cette méthode est notamment appliquée pour rechercher la résistance de *Helicobacter pylori* à la clarithromycine ;
- recherche de la résistance aux quinolones par détection de mutation sur les gènes *gyr* ou de la topoisomérase IV. Cette méthode est également appliquée pour la recherche de la résistance à la lévofloxacine chez *Helicobacter pylori* qui ne possède que le gène *gyrA* ;
- recherche de la résistance à la rifampicine chez *Mycobacterium tuberculosis*. Cette méthode est très utilisée du fait du gain de temps obtenu et de l'importance de cette résistance pour le traitement de *M. tuberculosis*. L'identification de *M. tuberculosis* peut être incluse dans le test.

Ces méthodes sont appelées à se développer dans l'avenir et pourront ainsi aider l'épidémiologie.

## Méthodes d'étude spécifiques à la virologie : quelques exemples

### Analyses génotypiques

#### La caractérisation du virus de la grippe pendant la pandémie à virus A(H1N1) 2009

L'analyse moléculaire des gènes de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA) des souches isolées et les tests de sensibilité aux antiviraux ainsi que le suivi des mutations de virulence ou d'adaptation des souches circulantes apportent une contribution majeure à la surveillance virologique de la grippe, notamment en période pandémique. Du fait de l'utilisation large de l'oseltamivir, la détection de l'émergence de résistances au moyen de tests génotypiques (pyroséquencage ciblé et/ou *Reverse Transcriptase* [RT]-PCR spécifique H275Y et/ou séquençage de la neuraminidase) et phénotypiques (méthode fluorimétrique) a été une préoccupation importante pendant la pandémie de 2009. Ainsi, en France, sur les virus isolés de 1 983 patients par les CNR de la grippe, seuls 11 ont présenté une résistance à l'oseltamivir et au peramivir, associée à la mutation H275Y. Pour 10 d'entre eux, il s'agissait de patients immunodéprimés (immunosuppression pour greffe d'organe ou pathologie hématologique) traités par de l'oseltamivir. Les tests phénotypiques réalisés sur 314 souches virales (175 hospitalières et 139 issus du réseau sentinelle GROG) ont confirmé l'absence de résistance, à l'exception des mutants H275Y. Les concentrations inhibitrices 50 à l'oseltamivir des souches sensibles étaient de 1,5 nM contre 400 nM pour les souches H275Y résistantes, soit un haut niveau de résistance.

La caractérisation antigénique et phylogénétique des souches ayant circulé de mai 2009 à février 2010 en France a confirmé la stabilité des virus A(H1N1)2009, à l'image de ce qu'a rapporté l'Organisation mondiale de la santé au niveau mondial, indiquant une parfaite concordance avec le vaccin pandémique. Des formes sévères associées à une mutation D222G sur HA ont été rapportées en novembre 2009. Théoriquement, cette mutation pouvait modifier la sévérité de la maladie en favorisant une atteinte respiratoire inférieure. Le séquençage des virus isolés chez 597 patients français, dont 129 cas graves (hospitalisés en réanimation ou soins intensifs) a détecté 8 cas avec mutations D222G, uniquement chez des cas graves (6 sont décédés et 2 ont dû être placés sous assistance cardiorespiratoire par oxygénation par membrane extracorporelle). Aucune transmission secondaire de ces virus n'a été documentée.

### Le séquençage du virus de l'hépatite C

Le séquençage du virus de l'hépatite C (VHC), par exemple dans la région NS5B, permet de définir un génotype de la souche virale considérée parmi les génotypes 1a, 1b, 2a, 2b 3, 4, 5 et 6. Ces génotypes ont une pertinence épidémiologique puisque leur distribution varie selon la zone géographique. En Europe, on rencontre les génotypes 1, 2 et 3 ; le génotype 4 est observé en Afrique du Nord, le 5 en Afrique Australe et le 6 en Asie du Sud-Est. Cette distinction génotypique a aussi des conséquences thérapeutiques, les génotypes 2 et 3 étant considérés comme meilleurs répondeurs à un traitement associant interféron/ribavirine alors que le génotype 1 nécessite un traitement plus long. L'arsenal thérapeutique contre le VHC évolue avec les inhibiteurs de protéase, dont la cible est la protéase virale codée par la région NS3/NS4A, qui commencent à être utilisés chez l'homme pour une hépatite C de génotype 1 (télaprevir et bocoprevir). Lors de la multiplication du VHC, il apparaît, chez les sujets infectés, des mutants naturels de résistance aux inhibiteurs de protéase qui sont sélectionnés dans certaines situations thérapeutiques d'échec. Le suivi par séquençage de NS3/NS4A va ici connaître une application au suivi des patients sous inhibiteurs de protéase.

### Le suivi thérapeutique de l'hépatite B

La panoplie thérapeutique contre le virus de l'hépatite B (VHB) comporte les interférons alpha 2a et 2b, l'interféron pégylé alpha 2a, la lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir, la telbivudine et le ténofovir, et d'autres molécules sont en développement. Pour ce virus également, un haut niveau de répllication virale induit des variants dans la sous-espèce, dont certains auront des mutations de résistance aux antiviraux et pourront être sélectionnés. Par exemple, le suivi de mutations (rtM204I et rtM204V dans le site catalytique YMDD de la polymérase accompagnées par une mutation rtL180M dans le domaine B de l'enzyme) qui sont associées aux résistances aux L nucléosides (lamivudine et telbivudine) a donc un intérêt clinique important mais aussi d'un point de vue épidémiologique.

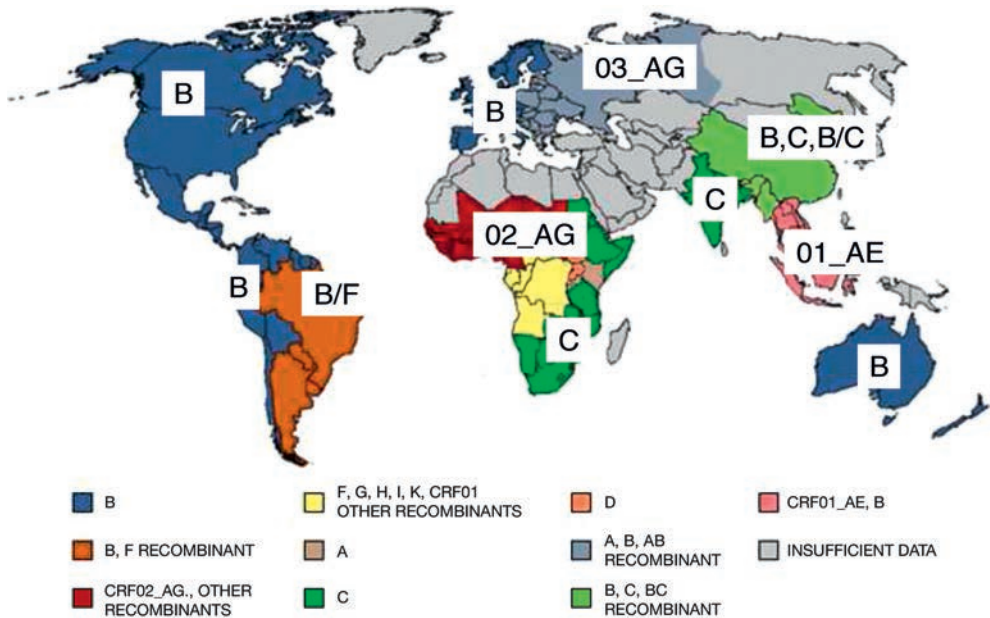
### Le génotypage du VIH-1 et la résistance aux antirétroviraux

Découvert en 1983, le VIH de type 1 (VIH-1) est pandémique. Il présente, cependant, une grande variabilité génomique au niveau de chaque personne infectée (quasi-espèces) et au niveau global avec quatre groupes génomiques (M : majeur ; O : *outlier* ; N : non-M non-O ou *New* et P). Le groupe M, qui est responsable de la pandémie, contient des sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J et K) et des virus recombinants (*Circulating Recombinant Forms*, [CRF] et *Unique Recombinant Forms* [URF]). Au total, plus de 50 virus VIH-1 sont actuellement répertoriés. Cela explique d'ailleurs en partie que l'on ne dispose pas d'un vaccin presque 30 ans après la découverte du VIH-1.

La répartition des VIH-1 dans le monde est différente d'un continent à l'autre (*Figure 1*). Tous les sous-types et CRF sont présents en Afrique centrale ; CRF02\_AG domine en Afrique de l'Ouest et le sous-type C en Afrique du Sud et de l'Est. Le sous-type B est prédominant en Europe de l'Ouest, en Amérique et en Australie ; le CRF01\_AE est largement prédominant en Asie du Sud-Est et le sous-type C en Inde ; la Chine connaît une situation plus complexe avec du CRF01\_AE, du B, du C

**Figure 1 • Répartition mondiale des principaux sous-types et CRF du VIH-1**

Source : H. Fleury et Indian Council of Medical Research, Mumbai, 2011



et des recombinants B/C. En France, la surveillance du VIH inclut le suivi des sous-types viraux. Elle permet de suivre leur distribution dans le temps et selon les caractéristiques de personne. Ainsi, la proportion de sous-types non-B est stable en France depuis 2005, autour de 39 % des diagnostics d'infection à VIH-1. Cette proportion est beaucoup plus élevée chez les personnes nées en Afrique subsaharienne que chez celles nées en France (73 % *versus* 24 % en 2010). Elle augmente, cependant, entre 2005 (18 %) et 2010 (24 %) chez les personnes nées en France.

La variabilité du VIH-1 entraîne une surveillance très étroite pour la validité des tests de détection de l'infection et des tests moléculaires de suivi de l'infection [charge virale ARN] qui sont utiles pour le suivi individuel des patients mais aussi pour la surveillance épidémiologique. Les VIH-1 sont, dans l'ensemble, sensibles aux molécules antirétrovirales qui sont apparues depuis 1985 et l'option de traitement antirétroviral est celle qui a été développée par les instances internationales (notamment l'OMS) en absence de vaccin pour limiter la diffusion virale. Il existe plusieurs classes de molécules anti-VIH-1. Les inhibiteurs de la transcription inverse regroupent les inhibiteurs nucléosidiques (INTI) et les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI). Les inhibiteurs de la protéase virale (IP), arrivés plus tard, ont représenté un progrès thérapeutique considérable, notamment par le fait qu'ils ont une barrière génétique élevée à la résistance. Puis sont apparues d'autres classes comme les inhibiteurs de fusion, les inhibiteurs de l'intégrase et, plus récemment, les inhibiteurs du CCR5, corécepteur du VIH-1 pour la quasi-espèce transmise par voie génitale et qui est dominante dans la première phase de l'infection.

Les trithérapies, qui associent des molécules antirétrovirales de classes différentes, ont fait la démonstration de leur efficacité pour réduire la répllication virale et augmenter le nombre des lymphocytes TCD4. Le traitement entrepris doit être ininterrompu car l'éradication virale n'a jamais

**Tableau III ● Comparaison des performances des différentes méthodes génétiques de typage des bactéries**

Marqueurs	Proportion de souches typables	Reproductibilité	Pouvoir discriminant	Simplicité de la méthode
Profil plasmidique		Passable	Passable	Bonne
REA	La plupart	Bonne	Très bon	Bonne (difficulté d'interprétation)
Ribotype	La plupart	Excellente	Bon	Moyenne (hybridation)
PFGE	La plupart	Excellente	Bon	Moyenne
PCR-RFLP	Toutes	Excellente	Bon	Très bonne
RAPD	Toutes	Bonne	Bon	Excellente
REP-PCR et ERIC-PCR	Toutes	Bonne	Bon	Excellente
Iso-enzymes	Toutes	Excellente	Bon	Moyenne
Séquençage	Toutes	Excellente	Excellent	Moyenne

REA : analyse de restriction de l'ADN par une endonucléase ; PFGE : électrophorèse en champs pulsés ; PCR : amplification génique ; RAPD : amplification avec des amorces choisies au hasard ; REP : séquences palindromiques extragéniques répétées ; ERIC : séquences consensus répétées intergéniques des entérobactéries.

été obtenue jusqu'à ce jour. L'échec thérapeutique sous traitement doit poser la question de l'observance et, si celle-ci est bonne, celui de la sélection de mutants viraux résistants aux médicaments. La résistance a pu être objectivée contre toutes les classes de molécules. La barrière génétique peut être très basse (une seule mutation M184V dans la transcriptase inverse est associée à la résistance à 3TC) mais elle peut aussi être élevée et donc plus difficile à acquérir par le virus (c'est le cas de certains IP pour lesquels la résistance ne peut être acquise qu'en cumulant plus de sept mutations dans la protéase).

Les mutations de résistance sont répertoriées dans des algorithmes (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, Stanford, etc.) qui permettent de changer le traitement antirétroviral en fonction des résistances observées. Cette résistance est analysée par séquençage à partir des ARN viraux utilisés pour la charge virale. L'ARN est extrait, rétrotranscrit et l'ADN amplifié puis séquencé par la technique Sanger. Les différentes zones d'intérêt sont ainsi analysées en fonction du traitement antirétroviral en cours : transcriptase inverse, protéase, env gp41 (inhibiteur de fusion), intégrase, envgp120 (partie V3 pour inhibiteur de CCR5). Les différentes mutations et leur interprétation peuvent être consultées sur le site : [www.hivfrenchresistance.org](http://www.hivfrenchresistance.org). Des systèmes de surveillance de la résistance aux antirétroviraux ont ainsi été mis en place tant au niveau national qu'international depuis que ces molécules sont utilisées à large échelle.

## L'analyse phylogénétique appliquée à l'investigation des infections virales

La phylogénie est l'utilisation de la séquence des nucléosides (ADN ou ARN) pour obtenir des informations sur l'histoire évolutive des êtres vivants dont les agents infectieux. Le produit d'une analyse de phylogénie moléculaire est un arbre phylogénique. L'avènement de la PCR et du séquençage a permis un développement très important de cette approche et son application pour les

agents infectieux. Ainsi, l'amélioration des méthodes de séquençage permet d'augmenter le nombre de marqueurs disponibles pour réaliser des études phylogénétiques. Cette méthode n'est pas spécifique aux virus. Nous en illustrons l'application à plusieurs exemples viraux, après en avoir indiqué les principes méthodologiques.

L'analyse phylogénétique pour des agents infectieux se fait en trois étapes : la construction du jeu de données incluant les séquences nucléotidiques d'intérêt pour le virus concerné ; l'alignement des séquences de ce jeu de données pour obtenir une matrice de positions homologues, c'est-à-dire qui dérivent chacune d'une position ancestrale commune. Cette étape passe généralement par l'utilisation d'un programme d'*alignement de séquences* mais les imperfections des algorithmes requièrent bien souvent une édition manuelle des alignements, ainsi qu'une élimination des positions ambiguës. L'inférence phylogénétique proprement dite est la troisième et dernière étape, réalisée par l'analyse de la matrice de positions grâce à un programme implémentant un algorithme de reconstruction phylogénétique.

Lors d'épidémies d'hépatite C liées aux soins, l'analyse phylogénétique a permis de mettre en évidence la source de l'épidémie. Ainsi, dans plusieurs épidémies pour lesquelles le mode de transmission argumentée par l'investigation épidémiologique était une transmission manuportée de patient à patient *via* les soignants, l'arbre phylogénétique réalisé a montré que les VHC isolés chez les patients nouvellement infectés avaient une très grande homologie entre eux et avec un ou plusieurs virus présents chez des malades infectés chroniquement et traités au même moment dans le même service de soins. De même, une étude phylogénétique menée sur des cas groupés d'infection VHC à partir d'un cabinet de dermatologie assurant des scléroses de varices a montré que la source des infections était commune et qu'il s'agissait d'infections nosocomiales. L'investigation de plusieurs épidémies internationales d'hépatite A liées à la consommation de végétaux (par exemple oignons, fraises) a aussi bénéficié des approches phylogénétiques.

Lors de l'émergence du virus pandémique A(H1N1)2009, le recours à ces techniques a permis de reconstituer l'évolution du virus à partir du réassortiment de plusieurs virus qui circulaient chez les porcs, ce réassortiment des virus porcins ayant probablement eu lieu plusieurs années avant l'émergence chez l'homme. Ces résultats montrent l'importance de la surveillance systématique des virus grippaux chez l'animal, en particulier le porc, et démontrent que le mélange de nouveaux éléments génétiques chez le porc a donné lieu à l'émergence d'un virus grippal A(H1N1) pandémique.

## CONCLUSION

**Les méthodes de caractérisation des agents infectieux sont très évolutives. Leurs disponibilité et rapidité de mise en œuvre pour l'ensemble des agents infectieux (champignons, bactéries, virus), si elles ont fait progresser la recherche microbiologique, ont aussi fait faire des pas majeurs en matière de surveillance et d'investigation des maladies infectieuses sur le terrain. C'est donc dire qu'il existe une forte interaction entre le typage des agents infectieux (épidémiologie moléculaire) et l'investigation épidémiologique de terrain des maladies infectieuses telle qu'exposée dans cet ouvrage. Il importe donc que la collaboration entre l'épidémiologiste et le microbiologiste soit initiée dès la constitution du protocole de surveillance ou au tout début d'une investigation de terrain (entre autres : types de prélèvements à considérer, mode de transport, techniques).**

**Le typage permet ainsi d'améliorer la surveillance en permettant le suivi dans le temps, l'espace et les caractéristiques des personnes des sous-types pertinents d'un point de vue épidémiologique (surveillance des tendances temporelles selon l'âge et la région des**

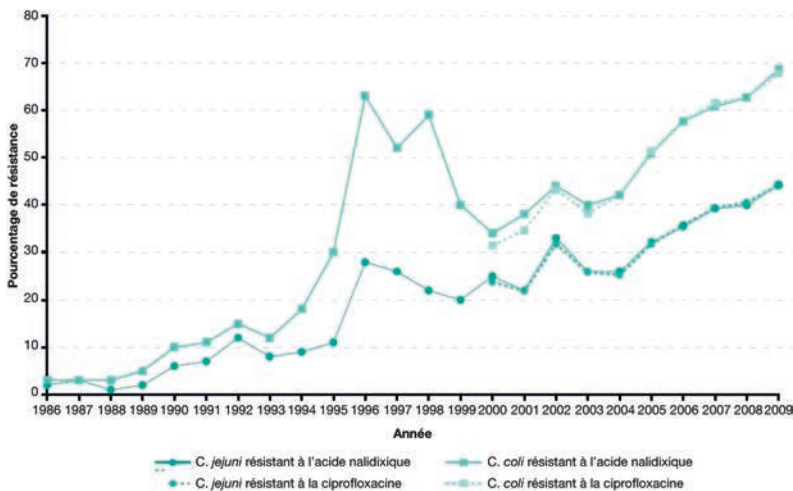


sérotypes du méningocoque, du pneumocoque ou des salmonelles, etc.). La surveillance des phénotypes de résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue une activité majeure de la surveillance des maladies infectieuses, qu'elles soient transmises au niveau communautaire (infection à *Salmonella*, *Campylobacter*, *Neisseria gonorrhoeae*, etc.) ou hospitalier (*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, entérobactérie productrice de bêta-lactamase à spectre étendu, entérobactérie productrice de carbapénémase, etc.). La Figure 2 illustre l'émergence et la progression de la résistance des souches de *Campylobacter jejuni* et *coli* aux fluoroquinolones entre 1986 et 2009. Ces souches étudiées par le CNR *Campylobacter* et *Helicobacters* sont issues d'un réseau de laboratoire hospitalier ayant une couverture nationale.

Le typage permet de détecter des épidémies liées à des sous-types spécifiques qui passeraient le plus souvent inaperçus en son absence (sérotype des *Salmonella*, épidémies d'infections à *Listeria monocytogenes* liées à un génotype particulier, épidémies d'hépatite A dues à un génotype spécifique, épidémie liée à un génotype du virus d'hépatite C dans une unité d'hémodialyse...). Il joue aussi un rôle majeur lors des investigations d'épidémies en permettant de caractériser de manière fine le sous-type de l'agent infectieux impliqué dans l'épidémie, ce qui permet d'améliorer la spécificité de la définition de cas et la performance des enquêtes épidémiologiques étiologiques mises en œuvre (chapitre 39). La nature clonale d'une épidémie sera aussi affirmée sur la base des techniques de génotypage, tout particulièrement pour les infections liées aux soins (chapitre 52). Enfin, c'est le typage, le plus discriminant disponible ou l'analyse phylogénétique, qui permet d'affirmer l'identité (ou la proximité extrême) entre les souches humaines et celles qui ont pu être identifiées dans le véhicule et/ou la source suspectée de l'épidémie (chapitre 39).

**Figure 2 ● Résistance à l'acide nalidixique et à la ciprofloxacine des *Campylobacter jejuni* et *Campylobacter coli* isolés chez l'homme, France, 1986-2009**

Source : Centre national de référence des *Campylobacters* et *Hélicobacters* ; données issues d'un réseau de laboratoires hospitaliers





● Chapitre 52

# Épidémiologie des infections associées aux soins

Bruno Coignard<sup>1</sup>, Pierre Parneix<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) Sud-Ouest, Bordeaux



## Introduction

Les infections associées aux soins (IAS) sont celles qui surviennent au cours ou au décours de la prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, si elles n'étaient ni présentes, ni en incubation au début de sa prise en charge. Lorsque cette prise en charge a lieu dans un établissement de santé, on parle alors d'infections nosocomiales [1]. Les infections nosocomiales sont les complications les plus fréquentes de l'hospitalisation et, avec les actes invasifs et les médicaments, à l'origine des événements indésirables graves associés aux soins les plus fréquents.

Une revue récente des enquêtes de prévalence conduites en Europe entre 1996 et 2007 estimait que la proportion de patients avec une infection nosocomiale un jour donné dans les services de court séjour variait entre 3,5 et 10,5 % selon les pays. Les infections les plus fréquentes étaient les infections urinaires (27 %), les infections respiratoires basses (24 %), les infections du site opératoire (ISO) (17 %) et les bactériémies (10,5 %). Les micro-organismes à l'origine de ces infections sont variés (bactéries le plus souvent, virus, parasites ou champignons parfois) et proviennent soit de la flore du patient (on parle alors d'infections endogènes), soit sont acquis au contact d'autres patients, du personnel, d'instruments contaminés ou de l'environnement (on parle alors d'infections exogènes).

La proportion d'infections nosocomiales potentiellement évitables par des mesures d'hygiène appropriées et appliquées en routine est discutée : elle varierait selon les études et le type d'infection entre 20 et 30 % en moyenne. Cette vision épidémiologique classique est aujourd'hui remise en question par certaines écoles en faveur d'un objectif visant à faire tendre certaines infections nosocomiales vers un « risque zéro ». Elle est également peu intuitive pour les usagers du système de santé qui considèrent une infection comme potentiellement évitable chaque fois qu'une règle de prévention reconnue efficace n'a pas été respectée lors de la prise en charge d'un patient.

Les établissements de santé sont un terrain favorable à l'émergence et à la diffusion d'agents pathogènes car ils hébergent de nombreuses personnes malades, souvent âgées ou au terrain immunitaire fragilisé. La gravité des patients hospitalisés tend de plus à s'accroître compte tenu d'un recours de plus en plus fréquent aux soins ambulatoires ou à domicile. Ces patients sont exposés à de multiples traitements et soins complexes prodigués par des personnels allant d'un patient à l'autre et sources potentielles de transmission croisée. Parmi ces traitements, les actes invasifs (pose d'un cathéter, chirurgie, etc.) contournent les barrières protectrices du corps humain (peau, muqueuses) et les traitements antibiotiques, lorsqu'ils sont inappropriés, augmentent la pression de sélection antibiotique qui favorise l'émergence de bactéries multirésistantes, pouvant

conduire à des échecs de traitement. Ces patients peuvent enfin être transférés d'un service à l'autre, favorisant la diffusion des infections au sein d'un même réseau de soins. La complexité et la multiplicité des facteurs de risque des IAS expliquent les difficultés de maîtrise de ces infections et en font une priorité des programmes de santé publique, déclinée en termes de systèmes de surveillance, recommandations de prévention, formation des personnels soignants, audits de pratiques et réglementation. Dans ce chapitre, nous traiterons des spécificités de la surveillance des IAS et de l'investigation des épidémies qu'elles peuvent entraîner.

## Objectifs et spécificités de la surveillance des infections associées aux soins

L'objectif prioritaire de la surveillance des IAS est de guider les actions de prévention. Comme indiqué dans le chapitre 8, elle permet ainsi de décrire l'ampleur du problème, les caractéristiques des IAS (sites, micro-organismes, origine et principaux facteurs de risque), leurs tendances temporelles et de fournir des données comparatives permettant aux établissements de santé d'évaluer et orienter leurs programmes de prévention. Cette surveillance constitue un exemple emblématique et original d'un système produisant de l'information pour l'action à partir d'établissements de santé volontaires travaillant en réseau. Emblématique car, avant d'être exploitée au niveau régional ou national, l'information est restituée aux professionnels directement concernés par la mise en œuvre de ces actions. Original car l'approche est similaire aux principes de *benchmarking* développés pour l'amélioration de la qualité dans l'industrie : elle a ainsi conduit à développer des techniques de stratification ou d'ajustement afin de pouvoir utiliser les taux d'infection comme une base de mesure et de comparaison de la qualité des soins entre établissements de santé, une de ses spécificités. La surveillance des IAS a enfin une fonction d'alerte : elle permet de détecter des situations inhabituelles (notamment infection grave, épidémies) et de promouvoir leur investigation pour un contrôle le plus précoce possible.

Si l'un des premiers exemples de surveillance des IAS remonte au XIX<sup>e</sup> siècle avec les travaux de Semmelweis consacrés à la prévention de la fièvre puerpérale [2], les principes modernes de la surveillance épidémiologique (chapitre 8) ont été appliqués aux IAS dans les années 1970 aux États-Unis avec le *National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) System* [3]. Le système NNIS a inspiré les programmes de surveillance développés au début des années 1990 dans d'autres pays, notamment en Allemagne et en France.

L'hôpital présente certains avantages quand il s'agit de mettre en place une surveillance : au sein d'une collectivité délimitée, les patients sont facilement accessibles et leurs mouvements toujours tracés. La présence constante du personnel soignant et celle, fréquente, d'un laboratoire facilite le repérage et le diagnostic des infections. La plupart des informations utiles à une surveillance des IAS sont archivées dans des dossiers (parfois informatisés) médicaux, infirmiers, au laboratoire ou à la pharmacie. A contrario, l'hôpital est aussi un milieu complexe, hétérogène et évolutif : selon les types d'établissements de santé (centre universitaire ou hôpital local), les activités sont variables (médecine, chirurgie, réanimation, rééducation, etc.), parfois regroupées en services ou pôles (dans les établissements de santé publics) ou par praticien ou discipline (dans les établissements de santé privés). Cette grande hétérogénéité nécessite de prioriser les actions et de les adapter aux risques infectieux les plus fréquents. Les sources d'information sont parfois redondantes ou incompatibles et nécessitent d'être évaluées. Le raccourcissement des durées de séjour complique le diagnostic des IAS lorsque celles-ci se révèlent après la sortie du patient. La disponibilité des soignants peut aussi être limitée et nécessite de recourir à du personnel dédié, spécifiquement formé à la surveillance et opérant dans une équipe opérationnelle d'hygiène (EOH). Enfin, l'hôpital constitue un milieu exposé aux demandes des patients, de leurs familles ou de leurs représentants, qui constituent, au même titre que les professionnels de santé, une cible à ne pas négliger en termes de communication.

# Méthodes de surveillance des infections associées aux soins

## Méthodes d'enquête et sources d'information

Plusieurs méthodes de surveillance sont applicables aux IAS et leur mise en place doit faire l'objet d'un protocole d'étude (chapitre 41) permettant de bien dimensionner celle-ci au regard des ressources disponibles dans les établissements de santé (ES) pour recueillir et analyser les données, et des objectifs attendus (mesure de l'impact d'un programme *versus* système d'alerte, par exemple). Ainsi, une surveillance des IAS peut être ponctuelle (enquête de prévalence un jour donné), périodique (études d'incidence quelques mois par an, par exemple) ou continue. Les informations peuvent être recueillies de manière active (l'EOH va chercher toutes les informations utiles pour diagnostiquer et dénombrer les infections nosocomiales, ISO par exemple) ou passive (l'EOH reçoit les informations directement, d'un système d'information de laboratoire par exemple). Une surveillance des IAS peut aussi être exhaustive, généralisée à tous les services d'un établissement de santé (enquête de prévalence ou surveillance des bactéries multirésistantes) ou ciblée sur certains services à risque (chirurgie, réanimation entre autres). La surveillance des IAS utilise donc une large palette de méthodes selon l'objectif poursuivi.

Plusieurs sources d'informations peuvent être mobilisées pour décrire les caractéristiques des patients faisant l'objet d'une surveillance, ainsi que pour repérer et/ou confirmer le diagnostic d'une IAS sur la base des définitions précédentes. En premier lieu, le laboratoire de microbiologie, dont le système d'information doit permettre d'exporter en temps réel les demandes d'analyses émanant des services de soins et leurs résultats (micro-organisme, profil de résistance aux antibiotiques), puis les services de soins, dans lesquels les informations cliniques de chaque patient (anamnèse, facteurs de risque, dispositifs invasifs...) peuvent être recueillies *via* les dossiers médicaux ou auprès des cliniciens, le plus souvent par questionnaire dédié ou, plus rarement, par export des données d'un système d'information. La pharmacie hospitalière permet, quant à elle, de repérer les infections par l'intermédiaire des prescriptions d'antibiotiques. Enfin, d'autres bases de données hospitalières, par exemple celles d'un bloc opératoire recensant les caractéristiques des patients opérés, ou celles du Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI), en France, peuvent être utilisées pour la surveillance des IAS [4].

Une attention particulière sera portée à la disponibilité de données médicales déjà informatisées, notamment celles du laboratoire de microbiologie et de l'administration de l'hôpital, cette dernière devant être à même de fournir en routine les dénominateurs utiles au calcul de taux (nombre de patients admis, nombre de journées d'hospitalisation, si possible par unité ou service). Certaines contraintes devront enfin être prises en compte pour mettre en œuvre un protocole de surveillance ou relativiser ses résultats. En particulier, si une IN est une infection contractée à l'hôpital, elle peut survenir après la sortie du patient. Il sera donc parfois utile de mettre en œuvre un suivi après cette sortie, *via* une consultation postopératoire pour la surveillance des ISO par exemple. Enfin, toute surveillance repose sur un traitement de données informatisées, qui impose le plus souvent une déclaration préalable à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (chapitres 8, 41 et 60).

## Définitions

Une définition reconnue et partagée des IAS est nécessaire pour mesurer leur fréquence de manière reproductible (chapitre 9). Au-delà du caractère « associé aux soins », des définitions spécifiques de chaque site infectieux ont été publiées aux États-Unis dès 1988 et ont été actualisées pour prendre en compte les remarques de sociétés savantes ou l'évolution des techniques diagnostiques. En France, elles ont été traduites et adaptées dès 1995, diffusées largement en 1999 et leur dernière mise à jour date de mai 2007 [1]. C'est à cette date que le concept d'infection nosocomiale a été

élargi à celui d'IAS afin de prendre en compte les infections acquises via un processus de soins délivré en dehors des établissements de santé, en médecine libérale ou dans les établissements hébergeant des personnes âgées dépendantes (EHPAD), par exemple. Dans certains cas, enfin, des définitions spécifiques de certaines populations de patients, personnes âgées par exemple, ont également été élaborées [1].

Comme la durée d'incubation d'une infection peut varier selon le micro-organisme en cause et le site anatomique concerné, il est recommandé d'apprécier, dans chaque cas, la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection. Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures d'hospitalisation est couramment accepté pour définir une IAS. Pour les ISO, on considère comme associées aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention ou, s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique, dans l'année qui suit l'intervention [1]. L'application de ces définitions peut parfois être complexe et une formation des personnels les utilisant est indispensable. Cette pédagogie est d'autant plus importante que les IAS sont encore considérées par certains soignants comme des fautes : il appartient donc aux promoteurs d'une telle surveillance de rappeler qu'il ne s'agit pas d'un outil de contrôle ou de sanction, mais d'évaluation et d'amélioration des pratiques de soins.

## Indicateurs de surveillance

Ces indicateurs peuvent être très simples dans le cadre d'un système d'alerte (nombre de cas) ou plus évolués quand il s'agit de mesurer l'impact d'un programme de prévention : proportions (prévalence ou incidence cumulée des patients infectés pour 100 patients suivis), taux (prévalence ou incidence cumulée des infections pour 100 patients suivis, densité d'incidence des infections pour 1 000 journées d'hospitalisation) ou ratios (ratios standardisés d'incidence [RSI], par exemple) (chapitre 3). Ces indicateurs peuvent être calculés globalement (tous types de services, sites infectieux ou micro-organismes confondus) ou, plus souvent, stratifiés par type de service, site infectieux ou micro-organisme. Par ailleurs, une ou plusieurs infections pouvant être diagnostiquées chez un même patient, les indicateurs produits par la surveillance des IAS peuvent s'exprimer en référence aux patients infectés, aux infections, voire aux colonisations, pour la surveillance de certaines bactéries multirésistantes.

Dans le but de fournir des données permettant aux établissements de santé de se comparer entre eux, plusieurs techniques épidémiologiques ont été appliquées pour la production des indicateurs de surveillance des IAS. Pour la surveillance des ISO, les taux d'incidence sont exprimés pour un type d'acte chirurgical donné (appendicectomie, par exemple) et stratifiés selon le niveau de risque infectieux du patient, calculé à l'aide du score *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS) (Encadré 1). Sous réserve d'utiliser les mêmes méthodes de surveillance, ce type d'indicateur permet à une équipe chirurgicale de comparer ses taux, pour un type de chirurgie et des patients comparables, aux taux de référence produits par un réseau national de surveillance tel que le réseau ISO-Raisin en France.

En réanimation, la surveillance des IAS cible certains sites infectieux (par exemple, les pneumopathies chez les patients ventilés ou les infections sur cathéter veineux central). Le risque de développer ces infections est principalement lié à la durée d'exposition aux dispositifs invasifs : les densités d'incidence de pneumopathies ou d'infections sur cathéter sont donc exprimées pour 1 000 journées de ventilation ou de cathéter, respectivement.

On peut aussi utiliser un indicateur plus complexe tel que le RSI qui est l'application du concept de la standardisation indirecte (chapitre 32) avec plusieurs variables d'ajustement à des données d'incidence dans des services hospitaliers. Il est, par exemple, utilisé par le réseau REA-Raisin pour les pneumopathies survenant en réanimation. Pour un service et une période de surveillance donnés, ce RSI rapporte le nombre de pneumopathies réellement recensées au nombre attendu



## ENCADRÉ 1

### Modalités de calcul du score du système *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS)

Le score NNIS permet de définir quatre catégories de patients en fonction de leur risque de contracter une infection du site opératoire (ISO) et est calculé à partir de trois variables : a) la classe de contamination de la plaie selon la classification d'Altemeier (*American College of Surgeons*) qui mesure la propreté de la plaie opératoire et varie de I (plaie propre) à IV (plaie sale ou infectée) ; b) le score ASA (ou *Physical Status Score de l'American Society of Anesthesiologists*) qui mesure l'état de santé du patient et varie de 1 (patient sain) à 5 (patient moribond) ; c) la durée de l'acte chirurgical, comparée à la distribution des durées connues (*via* des tables de référence) pour chaque type de chirurgie. Le calcul du score NNIS est effectué de la manière définie par le *Tableau A*.

**Tableau A • Modalités de calcul du score NNIS**

Variable	Classe de contamination		Score ASA		Durée d'intervention	
	I ou II	III ou IV	1 ou 2	3, 4 ou 5	≤ P75	> P75
Valeur						
Point	0	1	0	1	0	1
Score NNIS	= somme des points pour chaque variable, varie de 0 (risque faible) à 3 (risque élevé)					

P75 : percentile 75 de la distribution des durées d'intervention pour la procédure chirurgicale concernée.

de pneumopathies que ce service aurait dû observer s'il se comportait comme les autres services participant au réseau. Le nombre attendu de pneumopathies est calculé à partir des caractéristiques individuelles (facteurs de risque) des patients de ce service sur la base d'un modèle multivarié défini après analyse des données nationales. Si le RSI est  $> 1$ , alors le service a une incidence de pneumopathies plus élevée qu'attendue ; s'il est  $< 1$ , alors le service a une incidence des pneumopathies plus faible qu'attendue. Cet indicateur utilisé pour la rétro-information aux services qui participent au réseau de surveillance est facile à lire pour les cliniciens et permet rapidement à un service de se situer par rapport aux autres et, ainsi, de mesurer les marges de progrès qu'il peut faire. Cependant, la question qui se pose est celle des variables individuelles (variables pertinentes et leur définition) à introduire dans le modèle multivarié, et du coût de leur collecte.

Pour la surveillance des bactéries multirésistantes, les indicateurs utilisés sont nombreux car variables selon les espèces bactériennes et les antibiotiques étudiés. Pour les prioriser, des couples bactérie-antibiotique pertinents ont été définis par les microbiologistes en fonction de l'importance thérapeutique des molécules et du niveau de résistance à celles-ci. Une bactérie est dite multirésistante lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elle n'est plus sensible qu'à un petit nombre de molécules utilisables en thérapeutique. Le niveau de résistance d'une bactérie à un antibiotique est mesuré par différentes techniques puis traduit en classes semi-quantitatives (sensible, intermédiaire ou résistant) en fonction de valeurs critiques définies en France par le comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (SFM) (<http://www.sfm-microbiologie.org/> [consulté le

13/03/2012]). Les principales bactéries multirésistantes rencontrées dans les établissements de santé sont les staphylocoques dorés résistants à la méticilline (SARM) et les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), résistantes aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération. Pour surveiller ces bactéries multirésistantes, deux types d'indicateurs sont utilisés : la proportion de résistance au sein de l'espèce, utile pour guider les prescriptions des cliniciens et l'incidence (incidence cumulée pour 100 patients ou densité d'incidence pour 1 000 journées d'hospitalisation), particulièrement utile pour évaluer leur dynamique de diffusion ou l'impact de mesures de prévention.

## Organisation et priorités de la surveillance des infections nosocomiales

La surveillance des infections nosocomiales repose, en France, sur un recueil actif de données grâce à la constitution de réseaux d'établissements de santé volontaires, animés par des structures interrégionales et nationales, qui mettent à disposition des établissements de santé des protocoles de surveillance standardisés et colligent les données recueillies pour les analyser, les diffuser et servir de référence pour évaluer les programmes de prévention. La politique locale de lutte contre les infections nosocomiales est, quant à elle, définie dans les établissements de santé par la Commission médicale d'établissement (CME) en lien avec l'EOH, cette dernière assurant de plus la mise en œuvre de ce programme, notamment les activités de surveillance. Au niveau régional et interrégional, cinq centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CClin) (<http://www.cclin-france.fr/> [consulté le 13/03/2012]) ont été créés en 1992 et leurs actions ont été progressivement déclinées par des Antennes régionales de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin), officialisées en 2006. Les CClin mettent en œuvre les dispositifs de surveillance considérés comme prioritaires en termes de prévention et définis nationalement.

Depuis 2001, le Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), partenariat entre l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les 5 CClin, assure la coordination nationale de ces activités [5]. Le Raisin a permis d'harmoniser, au niveau national, plusieurs protocoles de surveillance des IAS, basés sur le volontariat des établissements de santé auxquels sont proposés des méthodes et outils standardisés permettant de produire directement des résultats exploitables au niveau local, régional ou national. Ces protocoles offrent aux établissements de santé une palette variée de méthodes répondant aux principales priorités du programme national de lutte contre les infections nosocomiales (*Tableau I*). Les protocoles et résultats de ces réseaux nationaux sont disponibles sur Internet (<http://www.invs.sante.fr/raisin/> [consulté le 13/03/2012]). Une structuration similaire existe dans la plupart des pays ayant développé des systèmes de surveillance des IAS (*Tableau II*).

## Alerte et investigation des épidémies

Quelle que soit la qualité du programme de surveillance et de prévention des IAS, et compte tenu de la concentration dans un espace limité de patients parfois très fragiles et soumis à de nombreux actes invasifs, les établissements de santé peuvent connaître des cas d'infections graves et, parfois, des épidémies d'origine bactérienne, virale, parasitaire ou plus rarement mycosique. Il s'agit, le plus souvent, de cas groupés en nombre limité, mais certaines épidémies (infections respiratoires ou gastro-entérites aiguës, gale...) peuvent être de grande ampleur.

La gestion des épidémies est donc l'un des axes majeurs d'activité des EOH, et il est essentiel qu'un système d'alerte soit en place dans chaque établissement de santé pour leur permettre de détecter ces événements, les contrôler précocement et empêcher qu'ils se reproduisent. Pour un établissement de santé aux ressources limitées, il constitue le minimum à mettre en place en termes de surveillance. L'investigation de ces événements peut en effet permettre d'identifier de nouveaux risques et de faire évoluer les pratiques locales de soins et de prévention des IAS, et

**Tableau I • Protocoles du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin), France**

Type de protocole	Année(s)	
Enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales (tous les 5 ans)		Depuis 1996
Réseaux de surveillance en incidence avec des établissements de santé volontaires	Infections du site opératoire (réseau ISO-Raisin)	Depuis 1999
	Bactéries multirésistantes (BMR-Raisin)	Depuis 2002
	Accidents exposant au sang (AES-Raisin)	Depuis 2002
	Bactériémies nosocomiales (BN-Raisin)	2002 – 2006
	Infections en réanimation (REA-Raisin)	Depuis 2004
	Consommation des antibiotiques (ATB-Raisin)	Depuis 2009
Signalement des infections nosocomiales – Détection et réponse aux alertes		Depuis 2001
Études ponctuelles en fonction des besoins ou de l'actualité (exemples)	<i>Staphylococcus aureus</i> de sensibilité diminuée aux glycopeptides (GISA)	2001
	Infections à <i>Clostridium difficile</i> (ICD-Raisin)	2009

contribue à renforcer les connaissances [6]. Lorsqu'ils sont publiés, les rapports de ces investigations sont une ressource utile pour la formation des personnels soignants ou la préparation de nouvelles investigations (<http://www.outbreak-database.com/> [consulté le 13/03/2012]).

Le système d'alerte peut utiliser les données des systèmes de surveillance précédemment décrits, qui fournissent des données de référence utiles pour affirmer une augmentation inhabituelle du nombre de cas d'un type d'infection donné (chapitres 8 et 25). D'autres systèmes, basés sur l'analyse régulière des résultats de laboratoire ou la remontée, formelle ou non, vers l'EOH d'informations issues des services cliniques, compléteront le dispositif.

La France est l'un des seuls pays à avoir structuré un système d'alerte permettant d'apporter une assistance aux établissements de santé pour l'investigation de cas d'infections nosocomiales rares, graves ou récurrentes, non nécessairement couvertes par les réseaux de surveillance existants et pouvant nécessiter la mise en place rapide de mesures de contrôle. Ce signalement des infections nosocomiales a été mis en place réglementairement (Articles R6111-12 et suivants du Code de la santé publique, <http://www.legifrance.gouv.fr/> [consulté le 13/03/2012]) en 2001 et s'impose à tout établissement de santé public ou privé. Il apporte aux établissements de santé des éléments pour formaliser leurs procédures d'alerte face à un épisode infectieux inhabituel, et leur permet de faire appel, si besoin, à une aide extérieure. Conçu pour détecter l'inhabituel, ce dispositif ne repose pas sur une liste d'événements prédéfinis, mais fait appel à certains critères et à l'expertise des praticiens des EOH. Doivent seulement être ainsi signalées certaines infections nosocomiales qui répondent à un ou plusieurs des critères définis réglementairement (*Encadré 2*).

**Tableau II ● Quelques systèmes de surveillance des infections associées aux soins en Europe et en Amérique du Nord**

Pays	Nom du système	Adresse Internet (consulté le 13/03/2012)
France*	Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (Raisin)	<a href="http://www.invs.sante.fr/raisin/">http://www.invs.sante.fr/raisin/</a>
Belgique*	Surveillance nationale des infections associées aux soins et de la résistance aux antibiotiques dans les hôpitaux belges (NSIH)	<a href="http://www.nsih.be/">http://www.nsih.be/</a>
Québec*	Surveillance provinciale des infections nosocomiales (SPIN)	<a href="http://www.inspq.qc.ca/infectionsnosocomiales/">http://www.inspq.qc.ca/infectionsnosocomiales/</a>
États-Unis	<i>National Healthcare Safety Network</i> (NHSN, anciennement NNIS)	<a href="http://www.cdc.gov/nhsn/">http://www.cdc.gov/nhsn/</a>
Allemagne	<i>Krankenhaus Infektions Surveillance System</i> (Kiss)	<a href="http://www.nrz-hygiene.de/">http://www.nrz-hygiene.de/</a>
Finlande	<i>Finish Hospital Infection Program</i> (Siro)	<a href="http://www.ktl.fi/siro">www.ktl.fi/siro</a>
Pays-Bas	<i>Preventie Ziekenhusinfecties Door Surveillance</i> (Prezies)	<a href="http://www.prezies.nl">www.prezies.nl</a>
Grande-Bretagne	<i>Nosocomial Infection National Surveillance System</i> (NINSS)	<a href="http://www.hpa.org.uk">www.hpa.org.uk</a>

\* Site en français ; les autres sites sont publiés dans la langue du pays d'origine et (parfois) en anglais.

Dans ce système structuré, le signalement des infections nosocomiales est d'abord interne, du service clinique ou du laboratoire à l'EOH, puis éventuellement externe, en référence aux critères précédemment cités, sur avis du praticien en hygiène et après accord du responsable signalement de l'établissement de santé. Les signalements externes sont transmis au CClin et à l'Agence régionale de santé (ARS) à l'aide d'une fiche spécifique dématérialisée (<http://www.invs.sante.fr/esin>), identifiant l'établissement de santé à l'origine du signalement, les caractéristiques de l'événement et les mesures prises pour le contrôler. L'investigation et les mesures de contrôle sont mises en œuvre par les établissements de santé avec l'appui éventuel du CClin et/ou de l'ARS. L'InVS assure un soutien de seconde ligne à certaines investigations d'ampleur nationale, analyse régulièrement les signalements qu'il reçoit de l'ARS afin de détecter des risques infectieux émergents susceptibles de faire évoluer les recommandations nationales et assure une interface avec le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) lorsque certaines alertes peuvent avoir un impact sur d'autres États membres de l'Union européenne.

En dehors de la spécificité du terrain hospitalier, des facteurs de risque d'IAS et de leurs mesures de prévention, à bien connaître lorsqu'il s'agit d'évoquer des hypothèses quant à l'origine d'une épidémie hospitalière, les méthodes d'investigation diffèrent peu ici de celles utilisées pour les infections communautaires (chapitres 25 et 39). Sous réserve de disposer d'un nombre de cas suffisant, différents schémas d'étude (enquêtes cas témoins, cohortes rétrospectives) peuvent être appliqués. Les cohortes rétrospectives sont souvent privilégiées compte tenu du milieu bien délimité que constituent les établissements de santé où les patients et leurs dossiers sont facilement accessibles. Pour des événements plus rares mais graves et identifiés comme potentiellement





## ENCADRÉ 2

### Critères de signalement externe d'une infection nosocomiale en France

1. Infections nosocomiales ayant un caractère rare ou particulier, par rapport aux données épidémiologiques locales, régionales ou nationales, du fait :
  - de la nature, des caractéristiques ou du profil de résistance aux anti-infectieux de l'agent pathogène en cause ; doivent aussi être signalées les colonisations pour certains phénotypes de résistance rares (entérocoques résistants aux glycopeptides, par exemple) ;
  - de la localisation de l'infection ;
  - de l'utilisation d'un dispositif médical suspect d'avoir été préalablement contaminé ;
  - de procédures ou pratiques pouvant exposer ou avoir exposé, lors d'un acte invasif, d'autres personnes au même risque infectieux.
2. Décès liés à une infection nosocomiale.
3. Infections nosocomiales suspectes d'être causées par un germe présent dans l'eau ou dans l'air environnant.
4. Maladies devant faire l'objet d'une déclaration obligatoire à l'autorité sanitaire et dont l'origine nosocomiale peut être suspectée.

évitables, des stratégies complémentaires à l'investigation épidémiologique, telles que l'analyse des causes profondes, peuvent aussi être utilisées [7].

Une fois affirmée la nature épidémique de l'épisode infectieux sur la base des principes développés chapitre 25, les différentes étapes de l'investigation d'une épidémie d'IAS sont celles d'une investigation d'épidémie en général (chapitres 25 et 29). Pour les IAS, nous soulignerons les points suivants pour les principales étapes de l'investigation :

- préparation de l'investigation : vu le contexte particulier lié au système de soins, l'identification de chaque acteur (chef de service, directeur d'établissement, laboratoire, EOH, président de CME, structures extérieures : ARS, CClin, InVS, Centres nationaux de référence, etc.) est particulièrement importante. Il conviendra de préciser leurs rôles respectifs (investigation, gestion, communication...) et envisager avec eux la mise en place d'une cellule de crise si nécessaire ;
- la confirmation du diagnostic, l'identification et la recherche active (prospective et rétrospective) des cas : ces activités seront basées sur une définition de cas partagée reposant sur des critères cliniques, microbiologiques (y compris l'antibiogramme s'il s'agit d'une infection à bactérie multirésistante) et épidémiologiques (origine nosocomiale ou non) et d'un questionnaire standardisé. Il faudra veiller à la conservation, dans des conditions appropriées, des souches de l'agent pathogène s'il est connu. Dès ce stade, les premières mesures visant à protéger les sujets exposés et à éviter la dissémination de l'agent pathogène doivent être discutées ;
- description en termes de temps, lieu et caractéristiques des patients : confirmation du caractère épidémique, numérotation des cas, identification du cas index et d'une chaîne

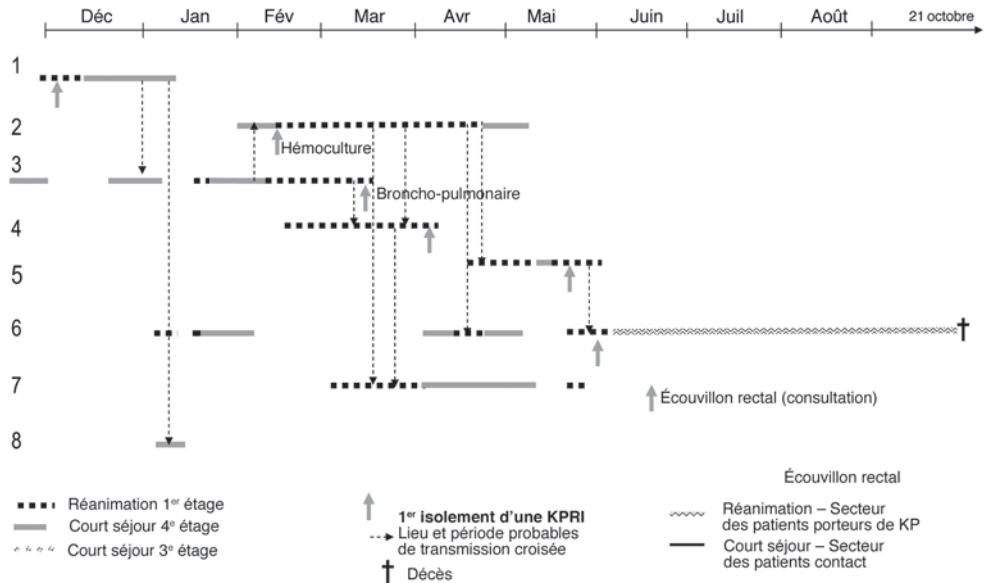
épidémique. Cette étape peut faire appel à la réalisation d'un tableau synoptique souvent utilisé dans les investigations d'épidémies hospitalières (Figure 1), d'une courbe épidémique ou d'un schéma topographique (chapitre 25). À ce stade, réunir une cellule de crise pourra être nécessaire afin qu'elle puisse suivre l'épisode, participer aux décisions sur les mesures de gestion et préparer la communication interne, voire externe ;

### Figure 1 ● Tableau synoptique des cas d'infection ou colonisation à *Klebsiella pneumoniae* résistante à l'imipénème (KPRI), décembre 2003 à octobre 2004

Le tableau indique les événements cliniques et épidémiologiques d'intérêt (services d'hospitalisation, date du premier prélèvement positif pour KPRI, nature du prélèvement, décès...) au cours de l'hospitalisation de 8 cas d'infections à KPRI acquises dans un établissement de soins. Ce type de représentation permet d'identifier les lieux et périodes probables de transmission (flèches verticales en pointillés). Le dépistage des patients contacts des cas a été initié pendant la période 1 pour les patients contacts encore présents dans l'établissement avant leur sortie. La période 2 correspond au dépistage des patients ayant été en contact avec des cas mais sortis de l'établissement

Adapté de Carbone A et al. *Eurosurveillance* 2010 ; 15 : 1-6 ;

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19734> (consulté le 13/03/2012)



- investigation microbiologique : caractérisation (phénotypique, sensibilité aux anti-infectieux, génotypique...) et comparaison des souches des agents infectieux isolés chez les cas. On recherche en particulier un caractère clonal des souches identifiées par les techniques de typage ou de phylogénie appropriées (chapitre 51). Cependant, certaines épidémies d'IAS peuvent tout à fait ne pas être clonales (plusieurs sous-types de l'agent impliqué) sans que cela ne remette en cause sa nature épidémique (chapitre 39) ;
- analyse des pratiques de soins et d'hygiène dans le service concerné : cette phase, spécifique aux IAS, correspond en fait à l'enquête environnementale d'une investigation d'épidémie (chapitres 25 et 39). Sera passée en revue l'application des précautions standard, du respect de certaines recommandations en fonction de l'agent pathogène ou des types

d'actes concernés. Cette analyse nécessite le plus souvent des audits de pratiques conduits par une équipe spécialisée externe au service ou à l'établissement concerné. Il faudra privilégier les audits ciblés et simplifiés permettant une production rapide de résultats ;

- élaboration d'hypothèses sur les facteurs de risque liés à l'épisode : analyse des caractéristiques des cas – recueillies à l'aide du questionnaire standardisé – et identification des facteurs communs les plus fréquents. Cette phase n'est pas spécifique aux IAS mais implique de bien connaître l'environnement hospitalier dans lequel survient l'épisode, d'où l'interaction avec les équipes de soins spécialisées du service qu'il faut impliquer dans la démarche d'élaboration des hypothèses ;
- confirmation de ces hypothèses, si le nombre de cas le permet et si cela représente une valeur ajoutée à l'investigation ou à la connaissance, par une enquête épidémiologique analytique. Celle-ci peut prendre la forme d'une étude cas témoin ou de cohorte rétrospective. Le contexte hospitalier dans lequel l'information est tracée et centralisée avec l'accès aux dossiers médicaux facilite la réalisation d'enquêtes de cohorte rétrospectives ;
- mise en place des mesures correctrices : elles seront immédiates s'agissant des mesures correctrices générales (par exemple, renforcement des précautions standard, isolement...) et seront complétées ultérieurement selon les résultats de l'investigation (formation des personnels, équipement, travaux...). Ces mesures incluent l'information des patients chez qui une infection a été diagnostiquée dans le cadre de cette épidémie. Il faudra aussi envisager d'informer les autres personnes (patients, professionnels de santé, visiteurs) potentiellement exposées au même risque infectieux. Cette information est particulièrement importante chaque fois que cela peut permettre un diagnostic ou un traitement plus précoce de l'infection et/ou éviter sa transmission à d'autres personnes ;
- suivi, évaluation et adaptation éventuelle de ces mesures, notamment par la mise en place d'une surveillance adaptée et le signalement immédiat de tout nouveau cas relié à l'épisode initial ;
- rédaction d'un rapport résumant l'investigation, corroborant les différents résultats obtenus, les comparant aux données de la littérature et de l'épidémiologie locale et fournissant des recommandations pour le contrôle et la prévention de l'épisode ; ce rapport sera communiqué en interne (chef de service et personnels concernés, Comité local de lutte contre les infections nosocomiales, direction de l'établissement de santé...) et en externe (CClin, ARS, InVS, ministère de la Santé et autres partenaires).

Les points listés précédemment et leur ordre sont donnés à titre indicatif. Le rôle de chaque intervenant dans l'implémentation des différentes étapes de l'investigation n'est pas précisé car il est variable selon les épisodes et leur complexité. Certaines étapes nécessiteront de faire appel à une expertise extérieure complémentaire (CNR pour l'expertise microbiologique ; CClin ou InVS pour une enquête épidémiologique analytique, par exemple ; équipe spécialisée en hygiène hospitalière pour la réalisation d'un audit des pratiques de soins et d'hygiène...). La décision sur les mesures à mettre en œuvre ainsi que le contrôle de leur application sont de la responsabilité des autorités de santé à un niveau local, régional ou national selon le cas (en France, il s'agira le plus souvent de l'ARS) sur la base des résultats des investigations.

**Tableau III ● Participation et principaux résultats des enquêtes nationales de prévalence des infections nosocomiales, France, 1996 à 2006**

Source [8]

Année	Établissement de santé (N, % du total des lits d'hospitalisation français)	Patients inclus (N)	Prévalence des infections nosocomiales (infections nosocomiales acquises seulement) (%)	Prévalence des patients infectés (infectés acquis seulement) (%)	Proportion de résistance à la méticilline chez <i>S. aureus</i> (%)
1996	830 (77 % <sup>1</sup> )	236 334	nd (7,6)	nd (6,7)	57 %
2001	1 533 (77 % <sup>2</sup> )	305 656	7,5 (6,4)	6,9 (5,9)	64 %
2006	2 337 (94 % <sup>3</sup> )	358 467	5,38 (4,34)	4,97 (4,01)	52 %

1. Établissements de santé publics uniquement ; 2. Établissements de santé privés 55 % et établissements de santé publics 91 % ; 3. Établissements de santé privés 84 % et établissements de santé publics 99 % ; nd : non disponible.

## CONCLUSION

Ce chapitre a montré que la surveillance des IAS poursuit l'ensemble des objectifs assignés à la surveillance épidémiologique tels que ceux proposés dans le chapitre 8. Les travaux conduits en Amérique du Nord, en Europe et en France ont, en effet, montré qu'il était possible de réduire la fréquence des IAS lorsque les établissements de santé s'engagent dans une démarche active de surveillance couplée à des actions de prévention, ce qui démontre que la surveillance est bien au centre de la démarche de leur maîtrise et prévention. En France, la prévalence des infections nosocomiales (*Tableau III*) a diminué de 12 % entre 2001 et 2006 et les résultats des réseaux du Raisin sont en faveur d'une baisse significative du risque infectieux au sein des établissements de santé engagés dans cette approche de surveillance [5, 8]. Ces efforts sont non seulement nécessaires pour assurer la sécurité des patients mais peuvent aussi être la source d'économies pour les établissements de santé.

La surveillance des IAS a des particularités liées à la nature des IAS, aux patients pris en charge et à l'environnement de soins et à certaines approches méthodologiques. En particulier, quand la surveillance est suffisamment standardisée, elle permet aux établissements de se comparer les uns aux autres dans une démarche de progrès (*benchmarking*). L'investigation des épidémies d'IAS suit les mêmes principes que ceux évoqués dans les chapitres 25 et 39 mais doit prendre en compte les spécificités de l'environnement hospitalier dans sa mise en œuvre et sa conduite, notamment en termes d'audits des pratiques de soins.

Alors que les ressources des établissements de santé sont aujourd'hui de plus en plus limitées, faire évoluer les méthodes de surveillance est devenu une nécessité afin de les simplifier, rendre les définitions d'infection plus objectives, mieux utiliser les approches par sondage ou les bases de données existantes. Les approches de *data mining* sont encore aujourd'hui débutantes mais seront probablement, à l'avenir, utiles à la surveillance des IAS et méritent d'être explorées.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● CTINILS. Définition des infections associées aux soins. Paris, ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports, mai 2007, 11 p. ; <http://nosobase.chu-lyon.fr/> (consulté le 13/03/2012).
- 2 ● Semmelweis IF. *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*. Pest : Hartleben's Verlag-Expedition, 1861, 543 p.
- 3 ● Horan T, Gaynes R. Surveillance of nosocomial infections. In : Mayhall C (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Atlanta : Lippincott Williams &Wilkins, 2004, pp. 1659-89.
- 4 ● CCLin Sud-Ouest. Apport du système d'information médicalisé dans la surveillance en hygiène hospitalière. Bordeaux : CCLin Sud-Ouest, 2009, 70 p. ; [http://www.cclin-sudouest.com/recopdf/dim\\_so\\_09.pdf](http://www.cclin-sudouest.com/recopdf/dim_so_09.pdf) (consulté le 13/03/2012).
- 5 ● Desenclos JC, RAISIN Working Group. RAISIN. A national programme for early warning, investigation and surveillance of healthcare-associated infection in France. *EuroSurveill* 2009 ; 14 : 1-8 ; <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19408> (consulté le 13/03/2012).
- 6 ● Gastmeier P, Stamm-Balderjahn S, Hansen S, Nitzschke-Tiemann F, Zuschneid I, Groneberg K, *et al.* How outbreaks can contribute to prevention of nosocomial infection: analysis of 1,022 outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005 ; 26 : 357-61.
- 7 ● Adjeoda K, Michel P, De Sarasqueta AM, Pohié E, Quenon JL. Analyse approfondie des causes d'événements iatrogènes en milieu hospitalier : étude de la reproductibilité des analyses réalisées dans l'étude ENEIS. *Risques & Qualité* 2004 ; 4 : 9-15.
- 8 ● Parneix P. La surveillance des infections nosocomiales en France : un élément clé des programmes nationaux. *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (15-16-17) : 184-7 ; <http://www.invs.sante.fr/beh/> (consulté le 13/03/2012).

## ● Chapitre 53

# Spécificités de l'épidémiologie vétérinaire

Didier Calavas<sup>1</sup>, Pascal Hendrikx<sup>2</sup>, Christian Ducrot<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), laboratoire de Lyon

<sup>2</sup> Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), direction scientifique des laboratoires, Maison-Alfort

<sup>3</sup> Institut national de la recherche agronomique (INRA), UR0346 EPI-A épidémiologie animale, Clermont-Ferrand Theix



## Introduction

L'épidémiologie vétérinaire s'intéresse aux animaux domestiques et sauvages et, dans une moindre mesure, aux produits qui en sont issus (hygiène alimentaire). Elle cible trois grandes catégories de populations animales : les animaux de compagnie, la faune sauvage et les animaux d'élevage, chacune d'entre elles ayant ses caractéristiques propres, avec des conséquences sur la manière de mener des études. Nous centrerons notre propos sur le secteur de l'élevage, qui fait l'objet du plus grand nombre d'études d'épidémiologie vétérinaire, tout en mentionnant les particularités relatives aux deux autres catégories d'animaux.

Dire que l'épidémiologie vétérinaire s'intéresse aux animaux quand l'épidémiologie humaine s'intéresse à l'homme apparaît trivial, mais cette différence est lourde de conséquences, de par le statut, les droits et les valeurs qui se rattachent respectivement à l'animal et à l'homme, ce dernier point étant évidemment majeur tant les positions respectives de l'animal et de l'homme peuvent être différentes selon la société et le moment auquel on se place. Dans les sociétés occidentales, l'animal est actuellement juridiquement considéré comme un bien (mais certains courants de pensée agissent actuellement pour que l'animal soit reconnu en tant que personne, militant ainsi pour un *droit de l'animal*) : le propriétaire d'un animal et, dans certaines circonstances, la société *via* l'État ont ainsi droit de vie et de mort sur leurs animaux. Ce principe général est modulé par un corpus réglementaire sur le bien-être animal, particulièrement dans le domaine de l'élevage.

Les populations d'animaux d'élevage, leur structure et leur évolution dans le temps, à la fois au niveau de chaque exploitation agricole et à un niveau plus général, régional ou national, sont ainsi sous la dépendance forte des contraintes de production (conditions économiques, climatiques, etc.) et des contraintes sanitaires. Ce dernier point est particulièrement important quand on considère les maladies réglementées pour lesquelles peuvent être mises en place des mesures de lutte drastiques, allant jusqu'à l'abattage pour raisons sanitaires de certaines sous-populations d'animaux. Au titre des contraintes économiques se range en outre la réglementation des échanges d'animaux et de denrées d'origine animale au plan international, tributaire du statut sanitaire des populations animales de chaque pays.

Au-delà de ces différences générales mais fondamentales, l'épidémiologie vétérinaire partage les concepts, les méthodes et les outils de l'épidémiologie humaine et est en interaction forte avec celle-ci dans le domaine des zoonoses. Elle présente des spécificités en raison des caractéristiques

des populations animales auxquelles elle s'adresse et de l'environnement réglementaire et organisationnel de ces populations. En France, les problématiques et questions que suscite l'épidémiologie vétérinaire sont débattues au sein de l'Association pour l'étude de l'épidémiologie des maladies animales [aeema.vet-alfort.fr [consulté le 18/03/2012]], avec la production de documents de référence [1, 2].

## Caractéristiques épidémiologiques des populations d'animaux

### Animaux d'élevage

En ce qui concerne l'épidémiologie vétérinaire consacrée aux animaux d'élevage, une particularité forte tient au fait que les animaux sont élevés et rassemblés dans des exploitations agricoles, qui sont des entreprises économiques dont la finalité est de dégager un profit pour l'éleveur. Les exploitations agricoles renfermant des activités d'élevage peuvent être composées d'un ou plusieurs « ateliers » rassemblant des animaux de même espèce et élevés pour les mêmes fins commerciales (par exemple, atelier de poules pondeuses, de vaches laitières) ; les notions de troupeau ou de cheptel sont moins définies et plus polysémiques ; on pourra considérer que le troupeau est l'ensemble des animaux d'un même atelier, tandis que le cheptel est l'ensemble des troupeaux d'une exploitation agricole. De ce fait, le mode d'élevage est rationalisé et différents systèmes d'élevage existent pour optimiser la rentabilité économique des exploitations en fonction des contraintes locales (potentialité agricole des sols et climat, par exemple), des marchés (fluctuations du prix des matières premières alimentaires et de la viande de porc, par exemple) et de la volonté de l'exploitant (niveau de technicité et degré de dépendance vis-à-vis de l'extérieur, par exemple). À titre illustratif, de nombreux systèmes d'élevage de vaches laitières existent, depuis des systèmes d'élevage montagnards, basés sur l'herbage, avec des troupeaux de taille moyenne et un niveau de production par vache modéré, mais une bonne valorisation économique du lait par la transformation en fromage d'appellation origine contrôlée (AOC), jusqu'à des systèmes de plaine avec de grands troupeaux présentant un niveau de production laitière par vache très élevé et un prix de vente du lait faible.

L'exploitation agricole est ainsi un système complexe piloté par l'éleveur, dans lequel la santé animale est un facteur parmi d'autres, que l'éleveur doit gérer en faisant en sorte de minimiser les risques sanitaires auxquels il est exposé et de contenir à moindre coût l'impact économique des maladies. Ainsi, le risque de maladie est étroitement lié au système d'élevage qui soumet les animaux à plus ou moins de contraintes, liées au climat, aux maladies parasitaires (pâturage) et infectieuses (importance des échanges d'animaux entre troupeaux), au niveau de production imposé aux animaux (vitesse de croissance, quantité de lait produite, etc.). Par ailleurs, au sein d'un système d'élevage donné, le risque de maladie est lié au mode de conduite de l'élevage et, notamment, à des paramètres relatifs à la qualité du logement des animaux, de l'alimentation et de l'hygiène.

Il découle de l'organisation de l'élevage que la naissance, la reproduction, la mort des animaux sont programmées, décidées par l'éleveur ; par exemple, 90 % des bovins de plus de deux ans finissent à l'abattoir quand leur « vie productive » est terminée aux yeux de l'éleveur, les autres mourant (de manière naturelle ou par euthanasie) de diverses maladies et affections. La plupart des animaux élevés ne vivent pas vieux. En ce qui concerne les animaux élevés pour la boucherie, l'âge d'abattage est, par exemple, de 40 jours pour le poulet de chair bas de gamme, 1 à 6 mois pour l'agneau, 6 mois pour le porc charcutier. En ce qui concerne les animaux élevés pour la reproduction ou la production laitière, la vie productive est inférieure à 6 ans pour la moitié des vaches alors qu'une vache vit naturellement jusqu'à 20 ans et plus ; les poules productrices d'œufs sont gardées un an avant d'être remplacées. De ce fait, on est rarement confronté à des pathologies du vieillissement, cancers, maladies neurodégénératives (exception faite des encéphalopathies

spongiformes transmissibles telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine [ESB] ou la tremblante du mouton). En matière d'épidémiologie, on est ainsi amené à intégrer dans les dispositifs d'étude cette notion de *réforme* (envoi à l'abattoir avant la fin naturelle de la vie), qui peut elle-même être dépendante des maladies subies par les animaux (par exemple, une cause importante de réforme des vaches laitières est la présence d'infections mammaires).

La conduite de l'élevage (conditions d'hébergement, d'alimentation, etc.) est souvent réalisée par lots d'animaux. Par exemple, les jeunes femelles nées la même année dans un élevage de vaches laitières sont logées ensemble, nourries sur les mêmes pâturages, puis mises ensemble à la reproduction. Dans les filières porcs ou volailles, les animaux sont élevés en bandes, avec des périodes de vide sanitaire des bâtiments entre deux bandes successives. Il découle de cette particularité que les animaux d'une même bande ou d'un même lot partagent un ensemble de caractéristiques liées notamment au logement, à l'alimentation et au microbisme auxquels ils ont été confrontés, les différentes bandes d'un même élevage partageant elles aussi un ensemble de caractéristiques liées aux pratiques de l'éleveur, notamment à ses choix en matière de production et de gestion de la santé animale. Pour les animaux élevés à l'herbe, il existe une forte saisonnalité des systèmes de production, naissance, croissance, reproduction, et, par là même, des phénomènes pathologiques (en raison du climat, de l'alimentation, de la reproduction, etc.). En élevage traditionnel de vaches allaitantes, par exemple, la mise bas a lieu au printemps, avec un pic de pathologies obstétricales et néonatales à cette période, et le pic de mortalité qui leur est associé. Enfin, l'éleveur (ou la société intégratrice pour les productions dites industrielles comme la volaille) planifie les accouplements, impose et régule la diversité et les caractéristiques génétiques des animaux. Globalement, il existe dans certaines productions une forte homogénéité génétique des animaux, notamment en matière de volailles, mais aussi en élevage bovin où certains taureaux sont pères de dizaines de milliers de veaux et de futures vaches.

## Animaux de compagnie

À l'inverse des animaux d'élevage, la très grande majorité des animaux de compagnie, quelles que soient les espèces, sont élevés au contact de l'homme, de manière individuelle ou en petits groupes. Ils sont le plus souvent gardés jusqu'à leur mort naturelle ou tout au moins jusqu'à un âge avancé, et présentent de ce fait les différentes pathologies du vieillissement. Même si l'application de la réglementation a fortement progressé dans le domaine de l'identification des carnivores domestiques, il n'existe pas d'identification systématique ni de registre complet à jour pour l'ensemble des animaux de compagnie, d'où une forte méconnaissance de cette population animale. Par ailleurs, du fait qu'il n'existe pas de structuration des propriétaires d'animaux de compagnie, seuls les vétérinaires praticiens peuvent permettre d'approcher cette population, à l'occasion des consultations.

## Animaux sauvages

La situation est encore bien plus floue en ce qui concerne la faune sauvage. Les estimations de densité et d'effectifs des différentes espèces de la faune sauvage sont obtenues par des approximations basées sur le prélèvement cynégétique pour les espèces chassées, ainsi que sur des études ponctuelles d'estimations de densité basées, entre autres, sur des méthodes de capture recapture (chapitre 36). Par ailleurs, les effectifs des populations d'animaux sauvages varient très fortement en fonction des saisons en raison des naissances, du prélèvement cynégétique et des migrations. Les activités humaines, notamment la pratique de la chasse et les variations d'occupation du territoire et des pratiques agricoles, du fait des modifications profondes de l'activité rurale, ont une influence sur la distribution et la densité de certaines espèces sauvages. C'est ainsi que certaines espèces prolifèrent de manière importante (sanglier, chevreuil) induisant des modifications dans leur rôle épidémiologique pour la transmission de certaines maladies à l'homme ou aux espèces domestiques.



## L'environnement réglementaire et organisationnel des activités d'élevage

Les activités d'élevage et une grande partie de la gestion sanitaire qui les accompagne sont très fortement encadrées par la réglementation. Les crises sanitaires des trois dernières décennies en santé animale, notamment l'épizootie d'ESB, ont mis en lumière l'importance de la traçabilité des animaux et de leurs produits pour préserver la santé humaine. Des efforts considérables ont donc été effectués dans le domaine de l'identification des animaux sous l'impulsion européenne (Règlement [CE] n° 1760/2000 pour les bovins ou Règlement [CE] n° 21/2004 pour les petits ruminants), traduits ensuite dans les droits nationaux. C'est ainsi que pour les bovins, par exemple, l'identification pérenne généralisée (IPG) impose que chaque bovin soit identifié par un numéro unique dès sa naissance et que chaque événement marquant de sa vie (naissance, mouvement vers une autre exploitation, exportation, abattage, mort) soit notifié dans les sept jours par son détenteur à la Base de données nationale d'identification (BDNI) qui gère ainsi la totalité de la population bovine nationale. Le niveau de respect de cette réglementation étant très élevé et régulièrement vérifié, le nombre, la composition et la localisation de la population bovine sont donc connus quasiment en temps réel. Cette traçabilité représente un outil puissant pour conduire des études épidémiologiques, qu'elles soient descriptives ou analytiques, en raison d'une connaissance fine des dénominateurs et des temps de présence des individus dans chaque exploitation, ou que ce soit pour conduire des investigations épidémiologiques pour lesquelles il devient plus facile de retracer les mouvements des animaux pour les enquêtes en amont ou en aval des foyers de maladies infectieuses et d'en rechercher l'origine ou la diffusion.

Par ailleurs, la réglementation impose que tout animal mort d'un poids supérieur à 40 kg soit déclaré et collecté dans les 48 heures par le service public d'équarrissage. Cela permet de disposer d'informations encore plus précoces et donc d'envisager la mise en place des dispositifs de surveillance vétérinaire, par exemple pour le suivi de la mortalité bovine en appliquant des algorithmes de détection d'anomalies aux données d'évolution spatio-temporelle (chapitres 37 et 38) du nombre de morts, préalablement modélisé sur la base des données historiques disponibles.

Les maladies animales sont regroupées par le code rural (articles L. 223-2 et L. 223-4 du code rural et de la pêche maritime) en catégories, selon leur importance économique ou leurs répercussions sur la santé publique (zoonoses)<sup>1</sup>. La première catégorie regroupe les maladies animales réputées contagieuses (MARC), au nombre de 68, qui sont des maladies ayant un impact sur la santé publique (par exemple, brucellose ou rage) ou un impact économique (par exemple, fièvre aphteuse). Ces maladies font l'objet de mesures de police sanitaire qui s'appliquent de manière contraignante et obligatoire. Ces contraintes représentent un atout considérable pour l'épidémiologie dans les domaines de la surveillance et des investigations épidémiologiques, la collecte des données étant obligatoire, encadrée et financée par l'État. La seconde catégorie regroupe les maladies animales à déclaration obligatoire (MADO), au nombre de 15, qui sont des maladies présentant un certain caractère de contagiosité, avec des impacts possibles pour la santé publique ou l'économie (par exemple, l'encéphalite japonaise ou la tularémie). Seule la déclaration est obligatoire et se fait en préservant l'anonymat de l'éleveur, mais ne s'accompagne pas de mesures de lutte encadrées par l'État.

À l'échelon international, le code zoosanitaire des animaux terrestres de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) dresse la liste des maladies animales qui doivent faire l'objet d'une notification à la communauté internationale. Cette réglementation s'impose aux échanges d'animaux et de produits d'animaux entre les pays. Le fait, pour un pays, d'être reconnu indemne d'une maladie animale, permet d'interdire l'introduction d'animaux ou de leurs produits en provenance

1. Cette catégorisation des maladies animales est en cours de révision suite à la tenue des *États généraux du sanitaire* en 2010 à l'initiative du ministère en charge de l'agriculture.

de pays qui ne le seraient pas, en application des règles des accords sanitaires et phytosanitaires (SPS) pris sous l'égide de l'Organisation mondiale du commerce (OMC). Être indemne d'une maladie devient dès lors un enjeu majeur des services vétérinaires nationaux qui ont recours à l'épidémiologie pour démontrer ce statut. Les principaux outils, pour ce faire, sont la surveillance épidémiologique et son évaluation, ainsi que des enquêtes qualitatives dont les seuils de détection des taux de prévalence limite sont fixés par les règlements internationaux. L'investigation épidémiologique est également un outil essentiel pour accélérer l'éradication d'une maladie lors de sa réapparition afin de recouvrer dans les meilleurs délais un statut indemne.

Ces réglementations s'appuient sur un important maillage territorial d'acteurs. Il s'agit en premier lieu, en France, des services déconcentrés du ministère en charge de l'Agriculture, représentés aujourd'hui par les services de la santé animale des Directions départementales en charge de la protection des populations (DDPP) qui mettent en place, coordonnent et contrôlent l'application de la police sanitaire pour les MARC. C'est sous leur responsabilité que sont conduites les investigations épidémiologiques. En cas de zoonoses ou de maladies d'origine alimentaire, ce sont elles qui coordonnent les actions avec les services compétents au sein des Agences régionales de la santé (ARS). Les DDPP coordonnent l'action des vétérinaires sanitaires, officiellement mandatés par l'État pour mettre en œuvre la police sanitaire dans les élevages. Les organisations d'éleveurs sont également des acteurs essentiels au travers des Groupements de défense sanitaire (GDS) qui mettent en œuvre des actions par délégation de l'État et conduisent leurs propres actions pour renforcer la protection sanitaire des élevages. Les laboratoires départementaux, enfin, jouent un rôle important en entretenant des compétences de proximité pour le diagnostic et en contribuant, avec l'ensemble des acteurs, à la réactivité du dispositif (par exemple, pour l'échange de données informatisées avec le système d'information du ministère en charge de l'Agriculture qui permet de gérer l'ensemble de la police sanitaire en élevage).

## Conséquences pour l'épidémiologie vétérinaire

En ce qui concerne les animaux d'élevage, l'unité épidémiologique considérée dans les différentes dimensions de l'épidémiologie vétérinaire (surveillance, intervention, étude) n'est que dans de très rares cas l'individu – l'animal –, mais le plus souvent le lot d'élevage ou le troupeau, à la différence de l'épidémiologie humaine. Pour les maladies infectieuses, le *foyer* est en général l'exploitation agricole qui héberge un ou plusieurs animaux infectés, ou un sous-ensemble de celle-ci.

Pour les MARC et les MADDO, l'existence d'une réglementation peut avoir un fort impact sur l'estimation de la situation épidémiologique et de son évolution, et sur le comportement des acteurs. En effet, la découverte d'un cas de MARC entraîne systématiquement la mise en place de mesures de lutte, avec des conséquences souvent importantes pour les troupeaux touchés et, dans certains cas, la perte pour le pays du statut indemne de la maladie, que cette découverte soit le fait d'une déclaration formelle par les acteurs de la surveillance (principalement les vétérinaires praticiens) ou qu'elle soit le fait d'une découverte à la faveur d'un programme de surveillance active (plan de surveillance officiel ou étude dédiée). En effet, en France, à l'heure actuelle, dans le domaine vétérinaire, la notion d'étude anonyme d'une maladie réglementée n'est pas admise, contrairement à ce qui se pratique chez l'homme. Cet état de fait peut avoir comme conséquence une réticence à la déclaration de cas par les acteurs de terrain, ou à la mise en place d'études par l'administration. La découverte d'un cas de MARC dans la faune sauvage n'entraîne cependant pas toujours une perte du statut sanitaire d'un pays dans la mesure où l'analyse de risque permet de considérer que la probabilité de contamination des animaux d'élevage est faible.

On peut décliner les conséquences pratiques de ces considérations en matière de surveillance, d'investigation et d'études.

En matière de surveillance vétérinaire :

- les enquêtes de prévalence et d'incidence doivent prendre en compte le niveau du troupeau. On cherche à estimer des prévalences troupeau et des incidences troupeau, et, au sein des troupeaux concernés, des prévalences et incidences intra-troupeau. Cela nécessite de faire des sondages à deux degrés (chapitre 22), à partir des estimations de chacun des indicateurs ;
- dans certains cas, la taille et la composition de la population sous-jacente d'étude peuvent être disponibles, ce qui permet d'obtenir des estimations très fines des dénominateurs et, ainsi, des estimateurs épidémiologiques (taux de prévalence, d'incidence ou de mortalité) et de leur évolution dans le temps. Par exemple, le fait de disposer d'un enregistrement individuel de la vie de chaque bovin permet d'obtenir des estimations de la population bovine au jour près et de pouvoir mener des études extrêmement précises comme, par exemple, l'utilisation des taux de mortalité comme indicateur de santé dans un objectif de surveillance syndromique (chapitre 12) ;
- si le fait que certaines maladies soient réglementées rend accessibles les données relatives aux cas, il peut y avoir, en revanche, des biais dans le recensement de ceux-ci, en raison d'une éventuelle réticence des éleveurs du fait des conséquences de la déclaration d'un cas au niveau d'un troupeau, voire d'un pays ;
- les mesures de lutte mises en œuvre, en particulier pour les maladies réglementées, peuvent avoir des conséquences sur les estimateurs épidémiologiques : l'abattage de troupeaux et les vaccinations modifient les populations de référence (populations exposées, populations susceptibles) ainsi que les estimateurs épidémiologiques, en particulier la prévalence. Sans être totalement spécifiques à l'épidémiologie vétérinaire, les conséquences sont, dans certains cas, beaucoup plus importantes et directes qu'en épidémiologie humaine et doivent être prises en compte dans l'évaluation des situations épidémiologiques.

En matière d'investigation vétérinaire :

- il n'y a pas de différence conceptuelle avec l'investigation en épidémiologie humaine. Là encore, les investigations se font en général à l'échelle des troupeaux et on doit prêter une attention particulière aux contacts, échanges et mouvements au sein et entre troupeaux ;
- en matière de zoonoses, on ne peut que recommander que les investigations concernant des cas humains combinent en étroite interaction des compétences en épidémiologie humaine et vétérinaire et une connaissance réciproque des schémas et situations épidémiologiques.

En matière d'études épidémiologiques planifiées dans les populations animales (recherche de facteurs de risque, études géographiques, modélisation, etc.) :

- l'unité épidémiologique est, là aussi, en général le troupeau, avec souvent l'obligation de combiner le niveau d'étude animal et le niveau d'étude troupeau, certains facteurs concernant spécifiquement l'animal (par exemple, son âge ou son passé médical), d'autres étant communs à l'ensemble du troupeau (par exemple, le mode de logement) ;
- pour les études de recherche des facteurs de risque, on doit à la fois recenser les hypothèses de facteurs de risque liés à l'animal lui-même, et celles qui relèvent de facteurs communs à l'ensemble des animaux d'un troupeau. Ce n'est pas toujours facile de définir à quel niveau d'étude se situer entre ces deux catégories : par exemple, l'alimentation se fait par lots d'animaux, mais peut être en partie individualisée (par exemple, en fonction du niveau de production laitière) ;

- en ce qui concerne l'analyse statistique de ces études, la première difficulté tient au fait que de nombreux paramètres sont corrélés entre eux, car liés aux systèmes d'élevage. Les corrélations entre variables représentent un handicap dans la mise en œuvre de modèles statistiques multivariés qui imposent au contraire comme condition d'application un faible niveau de corrélation des variables indépendantes. Des étapes intermédiaires entre les statistiques univariées et le modèle final sont alors nécessaires : étude des corrélations entre variables et choix des variables les plus liées à la variable dépendante ou analyse qualitative de données (analyse factorielle des correspondances, par exemple), voire classification pour réduire le nombre de variables explicatives ; parfois, le risque est lié au système d'élevage lui-même, en comparaison à d'autres ;
- de plus, au-delà des hypothèses incluses dans l'étude, on doit prendre en compte un effet troupeau, c'est-à-dire l'ensemble indistinct de facteurs non pris en compte en tant que tels dans l'étude qui font que les animaux d'un troupeau sont soumis à un environnement commun, partiellement différent de celui des autres troupeaux. Autant pour les autres approches méthodologiques, l'épidémiologie vétérinaire s'inspire en général des méthodes mises au point en épidémiologie humaine (il y a environ un facteur 10 entre les forces mobilisées en épidémiologie humaine par rapport à l'épidémiologie vétérinaire, ceci expliquant cela), autant pour cette question l'épidémiologie vétérinaire a dû aller chercher ailleurs les méthodologies pertinentes. Le développement des modèles mixtes et des modèles hiérarchiques a permis de résoudre cette question de manière satisfaisante ;
- le phénomène de censure (l'abattage des animaux, quelle qu'en soit la raison : abattage pour la consommation humaine, abattage sanitaire pour appliquer une réglementation) doit également être pris en compte. Pour prendre l'exemple de l'ESB, on a estimé que 80 % des bovins infectés n'atteignaient pas l'âge auquel on pouvait les détecter positifs, compte tenu de la longue durée d'incubation de cette maladie. Ainsi, pour étudier l'exposition des animaux et son évolution dans le temps, il a été nécessaire de prendre en compte la cohorte de naissance des animaux, leur âge à la mort (c'est à ce moment que le test de dépistage est réalisé) et l'année au cours de laquelle le test est fait pour modéliser, au moyen d'un modèle âge période cohorte.

En ce qui concerne les animaux de compagnie, les études épidémiologiques sont beaucoup plus rares car l'accès aux cas et à la population de référence est très difficile. Un des moyens utilisés aux États-Unis est de fonder des études sur des réseaux de cliniques privées qui, du fait d'un système d'information unique, permettent d'avoir accès à une population importante, si ce n'est représentative, d'animaux amenés en consultation. Cela permet d'envisager certaines approches telles que la surveillance syndromique, c'est-à-dire le suivi d'indicateurs de santé dans le but d'identifier des variations anormales d'incidence, les animaux de compagnie étant dans certains cas envisagés en tant que sentinelles de phénomènes affectant la santé humaine.

Pour la faune sauvage, l'accès aux animaux vivants ne peut s'envisager que par des piégeages, ce qui limite fortement les possibilités d'étude en les restreignant à des enquêtes transversales. Des études longitudinales peuvent être mises en œuvre dans le cadre des parcs naturels, mais sur des populations qui ne sont représentatives que des parcs en question. Une autre approche consiste à s'intéresser aux animaux sauvages trouvés morts. En France, le réseau Sagir (<http://www.oncfs.gouv.fr/> [consulté le 18/03/2012]) est fondé sur ce principe, ce qui permet d'explorer, *via* les autopsies et des analyses de laboratoire, les maladies dont souffre la faune sauvage et d'en estimer la distribution dans l'espace et dans le temps. Là encore, la représentativité d'un tel dispositif est très difficile à estimer.

## CONCLUSION

L'épidémiologie vétérinaire présente un certain nombre de spécificités dont nous avons essayé de donner ici un aperçu. Épidémiologie vétérinaire et épidémiologie humaine partagent également beaucoup de similitudes tant du point de vue des méthodes de surveillance telles qu'elles ont été développées dans la deuxième partie de cet ouvrage (chapitres 8-13, 19 et 20), que des méthodes d'échantillonnage pour les enquêtes (chapitre 22) de modélisation (chapitres 36 à 38) et d'épidémiologie appliquée à la vaccination (chapitres 54 à 56). Enfin, il faut bien comprendre les similitudes dans l'approche de l'investigation (chapitres 25 et 39) et la complémentarité des deux métiers : la concertation entre épidémiologistes ayant des compétences en santé humaine et animale est donc souvent la clé du succès pour le contrôle et la prévention des zoonoses.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Toma B, Dufour B, Sanaa M, Bénet JJ, Shaw A, Moutou F, Louza A. *Épidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures*, 2<sup>e</sup> éd. Maison Alfort : AEEMA, 1995, 551 p.
- 2 ● Dufour B, Hendriks P. *La surveillance épidémiologique en santé animale*, 2<sup>e</sup> éd. Maison Alfort : Quae, Aeema, 2007, 287 p.

## ● Chapitre 54

# Suivi épidémiologique des programmes de vaccination

Daniel Lévy-Bruhl, Jean-Paul Guthmann

Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses, Saint-Maurice



L'évaluation d'un programme de vaccination traite principalement de quatre questions qui impliquent chacune l'utilisation des méthodes épidémiologiques spécifiques :

1. la stratégie vaccinale est-elle suffisamment mise en œuvre (couverture vaccinale) ?
2. le vaccin protège-t-il les sujets vaccinés (efficacité vaccinale sur le terrain) ?
3. la vaccination réduit-elle l'incidence ou la mortalité de la maladie (surveillance épidémiologique) ou la réceptivité de la population à la maladie (séro-épidémiologie) ?
4. le vaccin est-il bien toléré (surveillance des effets secondaires) ?

Ce chapitre traite des questions 1 et 3, les deux autres étant traitées dans les chapitres suivants (chapitres 55 et 56).

## La surveillance des maladies à prévention vaccinale

Il s'agit de l'application de la fonction évaluative de la surveillance [chapitre 8] qui vise, en comparant l'évolution de l'incidence avant et après le début de la vaccination, à évaluer son impact, généralement à travers l'estimation du nombre de cas, de complications ou de décès évités. Les méthodes de surveillance utilisées à cette fin varient. En France, elles incluent la déclaration obligatoire (tuberculose, diphtérie, tétanos, rougeole, hépatite B... [chapitre 10]), les réseaux volontaires de praticiens (système sentinelle pour les oreillons ou la grippe [chapitre 11]), les réseaux de laboratoires de ville et/ou hospitaliers (infections rubéoleuses gravidiques, infections invasives à *Haemophilus influenzae* b [Hib], à pneumocoque...) et un réseau de pédiatres et microbiologistes hospitaliers pour les coqueluches hospitalisées de l'enfant [1, 2].

La pression de sélection de la vaccination sur les agents infectieux contribue à modifier leur écologie et peut provoquer des mécanismes d'échappement vis-à-vis du vaccin. Une surveillance des caractéristiques microbiologiques des agents infectieux par un laboratoire spécialisé (Centre national de référence [CNR, chapitre 51]) est alors nécessaire pour détecter des modifications secondaires à la vaccination (modifications des sérotypes circulants, de leur épidémiologie moléculaire, de la couverture sérotypique du vaccin vis-à-vis des souches circulantes, etc.).

L'analyse épidémiologique se concentre sur les groupes cibles de la vaccination (tout particulièrement pour l'âge) pour évaluer son effet direct mais également, en dehors des groupes cibles, pour identifier et estimer, le cas échéant, l'ampleur d'un éventuel effet indirect (chapitre 55). Cet effet

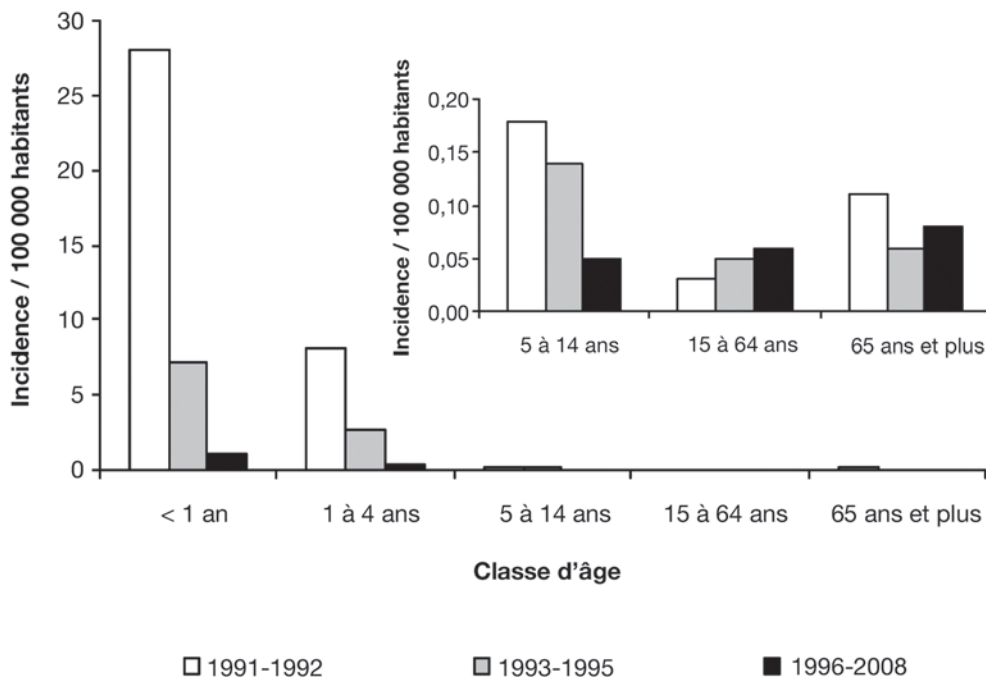
reflète les conséquences de la modification de l'épidémiologie de l'agent pathogène sur le risque d'infection pour les sujets non vaccinés. La comparaison des résultats de la surveillance des infections invasives à Hib et à pneumocoque (section suivante) illustre à quel point l'impact d'une vaccination peut être difficile à anticiper, renforçant la nécessité d'un suivi attentif. Dans la suite du chapitre concernant la surveillance des maladies cibles, nous présentons plusieurs exemples français récents qui illustrent la ou les problématiques d'évaluation de l'impact et les approches de surveillance utilisées en pratique.

## Surveillance de l'impact du vaccin contre les infections à *Hæmophilus influenzae* (Hi) par le réseau de laboratoire EPIBAC

Le réseau EPIBAC est un réseau de surveillance des infections invasives bactériennes communautaires qui existe depuis plus de 20 ans et auquel contribuent plus des trois quarts des laboratoires hospitaliers français. Les données issues de cette surveillance montrent la quasi-disparition des méningites à Hi, obtenue moins de 10 ans après l'intégration de la vaccination contre Hib dans le calendrier vaccinal en 1993 (Figure 1). Les données recueillies montrent, de plus, une diminution de l'incidence des méningites à Hi chez les enfants de zéro à trois mois, tranche d'âge trop jeune pour bénéficier d'une protection vaccinale. Cela témoigne de l'induction, par une couverture vaccinale élevée chez le nourrisson plus âgé, d'une immunité de groupe protégeant les très jeunes nourrissons non encore vaccinés. Ces résultats spectaculaires résultent, d'une part, de la

**Figure 1 • Évolution de l'incidence des méningites à *Hæmophilus influenzae*, 1991-2008 (les deux graphiques correspondent à deux échelles différentes pour les sujets de cinq ans et plus)**

Source : réseau EPIBAC, Institut de veille sanitaire



couverture vaccinale très élevée rapidement atteinte et, d'autre part, de l'efficacité du vaccin sur le portage pharyngé, réduisant les sources de contamination pour les nourrissons non vaccinés et, enfin, de l'absence de remplacement du sérotype b, responsable avant la vaccination de plus de 90 % des méningites liées à Hi, par d'autres sérotypes non couverts par le vaccin.

## L'impact du vaccin anti-pneumocoque du nourrisson sur l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoque

Le réseau EPIBAC a également permis, en associant à la surveillance des infections invasives bactériennes communautaires les données microbiologiques (sérotypes) issues du réseau des Observatoires régionaux du pneumocoque en association avec le Centre national de référence du pneumocoque (CNRP), d'évaluer l'impact de la vaccination anti-pneumococcique du nourrisson introduite en 2003, avec le vaccin conjugué heptavalent (PCV-7). L'incidence par âge des infections invasives à pneumocoque (IIP ; méningites et bactériémies) et la distribution des sérotypes ont été comparées entre les périodes pré- et post-vaccinale. L'incidence, tous âges confondus, a augmenté de 9,2/100 000 en 1998-2002 à 10,4/100 000 en 2007-2008. Seule la tranche d'âge ciblée par la vaccination (< 2 ans) a vu son incidence d'IIP diminuer de 32,5 % entre 1998-2002 et 2007-2008. Dans toutes les tranches d'âge, l'incidence des IIP à sérotype vaccinal est plus faible en 2007-2008 par rapport à 2001-2002, surtout avant l'âge de deux ans (3,0/100 000 *versus* 20,5/100 000, respectivement, soit une baisse de 85,5 %). Parallèlement, l'incidence des IIP à sérotypes non vaccinaux a augmenté entre 2001-2002 et 2007-2008 dans tous les groupes d'âges. Chez les enfants de moins de deux ans, elle a pratiquement doublé entre 2001-2002 et 2007-2008 mais, dans cette tranche d'âge, l'augmentation de l'incidence des IIP par sérotypes non vaccinaux est moins importante que la diminution de celle des sérotypes vaccinaux, conduisant à un bilan épidémiologique positif. Ces données traduisent un double effet indirect : d'une part, la diminution dans toutes les tranches d'âge de l'incidence des infections à sérotypes vaccinaux, conséquence de l'efficacité du vaccin pour éradiquer le portage oropharyngé des sérotypes couverts par le vaccin chez les nourrissons vaccinés ; d'autre part, l'augmentation, dans toutes les tranches d'âge, de l'incidence des infections à sérotypes non vaccinaux qui ont remplacé, dans le portage nasopharyngé, les sérotypes vaccinaux. Même si, au moins pour certains sérotypes, une tendance à l'augmentation d'incidence préexistait à la mise en œuvre de la vaccination, la concomitance dans les différents pays de l'introduction de la vaccination du nourrisson et de l'augmentation de l'incidence des infections à sérotypes non vaccinaux ne laisse guère de doute sur la part importante de la vaccination dans ce phénomène. Ces résultats décevants ont largement contribué à recommander, en 2010, la substitution du vaccin 7-valent par le vaccin 13-valent qui, outre sa plus large couverture des sérotypes circulants, présente l'avantage de contenir la plupart des sérotypes impliqués dans le phénomène de remplacement.

## L'impact de la vaccination contre la coqueluche

Au-delà de la mesure de leur impact, les données de surveillance peuvent également conduire à modifier les stratégies vaccinales. C'est le cas, récemment, de la vaccination contre la coqueluche. Durant l'ère pré-vaccinale, la coqueluche était une maladie très fréquente et la plupart des enfants étaient infectés par *Bordetella pertussis* avant l'âge de 15 ans. Le pic d'incidence se situait vers l'âge de 5 ans et de nombreux décès survenaient, particulièrement chez le nourrisson. Grâce à la vaccination, la maladie est devenue beaucoup plus rare, mais persiste néanmoins. Cette situation reflète le fait que l'immunité protectrice induite par la maladie ou la vaccination n'étant pas définitive, même des niveaux très élevés de couverture vaccinale infantile ne parviennent pas, en l'absence de rappels chez l'adulte, à interrompre la transmission de la bactérie. La durée de la protection conférée par la primo-vaccination dans la première année de vie, suivie d'un rappel un an après, comme le prévoit actuellement le calendrier vaccinal français, ne dépasse pas 10 ans. C'est pourquoi la France a intégré, en 1998, dès que les vaccins acellulaires utilisables chez le



grand enfant ont été disponibles, un rappel à 11-13 ans dans le calendrier vaccinal. L'objectif était d'éviter que les adolescents redevenus réceptifs à la coqueluche soient infectés et puissent contaminer les très jeunes nourrissons. Jusqu'en 2002, en l'absence de vaccin utilisable chez l'adulte, il n'était pas possible d'envisager de rappels au-delà de l'adolescence.

Un vaccin contre la coqueluche utilisable chez l'adulte a obtenu, fin 2002, une autorisation de mise sur le marché européen. La question qui se posait alors était de savoir s'il était justifié ou non de recommander un rappel chez l'adulte. Les cas que la vaccination de l'adulte pouvait prévenir étaient ceux qui ne sont pas évitables par la vaccination des enfants (nécessitant trois doses à deux, trois et quatre mois de vie), c'est-à-dire ceux survenant entre zéro et quatre mois de vie et qui constituent les cas les plus sévères pour lesquels le pronostic vital peut être engagé.

L'analyse qui a permis d'estimer l'impact épidémiologique qu'aurait la vaccination de l'adulte jeune sur la coqueluche des très jeunes nourrissons a reposé sur les données de surveillance recueillies par le réseau Renacoq. Ce réseau de surveillance de la coqueluche vue à l'hôpital est un réseau de type sentinelle (chapitre 11) auquel participent, depuis 1996, de manière volontaire, des pédiatres et des bactériologistes hospitaliers. Il couvre entre 28 et 30 % de l'hospitalisation pédiatrique en France.

La fiche individuelle remplie par les pédiatres du réseau Renacoq, en cas de diagnostic de coqueluche, inclut des informations sur l'existence de cas dans l'entourage du cas index et sur le contaminateur présumé. L'analyse a porté sur les 983 cas de coqueluche âgés entre zéro à quatre mois notifiés entre 1996 et 2001, pour lesquels l'existence de cas dans l'entourage avait été recherchée. Les calculs conduisent à une estimation de la proportion de parents et de la fratrie parmi les contamineurs des nourrissons âgés de moins de cinq mois variant respectivement entre 35 % et 54 % et entre 18 % et 28 %, selon les hypothèses faites en l'absence de renseignement dans la fiche sur la nature du contaminateur. Cette analyse a conduit à l'introduction, dans le calendrier vaccinal 2004, de la stratégie de vaccination familiale consistant à vacciner, durant la grossesse, les membres de la fratrie non à jour de leur vaccination coqueluche ainsi que le père et, à l'accouchement, la mère.

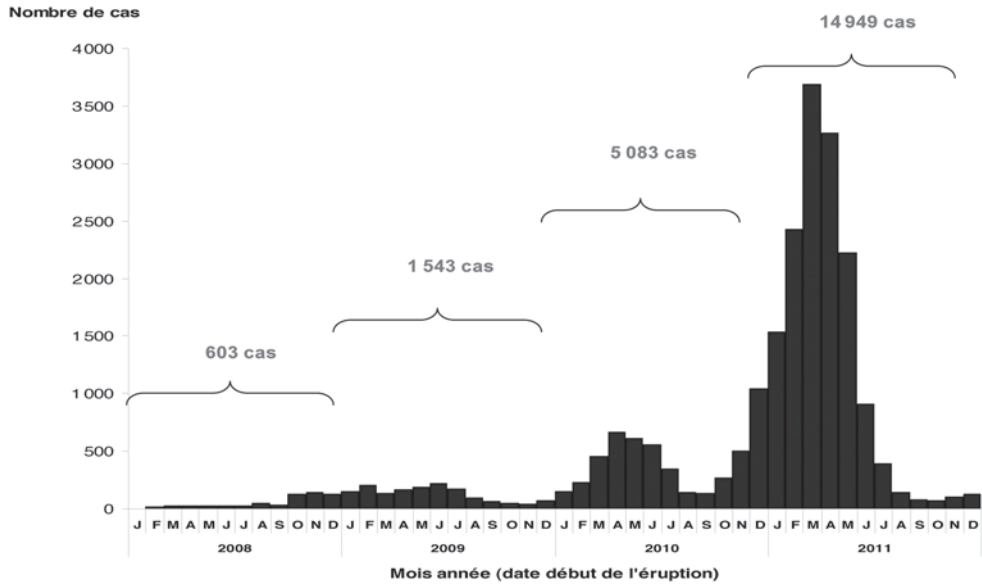
## L'adaptation de la surveillance aux modifications épidémiologiques secondaires à la vaccination

Les modalités de surveillance épidémiologique d'une maladie soumise à une vaccination doivent parfois être adaptées aux modifications épidémiologiques induites par cette vaccination. En France, la rougeole – qui a été une maladie à déclaration obligatoire jusqu'en 1986 – a été surveillée par le réseau Sentinelles jusqu'à la fin des années 1990, permettant ainsi de suivre l'impact de la vaccination sur la maladie qui restait fréquente (chapitre 11). Au début des années 2000, la rougeole devenant rare sous l'effet de l'augmentation de la couverture vaccinale, la surveillance sentinelle a été jugée inadaptée à la nouvelle épidémiologie de la rougeole et à l'objectif d'élimination de la maladie (très faible valeur prédictive du diagnostic clinique et sensibilité insuffisante de la surveillance pour détecter les chaînes de transmission résiduelles). En 2003, la maladie a donc été remise à déclaration obligatoire (chapitre 10) avec confirmation biologique des cas suspects (détection des IgM dans la salive ou le sang, détection du virus par PCR, analyse génétique des virus par le CNR de la rougeole pour distinguer cas importés et autochtones). Cette nouvelle approche a permis de détecter, suivre et caractériser l'épidémie de rougeole qui sévit en France depuis 2008 (Figure 2).

De même, l'élimination de la poliomyélite en France a conduit à ajouter, à la déclaration obligatoire de tout cas suspect, une surveillance des entérovirus circulants pour être capable de détecter une éventuelle réintroduction du virus en France. Depuis sa mise en place en 2000, plus de 450 000 échantillons de selles, de liquide céphalo-rachidien, de prélèvements rhino-pharyngés ou de sérums, en provenance de plus de 30 laboratoires, ont ainsi été testés à la recherche d'un entérovirus. Environ 5 % étaient positifs. Neuf poliovirus d'origine vaccinale ont été identifiés mais aucun poliovirus sauvage.

**Figure 2 ● Cas de rougeole déclarés en France 2008-2011**

Source : Données de la déclaration obligatoire — InVS



## Enquêtes séro-épidémiologiques

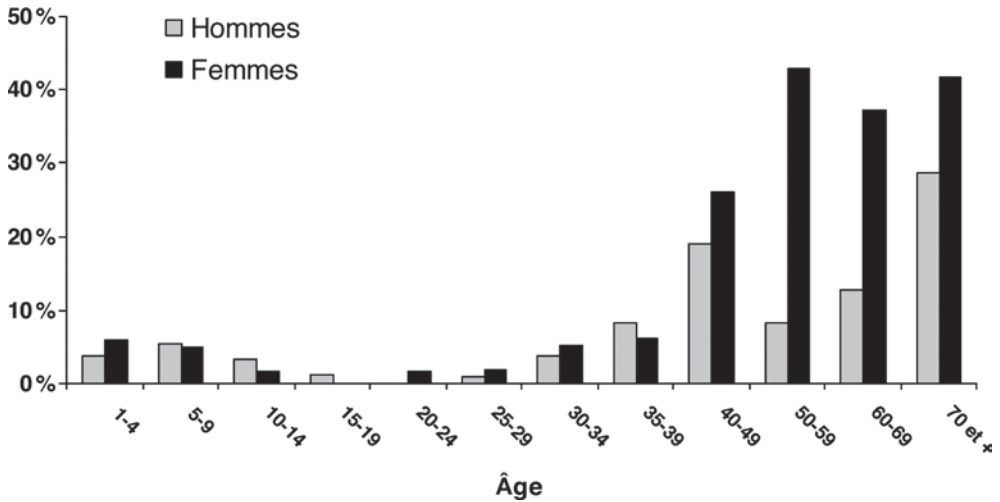
Des enquêtes transversales sur échantillons permettent d'estimer la proportion de sujets réceptifs dans la population. Elles fournissent un instantané du profil immunologique de la population en fonction de l'âge, utile à la prédiction de l'épidémiologie future de la maladie à travers des travaux de modélisation et à la décision concernant les rappels vaccinaux. Leurs limites sont liées à la diversité des méthodes de titrage des anticorps, leurs performances variables, parfois l'absence de seuil de protection bien établi et à l'absence de corrélation claire entre absence d'anticorps et réceptivité.

En France, une enquête nationale de séroprévalence des maladies à prévention vaccinale a été menée en 1997-1998. Elle a décrit, pour les antigènes diphtérie, coqueluche, polio, rougeole, oreillons et rubéole, le profil immunologique de la population en fonction de l'âge. Pour la diphtérie, les résultats montraient alors une diminution importante avec l'âge de la proportion de sujets ayant un taux d'anticorps supérieur au seuil considéré protecteur (0,01 UI/mL), surtout chez les femmes (Figure 3). Ces résultats ont conduit à introduire, dans le calendrier vaccinal, un rappel décennal antidiphtérique en 2006. L'identification, depuis les années 2000, de cas de diphtérie importés et d'infections par d'autres corynébactéries toxigènes acquises par contact avec des animaux domestiques contaminés a aussi contribué à cette décision.

De même, les premiers résultats d'une nouvelle enquête séro-épidémiologique menée en 2009-2010, montrant qu'environ 8 % des jeunes adultes âgés entre 20 et 30 ans n'étaient pas immunisés contre la rougeole, ont contribué à l'ajout, dans le calendrier vaccinal 2011, d'une seconde dose de vaccin triple rougeole-rubéole-oreillons dans cette tranche d'âge.

**Figure 3 • Proportion de séronégatifs pour la diphtérie, European Sero-Epidemiology Network (ESEN), 1998 (n = 3 256)**

InVS/Pasteur-Merieux Connaught. Définition du seuil de protection : 0,01 UI/mL



## L'évaluation de la couverture vaccinale

La couverture vaccinale correspond à la proportion de personnes vaccinées dans une population à un moment donné. Elle est le rapport entre le nombre de personnes correctement vaccinées, c'est-à-dire ayant reçu à un âge donné le nombre de doses requises, et le nombre total de personnes qui auraient dû l'être dans la même population. Une telle estimation est nécessaire pour savoir si le programme de vaccination est correctement appliqué. En particulier, pour qu'une maladie infectieuse à transmission strictement interhumaine puisse être contrôlée, voire éliminée, par la vaccination, il est nécessaire d'obtenir un certain niveau de couverture vaccinale qui dépend essentiellement de la transmissibilité de la maladie (chapitre 57). Il est donc primordial de pouvoir s'assurer, par la mesure de la couverture vaccinale, que cet objectif de contrôle ou d'élimination pourra être atteint.

### Caractéristiques générales des systèmes d'évaluation de la couverture vaccinale

La couverture vaccinale est estimée par différentes méthodes et selon différentes modalités de mise en œuvre sur le terrain, rendant parfois difficile les comparaisons entre pays [3]. Ces évaluations peuvent être plus ou moins fréquentes, souvent annuelles ou plus rarement pluriannuelles, parfois plus espacées. Les antigènes faisant l'objet de l'évaluation et le groupe de population concerné sont fonction des calendriers vaccinaux propres à chaque pays. Cette évaluation s'effectue à un niveau géographique plus ou moins fin en fonction de la taille du pays, de son organisation administrative, de l'organisation du système de santé et des moyens disponibles. Elle intéresse au minimum le niveau national, le plus souvent le niveau régional et, parfois, le niveau subrégional. L'intérêt des estimations subnationales est de pouvoir détecter des couvertures insuffisantes à un niveau géographique plus fin, masquées par les seules moyennes nationales. Enfin, les outils de recueil de données varient, mais plusieurs outils différents sont souvent utilisés dans un même

pays. On distingue schématiquement les données administratives, les enquêtes par sondage et les registres informatisés, les caractéristiques mêmes de ces sources pouvant varier selon les pays. Ainsi, la couverture pourra être estimée à partir du nombre de personnes vaccinées ou du nombre de doses de vaccin administrées dans une population cible. Les schémas d'enquête pourront varier également : interview téléphonique recueillant des données déclaratives sur les antécédents vaccinaux chez l'adulte, interview en face-à-face lors d'une enquête scolaire dans laquelle le statut vaccinal de l'enfant sera confirmé par un document écrit...

## Principales sources de données

### Données administratives

Les estimations sont obtenues en divisant le nombre de personnes vaccinées, ou le nombre de doses administrées (numérateur), par le nombre de personnes cibles de la vaccination, c'est-à-dire l'effectif théorique des personnes qui auraient du recevoir cette vaccination (dénominateur). C'est une méthode fréquemment utilisée, car le fonctionnement en routine d'un programme de vaccination comporte normalement la comptabilisation des personnes vaccinées. Elle est utilisée dans de nombreux pays, qu'il s'agisse de pays développés ou à ressources limitées. C'est une méthode aussi utilisée dans l'évaluation de la couverture vaccinale dans des situations de crise humanitaire, par exemple pour connaître l'état vaccinal dans un camp de réfugiés suite à une campagne de vaccination. Dans de telles évaluations, la fiabilité de l'estimation dépend de la qualité des données recueillies, notamment de la nature plus ou moins exacte du numérateur et du dénominateur. Des erreurs dans le numérateur (par exemple, l'enregistrement incomplet des personnes vaccinées) ou dans le dénominateur (lors de l'utilisation de données de recensement anciennes) conduiront tantôt à la sous-estimation, tantôt à la surestimation de la couverture vaccinale. Les données issues de ces évaluations doivent donc tenir compte du contexte dans lequel elles ont été recueillies, et interprétées avec prudence, notamment lorsque le dénominateur est incertain (par exemple, en raison d'importants mouvements de population).

### Enquêtes par sondage

Dans les enquêtes par sondage, les données sont recueillies sur un échantillon de la population (chapitre 22). Lorsque l'échantillon a été sélectionné de façon aléatoire, les résultats peuvent être inférés à l'ensemble de cette population. Ces enquêtes par sondage ont l'avantage de pouvoir être adaptées au type d'information recherché et de fournir des données très complètes (nombre de doses reçues, date de vaccination, espacement entre les doses, facteurs socio-démographiques associés à la vaccination, etc.), et des données de qualité lorsque l'enquête a été bien conçue et menée. En revanche, elles peuvent nécessiter des compétences poussées en épidémiologie et en statistiques afin de réaliser un plan de sondage adéquat et une analyse adaptée (chapitre 22). Elles sont aussi consommatrices de temps et peuvent être assez coûteuses.

Ces enquêtes sont souvent ponctuelles, réalisées une seule fois à un moment donné pour répondre à une question précise. Elles s'inscrivent parfois dans un processus de routine dans lequel des enquêtes transversales périodiques permettent de comparer les couvertures vaccinales au cours du temps (chapitre 13). C'est le cas des enquêtes scolaires dans de nombreux pays, dont la France, où l'état vaccinal d'un enfant scolarisé est évalué à différents stades de son développement. C'est aussi le cas aux États-Unis, pays dans lequel certaines vaccinations sont obligatoires pour l'entrée à l'école et où des enquêtes régulières sont réalisées chez les enfants scolarisés. Les enquêtes répétées peuvent aussi être conduites en population générale, ce qui permet d'atteindre d'autres groupes de la population. Aux États-Unis, la *National Immunization Survey* (NIS) [4], réalisée chaque année par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) auprès d'un échantillon de foyers sélectionnés au hasard et contactés par téléphone, produit des données de couverture vaccinale chez les enfants de 19 à 35 mois, déclinées nationalement et dans les 50 États du pays.

Lorsqu'une base de sondage n'est pas disponible et que d'autres techniques de sondage ne peuvent être employées (sondage aléatoire simple ou sondage systématique, par exemple), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande l'utilisation d'une technique de sondage simplifiée à deux degrés, appelée sondage en grappes [5]. Au premier degré, des unités géographiques appelées « grappes » (village, quartier, etc.), pour lesquelles existent des données démographiques, sont sélectionnées avec une probabilité proportionnelle à leur effectif de population. Au second degré de sondage, le premier foyer à enquêter au sein de chaque grappe est sélectionné au hasard et on procède ensuite de proche en proche jusqu'à atteindre un nombre donné de sujets dans chaque grappe. Une telle procédure aboutit à un sondage auto-pondéré, la probabilité pour un sujet d'être inclus au second degré étant inversement proportionnelle à la taille de la population de sa grappe. Cette méthode a été largement utilisée pour évaluer le Programme élargi de vaccinations (PEV) de l'OMS dans les pays à ressources limitées car elle est simple, relativement facile à mettre en place et ne mobilise pas des ressources importantes. En revanche, elle introduit un effet de grappe (chapitre 22) lié au fait que les individus d'une même grappe ont tendance à se ressembler du point de vue de leur statut vaccinal, ce qui augmente la variance de l'estimation. Afin d'obtenir une estimation de la couverture vaccinale avec la même précision que dans un sondage aléatoire simple, on compense cet effet en augmentant la taille de l'échantillon. Pour un effet grappe concernant la vaccination infantile estimé à 2, une précision de 5 %, un risque alpha de 5 % et une couverture de 50 % (niveau de couverture maximisant la taille de l'échantillon), la taille requise de l'échantillon est de 192 enfants. L'OMS propose de choisir 30 grappes, ce qui nécessite l'inclusion de sept enfants par grappe.

Lorsque la technique simplifiée de l'OMS ne peut être utilisée, la méthode dite LQAS (*lot quality assurance sampling*) permet aussi le suivi de la couverture vaccinale [6]. Elle était, à l'origine, utilisée dans l'industrie afin de déterminer si un lot de produits répondait à certaines caractéristiques et était donc acceptable à la vente. Plutôt que de vérifier chaque produit, les industriels décidèrent d'analyser des lots de produits en déterminant un pourcentage de défauts en dessous duquel le lot serait considéré comme acceptable, et un pourcentage au-dessus duquel le lot devrait être éliminé. C'est cette technique qui a été, par la suite, appliquée à l'évaluation de la couverture vaccinale. Dans un groupe de population (un district, un village, un quartier, etc.) (le lot), on sélectionne au hasard un échantillon de personnes dans lequel on compte le nombre de personnes vaccinées et non vaccinées. On aura préalablement défini la taille de l'échantillon, le seuil en dessous duquel la couverture sera jugée insuffisante (par exemple, 65 %) et celui au-dessus duquel elle sera jugée suffisante (par exemple, 85 %), les risques statistiques consentis de se tromper (c'est-à-dire de classer un lot comme inacceptable alors qu'il ne l'est pas, et vice versa). Ainsi, une couverture insuffisante dans un lot indiquera la nécessité de renforcer les activités de vaccination à ce niveau géographique. Les résultats dans chaque lot peuvent être combinés afin de déterminer un résultat pondéré à un niveau géographique supérieur. Les petits échantillons nécessaires à cette évaluation constituent l'un des avantages de cette technique, qui peut donc être réalisée à des intervalles assez fréquents, rapidement et à moindre coût. Cependant, et c'est sa principale limite, elle ne permet pas d'estimer précisément le niveau de couverture vaccinale. Elle est donc intéressante pour juger rapidement si un certain degré de couverture a été atteint afin de renforcer, le cas échéant, un programme de vaccinations.

## Registres informatisés

Dans certains pays, la couverture vaccinale peut être estimée à partir de systèmes d'information informatisés permettant de collecter systématiquement ou de façon exhaustive des données vaccinales fournies par le personnel vaccinateur. Il s'agit de systèmes centralisés et sécurisés qui permettent de générer des rappels pour les enfants non vaccinés, de produire des données de couverture vaccinale et d'identifier des zones insuffisamment vaccinées. Au Royaume-Uni, par exemple, les données vaccinales inscrites dans le certificat de santé par le vaccinateur sont saisies dans un système d'information sanitaire informatisé et transmises au responsable de santé local.

Les données anonymisées sont ensuite transmises au niveau national afin d'y être analysées [7]. Ce système permet de produire des données actualisées régulièrement et à des niveaux géographiques différents, permettant ainsi d'évaluer et d'améliorer la couverture vaccinale grâce à un retour d'information à un niveau local. Des registres informatisés existent aux États-Unis [8] et dans différents pays membres de l'Union européenne [3]. Leur efficacité dépend en partie de la bonne participation des fournisseurs de données vaccinales, de la qualité et de la complétude des informations fournies.

### Autres sources de données

Les données de vente de vaccins aux pharmacies et de remboursement de vaccins par les systèmes de sécurité sociale (chapitre 7) sont des indicateurs indirects de couverture vaccinale. Cependant, ces sources comportent de nombreuses limites, la principale étant l'absence fréquente de dénominateur qui ne permet pas l'estimation précise d'une couverture vaccinale. Elles sont donc généralement utilisées pour suivre les tendances de l'état vaccinal d'une population, en complément des autres sources.

## Évaluation de la couverture vaccinale en France

En France, la couverture vaccinale est estimée à travers différents dispositifs [9-11]. Le certificat de santé de l'enfant, établi à l'âge de 24 mois par le médecin traitant, est la principale source de données de couverture vaccinale chez le nourrisson. Il s'agit d'un dispositif de routine à travers lequel des données vaccinales remontent depuis les départements pour être ensuite agrégées et analysées au niveau national, les couvertures, après traitement statistique, étant déclinées au niveau départemental. Chez l'enfant entre 2 et 15 ans, la couverture vaccinale est estimée à travers un cycle d'enquêtes scolaires, un système d'enquêtes périodiques (chapitre 13). Conduites sur le terrain par les infirmières et les médecins scolaires, ces enquêtes étaient réalisées tous les ans jusqu'en 2009, puis tous les deux ans depuis, alternativement auprès des enfants des classes de grande section de maternelle (6 ans), de cours moyen 2<sup>e</sup> année (11 ans) et de classe de 3<sup>e</sup> (15 ans). Chez l'adulte, il n'existe pas de dispositif de collecte de routine. Les données de couverture vaccinale proviennent principalement des grandes enquêtes en population réalisées par l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES) et par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) en étroite collaboration, pour le volet vaccinal, avec l'Institut de veille sanitaire (InVS). Enfin, à tout âge, la mise à disposition de l'InVS des bases de données informationnelles de l'Assurance maladie lui permet d'estimer les couvertures vaccinales dans le secteur privé de manière très réactive. Ce dispositif est particulièrement intéressant pour détecter rapidement des modifications de couverture vaccinale, et pour évaluer la couverture vaccinale des vaccins récemment introduits dans le calendrier vaccinal (et donc admis au remboursement). Cette évaluation repose, depuis fin 2010, sur l'Échantillon généraliste des bénéficiaires (chapitre 7), échantillon aléatoire au 1/97<sup>e</sup> des assurés sociaux affiliés au régime général [12]. Depuis fin 2011, l'InVS a accès à la base du SNIIR-AM (Système national d'information inter-régime de l'Assurance maladie) qui inclut pratiquement l'ensemble des assurés sociaux (chapitre 7), ce qui permettra une déclinaison régionale et départementale des estimations de couverture vaccinale.

## CONCLUSION

**Le suivi épidémiologique d'un programme de vaccination, qu'il s'agisse de la surveillance épidémiologique ou de la mesure de la couverture vaccinale, illustre à quel point l'épidémiologie descriptive, même si elle ne fait pas appel à des outils statistiques élaborés, est utile pour l'évaluation de la mise en œuvre et de l'impact d'une intervention de santé**

publique. Le principal enjeu réside dans la difficulté de mettre en place, et de pouvoir le cas échéant adapter, des dispositifs permettant de faire remonter en routine des données fiables portant sur l'activité de soins ou de diagnostic de l'ensemble ou d'un échantillon de qualité des professionnels de santé, cliniciens ou biologistes. À cet égard, les fréquentes modifications du calendrier vaccinal, liées à son adaptation aux modifications de l'épidémiologie des maladies à prévention vaccinale par la vaccination elle-même ou à l'introduction de nouveaux vaccins, nécessitent de disposer d'outils de mesure de la couverture vaccinale souples et réactifs.

## ■ RÉFÉRENCES

- 1 ● Lévy-Bruhl D. Politique vaccinale. In : Lévy-Bruhl D, ed. *Traité de santé publique*. Paris : Flammarion, 2007, pp. 222-33.
- 2 ● Lévy-Bruhl D. Infections à caractère vaccinal. In : Astagneau P, Ancelle T, eds. *Surveillance épidémiologique : principes, méthodes et applications en santé publique*. Paris : Flammarion, 2011, pp. 131-8.
- 3 ● VENICE. *Report on vaccination coverage assesement in Europe* ; [http://venice.cineca.org/Final\\_Report\\_I\\_WP3.pdf](http://venice.cineca.org/Final_Report_I_WP3.pdf) (consulté le 24/01/2011).
- 4 ● Centers for Disease Control and prevention. *National immunization survey* ; <http://www.cdc.gov/nchs/lus.htm> (consulté le 24/01/2011).
- 5 ● World Health Organization. *Immunization Coverage Cluster Survey. Reference Manual*. Geneva : World Health Organization, 2005 ; <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/www767.pdf> (consulté le 24/01/2011).
- 6 ● World Health Organization. *Description and comparison of the methods of cluster sampling and lot quality assurance sampling to assess immunization coverage*. Document WHO/V&B/01.26 ; <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www592.pdf> (consulté le 24/01/2011).
- 7 ● Health Protection Agency. *Methods of collection and publication of data for the COVER programme* ; <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/VaccineCoverageAndCOVER/COVERMethods/> (consulté le 24/01/2011).
- 8 ● Centers for Disease Control and prevention. *Immunization Information Systems (IIS)* ; <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/default.htm> (consulté le 24/01/2011).
- 9 ● Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C, Niel X, et al. Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2007 ; (6) : 45-9.
- 10 ● Guthmann JP, Fonteneau L, Antona D, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et Protection Sociale, 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2007 ; (51-52) : 441-5.
- 11 ● Fonteneau L, Guthmann JP, Collet M, Vilain A, Herbet JB, Lévy-Bruhl D. Couvertures vaccinales chez l'enfant estimées à partir des certificats de santé du 24<sup>e</sup> mois, France, 2004-2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2010 ; (31-32) : 329-33.
- 12 ● Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. Le système d'information de l'Assurance-maladie en France et l'échantillon généraliste de bénéficiaires. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2010 ; 58 : 286-90.

## ● Chapitre 55

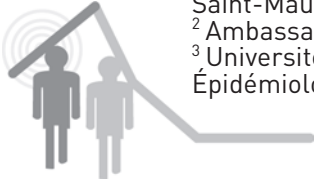
# Estimation de l'efficacité vaccinale sur le terrain

Daniel Lévy-Bruhl<sup>1</sup>, Jacques Drucker<sup>2</sup>, Rodolphe Thiébaud<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>2</sup> Ambassade de France, Washington

<sup>3</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Lorsqu'un vaccin est mis à la disposition des médecins et du public, il a déjà fait la preuve de son innocuité et de son immunogénicité dans les conditions idéales des essais cliniques. Cependant l'efficacité vaccinale, mesurée dans les conditions rigoureuses d'un essai clinique randomisé (*efficacy*), surestime le plus souvent son pouvoir réel de protection dans les conditions réelles d'utilisation en routine, l'efficacité vaccinale sur le terrain (*effectiveness*). En effet, la mesure initiale de l'efficacité vaccinale ne prend pas en compte l'éventuelle diminution de la protection avec le temps et une éventuelle moindre protection conférée à certains sujets moins bons répondeurs en fonction de leur âge, de l'existence de co-morbidités, de facteurs génétiques ou environnementaux. A contrario, la mesure de l'efficacité vaccinale sur le terrain sous-estime l'impact réel qu'aura la mise en œuvre de la vaccination en routine qui, pour les maladies à transmission inter-humaine, réduira la circulation de l'agent pathogène et entraînera ainsi une réduction du risque de maladie y compris pour les sujets non vaccinés.

Il est donc important de mesurer le pouvoir protecteur d'un vaccin au décours d'une large utilisation dans la population cible. Cette évaluation ne peut être réalisée que par des méthodes épidémiologiques mesurant la protection contre la maladie, en comparant l'incidence de la maladie chez des sujets vaccinés et chez des sujets non vaccinés. Elle fait donc appel aux techniques classiques de l'épidémiologie analytique. Nous décrirons, dans ce chapitre, trois techniques épidémiologiques classiquement utilisées pour mesurer l'efficacité vaccinale sur le terrain : l'estimation rapide, l'enquête de cohorte au cours d'une épidémie et l'enquête cas témoins et mentionnerons brièvement des prolongements de ces mesures proposés plus récemment. En l'absence, en français, de termes permettant de différencier les concepts d'*efficacy* et d'*effectiveness*, nous utiliserons le terme d'efficacité vaccinale sur le terrain pour désigner l'*effectiveness*.

## Principes de la mesure épidémiologique de l'efficacité vaccinale sur le terrain

Pour mesurer l'efficacité vaccinale sur le terrain, on calcule les taux d'incidence (taux d'attaque) de la maladie parmi les individus vaccinés et non vaccinés et on détermine le pourcentage de



réduction du taux d'attaque chez les vaccinés par rapport aux non-vaccinés. On mesure ainsi la fraction préventive dans le groupe exposé (chapitre 35), ici le groupe vacciné. La formule de base pour l'estimation de l'efficacité vaccinale sur le terrain est donc la suivante :  $EV(\%) = \frac{TANV - TAV}{TANV}$

où EV représente l'efficacité vaccinale (exprimée en pourcentage), TANV est le taux d'attaque de la maladie chez les individus non vaccinés, TAV est le taux d'attaque de la maladie chez les individus vaccinés.

Le rapport des taux d'attaque TAV/TANV représente le risque relatif (RR), c'est-à-dire le risque pour un individu vacciné de développer la maladie par rapport à ce même risque chez un individu non vacciné. L'équation précédente peut donc être également exprimée sous la forme :  $EV(\%) = (1 - RR) * 100$ .

## Facteurs essentiels conditionnant la validité des études d'efficacité vaccinale sur le terrain

Quatre paramètres doivent être ici mentionnés : la définition des cas de la maladie étudiée, la recherche et l'identification des cas, la détermination du statut vaccinal et le risque d'exposition à la maladie étudiée [1].

### La définition de cas

Cette définition doit être avant tout opérationnelle et aussi sensible et spécifique que possible. Il convient, cependant, de privilégier la spécificité sur la sensibilité. En effet, un défaut de sensibilité n'affectera pas l'estimation ponctuelle de l'efficacité si la même définition est uniformément appliquée à tous les individus inclus dans l'étude. En revanche, le défaut de spécificité, en incluant des faux cas de maladie contre lesquels le vaccin n'a aucune efficacité, conduira à une sous-estimation de l'efficacité [2].

### La recherche et l'identification des cas

Elle doit être aussi intensive et soigneuse dans la population vaccinée que dans la population non vaccinée. L'idéal est d'établir une surveillance active quasi exhaustive de la population cible de l'enquête.

### La détermination du statut vaccinal

Elle doit être également conduite de façon rigoureuse et identique chez les malades et les non-malades. En pratique, le recueil de l'information concernant les antécédents de vaccination doit, dans toute la mesure du possible, être exclusivement basé sur un document de vaccination (carte, carnet, registre, etc.) précisant la date des vaccinations et les types de vaccins utilisés. Les individus dont le statut vaccinal ne peut être précisé doivent être exclus de l'analyse.

### Le risque d'exposition à la maladie étudiée

Il doit être comparable chez les sujets vaccinés et non vaccinés. Cette condition est d'autant plus facile à vérifier que le taux d'attaque de la maladie est élevé, ce qui est réalisé au mieux au cours d'une épidémie et que la couverture vaccinale est homogène au sein de la population. Comme dans toute enquête épidémiologique analytique, il convient de rechercher, et de prendre en compte dans l'analyse, d'éventuels facteurs de confusion (tels que l'âge, le mode de vie ou des facteurs socio-économiques).

## La méthode d'estimation rapide de l'efficacité vaccinale sur le terrain

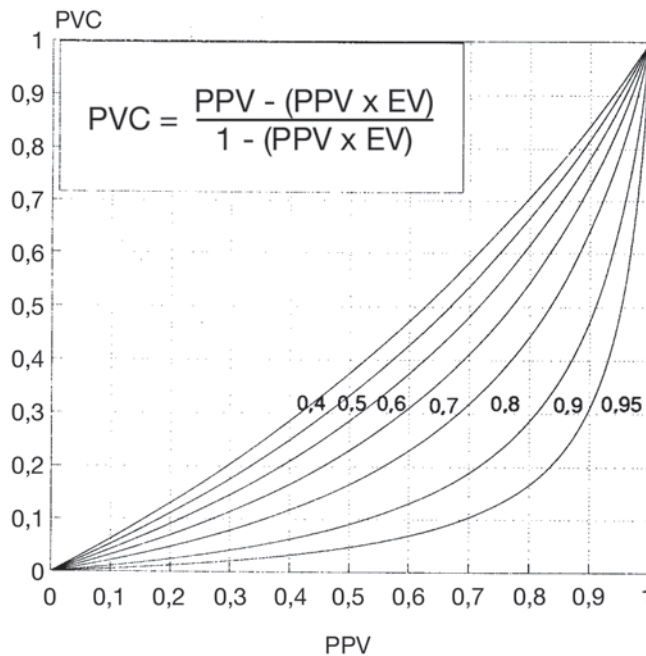
Le plus souvent, l'enquêteur ne connaît pas avec précision les taux d'attaque de la maladie étudiée chez les sujets vaccinés et non vaccinés. Néanmoins, l'efficacité vaccinale peut être estimée à partir d'autres informations plus facilement disponibles. Ainsi, l'équation de l'efficacité vaccinale peut être reformulée de la façon suivante [2] :  $PVC = \frac{PPV - (PPV \times EV)}{1 - (PPV \times EV)}$

où PVC représente la proportion de sujets vaccinés parmi les cas, PPV est la proportion de la population qui est vaccinée (couverture vaccinale), EV est l'efficacité vaccinale.

Connaissant deux de ces trois variables (PVC et PPV), on peut calculer la troisième (EV). La Figure 1 représente les courbes issues de cette dernière équation.

**Figure 1 ● Proportion de vaccinés parmi les cas (PVC) en fonction de la proportion de vaccinés dans la population (PPV) pour sept valeurs de l'efficacité vaccinale**

Source [1]



Source : OMS/REH, 1985, 60 : 134

Considérons l'exemple d'une épidémie de rougeole dans une région. Cent cas sont survenus chez des enfants de moins de cinq ans, dont 20 (20 %) étaient préalablement vaccinés contre la rougeole (PVC = 0,20). Une enquête de couverture vaccinale antérieure avait montré que 50 % des enfants de ce groupe d'âge étaient correctement vaccinés contre la rougeole (PPV = 0,50). L'utilisation de la Figure 1 permet immédiatement de savoir si cette situation correspond à une efficacité vaccinale adéquate. On reporte la valeur 0,50 en abscisses pour PPV et 0,20 en ordonnées pour PVC. On

observe que le point d'intersection se trouve entre la courbe d'efficacité vaccinale de 70 % et celle de 80 %. Cette constatation indique une efficacité vaccinale anormalement faible et la nécessité de pousser davantage l'évaluation.

En effet, cette méthode a pour objectif essentiel de déterminer rapidement si une évaluation plus approfondie est nécessaire. Elle ne permet pas une estimation précise de l'efficacité vaccinale dans la mesure où elle dépend de l'estimation de la couverture vaccinale de la population, elle-même souvent imprécise. Dans la pratique, si on trouve avec cette méthode une efficacité vaccinale compatible avec ce qui était attendu, une enquête complémentaire n'est probablement pas nécessaire ; dans le cas contraire, il est souhaitable d'envisager une évaluation plus poussée utilisant une autre méthode épidémiologique plus sophistiquée.

## Enquête de cohorte au cours d'une épidémie pour estimer l'efficacité vaccinale sur le terrain

Elle n'est habituellement réalisable qu'à l'occasion de la survenue d'une épidémie dans une communauté de petite ou de moyenne taille (écoles, quartiers, villages, etc.). Il s'agit le plus souvent d'enquêtes de cohortes rétrospectives, décidées à l'occasion d'une épidémie (chapitres 25 et 39).

Avec cette approche, les biais sont minimisés si l'on tient compte des conditions suivantes :

- la maladie était peu fréquente avant l'épidémie dans le groupe d'âge étudié ;
- la population étudiée doit comprendre à la fois des vaccinés et des non-vaccinés ;
- le taux d'attaque de la maladie doit être suffisamment élevé pour traduire un degré d'exposition homogène dans la communauté ;
- on doit disposer d'une bonne information sur le statut vaccinal des sujets enquêtés.

Le *Tableau I* montre comment présenter les résultats d'une telle enquête.

**Tableau I ● Évaluation de l'efficacité vaccinale à l'aide d'une enquête de cohorte au cours d'une épidémie. Présentation tabulaire**

	Malades	Non-malades
Vaccinés	a	b
Non-vaccinés	c	d

Les données recueillies doivent être analysées de la façon suivante :  $TANV = \frac{c}{c + d}$  ;  $TAV = \frac{a}{a + b}$  ;  $RR = \frac{TAV}{TANV}$  ;  $EV = \frac{TANV - TAV}{TANV}$ .

Les enquêtes de cohorte peuvent aussi être réalisées dans des collectivités plus larges en sélectionnant, au cours ou au décours d'une épidémie, un échantillon obtenu par sondage en grappe, éventuellement en couplant l'estimation de l'efficacité vaccinale à une enquête de couverture vaccinale. Des variantes des études de cohorte, telles que l'étude des taux d'attaque secondaires dans les familles [2] ou l'utilisation des taux de densité d'incidence, ont également été proposées [3].

## Cas particulier : étude des taux d'attaque secondaires et utilisation des taux de densité d'incidence

Lorsque la condition d'homogénéité du risque d'exposition de la population vaccinée et non vaccinée n'est pas remplie (par exemple, si la couverture vaccinale est très hétérogène au sein de la collectivité affectée), la similitude du risque d'exposition au virus est mieux respectée dans de petites entités de la population comme, par exemple, la famille. C'est pour cette raison que la méthode de calcul des **taux d'attaque secondaires dans les familles** est conseillée pour contrôler les biais liés à la différence d'exposition au virus. Dans chaque famille comportant un premier cas (cas index), le reste des sujets du groupe d'âge étudié constitue une mini-cohorte qui peut être répartie en vaccinés et non-vaccinés, le cas index étant exclu de l'étude. La somme des vaccinés et des non-vaccinés et la somme des cas dans chaque groupe sont calculées pour la totalité des familles incluses dans l'étude. Le taux d'attaque chez les vaccinés est ensuite comparé au taux d'attaque chez les non-vaccinés

Un autre cas particulier important est celui d'une épidémie durable au cours de laquelle une campagne de vaccination est mise en place. Un même sujet peut alors avoir appartenu au cours de l'épidémie à la fois à la cohorte des non-vaccinés et à celle des vaccinés. Pour faire la part des choses, on calculera (en personnes jours) le temps passé par chaque personne dans chacune des deux cohortes (vaccinés et non-vaccinés). Des taux de densité d'incidence (TDI) seront ensuite calculés et la formule suivante sera alors utilisée :  $EV = \frac{TDI_{NV} - TDI_V}{TDI_{NV}}$ .

## L'enquête cas témoins pour estimer l'efficacité vaccinale sur le terrain

Comme pour toute enquête épidémiologique, le risque relatif peut, dans certaines conditions, être estimé par un rapport de cotes (RC), si l'on utilise un schéma de type cas témoins (chapitres 26 et 28). Cette approche a l'avantage de concentrer les ressources sur la détermination de l'état vaccinal d'un nombre limité de cas et de témoins au lieu d'étudier toute la population à risque. Avec cette méthode, l'équation habituelle de l'efficacité vaccinale ne peut être utilisée. En effet, les cas ne représentent qu'une fraction de sondage de tous les cas et les témoins qu'une fraction de sondage de la population non malade, mais ces deux fractions sont différentes et en général inconnues, rendant impossible le calcul des taux d'attaque. Dans une étude cas témoins, on peut estimer le risque relatif par la mesure du RC tant que le taux d'attaque n'est pas trop élevé, moins de 10 % (chapitre 28).

Connaissant le statut vaccinal des cas et des témoins, on peut alors calculer le RC et estimer l'efficacité vaccinale par l'équation suivante :  $EV (\%) = (1 - RC) * 100$ .

Comme pour toute étude cas témoins, le point crucial concerne le choix des témoins (chapitres 29 et 30). Pour chaque cas, au moins un témoin doit être choisi et si possible apparié pour l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Le critère d'appariement pour l'âge doit être en particulier rigoureux (par exemple, plus ou moins trois mois) chez les nourrissons. Les témoins doivent être en bonne santé et choisis au hasard, par exemple dans les maisons du voisinage des cas. Si la fréquence de la maladie était élevée avant l'épidémie, il est probable qu'une forte proportion des témoins a fait la maladie auparavant. Comme ceux-ci ne sont plus à risque, ils doivent être exclus de l'analyse.

L'analyse de l'enquête cas témoins doit bien sûr être conduite de façon appariée si le protocole a comporté un appariement lors de la sélection des sujets (chapitre 33).

## Autres types d'estimation de l'efficacité vaccinale sur le terrain

La notion d'efficacité vaccinale est en fait plus complexe que ce qui vient d'être exposé. On distingue, en effet, l'efficacité vaccinale pour la susceptibilité, pour l'infection symptomatique, pour la prévention de la maladie sachant la survenue de l'infection et enfin pour l'infectiosité [4].

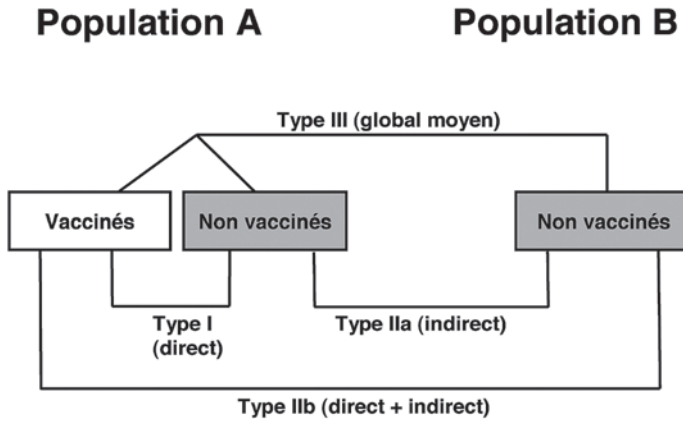
Pour les maladies à transmission interhumaine, le risque de transmission dépend du nombre de malades susceptibles de contaminer des sujets réceptifs et donc *a contrario* du nombre de personnes déjà protégées dans la population, que ce soit par l'infection naturelle ou par la vaccination. Cela permet de décrire deux effets induits par la mise en place d'un programme de vaccination : un effet direct qui est l'effet protecteur du vaccin chez la personne vaccinée et un effet indirect correspondant au résultat de la diminution de la transmission dans la population à la suite de la vaccination.

Les méthodes exposées ci-dessus permettent de calculer l'effet direct des vaccins car elles comparent l'incidence de la maladie entre des sujets vaccinés et non vaccinés soumis à un même environnement et donc soumis aux mêmes effets indirects. On peut également souhaiter estimer les effets indirects de la vaccination, c'est-à-dire la protection conférée par la vaccination à des personnes non vaccinées vivant dans un environnement où la vaccination est pratiquée et bénéficiant ainsi de la réduction de la transmission de l'agent infectieux (population B, type IIa, *Figure 2*) [5]. Pour cela, il est nécessaire de comparer le taux d'attaque des sujets non vaccinés avec celui d'une population témoin virtuelle, parfaitement identique à la population étudiée, à l'exception du fait qu'aucune activité de vaccination n'y a été mise en œuvre. On peut également mesurer l'effet total, somme des effets directs et indirects (type IIb, *Figure 2*), en comparant le taux d'attaque dans le groupe des individus vaccinés de la population d'étude avec le taux d'attaque virtuel dans la population témoin. Enfin, on peut calculer l'effet global moyen mesurant le bénéfice de la vaccination sur la population entière, incluant les vaccinés et les non-vaccinés (type III, *Figure 2*). Il convient de noter que le calcul de ces différents indicateurs ne nécessite aucune autre donnée que celles nécessaires au calcul de l'effet direct au moyen de la formule de base de l'estimation de l'efficacité vaccinale sur le terrain. Haber *et al.* ont ainsi repris une étude classique d'efficacité vaccinale et ont calculé, à partir des mêmes paramètres, ces différentes autres estimations d'efficacité en développant plus avant ces concepts [5, 6].

## Limite des estimations de l'efficacité vaccinale

La mesure de l'efficacité vaccinale estimée par la formule de base mesure correctement l'efficacité directe dans un environnement donné, en contrôlant les effets indirects liés à l'immunité de groupe. Mesurée à un autre moment de l'épidémie ou dans une population où la couverture vaccinale et donc l'intensité des effets indirects seraient différentes, l'estimation de l'efficacité vaccinale serait différente. Ainsi, cette estimation ne représente pas une valeur standardisée. Une autre mesure de l'effet vaccinal a donc été proposée, indépendante de l'intensité des effets indirects. Elle consiste à remplacer les taux d'attaque par les taux de transmission de la maladie, par un seul individu malade, à des sujets vaccinés et non vaccinés, pendant une courte période. Une telle mesure, effectuée au niveau de la transmission individuelle, ne dépend plus du nombre de sujets déjà infectés ni de la couverture vaccinale et peut donc être comparée entre différentes études correspondant à différents niveaux d'immunité de groupe. Ce nouveau paramètre présente de plus l'avantage de pouvoir s'exprimer à partir des taux d'attaque chez les vaccinés et les non-vaccinés et peut donc être calculé à partir des mêmes données que celles nécessaires au calcul plus classique de l'efficacité vaccinale sur le terrain [7].

Figure 2 ● Représentation des effets directs et indirects de l'efficacité vaccinale



## CONCLUSION

En pratique, la méthode d'estimation rapide est la plus utile pour déterminer en première intention si un programme de vaccination pose un problème d'efficacité vaccinale. L'approche cas témoins représente une méthode performante et à moindre coût pour une étude plus approfondie de l'efficacité vaccinale. Les enquêtes de cohorte constituent la méthode de référence mais ne peuvent être directement appliquées qu'à des maladies avec des taux d'attaque relativement élevés et à des populations bien circonscrites.

Aucune de ces méthodes épidémiologiques ne peut reproduire les conditions expérimentales d'un essai clinique randomisé. En revanche, l'évaluation épidémiologique de l'efficacité vaccinale sur le terrain explore l'efficacité des différents éléments d'un programme de vaccination et non pas seulement l'efficacité potentielle du vaccin. Elle permet ainsi de détecter d'éventuelles erreurs programmatiques telles que des ruptures de la chaîne du froid ou une technique d'administration défectueuse. Elles fournissent également des éléments d'appréciation de la durée de protection conférée par un vaccin. Les méthodes épidémiologiques de mesure de l'efficacité protectrice des vaccins fournissent ainsi aux responsables de programmes de vaccination un instrument d'évaluation très performant sur le terrain.

Des travaux plus récents ont permis d'élargir la notion d'estimation de l'efficacité vaccinale afin de mieux distinguer ce qui est du ressort de la protection individuelle conférée par le vaccin au sujet vacciné et de la protection collective liée à la réduction de la circulation de l'agent infectieux induite par un niveau élevé de couverture vaccinale. Cette immunité de groupe intéresse alors les sujets non vaccinés comme les sujets vaccinés. Enfin, l'efficacité vaccinale n'est qu'un des éléments de l'évaluation d'un programme de vaccination. En effet, l'impact épidémiologique d'une vaccination, en termes d'événements de santé évités, dépend, au-delà de l'efficacité intrinsèque du produit, du niveau de couverture vaccinale atteint et du poids initial de la maladie dans la population (chapitre 54).

## RÉFÉRENCES

- 1 ● OMS – Programme élargi de vaccination. Évaluation sur le terrain de l'efficacité des vaccins. *Rev Epidemiol Hebd* 1985 ; 60 : 133-40.
- 2 ● Orenstein WA, Bernier RH, Hinman AR. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev* 1988 ; 10 : 212-41.
- 3 ● Moren A, Drucker J, Lévy-Bruhl D. Efficacité vaccinale : mesures et contraintes méthodologiques. *Sante* 1994 ; 4 : 221-5.
- 4 ● Halloran ME, Longini IM Jr, Struchiner CJ. Design and interpretation of vaccine field studies. *Epidemiol Rev* 1999 ; 21 : 73-88.
- 5 ● Halloran ME, Haber M, Longini IM, *et al.* Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* 1991 ; 133 : 323-31.
- 6 ● Haber M, Longini IM Jr, Halloran ME. Measures of the effects of vaccination in a randomly mixing population. *Int J Epidemiol* 1991 ; 20 : 300-10.
- 7 ● Kim-Farley R, Bart S, Stetler H. Clinical mumps vaccine efficacy. *Am J Epidemiol* 1985 ; 121 : 593-7.

## ● Chapitre 56

# Manifestations post-vaccinales indésirables : aspects particuliers et rôle de la surveillance

Philippe Duclos, Patrick Zuber

Organisation mondiale de la santé (OMS), Genève



Comme les autres médicaments, les vaccins ne présentent pas une innocuité absolue et on peut s'attendre à ce qu'un certain nombre de réactions surviennent suite à leur administration. D'une façon générale, ces réactions sont bénignes (fièvre passagère ou irritation locale au site d'injection). Les complications plus sérieuses sont rares (par exemple, une paralysie après vaccination antipoliomyélitique orale ou une méningite après vaccination anti-ourlienne). Les incidents graves pouvant entraîner des séquelles permanentes ou le décès sont extrêmement rares [1, 2].

Dans une perspective de surveillance, une manifestation post-vaccinale indésirable (MAPI) peut se définir comme tout événement médical inopportun qui survient après une vaccination et que l'on pense être relié à cette dernière bien qu'il puisse ne pas avoir été causé par le vaccin ou l'acte vaccinal. Cela inclut :

- des réactions provoquées par les propriétés inhérentes du vaccin ou des erreurs liées à leur administration (par exemple, des décès ont pu être imputés à l'utilisation de seringues et aiguilles ou de flacons de vaccins contaminés, ou encore à l'utilisation malencontreuse d'autres substances comme le pancuronium ou l'insuline à la place du vaccin) ;
- les événements qui surviennent par coïncidence (qui se produisent après une vaccination mais qui n'ont pas de lien de causalité avec cette dernière). En raison du grand nombre de doses administrées, il y a en effet beaucoup d'associations temporelles entre les événements médicaux et l'administration vaccinale qui surviennent du fait du hasard.

En outre, la peur de l'injection peut conduire à des réactions d'anxiété incluant des pertes de connaissance et des manifestations psychogènes.

Les réactions vaccinales peuvent être attribuées aux composants antigéniques (principe actif) ou aux autres composants présents dans le vaccin tels que les antibiotiques, les agents de conservation, une molécule porteuse, l'adjuvant, ou même des résidus de production.



## Évaluation de la sécurité des vaccins avant leur mise sur le marché

Les essais réalisés sur les vaccins avant leur mise sur le marché incluent des tests précliniques sur des modèles animaux et trois phases d'essais cliniques chez les sujets humains. Les essais de phase III sont les essais contrôlés qui impliquent des milliers d'individus. Ces études sont conçues pour évaluer l'efficacité clinique et fournir des informations supplémentaires sur la sécurité avant la mise sur le marché du vaccin. Ces essais ne permettent cependant pas d'identifier des réactions survenant avec une fréquence inférieure à 1/10 000 personnes vaccinées. Des études de plus grande taille permettant de détecter des conditions plus rares ou survenant longtemps après la vaccination sont très coûteuses et rarement réalisables. Selon une approximation mathématique, pour détecter un risque donné, il faut trois fois plus de sujets exposés au vaccin dans l'essai clinique, par exemple 3 000 sujets permettent de détecter un risque de 1/1 000 (règle du triple ou des trois [3]).

En outre, les essais de phase III sont limités dans leur capacité à détecter des interactions entre les vaccins et à estimer leurs effets dans des sous-groupes de population pouvant éventuellement présenter un risque particulier tels que des sujets immunodéprimés ou les femmes enceintes [2].

Ainsi, malgré les précautions dans la production et le contrôle des vaccins et les évaluations de leur sécurité au cours des essais cliniques mentionnés ci-dessus, plusieurs exemples de MAPI graves liées à la vaccination ont été identifiés après la mise sur le marché de vaccins au cours des dernières années, telles que des paralysies de Bell avec un nouveau vaccin intranasal inactivé contre la grippe [2] ou des invaginations intestinales avec la vaccination contre le rotavirus [4]. Les vaccins sont aussi des produits biologiques complexes et susceptibles de variabilité lors de la production. Ainsi, en 2010, un vaccin australien contre la grippe saisonnière a produit un nombre inhabituellement élevé de convulsions fébriles chez les jeunes enfants, conduisant à la suspension de son utilisation dans ce groupe d'âge [5].

Le principal but de la surveillance des MAPI est d'en assurer une détection prompte et fiable pour permettre de prendre rapidement des mesures nécessaires pour atténuer l'impact négatif sur la santé des individus et les programmes de vaccination. Le défi est de recueillir et de présenter les évidences scientifiques relatives aux bénéfices et aux risques de la vaccination, pour identifier, comprendre et réduire au minimum ces risques, et pour définir des politiques de vaccination optimales. Des données convaincantes doivent ainsi être présentées aux professions médicales, aux autorités sanitaires, aux firmes pharmaceutiques commercialisant les vaccins et à la population en général [2].

## Surveillance des MAPI après la mise sur le marché des vaccins

Les signaux permettant d'évaluer la sécurité vaccinale après la mise sur le marché des vaccins correspondent à de l'information fournie sur une association causale possible entre l'administration d'un vaccin et la survenue d'un événement clinique nocif non recherché, inconnu ou insuffisamment documenté [6].

Les signaux proviennent des systèmes de surveillance des MAPI qui sont des systèmes de pharmacovigilance (chapitre 14) et consistent, en général, en déclarations spontanées ou en données provenant de systèmes de surveillance passive. Ces déclarations reposent sur la décision par le personnel soignant de considérer un problème de santé comme étant une conséquence possible de la vaccination et d'en informer les autorités. Le plus souvent, cette suspicion résulte d'une relation temporelle étroite entre la survenue de la MAPI et l'administration du vaccin, d'une augmentation soudaine de la fréquence d'une manifestation clinique associée à l'utilisation du vaccin.

Il existe différents modèles de surveillance des MAPI. Le système utilisé aux États-Unis (*Vaccine Adverse Events Reporting System* [VAERS]) a permis, en 1999, de détecter, quelques mois après l'introduction d'un vaccin contre le rotavirus, un risque plus élevé d'invagination intestinale dans les jours suivant la vaccination [4]. Les investigations qui suivirent ont confirmé ce risque conduisant le producteur à retirer le produit du marché.

Contrairement à la surveillance active des maladies dans le cadre de laquelle des efforts systématiques sont effectués pour détecter la plupart des cas d'un problème de santé, la surveillance active des MAPI est nécessairement focalisée sur une ou plusieurs hypothèses concernant le ou les effets pouvant résulter de l'utilisation d'un vaccin. Ainsi, dans le cas de l'introduction des vaccins de seconde génération contre les rotavirus, des systèmes de recherche active des invaginations intestinales ont été mis en place pour augmenter la capacité à détecter rapidement une association similaire mais de moindre amplitude que celle qui avait été observée avec le premier vaccin. Un des exemples de systèmes de surveillance active ciblée des MAPI est le système canadien qui inclut l'ensemble des hôpitaux pédiatriques de référence du pays et adapte ses objectifs de surveillance selon les besoins [2].

L'interprétation des données de surveillance des MAPI doit faire l'objet d'une attention particulière à cause des risques d'association fortuite entre l'administration d'un vaccin à un grand nombre d'individus et la survenue de problèmes de santé. Une étude, réalisée avant la vaccination contre la pandémie de grippe H1N1, a estimé le nombre de cas de différentes pathologies attendues indépendamment de l'administration du vaccin sur des périodes d'un jour, d'une semaine et de six semaines en fonction du nombre de doses de vaccin administrées [7]. Ces nombres de cas attendus dépendent des caractéristiques de la population vaccinée (groupe d'âge, épidémiologie locale, etc.) et doivent être connus a priori afin de pouvoir interpréter correctement les informations générées par les systèmes de surveillance et, en particulier, évaluer si le nombre de cas déclarés est plus élevé que le nombre de cas attendus. Les incidences de référence permettant d'estimer le nombre de cas attendus doivent être issues d'une population la plus comparable possible aux populations vaccinées (pour certaines pathologies, des variations géographiques peuvent être observées). Pour évaluer les données de la surveillance des MAPI, il est également important de s'assurer de la définition et de la classification des cas. L'utilisation de définitions de cas standard pour les MAPI permet aussi de faciliter la comparabilité des études parmi différentes populations. La Collaboration de Brighton est un partenariat international bénévole ayant déjà développé plus de vingt définitions sur les MAPI [6]. Il est par ailleurs très important, lors de ces analyses comparant les nombres de cas attendus et de cas déclarés, de faire des analyses de sensibilité tenant compte d'une sous-déclaration éventuelle des MAPI.

## Investigation des MAPI suite à la détection d'un signal

À l'exception des vaccins vivants pour lesquels on dispose de marqueurs moléculaires pour distinguer les souches vaccinales des souches sauvages (par exemple, pour la poliomyélite, la fièvre jaune et les oreillons), la plupart des MAPI ne sont pas pathognomoniques et on ne dispose d'aucun marqueur étiologique. Par conséquent, on ne peut pas déterminer avec certitude si les MAPI sont attribuables au vaccin ou non dans un cas individuel. Des études épidémiologiques doivent être réalisées pour déterminer si une pathologie fait l'objet d'un risque accru après l'administration d'un vaccin et tester les hypothèses soulevées par la détection de signaux [2].

Lors de la survenue d'une ou d'un groupe de MAPI, l'investigation clinique et de laboratoire approfondie des cas est importante et permet parfois, par la découverte d'une pathologie alternative, d'éliminer les soupçons portant sur un vaccin et aussi d'apporter un traitement adapté au(x) patient(s). Ce fut en particulier le cas lors de décès survenus en Égypte chez des nourrissons ayant reçu le vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche. L'investigation a permis de montrer que ces décès

étaient en fait liés à l'application de compresses imprégnées de méthanol au site d'injection [8]. L'investigation clinique et la classification adéquate des cas (si possible en utilisant les définitions de cas de la Collaboration de Brighton) restent des éléments essentiels dans la conduite des investigations épidémiologiques de terrain mentionnées ci-dessous.

Bien qu'il soit parfois approprié d'évaluer de nouveaux vaccins après leur mise sur le marché avec des essais randomisés, il est rarement acceptable sur le plan éthique et souvent logistiquement difficile de mettre en place de tels essais. Pour ces raisons, les études observationnelles sont les études les plus employées pour évaluer l'innocuité et l'efficacité vaccinale sur le terrain (chapitres 54 et 55). Les études utilisées pour tester la validité des signaux incluent les études cas témoins et les études de cohorte. Quand la pathologie est rare ou se produit avec un intervalle de temps assez long après la vaccination, il est généralement plus facile de recourir aux études cas témoin dans lesquelles on compare le statut vaccinal des cas et celui des témoins qui n'ont pas développé la maladie. La méthode de série de cas auto-contrôlée (*self controlled case-series analysis*), proposée par Farrington en 1995, est très utile dans l'étude des effets secondaires des vaccins [9]. Elle permet en effet d'étudier la liaison entre une exposition ponctuelle ou intermittente et un événement à survenue aiguë, rare, potentiellement récurrent, en n'utilisant que des cas. Elle s'applique quand la responsabilité de l'exposition dans la survenue de l'événement d'intérêt n'est plausible que dans une période de temps limitée, d'où son utilité en pharmaco-épidémiologie vaccinale. La méthode repose sur un modèle de Poisson conditionné sur le nombre d'événements du sujet et ses antécédents d'exposition. Cette méthode est donc particulièrement adaptée aux situations dans lesquelles la couverture vaccinale est élevée et permet de contrôler de manière appropriée les facteurs de confusion. Elle ne considère que les cas vaccinés et l'incidence des MAPI est comparée entre deux intervalles de temps pour chaque patient ayant présenté la MAPI étudiée : la période de vulnérabilité (intervalle entre la vaccination et la survenue de la maladie au cours duquel on suppose que la MAPI peut se produire) et une période d'invulnérabilité (période durant laquelle il est biologiquement impossible que le vaccin ait induit la MAPI en question) [9]. Cette méthode a été employée dans l'évaluation de la survenue de l'invagination intestinale suite à la vaccination avec les vaccins oraux contre les rotavirus [4] et contre la poliomyélite [10].

Les grandes bases de données informatisées médicales avec recueil prospectif de données contiennent des informations sur les expositions médicamenteuses en général, dont les vaccins et des données médicales. Elles permettent d'identifier les MAPI, en facilitent l'investigation, en particulier si elles sont rares et surviennent longtemps après la vaccination. Elles permettent de conduire des études de cohorte rétrospectives ou cas témoins classiques ou nichées dans la base de données [11]. Les bases de données de l'Assurance maladie ne contiennent en revanche, en France, que les vaccins qui sont pris en charge ou remboursés par le système d'assurance. Certaines contiennent des données médicales hospitalières, d'autres sont limitées aux soins ambulatoires (chapitre 7).

Peu de pays disposent de la capacité et des outils nécessaires, en particulier des grandes bases de données médicales informatisées pour tester des hypothèses sur les MAPI. La collaboration internationale dans ce domaine est donc essentielle : ainsi, lorsqu'un lien potentiel entre la vaccination orale contre la poliomyélite et l'invagination intestinale a été examiné, la comparaison de neuf études réalisées dans quatre pays a permis d'exclure une telle hypothèse, évitant que des craintes non fondées puissent entraver l'éradication de la poliomyélite [10].

## Communication des données de surveillance des MAPI

Les alertes en matière de réactions indésirables sévères peuvent avoir un impact très important sur l'utilisation des vaccins et les programmes de vaccination. Si les alertes relatives aux problèmes réels doivent être communiquées rapidement, des alertes résultant d'allégations infondées ont parfois abouti à une baisse de la couverture vaccinale à l'origine d'une augmentation de la maladie

que la vaccination aurait prévenue. Parmi de nombreux exemples, la recrudescence des cas de coqueluche en Suède, des cas de rougeole suite à la publication d'études falsifiées au Royaume-Uni ou des cas de poliomyélite au Nigeria [7] illustrent l'impact que peut avoir une communication inappropriée suggérant des problèmes de sécurité des vaccins. La perte de confiance dans la vaccination contre l'hépatite B en France par les professionnels de santé et le public consécutive à la médiatisation d'études suggérant un risque non confirmé de sclérose en plaque en est un autre exemple. Les technologies de l'information multiplient les possibilités de dissémination de ces allégations et demandent une vigilance particulière afin d'identifier les sujets d'inquiétude possibles pour les utilisateurs des vaccins et d'y répondre de façon adéquate et transparente.

Comme pour tout système de surveillance, la déclaration des MAPI doit faire l'objet d'une rétro-information auprès des professionnels de santé et d'une dissémination large auprès du public afin d'assurer la plus grande transparence des informations générées par la pharmacovigilance et de montrer aux acteurs du système de santé la prise en compte de leurs déclarations. En cas d'alerte de sécurité vaccinale, la communication s'articule sur trois axes principaux : clarification des risques identifiés et des mesures préconisées pour le public, appui aux acteurs du système de santé dans leurs interactions avec les patients et analyse stratégique. L'analyse stratégique vise à proposer aux décideurs des réponses prenant en compte les risques et avantages de l'utilisation du vaccin ainsi que des approches alternatives afin de protéger le public des risques éventuels liés au produit tout en minimisant les conséquences de l'interruption de la vaccination. Les plans de communication comprennent en général une présentation factuelle adaptée aux besoins de chaque axe. Le décès d'une jeune-fille au Royaume-Uni 75 minutes après avoir reçu un vaccin contre les papillomavirus humains illustre le caractère potentiellement explosif des réactions médiatiques et les mesures qui peuvent être prises en réponse à ce sensationnalisme [12]. Dans les heures qui suivirent, la possibilité que la vaccination soit responsable de ce décès a été évoquée dans la plupart des médias du pays, par des journalistes relayant en particulier des propos de groupes opposés à la vaccination. Bien que moins de 48 heures après le décès, l'existence d'une importante tumeur médiastinale ait été identifiée par l'autopsie comme cause du décès, très peu de ces mêmes médias se sont intéressés à expliquer les problèmes de perception des risques des vaccins que de telles coïncidences peuvent créer.

## CONCLUSION

**Si les vaccins n'ont jamais été aussi sûrs, leur évaluation clinique ne permet pas d'identifier des réactions survenant très rarement et les études de grande taille nécessaires à cela sont rarement réalisables. Dans ce contexte, la surveillance des MAPI et leur investigation par des méthodes appropriées est d'une extrême importance pour assurer la meilleure sécurité possible du vaccin et préserver l'apport préventif du vaccin quand les effets allégués de celui-ci ne sont pas fondés sur la base de l'évaluation épidémiologique rigoureuse. La surveillance et l'investigation des MAPI doivent être intégrées dans un plan de gestion du risque au sein duquel la communication vis-à-vis des professionnels de santé et du public a une place importante.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002 ; 13 : 205-14.
- 2 ● Duclos P, Bentsi-Enchill A, Pfeifer D. Vaccine safety and adverse events: lessons learnt. In : Kaufmann S, Lambert PH (eds). *The Grand Challenge for the Future: Vaccines for Poverty-Related Diseases from Bench to Field*. Basel : Birkhäuser Verlag, 2005, pp. 209-29.
- 3 ● Bégaud B. *Dictionnaire de pharmaco-épidémiologie*, 3<sup>e</sup> éd. Bordeaux : ARME, 1998.
- 4 ● Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, Nelson DB, Jumaan AO, Okoro CA, *et al.* Rotavirus Intussusception Investigation Team. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 564-72.
- 5 ● Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 16-17 June 2010. *Wkly Epidemiol Rec* 2010 ; 85 : 285-92.
- 6 ● Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), WHO secretariat. Global safety of vaccines: strengthening systems for monitoring, management and the role of GACVS. *Expert Rev Vaccines* 2009 ; 8 : 705-16.
- 7 ● Black S, Eskola J, Siegrist CA, Halsey N, Macdonald N, Law B, *et al.* Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. *Lancet* 2009 ; 374 : 2115-22.
- 8 ● Darwish A, Roth CE, Duclos P, Ohn SA, Nassar A, Mahoney F, *et al.* Investigation into a cluster of infant deaths following immunization: evidence for methanol intoxication. *Vaccine* 2002 ; 20 : 3585-9.
- 9 ● Farrington CP. Control without separate controls: evaluation of vaccine safety using case-only methods. *Vaccine* 2004 ; 22 : 2064-70.
- 10 ● Oral poliovirus vaccine (OPV) and intussusception. *Wkly Epidemiol Rec* 2000 ; 75 : 345-7.
- 11 ● Lieu TA, Kulldorff M, Davis RL, Lewis EM, Weintraub E, Yih K, *et al.* Real-time vaccine safety surveillance for the early detection of adverse events. *Med Care* 2007 ; 45 : S89-95.
- 12 ● Coombes R. Cervarix: definitely not the new MMR. *Br Med J* 2009 ; 339 : b4124.

## ● Chapitre 57

# Modélisation mathématique et épidémiologie de terrain

Pierre-Yves Boëlle<sup>1</sup>, Benoît Dervaux<sup>2</sup>, Daniel Lévy-Bruhl<sup>3</sup>, Rodolphe Thiébaud<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Inserm U707/Université Paris 06, UMR S 707, Paris

<sup>2</sup> Université Catholique de Lille, Lille

<sup>3</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département maladies infectieuses, Saint-Maurice

<sup>4</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



## L'objet de la modélisation dans le contexte des maladies transmissibles

Avec plus de 300 nouvelles descriptions depuis le milieu du xx<sup>e</sup> siècle [1], l'émergence de maladies infectieuses reste un sujet d'actualité. L'apparition de ces maladies est la conséquence de nombreux facteurs : changements démographiques, changements climatiques, facteurs anthropiques et socio-économiques, etc. Leur contrôle repose en partie sur des interventions de santé publique (dépistage, vaccination, traitement, etc.) utilisant au mieux les ressources disponibles. Dans ce but, la modélisation fournit, en premier lieu, un langage commun aux différentes disciplines qui devront collaborer pour comprendre le phénomène (écologie, biologie, démographie, médecine, etc.), puis des outils, sous forme mathématique ou informatique, permettant de prévoir la dynamique d'une épidémie ou l'impact de la mise en œuvre des mesures de contrôle [2]. Historiquement, ce type d'approche remonte au moins au xviii<sup>e</sup> siècle : en 1760, Daniel Bernoulli avait apporté des arguments en faveur des campagnes de variolisation par la construction d'un modèle de diffusion de la maladie qui prédisait que la variolisation réduirait la mortalité dans la population. Il concluait que l'intérêt collectif de la variolisation était « géométriquement vrai » [3].

La modélisation n'a pas pour but de répondre à la question « quand et comment surviendra le prochain phénomène émergent ? ». En revanche, devant un nouveau phénomène épidémique, elle permettra de contribuer à en prévoir l'évolution et à évaluer les interventions possibles et les meilleures conditions de leur mise en œuvre. La modélisation a pris une place importante dans le domaine de l'épidémiologie des maladies transmissibles, mais n'est pas pour autant absente des autres thématiques épidémiologiques. On pourra trouver, par exemple, des apports de la modélisation dans l'étude du vieillissement de la population permettant d'en projeter ses conséquences en termes d'état de santé.

Dans ce chapitre, nous examinerons successivement l'apport de la modélisation dans le contexte de la quantification d'une épidémie et dans l'évaluation de mesures de contrôle.

## Évaluer le potentiel épidémique d'une maladie transmissible : les paramètres essentiels et leur estimation

Les maladies à transmission interhumaine ont la particularité que leur impact peut largement dépasser l'exposition initiale. La réaction en chaîne créée par la transmission peut donner lieu à un nombre de cas important à partir d'un seul cas initial. Dans cette perspective, le rôle de la modélisation mathématique va être d'aider à caractériser la transmissibilité de la maladie et, dans un deuxième temps, d'estimer l'impact requis ou probable des interventions envisagées.

Pour comprendre la transmission d'une maladie, une analogie directe existe avec la dynamique des populations : on comprend bien qu'une population dans laquelle chaque adulte aurait au moins un descendant au cours de sa vie va croître, mais décroître dans le cas contraire, possiblement jusqu'à l'extinction. Pour une maladie transmissible, il faut que chaque personne infectée infecte plus d'une autre personne (ses « descendants », souvent appelés cas secondaires) pour que l'épidémie s'étende ; dans le cas contraire, il ne pourra pas y avoir de longues chaînes de transmission. Pour déterminer le potentiel épidémique, on cherche donc à déterminer le nombre de cas secondaires directement infectés par un sujet contagieux dans une population d'individus initialement totalement susceptible. Ce paramètre, noté  $R_0$ , est le « taux de reproduction de base ». Il dépend des caractéristiques intrinsèques de l'agent infectieux (sa transmissibilité, la durée de l'infection), mais également des caractéristiques des contacts entre les personnes de la population.  $R_0$  correspond à l'amplification du nombre de cas au cours des générations initiales de cas dans l'épidémie.

Un deuxième paramètre essentiel est le temps de génération (TG), qui mesure la durée entre l'infection d'un cas et celui de ses cas secondaires. Ce paramètre va quantifier le rythme auquel la multiplication des cas survient. Si le temps de génération était constant, alors l'incidence  $i(t)$  augmenterait selon la formule :  $i(t) = i(0) R_0^{t/TG}$ . Cette équation illustre le rôle déterminant des deux paramètres  $R_0$  et TG. Dans le *Tableau I*, on a fait figurer le temps nécessaire pour observer une incidence cumulée de 1 000 cas dans plusieurs scénarios, correspondant à des épidémies récentes ou des maladies d'intérêt historique.

**Tableau I ● Effet de la combinaison du taux de reproduction de base  $R_0$  et du temps de génération TG sur le temps nécessaire à l'observation de plus de 1 000 infections**

Maladie	$R_0$	TG (jours)	Nombre de jours pour incidence cumulée > 1 000 cas	Référence
Grippe	1,6	3	39	[3]
Chikungunya	4	10	50	[4]
Variole	7	15	60	[5]
Syndrome aigu respiratoire sévère (SARS)	3	12	70	[6]

Ce *Tableau I* montre qu'une maladie comme la grippe, alors même qu'elle est « moins transmissible » sur l'échelle du  $R_0$ , peut s'avérer plus difficile à contrôler qu'une maladie comme la variole, notamment parce que le temps entre les générations est plus court et qu'on sera donc confronté à un grand nombre de cas plus rapidement.

Il est donc primordial de pouvoir évaluer ces deux quantités aussi rapidement que possible en cas d'émergence. Le temps de génération (d'infection à infection), difficilement observable en pratique, peut généralement être estimé à partir de l'intervalle sériel (de symptômes à symptômes). Cela nécessitera l'observation de paires infecteur/infecté afin de déterminer le délai caractéristique séparant les générations. L'observation de telles paires peut, par exemple, être faite dans des foyers familiaux, ou parmi les contacts proches. Par exemple, lors de la grippe pandémique A/H1N1 de 2009, une dizaine d'études ont rapporté l'intervalle sériel au cours de l'infection, avec une estimation de l'ordre de trois jours, comme illustré dans la *Figure 1* [3].

Il sera également nécessaire, dans une situation réelle, de faire une distinction entre le taux de reproduction effectif, noté  $R_E$ , et le taux de reproduction de base, noté  $R_0$ . Cette distinction porte notamment sur la quantité de population susceptible ou les interventions adoptées : le nombre effectif de cas secondaires d'un sujet contagieux ( $R_E$ ) est en effet réduit lorsque l'ensemble de la population n'est pas susceptible ou qu'une intervention est en place. C'est la valeur du paramètre  $R_E$ , plus faible ou égale à celle du  $R_0$ , que les mesures de contrôle des maladies infectieuses visent à diminuer afin de ralentir, voire interrompre, la transmission de l'agent infectieux.

Plusieurs méthodes sont disponibles pour estimer  $R_E$  à partir de la courbe épidémique et de la description de l'intervalle de génération, en utilisant par exemple le taux de croissance initial ou la courbe épidémique dans son ensemble [7, 8]. L'estimation plus simple est donnée par l'équation :  $R_E = \ln(1-AR)/AR$ , où  $AR$  est le taux d'attaque final de l'épidémie. Le principal désavantage de cette formule est qu'elle n'est utilisable qu'à la fin de l'épidémie. Une méthode plus couramment employée repose sur l'ajustement d'une fonction exponentielle à la courbe épidémique initiale, suivie de l'estimation de son coefficient de croissance exponentiel noté  $r$ . À partir de cette valeur, on applique la formule :  $R_E = 1 + r/TG$ , où  $TG$  est une estimation du temps de génération moyen. Des formules plus exactes sont disponibles, correspondant à des hypothèses plus réalistes sur la distribution du temps de génération [7, 8].

## Utiliser la modélisation pour contrôler une épidémie

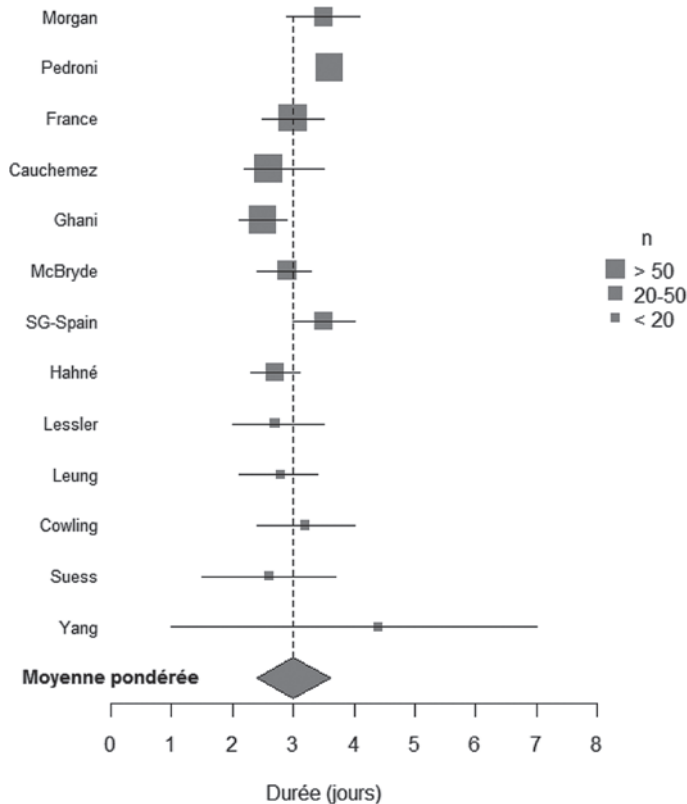
Sur la base de la valeur du taux de reproduction, il devient possible, en principe, de déterminer l'intensité des interventions nécessaires pour contrôler l'épidémie, voire l'éradiquer. En effet, il suffirait que le taux de reproduction effectif devienne inférieur à 1 pour qu'il ne soit plus possible d'avoir de longues chaînes de transmission. Sur la base d'un taux de reproduction pour la grippe, en 2009, de l'ordre de 1,6, on peut donc estimer qu'il est nécessaire de réduire la transmission d'environ 40 % (~ 1-1/1,6) pour stopper cette épidémie. Deux questions se posent alors : quels paramètres sont actionnables pour réduire le taux de reproduction ? Les interventions auront-elles un impact suffisant pour remplir l'objectif escompté ?

Un apport essentiel des modèles mathématiques a été de définir comment le taux de reproduction dépend de paramètres démographiques et épidémiologiques. On peut illustrer ce principe avec le modèle le plus simple pour une maladie aiguë, le modèle SIR (qui se lit « S », « I », « R »), défini vers 1930 par Kermack & McKendrick [5]. Ce modèle est basé sur une description de la population en trois compartiments, selon les caractéristiques d'intérêt vis-à-vis de la transmission : « S »usceptibles qui dénote les individus qui n'ont pas encore été en contact avec l'agent infectieux ; « I »nfectieux pour les individus contagieux ; « R »étrirés pour les individus qui, ayant été infectés, ne transmettent plus la maladie, qu'ils soient guéris, isolés ou décédés. Afin de décrire la progression de la maladie, le modèle postule :

- que l'incidence, au temps  $t$ , est proportionnelle au nombre de contacts entre les susceptibles ( $S(t)$ ) et les infectés ( $I(t)$ ) (principe d'action de masse). Ce nombre de contacts, dans l'hypothèse d'un mélange homogène des individus, est calculé simplement par l'équation :  $S(t) \times I(t)$  ;



Figure 1 ● Estimation de la durée de l'intervalle sériel moyen pour la grippe pandémique 2009 à partir de données de foyers et de contacts proches [3]



- que la sortie de l'état infectieux se fait à un taux constant, ce taux étant l'inverse de la durée  $D$  de l'état infectieux. Il s'agit ici de la durée infectieuse pendant laquelle il peut y avoir transmission. Par exemple, si l'on est « biologiquement » infectieux pendant cinq jours, excréant du pathogène, mais en contact avec le reste de la population uniquement pendant les deux premiers jours puis alité, la durée  $D$  sera plus proche de deux jours que de cinq.

Cette description mène alors à formuler des équations décrivant l'évolution du nombre de personnes dans les trois compartiments à chaque instant, sous la forme :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = \beta c S(t) I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta c S(t) I(t) - I(t) / D \\ \frac{dR(t)}{dt} = I(t) / D \end{array} \right. \text{ où } S(t), I(t) \text{ et } R(t) \text{ sont les effectifs à chaque temps, } \beta \text{ est l'efficacité}$$

du contact pour la transmission (entre 0 et 1),  $c$  le taux de contact (exprimé en nombre de contacts par unité de temps) et  $D$  la durée infectieuse (en unités de temps).

Dans ce modèle, le nombre de cas croît (il y a épidémie) lorsque le produit  $\beta \times c \times N \times D$  est supérieur à 1 ( $N$  est la taille de la population). Cette combinaison de paramètres s'interprète comme le nombre total de contaminations induites par un cas initial, c'est-à-dire  $R_0$ . La formule permet d'anticiper les interventions qui permettront de réduire la transmission : réduire les contacts dans la population ( $c$ ) par le couvre-feu ou des mesures d'éloignement social, réduire la taille de la population susceptible ( $N$ ) par la vaccination, réduire l'efficacité de la transmission ( $\beta$ ) par des mesures de protection et d'hygiène (masques, solution hydro-alcoolique, préservatifs, etc.) et, enfin, réduire la durée infectieuse ( $D$ ) par l'isolement des cas ou leur traitement précoce. S'il est possible d'anticiper l'impact d'une mesure sur un paramètre, il est alors possible de calculer le taux de reproduction effectif correspondant, et de vérifier s'il sera plus petit que 1.

Ce raisonnement est, par exemple, couramment utilisé pour déterminer la couverture vaccinale minimale pour éliminer une maladie. Pour une couverture vaccinale (pourcentage de la population vacciné)  $CV$  dans la population avec une efficacité vaccinale  $EV$ , le taux de reproduction efficace en présence de la vaccination sera  $R_E = R_0 (1 - CV \times EV)$ , car la vaccination aura eu pour effet de réduire la taille de la population initialement susceptible par une fraction  $(1 - CV \times EV)$ . Si l'on souhaite empêcher la transmission, il faut avoir  $R_E < 1$ , ce qui amène à une couverture  $CV > (1 - 1/R_0)/EV$ . On peut donc définir ainsi, pour une maladie et un vaccin donné, la couverture vaccinale critique (ou seuil d'immunité de groupe) qu'il faut dépasser dans la population afin d'éliminer la maladie en fonction de  $R_0$  et de l'efficacité du vaccin. Pour une maladie comme la rougeole, pour laquelle  $R_0$  est estimé en moyenne à 16, même une couverture vaccinale de 100 % avec le vaccin actuel, dont l'efficacité après une dose est de l'ordre de 92 %, ne permet pas diminuer  $R_E$  au-dessous de 1. C'est à partir de ce constat que, dans le cadre de l'objectif d'élimination de la rougeole, il a été nécessaire de mettre en place une stratégie vaccinale à deux doses qui, en atteignant une efficacité de 98-99 % devrait permettre d'atteindre l'objectif d'élimination avec une couverture vaccinale de l'ordre de 95 % [ $R_E = 1,03$  pour  $R_0 = 16$ ,  $EV = 98,5\%$  et  $CV = 95\%$ ].

## Évaluer a priori l'impact des mesures de contrôle

Le second champ important de recours à la modélisation mathématique est l'aide à la décision concernant la mise en œuvre d'une intervention de santé publique. En reproduisant, de manière simplifiée, la transmission d'un agent infectieux dans une population, la modélisation permet, par la modification de la valeur des paramètres, de simuler l'impact d'une intervention sur la dynamique globale de la transmission. En situation de ressources limitées, elle permet également d'apporter des éléments rationnels de décision basés sur la comparaison de l'impact et de l'efficacité de stratégies concurrentes, en y intégrant possiblement une dimension économique. Elle permet, enfin, de prendre en compte l'incertitude qui existe souvent sur certains paramètres importants, que ce soit au niveau de l'histoire naturelle de la maladie, des données épidémiologiques ou de l'efficacité de l'intervention.

La première phase de la construction d'un modèle mathématique consiste à reproduire, sous forme d'équations, la transmission de la maladie dans une population donnée à partir des caractéristiques de la maladie (durée d'incubation, période de contagiosité, modes de transmission...) et des caractéristiques sociodémographiques de la population, déterminant pour chaque tranche d'âge les taux de contact entre personnes infectées et personnes susceptibles. Les principales limites des modèles tiennent souvent à la difficulté de reproduire toute la complexité des interactions sociales qui, dans la réalité, pourront déterminer la transmission des agents infectieux.

La seconde phase consiste à calibrer le modèle, en sélectionnant des valeurs pour les paramètres non mesurés afin de reproduire une situation observée. Cette validation réalisée, on pourra alors utiliser le modèle pour faire des prédictions de l'impact d'une ou plusieurs stratégies d'intervention,

en intégrant dans le modèle les compartiments et paramètres requis pour décrire celles-ci. Outre l'impact sanitaire (nombre de cas, de complications, de séquelles ou de décès évités), les modèles pourront aussi être utilisés pour effectuer une évaluation médico-économique (voir la fin du chapitre), à travers l'estimation du ratio coût efficacité (ou efficience) de l'intervention. Ce ratio permet de mettre en regard les ressources financières à mobiliser pour mettre en œuvre l'intervention et son impact épidémiologique.

La modélisation est particulièrement intéressante dans le cadre de l'évaluation a priori de l'impact global d'une nouvelle vaccination. En effet, la vaccination, mesure de prévention primaire proposée à un nombre important de sujets, va avoir, en conséquence de l'effet direct de réduction du nombre de cas chez les sujets vaccinés, un effet populationnel indirect dû à cette moindre circulation de l'agent infectieux qui bénéficiera aux vaccinés comme aux non vaccinés. Le principal effet bénéfique qui en résulte est une diminution de l'incidence supérieure à celle attendue sur la base de la couverture vaccinale, permettant ainsi d'éliminer une maladie sans obligatoirement atteindre 100 % de couverture. Cependant, les effets indirects peuvent également avoir des conséquences non désirées. Par exemple, la même réduction d'exposition des sujets non vaccinés mènera à l'augmentation de l'âge moyen auquel ils seront exposés et contracteront la maladie. Si la gravité de celle-ci augmente avec l'âge, la vaccination aura ainsi déplacé la maladie vers une tranche d'âge dans laquelle les cas seront plus souvent sévères.

Toutes ces conséquences doivent donc être étudiées avant de décider l'ajout d'un nouveau vaccin dans le calendrier vaccinal. Ainsi, la décision en 2007 de ne pas introduire la vaccination contre la varicelle dans le calendrier vaccinal des nourrissons en France a reposé largement sur les résultats d'une modélisation. Ce travail avait certes montré que la vaccination des nourrissons entraînerait une baisse de l'incidence de la varicelle, tous âges confondus, d'autant plus importante que la couverture vaccinale augmenterait. Cependant, cette baisse s'accompagnerait d'un déplacement de l'âge des cas par rapport à l'ère prévaccinale, avec un nombre de cas supérieur à celui observé sans vaccination chez l'adulte quel que soit le niveau de couverture vaccinale (entre 30 % et 90 %). Ce déplacement serait particulièrement marqué au-delà de 24 ans, proportionnel à la couverture vaccinale quand celle-ci passerait de 30 % à 80 % et baisserait ensuite tout en étant encore prononcé pour une couverture à 90 %.

## L'évaluation coût efficacité

L'évaluation économique des stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention a pour objet de mettre les résultats de santé obtenus en regard des ressources mobilisées. Cette étape suit généralement la modélisation et permet de replacer les résultats dans une perspective globale avec des unités de mesure indépendantes de la pathologie : coût par décès évité, par année de vie sauvée, etc.

On distingue trois types d'évaluation économique : l'analyse coût efficacité, l'analyse coût utilité et l'analyse coût bénéfice. Ces analyses diffèrent dans la manière dont sont valorisés les résultats de santé. Dans l'analyse coût efficacité, les résultats de santé sont exprimés en unités physiques (nombre de cas évités, nombre d'années de vie sauvées, etc.). Dans l'analyse coût utilité, l'indicateur de résultat traduit les préférences de la population générale pour différents états de santé par une pondération (le nombre d'années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie ou QALY). Dans l'analyse coût bénéfice, les résultats de santé sont exprimés en unité monétaire (par exemple, les décès évités sont valorisés par référence à la valeur statistique de la vie humaine). Dans le domaine de la santé, les analyses coût utilité se sont imposées dans la littérature (à tel point que les Anglo-Saxons englobent couramment dans le terme *cost effectiveness analysis* à la fois les analyses coût efficacité et les analyses coût utilité).

L'outil principal est le ratio coût efficacité incrémental (*Incremental Cost Effectiveness Ratio* [ICER]), qui mesure les ressources à mobiliser pour obtenir une unité d'efficacité supplémentaire. En pratique, l'ICER d'une intervention est généralement déterminé par rapport à la situation actuelle, ou par rapport à une autre intervention moins efficace et moins coûteuse. Il est en effet possible de classer les interventions par ordre croissant d'ICER et/ou de sélectionner les interventions dont l'ICER est inférieur à une certaine valeur seuil qui traduit la propension à payer de la collectivité pour l'unité d'efficacité supplémentaire (le cas évité, l'année de vie sauvée, le QALY, etc.). En France, il n'existe pas de seuil d'ICER permettant de conclure qu'une intervention de santé est ou n'est pas coût efficace. Au Royaume-Uni, la valeur de 20-30 k€ par année de vie sauvée a longtemps été utilisée. La Commission sur la macroéconomie et la santé de l'Organisation mondiale de la santé a, quant à elle, défini les interventions très efficaces comme celles dont l'ICER est inférieur au revenu national brut par habitant dans un pays donné [9]. Ce seuil était ainsi de 34 440 \$ pour la France en 2010 (source : Banque mondiale) mais n'a pas de valeur décisionnelle.

Le choix de la méthode d'évaluation économique dépend du contexte de l'évaluation, notamment de l'histoire naturelle de l'affection à laquelle on s'intéresse. Si la létalité est élevée, le choix du nombre d'années de vie sauvées apparaît comme un indicateur de résultat pertinent. Dans le cas d'une maladie chronique (l'infection par le VIH, les cancers, le diabète, etc.) ou associée à un handicap ou une incapacité (les infections invasives à méningocoques C qui entraînent des séquelles), la prise en compte de la qualité de vie est essentielle. Le choix de l'indicateur d'efficacité tient aussi à la place de l'évaluation économique dans le processus d'allocation des ressources. Le QALY (tout comme l'année de vie) a l'avantage d'être un indicateur d'efficacité générique à partir duquel il est possible de comparer, en termes d'efficacité, toutes les interventions, quel que soit le domaine thérapeutique ou préventif. L'acceptabilité de tels arbitrages est une question relevant de l'organisation et des modalités de régulation du système de santé.

Les coûts pris en considération dans l'évaluation économique peuvent varier selon la perspective adoptée : ce qu'il en coûte au patient, à la protection sociale, à la société... On distingue traditionnellement les coûts directs médicaux et non médicaux, puis les coûts indirects. On peut ne tenir compte que des coûts supportés par l'Assurance maladie, mais la perspective peut être élargie pour prendre en compte le point de vue des assureurs complémentaires, des patients ou de la société dans son ensemble. Les ressources mobilisées seront évaluées au regard des coûts unitaires de production ou, à défaut, des tarifs conventionnels. L'évaluation des résultats de santé et des ressources mobilisées devra s'opérer avec un horizon temporel pertinent selon la nature de l'intervention (ponctuelle ou répétée), l'histoire naturelle de l'affection (maladie aiguë ou chronique) et d'éventuels effets induits au niveau populationnel (par exemple, les impacts à long terme de la vaccination sur la dynamique de transmission d'une maladie).

Enfin, le choix du (des) comparateur(s) est déterminant. En pratique, la stratégie évaluée est souvent comparée à la modalité de prise en charge usuelle (la plus répandue) du moment. À titre illustratif, l'évaluation de la vaccination des pré-adolescentes contre les infections à papillomavirus pour la prévention des cancers du col de l'utérus (prévention primaire) en France a tenu compte de l'existence du dépistage des lésions précancéreuses par frottis cervico-vaginal (prévention secondaire). Or, en France, la couverture de ce dépistage, effectué à titre individuel, c'est-à-dire sans s'inscrire dans un programme de dépistage organisé, est de l'ordre de 65 %. La question se pose donc de savoir si la stratégie la plus efficace et la plus efficiente pour réduire l'incidence et la mortalité du cancer du col est l'amélioration de la couverture du dépistage à travers son organisation sur l'ensemble du territoire ou la vaccination des jeunes filles. Une modélisation mathématique a donc été effectuée pour tenter de répondre à cette question. Quatre stratégies ont été évaluées, sur le plan épidémiologique et économique : le dépistage individuel seul (*statu quo*), le dépistage individuel plus la vaccination des adolescentes de 14 ans, l'organisation du dépistage au niveau national et le dépistage organisé plus la vaccination. Les principales conclusions générées par le modèle ont été les suivantes :

- comparé au statu quo, sur les 70 premières années, l'organisation du dépistage et la vaccination (avec une couverture de 80 %) ont un impact épidémiologique proche (réduction respective de l'incidence du cancer du col de 16 et 22 %) ;
- le coût de mise en œuvre de la vaccination est environ le double de celui de l'organisation du dépistage. Le ratio coût efficacité du dépistage organisé est donc environ deux fois plus faible que celui de la vaccination des pré-adolescentes (respectivement 22 700 € et 45 200 € par année de vie gagnée) ;
- sur la même période, la mise en place simultanée du dépistage organisé et de la vaccination permet de doubler le nombre de cancers évités (de 16 % à 34 % de réduction) ;
- l'ajout de la vaccination au dépistage organisé présente un ratio coût efficacité additionnel de 55 500 € par année de vie sauvée.

L'analyse coût efficacité a donc conclu que la priorité devrait être donnée à l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, les deux interventions ayant un impact épidémiologique comparable mais la vaccination coûtant deux fois plus cher. Cependant, la mise en œuvre simultanée des deux interventions permettait de multiplier par deux l'impact épidémiologique, pour un coût additionnel de l'ajout de la vaccination au dépistage organisé que l'on peut considérer comme acceptable, au regard des seuils internationaux [9]. Prenant en compte ces résultats, le Comité technique des vaccinations (CTV) du Haut Conseil de santé publique (HCSP) a recommandé, en 2007, la vaccination en France de toutes les filles à l'âge de 14 ans, ainsi qu'un rattrapage pour certaines jeunes filles et jeunes femmes jusqu'à l'âge de 23 ans. Parallèlement, il a recommandé l'organisation et la promotion du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus (<http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports3?ae=avisrapports3&clef=33&clefr=36&menu=09> [consulté le 01/04/2012]).

## CONCLUSION

**L'approche de modélisation est utile pour évaluer l'importance d'une épidémie, étudier l'impact éventuel de différentes stratégies de lutte sur la dynamique de l'épidémie, et comme support pour les analyses de coût efficacité. Pour les praticiens de l'épidémiologie, ces résultats peuvent se décliner en outils utilisables sur le terrain (par exemple, la détermination du ratio de reproduction en temps réel), en précisions sur les données à recueillir en priorité pour une décision optimale (par exemple, des données permettant de documenter l'intervalle de génération), en aide au choix des meilleures stratégies d'intervention et en efficacité comme en coûts.**

**Il convient finalement de rappeler que les modèles, qui ont pour but une utilisation optimale de l'information disponible, reposent sur des hypothèses qu'on devra expliciter, critiquer et, autant que faire se peut, valider. Tous les modèles reposent sur des simplifications des mécanismes qu'ils décrivent : il convient de questionner et d'évaluer si l'impact quantitatif de ces simplifications est contradictoire avec une utilisation en pratique. La prise de décision en santé publique gagne toujours en transparence lorsqu'elle est basée sur des quantifications objectives : la modélisation est un outil au service de cette démarche.**

## RÉFÉRENCES

- 1 ● Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008 ; 451 : 990-3.
- 2 ● Valleron AJ. *L'épidémiologie humaine : conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques*. Paris : EDP Sciences, 2006, 424 p.
- 3 ● Boëlle PY, Ansart S, Cori A, Valleron AJ. Transmission parameters of pandemic influenza (A/H1N1/2009): a review. *Influenza Other Respi Viruses* 2011 ; 5 : 306-16.
- 4 ● Boelle PY, Thomas G, Vergu E, Renault P, Valleron AJ, Flahault A. Investigating transmission in a two-wave epidemic of Chikungunya fever, Reunion Island. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2008 ; 8 : 207-17.
- 5 ● Anderson R, May R. *Infectious Diseases of Humans. Dynamics and Control*. Oxford : Oxford Science Publications, 1991, 757 p.
- 6 ● Cori A, Boelle PY, Thomas G, Leung GM, Valleron AJ. Temporal variability and social heterogeneity in disease transmission: the case of SARS in Hong Kong. *PLoS Comput Biol* 2009 ; 5 : e1000471.
- 7 ● Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol* 2004 ; 160 : 509-16.
- 8 ● White LF, Wallinga J, Finelli L, Reed C, Riley S, Lipsitch M, Pagano M. Estimation of the reproductive number and the serial interval in early phase of the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in the USA. *Influenza Other Respi Viruses* 2009 ; 3 : 267-76.
- 9 ● WHO Commission on Macroeconomics and Health. Investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva. World Health Organization, 2001 ; [http://www.who.int/macrohealth/background/cmh\\_report/en/](http://www.who.int/macrohealth/background/cmh_report/en/) (consulté le 01/04/2012).

## ● Chapitre 58

# Performance des outils et programmes de dépistage

Louis-Rachid Salmi<sup>1</sup>, Yann Le Strat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-  
Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

<sup>2</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), département des maladies infectieuses,  
Saint-Maurice



La mise en évidence d'une maladie chez un patient, dans le contexte d'une consultation clinique, repose le plus souvent sur une démarche diagnostique complexe intégrant des informations fournies par l'interrogatoire, l'examen clinique et, éventuellement, des examens para-cliniques. Par exemple, pour diagnostiquer un cancer du sein, le médecin dispose de l'interrogatoire, la palpation, la mammographie, la thermographie, la biopsie et l'examen extemporané. Dans un contexte de dépistage, la démarche est identique mais repose le plus souvent sur un ou deux tests cliniques ou paracliniques, par exemple la mammographie pour le dépistage systématique du cancer du sein. Tous les tests diagnostiques ne sont cependant pas équivalents en termes de performance ou de dangers associés ; cette diversité rend souvent difficile la décision de prescrire mais aussi l'interprétation des résultats de certains tests. À chaque prise de décision, les avantages attendus d'un test seront donc pesés contre les inconvénients qu'aurait sa mise en œuvre.

Dans ce chapitre, nous présentons certains principes de stratégie diagnostique, principalement orientés vers la mise en place de programmes de dépistage. La première partie est une introduction aux notions de sensibilité et spécificité, deux paramètres décrivant la performance d'un test diagnostique. La deuxième partie aborde l'évaluation de la performance d'une stratégie diagnostique et introduit deux autres paramètres, les valeurs prédictives positive et négative des résultats d'un test. La troisième partie montre comment la performance d'une stratégie diagnostique dépend du contexte de son application et, plus précisément, de la prévalence de la maladie dans la population. La quatrième partie nous montre comment deux tests peuvent être combinés pour améliorer la performance globale d'une stratégie diagnostique. Finalement, nous discutons dans la cinquième partie les critères qui permettent de juger de l'utilité réelle d'un programme de dépistage de masse.

## Mesure de la performance d'un test diagnostique

Nous considérons dans ce chapitre que la présence de la maladie est une variable dichotomique (la maladie est soit présente, soit absente). Dans un premier temps, on se placera dans la situation la plus habituelle, celle dans laquelle les résultats du test sont également exprimés par une variable dichotomique (le test est soit positif, soit négatif). Une deuxième partie aborde le cas de tests dont les résultats sont quantitatifs.

## Identification des malades

Dans la plupart des situations, le médecin est surtout intéressé à savoir si le test identifie correctement tous les patients qui ont la maladie. La caractéristique correspondante du test est la sensibilité qui est définie comme la capacité du test à correctement identifier les individus qui ont la maladie. La sensibilité est le rapport du nombre de patients qui ont un test positif et ont la maladie (vrais positifs) sur le nombre total de patients qui ont la maladie (*Tableau I*). La sensibilité est une proportion et peut donc prendre des valeurs de 0 ou 0 % (aucun malade n'est correctement identifié) à 1 ou 100 % (tous les malades sont correctement identifiés ; il n'y a aucun faux négatif).

**Tableau I ● Évaluation de la performance d'un test diagnostique**

Test évalué	Maladie présente		Total
	Oui	Non	
Positif	VP	FP	<b>Positifs</b>
Négatif	FN	VN	<b>Négatifs</b>
<b>Total</b>	<b>VP + FN</b>	<b>VN + FP</b>	<b>N</b>

VP : vrai positif ; FP : faux positif ; FN : faux négatif ; VN : vrai négatif.

Pour illustrer la méthode de calcul de la sensibilité, nous prendrons l'exemple du dépistage des sujets à haut risque d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), par un questionnaire portant sur les facteurs de risque [1]. Ce test est appliqué chez 91 patients connus comme étant porteurs du VHC et dont le diagnostic avait déjà été confirmé par un bilan virologique plus complet (*Tableau II*). Le questionnaire donnait un résultat positif chez 77 patients. La sensibilité du questionnaire était donc 77/91, soit 0,846 ou 84,6 %.

La sensibilité d'un test ne peut être correctement déterminée qu'en appliquant le test à un groupe de patients dont on a la certitude qu'ils ont la maladie. Il est important de sélectionner un groupe comportant non seulement des patients chez qui la présence de la maladie est évidente (cas terminaux, par exemple), mais aussi des malades chez qui le diagnostic n'est pas évident, en particulier des patients dont le tableau clinique pourrait orienter vers une autre maladie.

## Identification des non-malades

Un test qui serait 100 % sensible aurait la capacité de correctement identifier tous les patients qui ont la maladie, mais ne serait parfait que s'il identifiait correctement aussi les patients qui n'ont pas la maladie. La capacité correspondante du test est la spécificité qui est définie comme la capacité du test à correctement identifier les individus qui n'ont pas la maladie ; en pratique, la spécificité est le rapport du nombre de patients qui ont un test négatif et n'ont pas la maladie (les vrais négatifs) sur le nombre total de patients qui n'ont pas la maladie (*Tableau I*). La spécificité est une proportion et peut donc prendre des valeurs de 0 ou 0 % (aucun non-malade n'est correctement identifié) à 1 ou 100 % (tous les non-malades sont correctement identifiés ; il n'y a aucun faux positif).

Le questionnaire de risque pour le VHC a été appliqué à un échantillon de 80 patients dont un bilan virologique a révélé qu'ils n'étaient pas porteurs du virus (*Tableau II*) ; 29 individus avaient un questionnaire positif. La spécificité du questionnaire était donc  $[(80 - 29)/80] = 0,638$  soit 63,8 %.

La spécificité d'un test est déterminée en appliquant le test à un groupe d'individus dont on a la certitude qu'ils n'ont pas la maladie. Il est important de sélectionner un groupe comportant non seulement des patients chez qui l'absence de la maladie est évidente (sujets sains et sportifs, par



**Tableau II ● Évaluation d'un questionnaire pour l'identification de patients à risque d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC)**

Source : [1]

Questionnaire	Infection par le VHC		Total
	Oui	Non	
Positif	77	29	<b>106</b>
Négatif	14	51	<b>65</b>
<b>Total</b>	<b>91</b>	<b>80</b>	<b>171</b>

exemple), mais aussi des patients porteurs d'autres maladies qui sont difficilement différenciables de la maladie pour laquelle le test est développé, en particulier des patients chez qui la présence de la maladie a été d'abord suspectée puis récusée.

### Choix d'un seuil de positivité

En pratique, de nombreux tests sont fondés sur des techniques de mesure dont les résultats s'expriment par une variable numérique continue (dosage sanguin, par exemple) ou par une échelle ordinale, plutôt que par une variable dichotomique. Dans ces cas, il est habituel de fixer un seuil de positivité définissant la valeur de la variable à partir de laquelle le résultat sera considéré comme positif.

Pour un test parfait, les distributions des résultats du test chez les malades et les non-malades sont totalement distinctes, les valeurs observées chez les malades ne s'observant jamais chez les non-malades et vice versa (*Figure 1a*). Dans cette situation, le choix d'un seuil situé entre la valeur possible la plus élevée des non-malades et la valeur possible la plus basse des malades donnera une sensibilité et une spécificité toutes deux égales à 100 %.

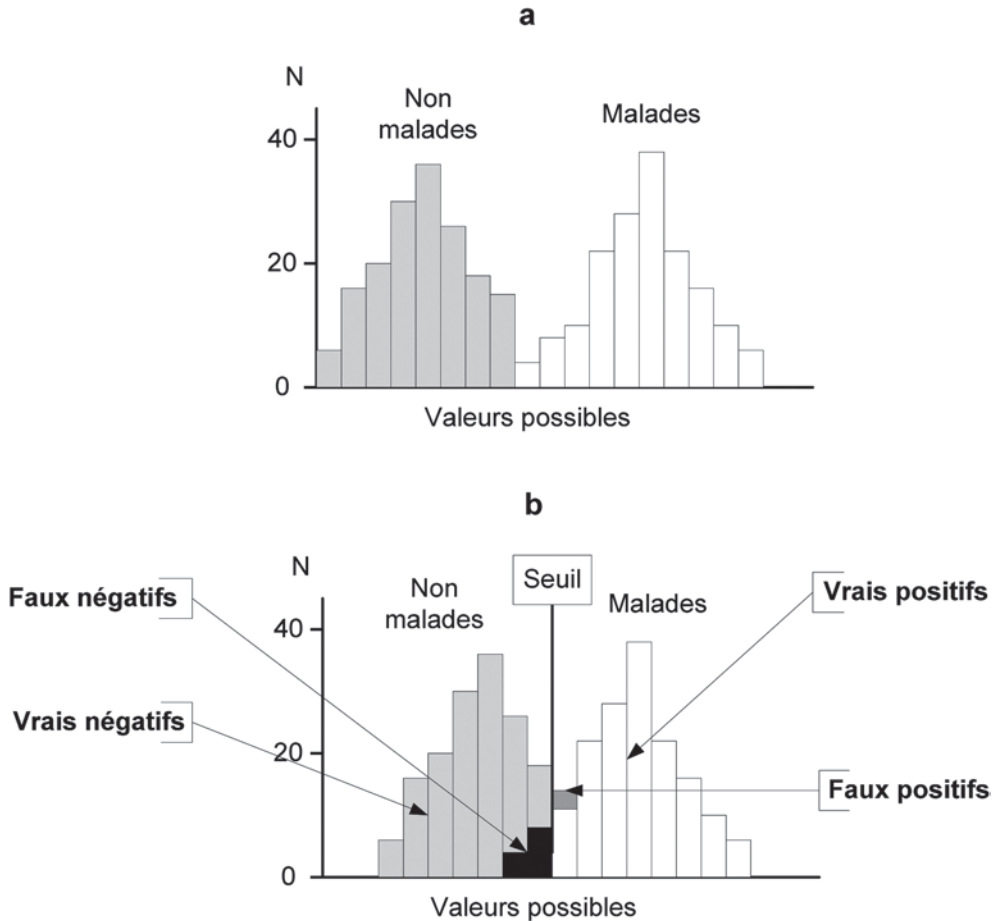
Cette situation idéale est en fait exceptionnelle, les distributions des valeurs observées chez les sujets malades et non malades étant habituellement en partie superposables. Dans ce cas, la définition d'un seuil de positivité permet de décrire les quatre catégories suivantes d'individus (*Figure 1b*) :

- les vrais positifs (VP), malades dont le résultat du test est supérieur ou égal au seuil ;
- les vrais négatifs (VN), non-malades dont le résultat du test est inférieur au seuil ;
- les faux négatifs (FN), malades dont le résultat du test est inférieur au seuil ;
- les faux positifs (FP), non-malades dont le résultat du test est supérieur ou égal au seuil.

Le choix du niveau du seuil est rarement arbitraire, la fréquence relative des VP, VN, FP et FN variant avec les changements de seuil. Plus le seuil est placé bas, plus grand sera le nombre de malades correctement identifiés (VP), mais plus grand sera également le nombre de faux positifs. Réciproquement, plus le seuil est placé haut, plus grand sera le nombre de non-malades correctement identifiés (VN), mais plus grand sera également le nombre de faux négatifs. Le choix d'un seuil bas aura donc comme effet d'augmenter la sensibilité mais de diminuer la spécificité ; au contraire, le choix d'un seuil haut augmentera la spécificité mais diminuera la sensibilité. La variation inverse de la sensibilité et de la spécificité est illustrée dans le *Tableau III*, adapté d'une étude de Weiss *et al.* [2], dans laquelle la sensibilité et la spécificité du test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) du dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont été calculées pour quatre seuils de positivité différents sur une même population comportant des malades atteints du sida et des donneurs de sang en bonne santé.

**Figure 1 ● Choix d'un seuil de positivité et performance d'un test diagnostique**

A. Situation idéale dans laquelle les deux distributions (chez les malades et les non-malades) sont totalement dissociées. B. Situation habituelle dans laquelle le choix d'un seuil génère des faux résultats



En pratique, le choix du seuil dépendra de la gravité des conséquences des erreurs de classification. Si les conséquences d'une erreur de diagnostic par défaut (FN) sont graves et si les tests de confirmation de la présence de la maladie sont peu chers et peu dangereux, on choisira un seuil bas [exemple du dépistage de routine de la phénylcétonurie chez le nouveau-né, pour lequel les conséquences d'un faux positif se limitent à un bilan biologique complémentaire, mais où tout retard au diagnostic chez les faux négatifs entraînera des séquelles irréversibles]. Au contraire, le seuil sera placé haut si l'on cherche essentiellement à éliminer le diagnostic et si les conséquences d'un faux positif sont graves ou coûteuses [exemple du dosage de l' $\alpha$  fœto-protéine pour diagnostiquer les anomalies congénitales du système nerveux central pendant la grossesse, pour lesquels un faux positif peut pousser à une interruption médicale d'une grossesse alors que le fœtus est en fait sain].

**Tableau III • Variation de la sensibilité et de la spécificité des premiers tests ELISA pour le diagnostic du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), selon le seuil de positivité**

D'après [2]

Paramètre (%)	Seuil de positivité			
	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6
Sensibilité	97,7	97,5	97,3	96,6
Spécificité	92,6	97,5	98,6	99,3

### L'analyse de la performance d'un test quantitatif par la courbe ROC

Prenons l'exemple d'un test dont le résultat s'exprime comme une variable continue pouvant prendre un ensemble de valeurs quantitatives. On note ces valeurs ordonnées par ordre croissant :  $x_1, x_2, \dots, x_N$ . L'objectif est de définir un seuil  $\alpha$  de positivité permettant de dichotomiser la variable continue pour maximiser la sensibilité, la spécificité ou la performance globale du test. Pour chaque valeur du test diagnostique, un tableau de contingence  $2 \times 2$  peut être construit (Tableau IV).

**Tableau IV • Évaluation de la performance d'un test diagnostique pour un seuil donné  $\alpha$**

Test	Maladie	
	Présence	Absence
≥ $\alpha$	$a_\alpha$	$b_\alpha$
< $\alpha$	$c_\alpha$	$d_\alpha$

Les seuils choisis correspondent aux différentes valeurs distinctes prises par le test. Selon le seuil de positivité choisi, le nombre d'individus classés dans les quatre cases du tableau de contingence varie. Les effectifs a, b, c et d dépendent donc de la valeur  $\alpha$ . Une fois que ce tableau est construit, il est facile de calculer une sensibilité ( $a_\alpha / (a_\alpha + c_\alpha)$ ) ou une spécificité ( $d_\alpha / (b_\alpha + d_\alpha)$ ).

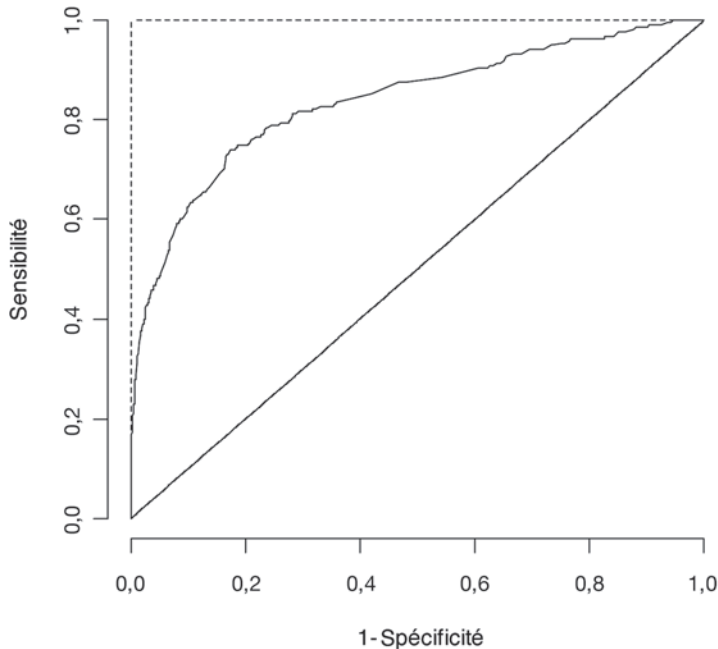
L'outil statistique le plus connu pour évaluer conjointement la sensibilité et la spécificité d'un test diagnostique dichotomique est la courbe ROC (*receiver operating characteristics*). Pour un marqueur biologique donné, cette courbe représente graphiquement, pour chaque valeur du seuil de positivité, la sensibilité du test en fonction du complément de la spécificité ( $1 - \text{spécificité}$ ).

Pour la plus petite valeur ( $x_1$ ) prise par le test, tous les individus sont répartis dans les deux plus hautes cases du tableau. La sensibilité du test est donc égale à 1 et sa spécificité égale à 0. À l'inverse, pour la plus grande valeur ( $x_N$ ) prise par le test, tous les individus sont répartis dans les deux plus basses cases du tableau. La sensibilité du test sera donc égale à 0 et sa spécificité égale à 1. Pour des valeurs strictement comprises entre  $x_1$  et  $x_N$ , la sensibilité et la spécificité varient entre 0 et 1. Une fois que tous ces couples (sensibilité, spécificité) sont calculés, il est alors simple de représenter la courbe ROC (Figure 2). La courbe débute avec la plus grande valeur prise par le test (sensibilité = 0 et spécificité = 1) pour finir par la plus petite valeur prise par le test (sensibilité = 1 et spécificité = 0). Un dépistage idéal est capable d'identifier tous les individus présentant la maladie (sensibilité = 1) et tous les individus ne présentant pas la maladie (spécificité = 1). La courbe en pointillés représente ce cas de figure idéal. À l'inverse, lorsque la valeur du seuil  $\alpha$  ne dépend pas de la présence ou de l'absence de maladie, c'est-à-dire lorsque les individus sont

aléatoirement répartis dans les deux colonnes du tableau de contingence, la courbe ROC fluctue autour de la bissectrice représentée par la droite reliant les points (0,0) à (1,1), qui vérifie pour chaque seuil une sensibilité égale à (1 - spécificité). Le choix du seuil est fixé selon les objectifs du test. On voudra parfois privilégier une très bonne sensibilité en acceptant une moins bonne spécificité ou bien l'inverse ou bien encore obtenir le meilleur couple possible.

Pour estimer la capacité discriminante du test, on estime l'aire sous la courbe (ASC) ROC. Pour une ASC inférieure ou égale à 0,5, c'est-à-dire obtenue avec une courbe ROC proche de la bissectrice, la capacité discriminante du test n'est pas meilleure qu'une classification aléatoire (on lance une pièce et on choisit à pile ou face si un individu présente ou non la maladie). Bien que des règles arbitraires aient été proposées pour définir une bonne ASC, le jugement dépendra de la décision à prendre et des conséquences des FP et des FN.

**Figure 2 ● Illustration d'une courbe ROC : aire sous la courbe = 0,84**



## Mesures de la performance d'une stratégie diagnostique

Nous avons considéré jusqu'à présent la mesure de la sensibilité et de la spécificité dans un contexte artificiel où nous avions connaissance du vrai statut de malade ou de non-malade des patients. En pratique, on applique des procédures diagnostiques ou de dépistage justement parce qu'on ne sait pas quels patients ont réellement la maladie. Supposons que l'on dispose d'une série de patients à qui le test a été administré (*Tableau I*) ; certains patients ont un test positif (la somme des VP et des FP) et les autres ont un test négatif (la somme des VN et des FN). Pour que le praticien puisse déterminer si son patient est malade ou non, les questions importantes sont donc : quelle proportion des patients ayant un test positif correspond à des vrais malades ? Quelle proportion des patients ayant un test négatif correspond à des sujets vraiment exempts de la maladie ? Cette information nous est donnée par les valeurs prédictives des résultats du test.

La valeur prédictive d'un test positif, plus fréquemment appelée valeur prédictive positive (VPP), est la proportion des tests positifs qui correspond à des vrais malades. C'est le rapport du nombre de vrais positifs sur le nombre total de tests positifs. La VPP est une proportion et peut donc prendre des valeurs de 0 ou 0 % (aucun test positif ne correspond à des malades) à 1 ou 100 %. Une stratégie diagnostique ayant une VPP de 100 % est idéale pour affirmer la présence de la maladie, tous les résultats positifs correspondant justement à des malades. Cela ne peut s'observer qu'en l'absence de faux positifs, donc avec un test spécifique à 100 %.

La valeur prédictive d'un test négatif, ou valeur prédictive négative (VPN), est la proportion des tests négatifs qui correspond à des non-malades. C'est le rapport du nombre de vrais négatifs sur le nombre total de tests négatifs. Comme la VPP, la VPN peut prendre des valeurs de 0 ou 0 % (aucun test négatif ne correspond à des non-malades) à 1 ou 100 %. Une stratégie diagnostique ayant une VPN de 100 % est idéale pour affirmer l'absence de la maladie, tous les résultats négatifs correspondant justement à des non-malades. Cela ne peut s'observer qu'en l'absence de faux négatifs, donc avec un test sensible à 100 %.

Le calcul des valeurs prédictives est illustré dans le *Tableau II*, où l'on retrouve les 91 patients infectés par le VHC et les 80 patients non infectés. Dans ce groupe de 171 individus, on observe 106 questionnaires positifs et 65 questionnaires négatifs. Les valeurs prédictives correspondantes sont donc  $VPP = 77/106 = 0,726$ , ou 72,6 % et  $VPN = 51/65 = 0,785$  ou 78,5 %.

La performance de cette stratégie diagnostique est donc assez médiocre puisque seulement près de 3/4 des résultats positifs et à peine plus des résultats négatifs sont exacts. Le fait de laisser passer des FN et de faussement étiqueter des FP a des conséquences qui seront discutées ultérieurement.

## Prévalence de la maladie et performance d'une stratégie

Nous avons vu comment les valeurs prédictives étaient fortement dépendantes de la sensibilité (pour la VPN) et de la spécificité (pour la VPP). Ces valeurs sont également fonction de la prévalence de la maladie dans la population dans laquelle le test est appliqué.

### Contexte du diagnostic simple

Dans ce contexte, un patient consulte un clinicien pour une raison précise ; le clinicien va mettre en œuvre une démarche diagnostique visant à confirmer la présence d'une maladie. Par exemple, une femme de 45 ans consulte pour une « boule » dans le sein ; le médecin va prescrire une mammographie dans le but de confirmer l'existence d'un cancer du sein. Ici, le test (la mammographie) est directement lié au motif de consultation ; par ailleurs, la probabilité de la maladie (le cancer du sein) est a priori assez forte.

### Contexte du dépistage systématique

Le dépistage consiste à proposer un test diagnostique à des sujets qui ne se plaignent de rien pour révéler l'existence d'une maladie à un stade précoce. Le dépistage se justifie quand le pronostic de la maladie peut être favorablement influencé par la mise en route précoce d'un traitement (ce critère est discuté plus en détail dans la dernière partie de ce chapitre). Le dépistage systématique du cancer du sein par mammographie chez les femmes de plus de 45 ans, par exemple, permet de diagnostiquer des formes précoces plus facilement traitables et d'espérer ainsi améliorer le pronostic de cette affection. Dans ce contexte, la prévalence de la maladie est a priori beaucoup plus faible que dans une population de consultation clinique. De plus, la proposition d'un test diagnostique à des personnes qui ne se plaignent de rien, dont la majorité est en bonne santé, ne pourra se justifier qu'après avoir vérifié rigoureusement que les avantages du dépistage dépassent nettement ses inconvénients.

## Illustration

Pour illustrer le rôle de la prévalence dans la performance d'une stratégie diagnostique, nous appliquerons le questionnaire de risque d'infection par le VHC dans deux contextes différents (*Tableau V*).

**Tableau V ● Performance de la méthode ELISA pour le dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) dans deux populations : illustration du rôle de la prévalence de la maladie**

Questionnaire	Infection par le VHC		Total
	Oui	Non	
<i>A. Usagers de drogues par voie intraveineuse</i>			
Positif	508	145	653
Négatif	92	255	347
Total	600	400	1 000
Questionnaire	Infection par le VHC		Total
	Oui	Non	
<i>B. Donneurs de sang</i>			
Positif	1 421	144 554	145 975
Négatif	259	254 766	255 025
Total	1 680	399 320	400 000

Le test peut être utilisé dans une population de 1 000 usagers de drogues par voie intraveineuse n'ayant pas bénéficié d'un programme d'échanges de seringues (*Tableau V-A*). Dans cette population, la prévalence du VHC est estimée à 60,0 %, soit 600 porteurs, parmi lesquels on peut attendre, avec une sensibilité de 84,6 %, 508 tests positifs. Chez les 400 non-porteurs, on attendra, avec une spécificité de 63,8 %, 255 tests négatifs. Les valeurs prédictives sont donc de 77,8 % pour un test positif et de 73,5 % pour un test négatif. Dans cette population à haut risque, le questionnaire est donc une stratégie diagnostique assez bonne pour suspecter une infection par le VHC, mais moins satisfaisante pour l'éliminer (près de 27 % des porteurs échappent au dépistage).

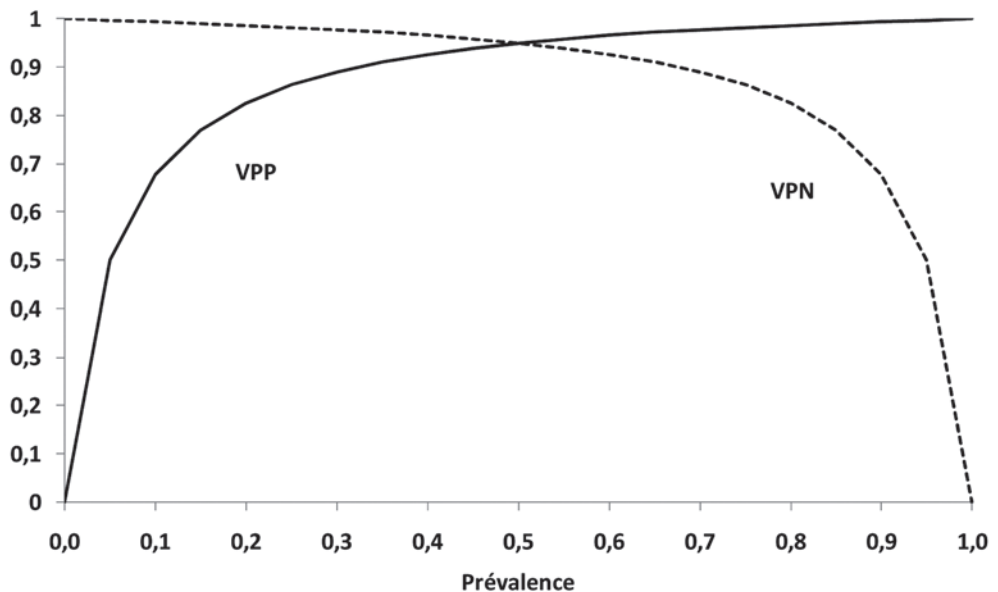
Le dépistage des porteurs du VHC est particulièrement important dans le cadre des établissements de transfusion sanguine. Dans cet autre contexte, nous appliquerons le même questionnaire (mêmes sensibilité et spécificité) à 400 000 nouveaux donneurs de sang, chez lesquels la prévalence du VHC est estimée à 4,2 porteurs pour 1 000 (*Tableau V-B*). Parmi les 1 680 porteurs attendus, 1 421 présenteront un test positif. Parmi les 399 320 non-porteurs, on observera 254 766 tests négatifs et 144 554 tests faussement positifs. Les valeurs prédictives sont donc 8,9 % pour un test positif et 99,9 % pour un test négatif. Dans cette seconde situation, le questionnaire est donc une stratégie presque parfaite pour affirmer l'absence du VHC, mais une stratégie très mauvaise pour affirmer sa présence.

## Rôle de la prévalence de la maladie

La performance d'une stratégie diagnostique ne dépend donc pas seulement de la performance du test lui-même, comme nous l'avons vu dans l'illustration ci-dessus où la sensibilité et la spécificité du test étaient les mêmes dans les deux situations. Les variations observées des valeurs prédictives étaient liées au fait que la fréquence de la maladie et donc des faux résultats, positifs et négatifs, était différente d'une situation à l'autre.

À sensibilité et spécificité constantes, la VPP augmente avec la prévalence, alors que la VPN décroît lorsque la prévalence augmente (Figure 3). À un niveau de prévalence très faible, tel qu'on l'observe dans des situations de dépistage systématique en population générale, même un test ayant une bonne spécificité aura probablement une très faible VPP. En effet, même si seulement une très faible proportion des non-malades présente un test positif, ces faux positifs représentent néanmoins la majorité des tests positifs observés. En revanche, à ce faible niveau de prévalence, la VPN sera le plus souvent excellente, même si le test n'a pas une sensibilité très élevée, car les faux négatifs ne représenteront de toute façon qu'une proportion négligeable de l'ensemble des résultats négatifs.

**Figure 3 • Variation des valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) selon la prévalence de la maladie (illustration avec une sensibilité et une spécificité toutes deux égales à 95 %)**



Quand la prévalence de la maladie est très élevée, comme cela s'observe dans des situations cliniques où la présence de la maladie est déjà fortement suspectée, la VPP sera élevée même si le test a une spécificité relativement faible. En effet, même si une proportion importante des non-malades présente un test positif, ces faux positifs ne représentent qu'une proportion négligeable de l'ensemble des résultats positifs. En revanche, même un test ayant une sensibilité excellente aura probablement une VPN relativement faible, car les faux négatifs représenteront une proportion assez importante de l'ensemble des résultats négatifs.

## Construction et validation d'un test en population

Des orientations peuvent être proposées pour construire un outil de dépistage, applicable à une population donnée, à partir de données d'enquête (une enquête séro-épidémiologique transversale, par exemple). Lors de cette enquête, on recueille, chez toutes les personnes enquêtées, des

marqueurs biologiques, des données socio-administratives mais également des facteurs de risques avérés ou potentiels.

## Construction d'un modèle

À partir de toutes ces variables recueillies, un modèle de régression logistique peut être construit pour prédire la variable biologique, notée  $Y$ , considérée ici comme binaire (par exemple, présence ou non d'anticorps). La finalité du modèle est prédictive et non descriptive, le but étant de discriminer au mieux les personnes ayant des anticorps de celles qui n'en ont pas. La capacité prédictive du modèle se mesurera, par exemple, par l'ASC ROC associée au modèle.

Des analyses univariées sont tout d'abord effectuées. Elles consistent à modéliser  $Y$  en fonction de chaque variable, notée  $X$ , recueillie dans le questionnaire. Pour chaque modèle univarié, on associe à chaque individu  $i$ , la probabilité de la présence d'anticorps dans son sang ( $Y_i = 1$ ). Cette probabilité est égale à  $P(Y_i = 1 | X_i) = \exp(c + bX_i) / (1 + \exp(c + bX_i))$ ,  $c$  et  $b$  étant les coefficients de régression estimés. Cette probabilité est ensuite comparée à un seuil  $\alpha$  de positivité. La sensibilité et la spécificité du modèle sont calculées en construisant le tableau  $2 \times 2$  comme décrit précédemment. En faisant varier le seuil  $\alpha$ , on peut construire une courbe ROC et calculer l'ASC ROC. Ainsi, pour chaque variable introduite dans les analyses univariées, l'ASC est calculée. On retient la variable, notée  $X_1$ , qui produit la plus grande ASC. Puis on construit à nouveau des régressions logistiques contenant  $X_1$  en ajoutant une à une toutes les autres variables. On calcule à nouveau les ASC et on sélectionne la variable, notée  $X_2$ , qui produit avec  $X_1$  la plus grande ASC. On poursuit la construction du modèle jusqu'à ce que l'on ne puisse plus augmenter l'ASC. L'ensemble des variables incluses dans le modèle représente les critères de dépistage.

## Validation du modèle

Deux types de validation existent : interne et externe. La validation externe consiste à appliquer le modèle multivarié obtenu à des données qui n'ont pas servi à son élaboration. On peut, par exemple, construire le modèle à partir des données d'une enquête puis l'appliquer aux données d'une autre enquête, indépendante de la première [3]. C'est la situation idéale pour mesurer la performance d'un modèle.

En l'absence de données externes, on se contente de faire une validation interne du modèle sur les mêmes données. Ce n'est pas la situation idéale car on s'attend alors à ce que la capacité prédictive du modèle soit meilleure à partir de données qui ont servi à sa construction plutôt qu'à partir de données indépendantes [4]. On parle alors de sur-optimisme, car on peut surestimer à tort la capacité du modèle en termes de sensibilité, spécificité ou d'ASC ROC, par exemple. On peut donc penser qu'on observera plus difficilement, sur des données externes, une ASC aussi élevée que celle obtenue à partir des données de l'enquête.

Pour corriger le sur-optimisme, on peut introduire de la variabilité dans les données en recourant, par exemple, à une approche dite par *bootstrap* [5]. Cette approche consiste à effectuer plusieurs tirages avec remise des individus enquêtés. Si, par exemple, 5 000 personnes ont été enquêtées,  $n$  échantillons vont être construits en tirant avec remise 5 000 personnes. Les  $n$  échantillons seront donc construits à partir des mêmes individus, mais certains individus apparaîtront une ou plusieurs fois dans certains échantillons ou n'apparaîtront pas du tout. Généralement, on choisit une valeur assez grande pour  $n$  (plusieurs centaines). Le modèle multivarié est appliqué à chaque échantillon *bootstrap*. Le sur-optimisme est calculé comme la moyenne des différences entre les ASC des échantillons *bootstrap* et l'ASC obtenue à partir des données d'origine.



## Combinaisons de tests de dépistage

Pour améliorer la performance du diagnostic d'une maladie, il peut être souhaitable de combiner l'information donnée par deux tests diagnostiques. Supposons, par exemple, que nous voulions améliorer la performance du questionnaire de risque VHC en appliquant un test ELISA. Ce test a une sensibilité de 97,0 % et une spécificité de 99,9 %. Supposons, par ailleurs, que les deux tests soient indépendants, c'est-à-dire que la sensibilité et la spécificité d'un test ne varient pas selon que les résultats de l'autre test sont positifs ou négatifs. En fonction de l'objectif visé, les deux tests peuvent être utilisés selon deux stratégies différentes.

Si l'objectif est de minimiser l'impact des faux positifs, on essaiera d'augmenter la spécificité de la stratégie diagnostique. Cela est possible en appliquant deux tests mais en ne considérant comme malades que les patients dont les deux tests ont des résultats positifs. Cette stratégie, habituellement dénommée stratégie en série, revient en fait à n'appliquer le second test qu'aux sujets dont le premier test est positif. Elle est illustrée dans le *Tableau VI* où le test ELISA est appliqué à tous les usagers de drogues par voie intraveineuse du *Tableau V-A* dont le questionnaire était positif.

**Tableau VI • Amélioration de la performance du dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'utilisation de deux tests en série : population d'usagers de drogues par voie intraveineuse**

Voir *Tableau V-a*

<b>a. Application du test l'ELISA à tous les questionnaires positifs</b>			
<b>Questionnaire</b>	<b>Infection par le VHC</b>		<b>Total</b>
	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	
Positif	493	1	<b>494</b>
Négatif	15	144	<b>159</b>
<b>Total</b>	<b>508</b>	<b>145</b>	<b>653</b>

<b>b. Performance de la stratégie en série</b>			
<b>Tests</b>	<b>Infection par le VHC</b>		<b>Total</b>
	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	
Les deux positifs	493	1	<b>494</b>
Au moins un négatif	107	399	<b>506</b>
<b>Total</b>	<b>600</b>	<b>400</b>	<b>1 000</b>

Sensibilité = 82,1 % ; Spécificité = 99,8 % ; VPP = 99,8 % ; VPN = 78,8 %.

Si, au contraire, l'objectif est de minimiser l'impact des faux négatifs, on essaiera d'augmenter la sensibilité de la stratégie diagnostique. Cela est possible en appliquant deux tests et en considérant comme malades tous les patients dont au moins un des deux résultats est positif. Cette stratégie, habituellement dénommée stratégie en parallèle, revient en fait à n'appliquer le second test qu'aux sujets dont le résultat est négatif pour le premier test. Cette stratégie est illustrée dans le *Tableau VII* où le test ELISA est appliqué à tous les donneurs de sang du *Tableau V-B* dont le questionnaire était négatif.

**Tableau VII ● Amélioration de la performance du dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) par l'utilisation de deux tests en parallèle : population de donneurs de sang**

Voir Tableau V-b

<b>a. Application du test ELISA à tous les questionnaires négatifs</b>			
<b>ELISA</b>	<b>Infection par le VHC</b>		<b>Total</b>
	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	
Positif	251	255	<b>506</b>
Négatif	8	254 511	<b>254 519</b>
<b>Total</b>	<b>259</b>	<b>254 766</b>	<b>255 025</b>

<b>b. Performance de la stratégie en parallèle</b>			
<b>Tests</b>	<b>Infection par le VHC</b>		<b>Total</b>
	<b>Oui</b>	<b>Non</b>	
Au moins un positif	1 672	144 809	<b>146 481</b>
Les deux négatifs	8	254 511	<b>254 519</b>
<b>Total</b>	<b>1 680</b>	<b>399 320</b>	<b>400 000</b>

Sensibilité = 99,5 % ; Spécificité = 63,7 % ; VPP = 1,1 % ; VPN = 99,99 %.

## Évaluation de l'utilité d'un programme de dépistage

Nous nous sommes jusqu'à présent concentrés sur les aspects méthodologiques permettant d'évaluer et d'améliorer la performance d'une stratégie diagnostique. Cependant, la décision de mettre en place un programme de dépistage systématique ne peut pas reposer uniquement sur la disponibilité d'un outil diagnostique performant. En effet, pour juger de l'utilité potentielle d'un programme de dépistage, il faut s'assurer que le programme fera plus de bien que de mal aux individus visés. Une description détaillée de tous les paramètres à prendre en compte dans cette évaluation n'est pas envisageable dans le cadre de ce chapitre. Aussi, nous contenterons-nous d'évoquer succinctement les questions à se poser. Un programme de dépistage sera utile s'il répond à trois critères : il vise une maladie adaptée, il utilise une stratégie adaptée et sa structure est adaptée.

### Maladie adaptée

Pour que le dépistage soit utile, la maladie visée doit d'abord avoir des conséquences sérieuses et le pronostic de son évolution naturelle doit être grave. La gravité des conséquences peut être exprimée soit par une létalité élevée (exemple du cancer), soit par une évolution certaine vers une incapacité chronique ou un handicap (exemple de la phénylcétonurie), soit enfin en termes de morbidité importante ayant des conséquences économiques lourdes (exemple de l'alcoolisme).

Toutes les maladies graves ne justifient cependant pas un dépistage. En effet, pour que le dépistage soit potentiellement utile, il faut également que l'évolution naturelle de la maladie passe par une phase préclinique suffisamment longue et suffisamment fréquente dans la population cible. Une phase préclinique trop courte nécessiterait de répéter le dépistage fréquemment pour permettre

à tous les patients de bénéficier du dépistage. De même, un dépistage visant une maladie qui se manifeste cliniquement d'emblée chez une majorité des patients ne serait bénéfique qu'à une petite proportion d'entre eux.

Le dernier critère de choix d'une maladie à dépister est la disponibilité d'un traitement qui soit efficace et dont l'efficacité est d'autant plus grande que le traitement est appliqué plus précocement. Ce critère pose différents problèmes d'évaluation : tout d'abord, l'évaluation de l'efficacité du programme doit tenir compte de l'amélioration apparente du pronostic chez les sujets dépistés, liée au fait que la maladie est diagnostiquée plus tôt qu'elle ne l'aurait été sans dépistage (biais d'anticipation). Outre ce temps simplement gagné artificiellement qui doit donc être déduit de la survie apparente des patients, il faut également tenir compte, dans l'évaluation de l'efficacité du traitement précoce, du fait que les formes dépistées, parce qu'elles sont généralement moins évoluées, peuvent avoir spontanément un meilleur pronostic. Ces difficultés méthodologiques justifient que l'appréciation de l'efficacité du programme ne repose pas seulement sur des enquêtes d'observation mais soit obligatoirement évaluée par des essais randomisés, comme cela a été fait, par exemple, pour le dépistage des cancers du sein, du col utérin et du colon.

## Stratégie appropriée

Pour qu'une stratégie de dépistage soit utile, il faut qu'elle soit valide et fiable. Les aspects de validité ont été détaillés plus tôt dans ce chapitre et ne sont rappelés que pour mémoire. Une bonne validité n'est assurée que quand la stratégie utilisée est à la fois spécifique et sensible. En fonction de l'objectif visé, éliminer ou confirmer la présence d'une maladie, on pourra modifier les niveaux de sensibilité ou de spécificité en ajustant les seuils ou en utilisant des combinaisons de tests. On pourra également améliorer les valeurs prédictives en ciblant des populations à prévalence plus ou moins élevée.

Pour être valide, une stratégie devra également être fiable. En effet, une bonne validité ne peut être atteinte sans une bonne précision. Les aspects de précision deviennent par ailleurs d'autant plus importants à évaluer que l'on s'éloigne des conditions contrôlées dans lesquelles les tests diagnostiques sont développés pour appliquer la stratégie sur le terrain, c'est-à-dire dans de nombreux centres drainant des populations différentes avec de nombreux examinateurs. Les problèmes de précision et de reproductibilité intra et inter-observateurs ne sont pas exposés dans cet ouvrage.

## Structure appropriée

Pour que le programme soit utile, il doit avant tout atteindre les groupes qui peuvent ou qui devraient en bénéficier. En particulier, il faut tenir compte de la relation inverse qui existe entre le risque de nombreuses maladies et l'accessibilité aux services de prévention ou de soins.

De plus, même si le dépistage est bien ciblé et les ressources disponibles, il faut vérifier l'acceptabilité du programme proposé. Cette acceptabilité doit couvrir tous les aspects du programme, les procédures diagnostiques initiales, les procédures de confirmation et la thérapeutique proposée. Elle doit être vérifiée auprès de toutes les personnes visées par le programme, y compris les professionnels de santé. Finalement, cette évaluation doit tenir compte des risques liés aux différentes étapes, des coûts associés, ainsi que des questions d'éthique.

L'organisation d'un nouveau programme de dépistage doit également tenir compte de la charge accrue de travail que le dépistage va représenter pour le système de soins. En particulier, il faut vérifier que le système dispose de suffisamment de ressources matérielles et des compétences nécessaires au diagnostic des personnes dépistées et au traitement des cas confirmés. Le coût de ces activités supplémentaires doit être pris en compte dans l'évaluation du coût du programme de dépistage.

L'évaluation finale d'un programme de dépistage doit donc intégrer tous ces aspects et peser le pour et le contre de sa mise en place. En particulier, il faudra mettre en perspective le nombre de sujets visés par le programme pour pouvoir tenir compte de la proportion des cas réellement dépistés, du coût par cas dépisté, et du coût par cas traité. Finalement, la décision de poursuivre un programme de dépistage ne devrait être prise qu'après s'être assuré, à l'aide des mêmes critères, que le programme fera effectivement plus de bien que de mal.

## | RÉFÉRENCES

- 1 ● Zuure F, Davidovich U, Kok G, Depla AC, Hoebe C, van den Hoek A, *et al.* Evaluation of a risk assessment questionnaire to assist hepatitis C screening in the general population. *Euro Surveill* 2010 ; 15 : 19539.
- 2 ● Weiss SH, Goebert JJ, Sarngadharan MG, Bodner AJ, Gallo RC, Blattner WA. Screening test for HTLVIII (AIDS agent) antibodies. *JAMA* 1985 ; 253 : 221-5.
- 3 ● Götz HM, Veldhuijzen IK, Habbema JDF, Boeke AJP, Richardus JH, Steyerberg EW. Prediction of Chlamydia trachomatis infection: Application of a scoring rule to other populations. *Sex Transm Dis* 2006 ; 33 : 374-80.
- 4 ● Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 2001 ; 54 : 774-81.
- 5 ● King LA, Le Strat Y, Meffre C, Delarocque-Astagneau E, Desenclos JC. Assessment and proposal of a new combination of screening criteria for hepatitis C in France. *Eur J Public Health* 2009 ; 19 : 527-33.

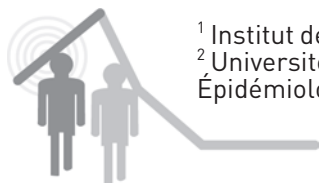
## ● Chapitre 59

# Méthodes épidémiologiques de l'évaluation d'une intervention de santé publique

Jean-Claude Desenclos<sup>1</sup>, François Dabis<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice

<sup>2</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux



Dans de nombreux domaines de la santé publique, des actions innovantes sont nécessaires pour réduire l'impact épidémiologique et sociétal des maladies et/ou facteurs de risque à la fois au niveau individuel et collectif. La recherche biomédicale, combinée aux approches de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales, permet d'améliorer régulièrement la compréhension des processus qui contribuent à la diffusion des problèmes de santé. Ainsi, les experts peuvent proposer aux décideurs des stratégies et politiques innovantes de prévention, offrant de nouvelles opportunités pour réduire le fardeau de ces maladies et leurs conséquences sanitaires et sociales à l'échelle des populations. Mais, avant de pouvoir être mises en œuvre sur le terrain et surtout d'être généralisées, ces nouvelles stratégies doivent être préalablement évaluées en termes d'efficacité sur le terrain.

## Principes

Dans ce chapitre, nous abordons l'évaluation de l'impact épidémiologique en population d'une action de santé publique dont la finalité est l'amélioration de l'état de santé de groupes plus ou moins importants d'individus. L'intervention de santé publique peut être de nature biomédicale (programme de vaccination ou de prophylaxie médicamenteuse, de dépistage, d'élimination de la présence d'un facteur de risque comme l'hypertension artérielle, etc.). Elle peut également être de nature éducative (formation de professionnels de santé à la prise en charge précoce ou à la prévention d'une maladie ou d'un facteur de risque, promotion au niveau de la population de mesures préventives, etc.). L'intervention de santé publique peut, enfin, avoir une tonalité sociale ou économique (mesures politiques incitant à l'utilisation de services préventifs ou de soins, politique tarifaire sur des facteurs de risque comme le tabagisme, actions sociales ciblant des groupes défavorisés, etc.). La nature de l'impact qui va être évalué peut directement concerner l'état de santé de la population selon des indicateurs quantitatifs globaux et à long terme (mortalité) ou spécifiques et à plus ou moins court terme (incidence ou prévalence d'une maladie) ou, enfin, concerner un facteur de risque (prévalence d'une conduite à risque ou d'un comportement de prévention, etc.).

Les interventions en santé publique, lorsqu'elles doivent être mises en place pour toucher une large population sur le terrain, impliquent la mise en œuvre d'actions communautaires, collectives et aussi de nature sociale. Souvent, pour des interventions de nature biomédicale telles qu'un vaccin, un test

de dépistage ou une molécule ayant des propriétés préventives, on dispose déjà de résultats d'essais cliniques randomisés qui ont conclu à l'efficacité de ce produit de santé au niveau individuel. Cependant, ces études ont, en général, été menées dans des conditions expérimentales dans des populations très sélectionnées. Ainsi, la généralisation de leurs résultats et l'application de l'intervention en communauté dans le cadre d'une stratégie de santé publique à grande échelle nécessitent une nouvelle phase d'évaluation avant sa généralisation éventuelle. En effet, l'efficacité théorique ou idéale, si elle est bien sûr démontrée et estimée par les essais précédents, ne présage pas de ce qui peut se passer quand l'intervention est délivrée à la population dans des conditions non expérimentales pour lesquelles, par exemple, la chaîne du froid est plus difficile à garantir pour un vaccin, la formation des acteurs devant administrer l'intervention est plus inégale, l'organisation du système de santé plus imparfaite. De même, l'adhésion de la population à l'intervention est a priori inconnue et peut parfois révéler des surprises (bonnes ou mauvaises) en termes de compréhension, d'intérêt et donc d'acceptation. La question est donc bien ici celle de l'efficacité sur le terrain (*effectiveness*) de l'intervention utilisée en pratique de routine, comme nous l'avons déjà traitée dans cet ouvrage pour les vaccins (chapitre 55). Cette question de l'efficacité sur le terrain va aussi de pair avec celle de l'efficience, à savoir le rapport entre le coût nécessaire à la mise en œuvre d'une action innovante au niveau d'une population et le gain en santé obtenu grâce à l'intervention.

Par ailleurs, certaines interventions ne peuvent être évaluées qu'en population, quand elles sont nouvelles ou reposent sur des processus complexes engageant divers acteurs. C'est le cas, par exemple, quand on cible par un affichage particulier, dans les supermarchés discount de quartiers populaires, des produits à prix promotionnel qui ont une bonne valeur santé. Sans idée de l'acceptation des différents acteurs impliqués, de la durée de maintien de l'action et de ses effets inattendus, il est impossible de savoir si une telle intervention pourrait marcher et avoir un impact positif sur le comportement des personnes socialement précaires et, si c'était le cas, si l'effet se maintiendrait avec le temps.

On peut aussi distinguer les situations dans lesquelles l'intervention est individuelle mais le bénéfice est aussi collectif tels que les programmes de traitement comme prévention (*Treatment as Prevention* [TasP]) pour réduire la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les situations dans lesquelles l'intervention est collective (telles les actions de communication en santé) et dont le bénéfice s'étend au-delà des individus directement touchés par le biais des interactions sociales (évolution des normes de comportement, par exemple).

Quel que soit le chemin causal par lequel l'intervention est censée avoir un effet bénéfique sur la santé, son efficacité sur le terrain se mesure au travers du prisme de l'impact épidémiologique. En effet, avant de généraliser une nouvelle intervention issue de la recherche et dont l'efficacité est prouvée ou au mieux argumentée au niveau individuel, il est nécessaire de vérifier que l'impact en population de son application dans les conditions de terrain est positif et d'en quantifier l'importance. Il faut aussi vérifier l'absence d'effets indésirables ou inattendus. Les essais d'intervention communautaires (EIC) que nous traitons dans ce chapitre poursuivent cet objectif d'évaluation de l'impact d'une intervention dans ses conditions non expérimentales (grandeur nature) de mise en œuvre avant son éventuelle généralisation. Les EIC correspondent bien à un saut qualitatif et quantitatif de la recherche en santé publique, des études basées sur quelques individus [jusqu'à quelques milliers au maximum et toujours avec un certain nombre de critères de sélection] vers celles qui sont destinées à la population dans son ensemble et dans les conditions les plus proches possibles de son cadre et de son mode de vie usuels (quelques milliers à quelques centaines de milliers de personnes). Ainsi, l'approche communautaire des interventions, leur construction et leur évaluation posent de nouveaux défis à la fois conceptuels, méthodologiques, opérationnels et éthiques aux épidémiologistes [1].

Dans ce chapitre, nous entendons par évaluation une étude qui évalue le gain sanitaire et/ou social d'une intervention qu'elle qu'en soit sa nature, biomédicale ou pas, et dont on pense qu'appliquée au niveau communautaire, elle sera bénéfique pour l'état de santé de la population. L'évaluation inclut aussi les effets inattendus de l'application large dans la communauté de l'intervention.

On peut caractériser les EIC par le fait qu'ils impliquent ou pas une randomisation de l'intervention (essai randomisé, étude quasi expérimentale, autres schémas d'étude), selon la nature de l'intervention (biomédicale, éducationnelle, sociale...) ou encore selon le niveau d'application de l'intervention (aux individus eux-mêmes ou à des groupes ou grappes de personnes [clusters]). Au-delà des EIC randomisés dont la pratique reste finalement assez limitée, notamment en France, il existe donc toute une gamme d'approches méthodologique sans randomisation. De nombreuses approches évaluatives sont ainsi basées sur les données de surveillance qui sont, il faut bien le reconnaître, souvent les seules disponibles avant et après la mise en œuvre de nouvelles actions de santé publique.

## Classification des EIC

Selon que l'on met en place ou non un groupe de comparaison, que l'on randomise ou pas l'intervention, que l'on dispose de mesures avant ou après l'introduction de l'intervention, on distingue plusieurs schémas méthodologiques. Le niveau de preuve d'un EIC variera donc substantiellement en fonction du choix méthodologique. En règle générale, l'EIC sera d'autant plus difficile et coûteux que l'on met en place un groupe de comparaison et que l'intervention est randomisée. Mais ce sera dans ces cas-là que le niveau de preuve sera de loin le meilleur, et donc la formulation de conclusions et de recommandations la plus aisée. La classification que nous détaillons ci-dessous est adaptée d'un document produit par une commission du Gouvernement canadien [2].

### Les essais expérimentaux dans lesquels les groupes comparés sont équivalents (c'est-à-dire comparables hormis l'intervention)

Cette modalité implique toujours que l'on randomise l'intervention. Un premier cas de figure est celui dans lequel on dispose d'une mesure de l'état de santé avant et après l'application de l'intervention (Tableau I).

**Tableau I • Tableau synoptique d'un essai d'intervention randomisé incluant un groupe recevant l'expérimentation et un groupe de comparaison choisi au hasard avec mesure de l'état de santé avant et après l'intervention**

Groupes comparés	Mesure de l'état de santé avant l'intervention	Effet de l'intervention	Mesure du niveau de santé après l'intervention
Groupe expérimental	$O_1$	X	$O_3$
Groupe de comparaison	$O_2$		$O_4$

$O_1$ ,  $O_2$ ,  $O_3$  et  $O_4$  indiquent la mesure de l'état de santé dans les différents groupes avant et après l'intervention et X l'effet à estimer de l'intervention sur l'état de santé. Si les groupes comparés sont randomisés, ils seront a priori comparables hormis l'intervention et on aura  $O_1 = O_2$ , autrement dit l'état de santé avant l'intervention sera comparable entre les deux groupes aux fluctuations d'échantillon près. Le schéma d'étude testera l'hypothèse que  $O_3 > O_4$  et que, en particulier, l'effet de l'intervention X est tel que  $O_3 = O_4 + X$  (ou que  $X > 0$ ).

En l'absence de mesure de l'état de santé avant la mise en œuvre de l'intervention, on ne dispose que de la mesure de celui-ci après l'intervention ( $O_3$  et  $O_4$  dans le groupe expérimental et le groupe de comparaison, respectivement), X étant l'effet à estimer de l'intervention sur l'état de santé (Tableau III).

**Tableau II ● Tableau synoptique d'un essai d'intervention incluant un groupe recevant l'expérimentation et un groupe de comparaison avec mesure de l'état de santé uniquement après l'introduction de l'intervention**

Groupes comparés	Effet de l'intervention	Mesure de l'état de santé après l'intervention
Groupe expérimental	X	O <sub>3</sub>
Groupe de comparaison		O <sub>4</sub>

### Les essais quasi expérimentaux avec un groupe de comparaison géographique non aléatoire

Dans ce cas de figure, on a recours à un groupe recevant l'intervention (groupe « ici ») que l'on compare à un groupe non randomisé (groupe « ailleurs », sans l'intervention) pour faire des inférences sur l'impact de l'intervention. On distingue dans ce type de schéma quasi expérimental, d'une part, les essais avec mesures avant et après l'intervention et, d'autre part, les essais avec mesure uniquement après l'intervention.

Si on dispose d'une mesure avant et après l'intervention dans chacun des deux groupes (situation du *Tableau I* mais sans randomisation), le fait que les groupes comparés n'ont pas été randomisés ne permet pas de garantir a priori qu' $O_1 = O_2$ . Si X est l'effet quantitatif de l'intervention, on testera alors l'hypothèse que  $(O_3 - O_1) > (O_4 - O_2)$  et que, en particulier,  $(O_3 - O_1) - (O_4 - O_2) = X$ .

En l'absence de mesure disponible avant l'intervention (situation du *Tableau II* mais toujours sans randomisation), on ne peut toujours pas garantir que  $O_1 = O_2$  et on ne pourra pas non plus tester explicitement l'hypothèse que  $(O_3 - O_1) > (O_4 - O_2)$  et que, en particulier,  $(O_3 - O_1) - (O_4 - O_2) = X$ . Si l'essai montre que  $O_3 > O_4$ , on ne pourra jamais conclure par ce seul schéma d'étude que la différence X entre O<sub>3</sub> et O<sub>4</sub> est directement attribuable à l'intervention.

### Les essais quasi expérimentaux sans groupe de comparaison géographique mais avec mesure avant et après l'intervention

Dans ce cas de figure, la mesure de l'état de santé peut être ponctuelle (*Tableau III*) ou reposer sur des séries chronologiques (*Tableau IV*).

**Tableau III ● Tableau synoptique d'évaluation d'une intervention de santé publique sans groupe de comparaison avec mesure de l'état de santé avant et après l'intervention**

Groupes comparés	Mesure de l'état de santé avant l'intervention	Effet de l'intervention	Mesure du niveau de santé après l'intervention
Groupe expérimental	O <sub>1</sub>	X	O <sub>3</sub>
---			



**Tableau IV • Tableau synoptique de l'évaluation d'une intervention de santé publique sans groupe de comparaison avec mesure de l'état de santé par une série temporelle ou chronologique avant et après l'intervention**

Groupes comparés	Mesure de l'état de santé avant l'intervention	Effet de l'intervention	Mesure du niveau de santé après l'intervention
Groupe expérimental	$01_1, 01_2, \dots, 01_j, \dots, 01_k$	X	$03_1, 03_2, \dots, 03_j, \dots, 03_k$
---			

La situation résumée dans le *Tableau III* correspond à celle dans laquelle une intervention est mise en place sans groupe de comparaison et pour laquelle on dispose d'une manière ou d'une autre d'une mesure de l'état de santé avant et après l'intervention : enquête transversale répétée avant et après, système de surveillance collectant des données en routine et que l'on peut dichotomiser en deux périodes, données de routine disponibles dans des bases de données médico-administratives ayant d'autres finalités que la surveillance... Dans cette situation, on pourra comparer l'état de santé avant et après l'intervention et tester si  $O_3 > O_1$ . Outre l'absence de randomisation, l'effet de l'intervention  $X = O_3 - O_1$  ne pourra pas être attribué causalement à l'intervention du fait de l'absence de groupe de comparaison car on ne connaît pas l'évolution spontanée de l'état de santé entre les deux temps de mesure (la tendance séculaire entre avant et après) dans la population générale ne recevant pas l'intervention. Dans ces situations où on souhaite utiliser des données de surveillance de routine dans des analyses avant/après (voire associée à une analyse ici/ailleurs), il faudra s'être assuré que la taille des groupes/populations ciblées par le système de surveillance est suffisante au regard de l'événement surveillé qui ne doit pas être trop rare, sinon on risque d'avoir des fluctuations aléatoires qui ne seront pas significatives statistiquement (manque de puissance).

Une variante de ce schéma d'étude est celle dans laquelle on dispose de séries chronologiques donnant des informations épidémiologiques sur l'état de santé de la population avant et après l'intervention, par exemple l'incidence hebdomadaire ou mensuelle d'une maladie (*Tableau IV*). Par la modélisation de la première série chronologique obtenue avant l'intervention, on pourra prévoir la dynamique de la maladie en l'absence d'intervention et comparer la série chronologique observée après la mise en place de l'intervention avec celle attendue en son absence et estimée par le modèle. Ce schéma correspond assez bien à la situation dans laquelle une intervention est mise en place alors que l'on dispose d'un système de surveillance continu avant l'intervention à la condition que l'historique de données soit suffisamment long. En l'absence de groupe géographique de comparaison, on ne dispose pas de données sur une population comparable pour garantir l'absence de tendance séculaire à la baisse qui traduirait une évolution spontanément favorable de l'épidémiologie de ce phénomène de santé, ou une évolution qui serait explicable par d'autres facteurs tels que, par exemple, les changements climatiques ou de conditions de vie. Il faut, par ailleurs, faire l'hypothèse que le système de collecte de données n'a pas évolué au cours du temps et que, en particulier, la mise en place de l'intervention n'a pas modifié le fonctionnement du système de surveillance et donc la qualité et la quantité des données obtenues après l'intervention. La modélisation temporelle des observations disponible avant l'intervention permettra d'estimer les valeurs attendues de l'état de santé après l'intervention. L'analyse statistique par le recours à des modèles d'intervention [3] permettra de tester si la moyenne des valeurs observées après l'intervention est statistiquement différente (plus faible s'il s'agit de l'incidence d'une maladie) de celle des valeurs attendues et que la différence X de ces moyennes est différente de 0. Le modèle à séries chronologiques peut aussi être appliqué à un essai d'intervention avec groupe de comparaison non randomisé et pour une comparaison de type avant/après

(voir ci-dessus). L'Encadré 1 résume l'évaluation de l'impact d'un programme de dépistage des salmonelles en élevage aviaire sur l'incidence des salmonelloses humaine par une approche de ce type [4].



## ENCADRÉ 1

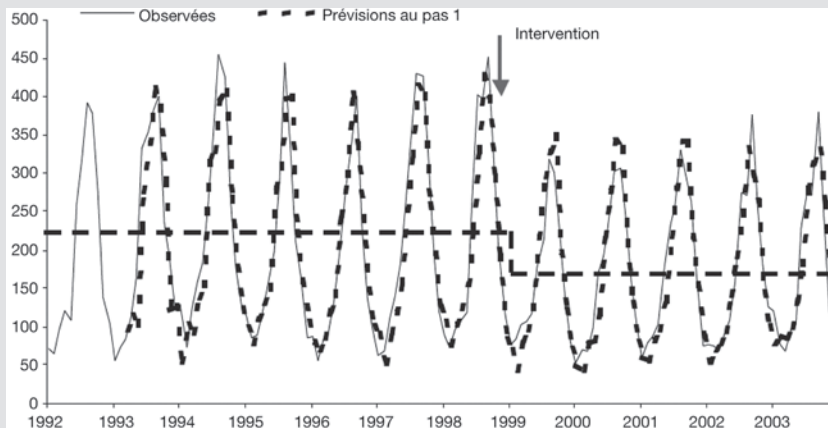
### Exemple d'évaluation d'une intervention de type avant/après par l'application d'un modèle de série temporelle à des données de surveillance suite à la mise en place d'un programme de contrôle des salmonelloses dans les élevages de poulets en France en octobre 1998 (d'après [4])

En France, *Salmonella* est la principale cause d'infection bactérienne humaine d'origine alimentaire. Les sérotypes *enteritidis* (SE) et *typhimurium* (ST) représentent 70 % de l'ensemble des cas. Ces deux sérotypes sont principalement d'origine aviaire et la maladie est transmise à l'homme par la consommation d'œufs ou de viande de poulet, ces produits étant insuffisamment cuits. Les autorités françaises du ministère chargé de l'Agriculture ont mis en place, en octobre 1998, un programme national de contrôle ciblé sur SE et ST, consistant en un dépistage de SE et ST dans les élevages de poulets avec abattage des élevages positifs, désinfection et indemnisation de l'éleveur. Afin d'évaluer l'impact de cette mesure sur l'incidence des infections à SE et ST chez l'homme, les investigateurs ont eu recours à l'approche avant/après par modélisation de séries temporelles. À partir des données du Centre national de référence (CNR) qui assure le sérotypage des souches humaines de salmonelles recueillies par un réseau de laboratoires de biologie médicale en ville ou à l'hôpital et regroupant environ un tiers des laboratoires français (chapitre 51), les investigateurs ont défini deux séries dites « intervention », les cas de SE et ST notifiés mensuellement avec une série de comparaison incluant neuf sérotypes non connus pour être liés à la consommation de poulet ou d'œufs mais également notifiés et regroupés sur une base mensuelle. Un modèle de série temporelle de type auto-régressif à moyenne mobile (*autoregressive moving average models* [ARMA]) a été utilisé pour modéliser ces séries de 1992 à 2003. Un modèle d'intervention a été introduit dans le modèle ARMA à la date de début du programme de contrôle dans les élevages de poulets pour tester l'hypothèse d'une réduction significative ( $> 0$ ) du nombre mensuel de cas humains de salmonellose à SE et ST après le début du programme et pour en estimer l'importance.

Contrairement à la série de référence au niveau de laquelle aucune réduction de cas n'eut lieu, le modèle d'intervention conjugué au modèle ARMA a mis en évidence une réduction mensuelle de 555 cas (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 148-964) pour SE et de 492 cas (IC 95 % : 0-1 092) pour ST correspondant à une réduction mensuelle de 21 % et de 18 % après l'intervention. Pour SE, la baisse fut brutale et immédiate après la mise en œuvre de la mesure de contrôle vétérinaire (*Figure A*) alors que pour ST cette baisse fut plus progressive et avait démarré en fait avant le mois d'octobre 1998. Cette évaluation de type avant/après par le recours à une modélisation temporelle a inclus une série de référence (groupe de comparaison) pour laquelle l'intervention n'avait

**Figure A • Nombre de souches de *Salmonella* sérotype *enteritidis* reçues par mois entre 1992 et 2004 par le Centre national de référence des salmonelles de l'Institut Pasteur avant et après l'intervention : données observées (trait continu) et prévues (trait en pointillés gras) par le modèle de Box et Jenkins.**

Le modèle d'intervention estime (ligne en tirets) un décalage à la baisse d'en moyenne 555 cas (IC 95 % : 148-964) par mois qui se maintient les années qui suivent (source : Institut de veille sanitaire)



a priori pas d'impact. Les résultats indiquent que l'intervention a très probablement réduit l'incidence de SE et ST et ce de manière causale et que l'effet de cette intervention s'est maintenu au cours du temps. Pour ST, dont le réservoir animal inclut aussi les bovins, la diminution qui a commencé avant la mise en place de l'intervention sur le réservoir aviaire reflète probablement les mesures de contrôle mises en place dans les élevages bovins et l'industrie laitière et initiées avant octobre 1998.

## Les modèles d'évaluation dits implicites

Dans cette situation, on ne dispose que d'une mesure faite uniquement après l'intervention et sans groupe de comparaison (Tableau V).

**Tableau V • Tableau synoptique d'une évaluation d'une intervention de santé publique sans groupe de comparaison avec mesure de l'état de santé uniquement après l'intervention**

Groupe	Effet de l'intervention	Mesure du niveau de santé après l'intervention
Groupe expérimental	X	O <sub>3</sub> (si ponctuelle) ou série temporelle (Tableau IV)
---		

Dans ce cas, l'évaluation de l'impact épidémiologique et de la mesure de son importance (X) ne sera pratiquement pas possible. On pourra, cependant, discuter de l'effet de l'intervention par rapport à un groupe de comparaison théorique (population sans intervention pour laquelle une enquête est disponible au même moment), ou bien par comparaison avec une mesure faite rétrospectivement ou encore en se basant sur une auto-mesure de l'état de santé déclaré auprès des personnes du groupe ayant reçu l'intervention (par exemple, l'état de santé après l'intervention est-il déclaré comme meilleur qu'avant l'intervention ?).

## Aspects méthodologiques des EIC

En apparence, les EIC dans leur version randomisée paraissent similaires aux essais cliniques randomisés. Dans leur version quasi expérimentale, ils s'apparentent aussi aux études de cohortes prospectives (chapitre 26) ou aux enquêtes transversales répétées (chapitre 13). Cependant, leur mise en œuvre pose des questions de nature méthodologique, opérationnelle et éthique qui sont spécifiques et que leur utilisation croissante en évaluation en santé publique a révélées au cours de la dernière décennie [1]. Le protocole de l'essai d'intervention, quel qu'en soit le schéma, doit prendre en compte ces questions que nous abordons systématiquement ci-dessous.

### Définition de l'intervention de santé publique

La conceptualisation et la définition de l'intervention devront avoir fait l'objet d'un travail d'amont approfondi. La question de la mise en œuvre d'une évaluation de l'impact communautaire d'une intervention de santé publique ne peut se concevoir que si l'on dispose d'une intervention crédible en termes d'impact positif et dénuée d'effets indésirables sérieux. Cette intervention devra donc avoir été suffisamment conceptualisée et codifiée pour pouvoir être mise en œuvre sur le terrain. Il faut préalablement disposer d'un niveau de preuve suffisant de son efficacité potentielle en population, de sa faisabilité, de son acceptabilité et de son innocuité. Cette phase de préparation sera basée sur une revue approfondie et multidisciplinaire de la littérature. Elle prendra en compte les éléments de plausibilité biologique, épidémiologique et sociale de l'intervention, sa faisabilité opérationnelle, la perception et la représentation individuelle et sociale, les questions d'adhésion de la population et des professionnels de santé, les éventuels effets secondaires et le coût de sa mise en œuvre. La phase de préparation peut donc nécessiter de longs travaux d'expertise, de conception, voire d'études préalables sur le terrain avec quelquefois un essai pilote. Cette préparation doit aboutir à la définition précise de l'intervention ou du programme expérimental dont on fait l'hypothèse qu'il apportera un changement et, ainsi, une amélioration de la santé au niveau de la population.

L'intervention pourra imposer une application individuelle (programme de dépistage ou d'éducation sanitaire dispensé à chaque personne cible par des médecins, professionnels de santé ou intervenants sociaux) ou à des groupes d'individus (programme de cessation tabagique dispensé au niveau du lieu de travail, programme de vaccination gratuit contre la grippe dispensé par la médecine du travail au niveau d'entreprises ou au niveau des cabinets de médecine générale, programme d'éducation sanitaire collectif...). Pour certains auteurs, la compréhension de la manière dont une intervention communautaire améliore l'état de santé collectif est aussi importante, si ce n'est plus, que d'en évaluer l'impact lui-même [1]. Cela implique la spécification de modèles conceptuels et théoriques de l'impact de l'intervention sur la santé et une interaction forte entre les sciences sociales et l'épidémiologie [1].

### Randomisation de l'intervention

La randomisation n'est pas un objectif en soit. La décision de choisir un schéma d'étude avec tirage au sort doit donc être discutée au vu des connaissances disponibles, du degré d'innovation de l'intervention évaluée, de sa faisabilité méthodologique et opérationnelle et de son acceptabilité sociale. Il faut toujours avoir conscience que la randomisation est la seule méthode qui permet de maîtriser a priori les facteurs qui diffèrent selon les groupes comparés et, ainsi, contrôler les biais de sélection et les

facteurs de confusion et donc de conclure d'une manière quasi définitive en termes de causalité. De plus, la randomisation est la seule approche méthodologique qui garantit la validité interne des résultats. Elle est finalement particulièrement indiquée si l'objectif est bien d'établir pour la première fois la causalité d'une nouvelle intervention. C'est la notion de preuve de concept (*proof of concept*).

Mais la randomisation n'est souvent pas faisable en pratique ou n'est pas acceptable, notamment pour des raisons éthiques (voir ci-dessous). Elle impose aussi des conditions de réalisation qui peuvent fortement altérer la généralisation des résultats à la population générale (mauvaise validité externe). Le recours à une évaluation quasi expérimentale de type avant/après avec groupe de comparaison, si elle ne permet pas de conclure aussi clairement à la causalité, sera alors plus facilement faisable et acceptable et pourra en fait avoir une meilleure validité externe. Le choix entre les deux approches devra donc tenir compte de l'intérêt relatif que l'on porte à la validité interne *versus* la validité externe. Si la question centrale est celle de valider l'efficacité d'une intervention dans les conditions les plus proches possibles de la réalité (*effectiveness*) dans la perspective de sa généralisation à la population générale, le choix se portera plus logiquement vers un EIC quasi expérimental que vers un essai randomisé. Il faudra aussi prendre en compte le coût des EIC randomisés qui est souvent élevé, voire prohibitif. Puisqu'une intervention qui marche en routine se doit, entre autres choses, d'être coût efficace, le coût de son évaluation ne doit pas en soi être trop important.

Il faut aussi admettre que bon nombre d'interventions sont mises en œuvre sans nécessairement avoir subi tous les éléments d'évaluation d'amont, notamment la mesure de leur impact épidémiologique. Dans ces conditions, les données de surveillance de routine ou celles issues des bases médico-administratives (chapitre 7) sont le plus souvent disponibles avant et après la mise en œuvre d'actions de prévention, offrant ainsi des opportunités d'utilisation de manière pragmatique lors de la mise en œuvre des approches quasi expérimentales (notamment avant/après, voire en combinaison avec une population de comparaison). Certains auteurs utilisent d'ailleurs le terme d'expérience naturelle (*natural experiment*) quand un changement pouvant affecter positivement la santé d'une population a lieu [5]. La collecte opportune de données de santé de manière suffisamment structurée (avant/après, plus ou moins couplée à une approche ici/ailleurs) permet in fine d'en mesurer l'impact. Pour que ces approches, finalement assez empiriques, puissent être développées et finalement jugées acceptables et adéquates sur le plan méthodologique, il faut un dialogue étroit et une interface forte entre décideurs, autorités sanitaires, épidémiologistes et autres spécialistes des méthodes de l'évaluation, le plus en amont possible. À défaut, il est quelquefois possible de mettre en place rétrospectivement ces évaluations mais leur validité est alors généralement moins bonne. L'Encadré 2 illustre une évaluation quasi expérimentale avant/après, ici/ailleurs réalisée à partir des données de surveillance lors d'une épidémie d'encéphalite due au virus du Nil Occidental (*West Nile virus*) en Californie aux États-Unis pour évaluer l'efficacité d'une campagne de dispersion aérienne d'insecticide sur la dynamique de l'épidémie [6, 7].



## ENCADRÉ 2

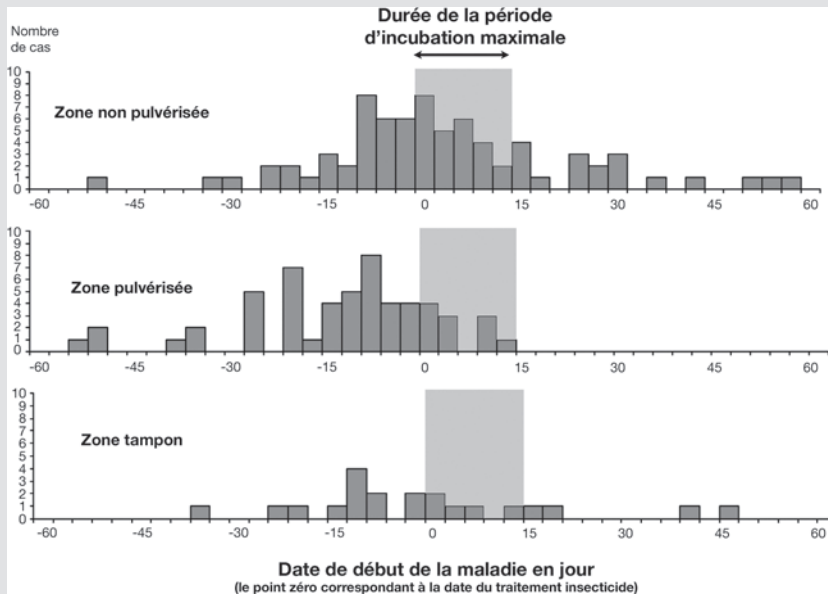
### **Exemple d'évaluation avant/après avec groupes de comparaison pour la mesure de l'impact d'une intervention par traitement adulticide aérien contre les moustiques culex lors d'une épidémie d'infection à virus West Nile dans une zone urbaine de Californie (États-Unis) (d'après [6, 7])**

Le comté de Sacramento de l'État de Californie a été touché par une épidémie d'infection à virus West Nile (VWN) en 2005 avec une augmentation rapide de l'incidence des encéphalites causées par ce virus. Le plan de lutte contre

l'infection à VWN de l'État de Californie prévoyait le recours au traitement aérien par des produits adulticides (pyréthrine) dirigés contre les moustiques du genre *Culex*, vecteur responsable de la transmission du VWN quand l'incidence atteignait un niveau défini a priori. La zone de traitement devait être définie selon la répartition géographique des cas et incluait de larges zones urbaines. Afin d'évaluer l'impact de cette intervention sur la dynamique de l'épidémie, les épidémiologistes ont comparé l'incidence des cas d'infection à VWN avant et après l'intervention dans trois zones : la zone du comté exposée au traitement aérien, la zone du comté non exposée à cette mesure antivectorielle et une zone dite tampon non traitée mais en périphérie de la zone traitée et au niveau de laquelle l'usage des insecticides dans la zone traitée pouvait avoir eu un impact sur la densité de *Culex* et donc sur l'incidence des cas humains. La *Figure B* indique la dynamique temporelle des cas dans les trois zones en relation avec l'intervention [6] : on assiste, dans la zone traitée, à un arrêt de la transmission alors que celle-ci continue encore pendant plusieurs

**Figure B ● Évolution des cas d'infection à West Nile suite à un traitement adulticide aérien contre les *Culex* dans la zone traitée et deux zones de comparaison lors d'une épidémie d'infection humaine à West Nile dans le comté de Sacramento, Californie (États-Unis), 2005.**

Les barres représentent la survenue des cas d'infection à VWN dans la zone non pulvérisée (haut), la zone pulvérisée (milieu) et la zone tampon (bas). L'abscisse correspond à la date de début des signes cliniques des cas (en jours) par rapport à la date de traitement aérien (0) avec des dates négatives pour les cas survenus avant l'intervention et positives après. La zone en gris correspond à la période d'incubation maximale après la date du traitement adulticide aérien.



semaines dans la zone non traitée ainsi que dans la zone tampon. Le risque d'infection à VWN a été ainsi réduit de manière significative d'environ six fois dans la zone traitée en comparaison de la zone non traitée (risque relatif : 5,8 ; IC 95 % : 2,4-14,6). Une autre étude [7] a montré, par ailleurs, une réduction importante des indicateurs entomologiques et de la contamination des vecteurs par le VWN dans les zones traitées en comparaison des zones non traitées. Il s'agissait là d'une mesure positive de l'effet sur les variables intermédiaires que représentaient la densité de *Culex* et son degré d'infestation. Cependant, dans les articles, les auteurs n'ont pas mentionné les modalités de recueil des effets secondaires au niveau de la population et, en particulier, l'éventuel impact sur la sensibilité du moustique au produit et les éventuels effets sur les écosystèmes. L'ensemble des indicateurs de morbidité et des indicateurs entomologiques analysés selon un schéma d'essai quasi expérimental ici/ailleurs et avant/après indiquent que cette mesure exceptionnelle mise en œuvre dans le cadre d'un plan défini a priori a été efficace. Les résultats issus de ce schéma d'étude appliqué à une expérience naturelle et incluant des variables d'impact (cas humains d'infection à VWN) et intermédiaires (indicateurs entomologiques) sont très en faveur d'un effet causal. L'équipe d'enquêteurs a même émis l'hypothèse, en fin d'étude, que la mise en œuvre plus précoce du traitement insecticide aurait probablement eu un impact plus important sur la dynamique de l'épidémie.

## Unité d'application de l'intervention : individuel versus en grappes (*cluster*)

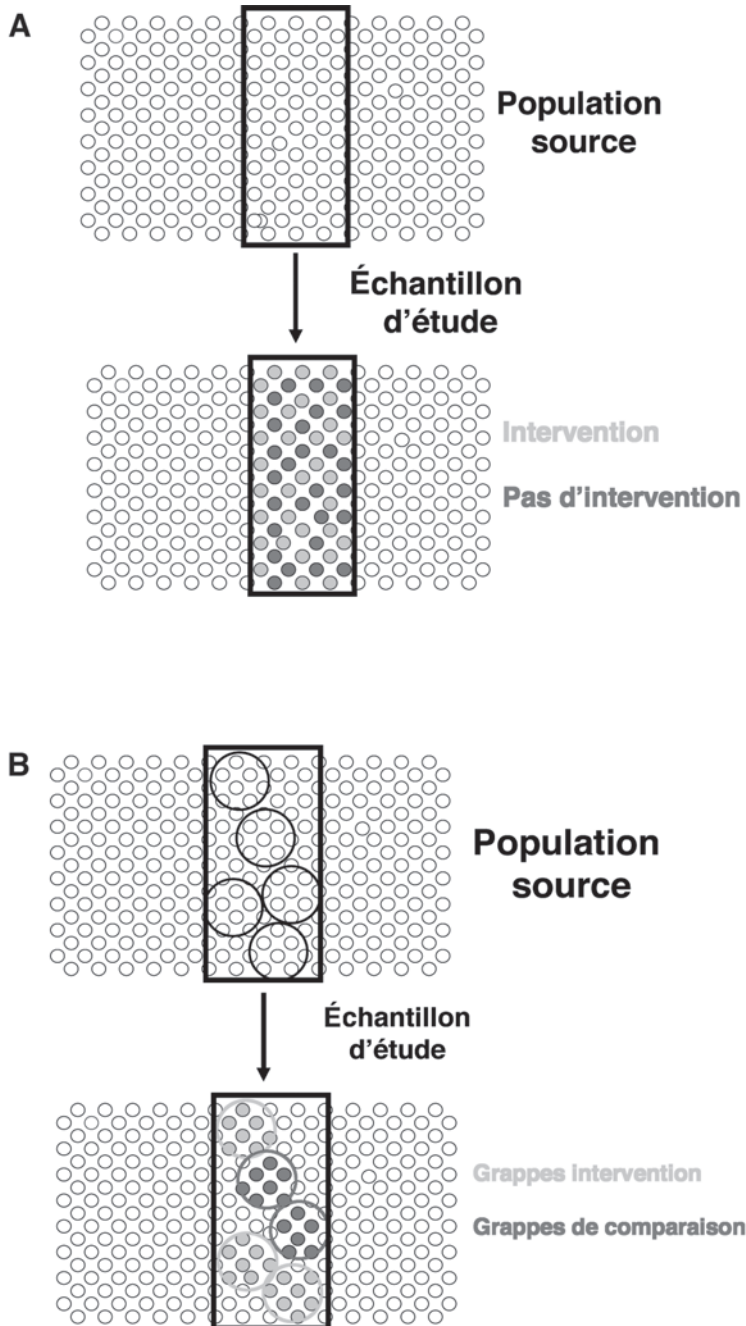
Le niveau d'application de l'intervention peut être l'individu (comme pour les essais cliniques) ou un groupe ou grappe (*cluster*) d'individus [8]. Dans les essais en grappes, on répartit l'intervention selon deux échantillons : l'échantillon expérimental composé de groupes d'individus qui recevront l'intervention et l'échantillon de comparaison composé de grappes qui ne recevront pas l'intervention (*Figure 1*). La répartition des grappes dans l'échantillon expérimental ou de comparaison peut être faite aléatoirement, ou pas.

L'approche en grappes permet de prendre en compte la nature collective de l'intervention et sa mise en œuvre opérationnelle sur le terrain. Le choix des grappes est dicté par le niveau collectif au niveau duquel les modifications, notamment en termes de comportements de prévention et d'impact sanitaire, sont attendues. La définition de la grappe doit aussi correspondre à l'unité de mise en œuvre de l'intervention quand elle sera généralisée [8].

Les essais d'intervention en grappes permettent de mieux gérer le biais de contamination entre individus quand l'intervention est de nature collective [8]. Ils sont aussi bien adaptés pour la prise en compte de l'effet indirect de l'intervention. Cet effet est particulièrement important à considérer quand s'il s'agit d'évaluer une intervention vis-à-vis d'une maladie infectieuse transmissible, par exemple l'effet indirect d'une vaccination à l'échelle d'une population, qualifiée d'immunité de troupeau (*herd immunity*) (chapitre 55).

Bien qu'adaptés pour l'évaluation d'une intervention collective, les EIC en grappes ont des inconvénients [8], notamment en matière de puissance statistique et de précision. Pour les EIC en grappes, ces deux caractéristiques sont habituellement moins bonnes qu'en cas d'EIC individuel [8]. L'effet de grappe (*cluster design effect*) permet d'évaluer l'impact sur la puissance statistique et l'efficacité d'un EIC en grappes (voir ci-dessous).

Figure 1 ● Essai d'intervention avec randomisation individuelle (A) ou par grappes (*clusters*) (B)





La nature du choix des grappes doit être la plus adaptée possible à celle de l'intervention, à son terrain d'application et à l'organisation sanitaire qui aura pour responsabilité sa mise en place, si possible de manière pérenne [8]. Les critères de choix peuvent être géographiques (région, ville, village, quartier, etc.), démographiques (ménage, foyer familial), sociaux (lieu de travail, école, collectivité de vie, etc.). Il peut s'agir aussi de services de santé et de leur population d'attraction : services hospitaliers, cabinets médicaux, services de médecine préventive, centres de dépistage... Le choix du bon niveau géographique est crucial : les grappes doivent correspondre à des groupes « réels » et il faut des entités suffisamment grandes pour que l'action et la mesure puissent être faites, mais sans qu'elles soient trop grandes car elles deviennent alors trop hétérogènes et la gestion de l'intervention plus lourde [8].

L'*Encadré 3* décrit un EIC randomisé en grappes réalisé au Royaume-Uni pour évaluer l'effet de la vaccination contre la grippe du personnel des établissements de soins pour personnes âgées sur la mortalité et la morbidité des résidents [9]. Les grappes étaient ici les établissements de soins pour personnes âgées. L'intervention était la vaccination antigrippale, proposée dans la moitié des grappes après tirage au sort à tous les membres des équipes médicales et paramédicales des établissements de long séjour faisant partie de l'échantillon expérimental. L'effet était mesuré chez les résidents pour lesquels on faisait l'hypothèse que la vaccination du personnel pouvait être suffisante pour réduire, voire interrompre, la transmission du virus grippal au sein même de ces collectivités fermées que sont les services hospitaliers de long séjour.



### ENCADRÉ 3

#### **Exemple d'essai d'intervention randomisé en grappes pour l'évaluation de l'efficacité de la vaccination contre la grippe du personnel des collectivités accueillant des personnes âgées au Royaume-Uni** (d'après [8])

Les données épidémiologiques et la connaissance des modes de transmission de la grippe suggèrent que la vaccination saisonnière du personnel travaillant au sein des établissements de soins pour personnes âgées, qui font partie des populations fragiles et à risque vis-à-vis de la grippe, devrait avoir un impact préventif indirect sur la morbidité et la mortalité grippale saisonnière des résidents de ces établissements. Afin de déterminer si, en pratique, cette hypothèse se vérifie et d'en quantifier l'impact quantitatif, les épidémiologistes ont conduit un essai randomisé en grappes avec appariement. L'intervention consistait à proposer gratuitement une vaccination antigrippale à l'ensemble du personnel des établissements constituant l'échantillon intervention de l'étude. Dans cet EIC en grappes, les groupes ou unités statistiques sont constitués par les établissements de soins pour personnes âgées. Ainsi, 44 établissements de ce type d'une même chaîne privée distribués sur l'ensemble du territoire du Royaume-Uni (incluant au total 1 703 agents et 2 604 résidents) ont été randomisés en deux groupes de 22 établissements chacun. Les investigateurs ont proposé la vaccination gratuite à l'ensemble des agents des établissements randomisés dans le groupe expérimental. Aucune intervention vaccinale spécifique n'a été proposée aux agents travaillant dans les établissements randomisés dans le groupe de comparaison qui pouvaient, cependant, se faire vacciner à leur convenance et selon les recommandations médicales en vigueur. Cette étude s'est déroulée pendant deux hivers

successifs en 2003-2004 et 2004-2005. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes chez les résidents. Les critères de jugement secondaires incluaient l'incidence des syndromes grippaux et le recours aux soins des résidents. Pendant la saison 2003-2004 la couverture vaccinale était de 48,2 % dans les établissements expérimentaux contre 5,9 % dans les établissements du groupe de comparaison. Elle s'est peu modifiée lors de la saison 2004-2005 puisqu'elle était de 43,2 % et 3,5 % respectivement dans les deux groupes. La surveillance de la grippe du Royaume-Uni a montré que l'activité grippale a été modérée pendant la saison 2003-2004 et extrêmement faible en 2004-2005 (la plus faible depuis 1988 dans ce pays). Lors de la saison 2003-2004, une diminution significative de la mortalité globale a été mise en évidence chez les résidents des établissements expérimentaux en comparaison des établissements du groupe de comparaison (différence de risque = 5,0 % ; IC 95 % : 7,0-2,0) de même qu'une réduction significative de l'incidence des syndromes grippaux ( $p = 0,004$ ), des consultations de médecine générale pour syndromes grippaux ( $p = 0,008$ ) et des admissions à l'hôpital pour grippe ( $p = 0,009$ ). Les différences entre les deux groupes n'étaient pas significatives pendant la saison 2004-2005. L'analyse, pendant les périodes hors saison grippale, ne révélait pas non plus de différence significative sur les différents indicateurs épidémiologiques d'impact. Cet essai randomisé en grappes montre clairement que la vaccination du personnel des établissements de soins pour personne âgées peut réduire sensiblement la mortalité toutes causes et le recours aux soins des résidents quand l'épidémie de grippe, dans la population, est au moins modérée, ce qui était le cas pendant l'hiver 2003-2004. La réduction de la mortalité globale achevée par cette intervention peut même être substantielle. La réduction de mortalité de 5 pour 100 résidents pendant la saison grippale 2003-2004 doit être mise en perspective avec le niveau brut de mortalité observé dans le groupe de comparaison qui était de 15 pour 100 résidents soit avec cette intervention spécifique une réduction d'un tiers de la mortalité brute. On peut, cependant, aussi remarquer que cet effet important a été observé alors que l'adhésion à la vaccination qui était pourtant offerte gracieusement au personnel des établissements, était modeste. Ainsi, moins d'un employé sur deux a décidé de se faire vacciner, mais c'est quand même près de 10 fois plus qu'en l'absence d'incitation de ce type. Un meilleur niveau de couverture vaccinale chez les soignants aurait probablement donc un impact encore plus important sur la mortalité et la morbidité des résidents mais suppose des approches plus innovantes d'incitation des personnels à se faire vacciner, en sachant que la vaccination des personnels peut avoir des effets bénéfiques autres sur ce groupe lui-même en cas d'épidémie plus intense, notamment une baisse de l'absentéisme professionnel et une meilleure continuité des soins. Enfin, on peut s'interroger sur la pertinence de mener ou non un EIC comparatif entre la vaccination des personnels et celle des personnes âgées elles-mêmes.

La vaccination du personnel soignant, notamment quand il est en contact avec des personnes fragiles et à risque de formes graves de grippe est actuellement recommandée, notamment en France et dans de nombreux pays européens et en Amérique du Nord. Les résultats de l'essai d'intervention décrit ici indiquent

donc bien que des stratégies de vaccination avec un haut niveau de couverture vaccinale des soignants ont un impact majeur sur la morbidité et la mortalité à court terme des personnes vivant en collectivités pour personnes âgées et que, avec les recommandations existantes, elles doivent être promues activement.

## Mesure de l'effet et modalité de recueil des informations

Les critères de jugement devront être définis au cas par cas selon la nature de l'intervention dont on veut évaluer l'efficacité sur le terrain et l'objectif poursuivi. Les critères de jugement concernent en général l'état de santé que l'intervention vise à améliorer (l'incidence ou la prévalence de la maladie, voire la létalité ou la mortalité). Il peut s'agir aussi de variables telles que des comportements qui sont susceptibles de s'améliorer par le fait même de l'intervention (habitudes alimentaires, pratiques à risque, réduction du nombre de partenaires sexuels, adoption de comportements de prévention préconisés dans le cadre de l'intervention...). L'observance de mesures de prévention primaire (vaccination...), secondaire (recours au dépistage) ou tertiaire (suivi médical régulier, observance d'un traitement au long cours pour une maladie chronique...) peut également être envisagée comme critère de jugement.

La collecte des données peut concerner des critères de santé déclarée obtenus par questionnaires (auto-questionnaire ou questionnaire administré par un enquêteur sur place) ou des mesures objectives (critères de jugement clinique, mesure de la tension artérielle, prise du poids, mesure de constantes biologiques...). Ces différents critères ont tous des avantages et des inconvénients. Les données déclarées sont réputées avoir une moindre validité et spécificité par rapport à des critères objectifs mais coûtent moins chers. L'utilisation d'instruments valides de mesure que sont les échelles standardisées ou des indicateurs validés qui existent dans de nombreux domaines réduit grandement cette limite concernant leur validité.

Du fait de leur coût moindre, les données nécessaires peuvent aussi provenir des bases de données médico-administratives telles que les données de l'Assurance maladie (Affection de longue durée, par exemple) ou le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (chapitre 7). La validité de ces données est souvent contestable. Il faudra donc s'assurer en amont que les indicateurs fournis par ces bases de données sont valides et sont susceptibles de se modifier de manière suffisamment réactive par rapport à l'intervention.

Outre les variables concernant l'effet de l'intervention, le recueil d'informations devra inclure les éventuelles variables intermédiaires, les facteurs individuels pouvant engendrer une modification de l'effet ou pouvant agir comme facteur de confusion. Les variables concernant l'adhérence à l'intervention devront aussi faire l'objet d'une attention particulière, de même que le recueil des effets indésirables potentiellement liés à l'intervention (déplacement du risque, modification des comportements, compensation du risque quand il s'agit de modification de comportements ; effets inattendus biologiques quand l'intervention est de nature biomédicale...).

## Taille des effectifs, puissance statistique

Comme dans les enquêtes épidémiologiques comparatives sans intervention (chapitre 26), la taille des effectifs des groupes à comparer dépend du risque de première espèce  $\alpha$ , du risque de 2<sup>e</sup> espèce  $\beta$ , de la fréquence du critère de jugement dans le groupe de comparaison, de la différence à mettre en évidence entre le groupe intervention et le groupe de comparaison (chapitre 30). S'y ajoute un effet lié à la méthode elle-même (*design effect*) qui ne s'applique qu'aux essais d'intervention en grappes [8, 10]. Cet effet dépend du coefficient de corrélation intra-grappe et du coefficient de variation entre les grappes, encore appelé effet de grappe (*cluster design effect*). Cet effet est égal à

$1 + (\text{nombre d'individus par grappes} - 1) \times \text{coefficient de corrélation intra-grappe}$ . L'augmentation de la taille des grappes permet de réduire le coefficient de corrélation intra-grappe. Cependant, comme l'indique la formule ci-dessus, au-delà d'une certaine taille des grappes (effectifs de l'ordre de 500 à 1 000 personnes par grappe) le gain de puissance et de précision n'augmentera plus. L'augmentation du nombre de grappes à comparer réduit, quant à lui, le coefficient de variation entre les grappes [8].

De ce fait, dans les essais d'intervention en grappes, la taille des effectifs à inclure sera supérieure à celle des essais d'intervention pour lesquels l'intervention est appliquée au niveau des individus. En pratique, dans les essais d'intervention en grappes, il faudra déterminer le nombre de grappes à inclure et le nombre de sujets à inclure dans chaque grappe [8, 10]. On peut améliorer la précision des estimations en appariant ou stratifiant les grappes selon une ou plusieurs variables liées à l'effet mesuré [8]. Sachant que l'adhésion et l'acceptabilité puis l'adhérence à l'intervention dans le groupe expérimental peuvent influencer sur la puissance statistique nécessaire pour conclure dans cet essai (voir ci-dessous), il faudra aussi prendre en compte ces paramètres dans le calcul de la taille d'échantillon. Une étude pilote peut parfois même être nécessaire pour estimer préalablement le niveau d'acceptabilité sur le terrain avant même que l'on débute l'EIC. Enfin, les calculs de taille d'échantillon devront aussi prendre en compte le nombre anticipé de sujets perdus de vue en cas de suivi prospectif (voir ci-dessous).

## Monitoring de l'intervention et de l'adhérence des populations

Le monitoring de l'application de l'intervention est essentiel à l'analyse des résultats d'un EIC. Ainsi, la mesure du niveau d'adhérence doit faire l'objet d'une attention toute particulière. Il faut garantir que l'échantillon intervention est exposé de manière optimale à l'intervention et que cette approche est bien maintenue au cours du temps. Inversement, l'échantillon de comparaison ne doit pas être contaminé de manière excessive par l'intervention qui n'est pas supposée y être introduite. Le niveau d'adhésion des populations concernées à ce qu'on leur propose dans le cadre de l'EIC, et tout particulièrement l'adhérence à l'intervention dans le groupe expérimental, influera, en analyse en intention de traiter, sur la capacité de l'essai à mettre en évidence l'effet recherché. Il y a un risque bien connu des épidémiologistes que l'on ait du mal à conclure certains EIC en cas de baisse de l'adhérence en cours d'essai [1]. La mesure de l'adhérence devra donc faire systématiquement partie du recueil d'information et pourra être basée, selon la nature de l'intervention, sur des auto-questionnaires, des observations directes, la participation aux visites prévues par le protocole, voire des mesures biologiques sur un échantillon...

## Analyse des données et approches statistiques

Dans les essais d'intervention, il est rarement possible d'effectuer l'analyse de l'impact de l'effet au niveau de l'ensemble de la population dans laquelle est mise en place l'intervention pour des raisons de coût. On aura donc assez fréquemment recours à une analyse sur des échantillons représentatifs de la population exposée et de celle non exposée à l'intervention. Globalement, deux types d'analyse sont envisageables : suivi prospectif d'un échantillon de la population exposée et non exposée à l'intervention ou échantillonnage transversal du groupe expérimental et du groupe de comparaison avant et après l'intervention.

L'approche de cohorte offre la meilleure puissance statistique car elle permet de réduire l'erreur statistique en contrôlant pour les covariables individuelles à l'inclusion. Elle est, cependant, soumise au biais de perte de vue et au risque d'attrition (chapitre 29). La répétition de la mesure de l'effet au cours du temps au sein de la cohorte peut créer un biais d'information du fait que cette cohorte est suivie de manière plus intense que l'ensemble de la population exposée à l'essai d'intervention. Aussi, les individus inclus dans la cohorte perdent leur représentativité de la population dans laquelle a lieu l'essai. De ce fait, la validité externe de l'approche par cohorte est moins bonne que par échantillonnage avant/après et cela pour un coût en général supérieur.

L'approche par échantillonnage avant et après l'intervention est donc généralement plus adaptée pour mesurer l'évolution du critère de jugement au niveau des groupes exposés et non exposés globalement. Elle a, cependant, une moins bonne efficacité statistique et prend moins bien en compte l'hétérogénéité d'exposition à l'intervention, les phénomènes de migration des individus au cours du temps et de contamination entre les groupes exposés et non exposés.

L'approche statistique doit tenir compte du fait que l'intervention est dispensée principalement au niveau communautaire et de manière a priori identique pour tous les individus appartenant à un même groupe. De ce fait, les méthodes d'analyses statistiques des essais en grappes qui ne prennent en compte que le niveau individuel ne sont pas appropriées [1, 8]. Elles amènent à conclure à des différences statistiquement significatives par excès entre les grappes exposées et non exposées. Le schéma d'essai en grappes implique de prendre en compte le fait que les observations au sein des grappes sont corrélées. Deux approches sont ici possibles. La première repose sur la comparaison du critère de jugement moyen obtenu au niveau des grappes selon l'intervention sous forme de différence ou de ratio. L'utilisation d'un test t de Student (chapitre 27) permettra de tester l'hypothèse nulle que la moyenne du critère de jugement des grappes recevant l'intervention n'est pas différente de celle des grappes le recevant [8]. Le test t de Student peut aussi être pondéré si la taille des grappes n'est pas identique [8]. Des tests non paramétriques (test des rangs de Wilcoxon, par exemple) sont préconisés si le critère de jugement ne suit pas une distribution normale [2]. La deuxième approche est basée sur l'utilisation de techniques de régression (régression logistique, modèle de Cox...) qui prennent en compte le schéma en grappes : modèle de Cox ou modèle logistique à effet aléatoire, modèles linéaires généralisés mixtes (hiérarchique ou multi-niveaux) qui permettent de prendre en compte à la fois les variables individuelles et de groupe qui influencent le critère de jugement.

Vu l'importance de l'adhérence à l'intervention sur la capacité de l'essai à mettre en évidence l'effet attendu, il importe de prendre celle-ci en compte dans l'analyse par des approches statistiques spécifiques, notamment les modèles causaux (chapitre 40).

## Planification et organisation des EIC

Les essais d'intervention communautaire sont généralement complexes à mettre en œuvre. Leur planification et leur organisation sont donc, comme pour toute enquête épidémiologique (chapitre 24), particulièrement importantes et prendront forcément du temps. Il s'agit de garantir le meilleur équilibre possible entre la rigueur scientifique et les questions de faisabilité sur le terrain dans les conditions de vie réelle dans lesquelles l'intervention sera mise en œuvre. Cette situation est forcément différente de ce qui a pu être organisé pour aboutir à la démonstration initiale de l'efficacité de l'intervention. Planifier un EIC nécessite donc une attention toute particulière et l'affectation de ressources humaines adéquates en nombre et en qualité. Tous les termes et éléments du protocole devront bien sûr être définis de manière à être compréhensibles par l'ensemble des partenaires impliqués (chapitre 41).

Ces aspects de planification concernent des sujets aussi divers que l'organisation générale de l'essai, le financement, l'obtention des autorisations réglementaires et éthiques, les questions politiques et de coordination avec les autorités de santé sur le terrain, le recrutement des personnels et leur formation, la constitution des échantillons et le recrutement des groupes, l'information et la communication vis-à-vis de la population à laquelle l'essai va s'adresser, l'implication des communautés, le recueil de l'information et sa saisie, la sécurisation des données, la confidentialité, la planification des analyses intermédiaires éventuelles, le monitoring scientifique du déroulement de l'essai...

Du fait des coûts potentiellement élevés des EIC, la question du financement global et de la synchronisation des multiples budgets pouvant provenir de sources différentes au cours du temps peut être très problématique. Il faudra donc s'assurer que la grande majorité de ces financements seront acquis avant d'initier l'étude. L'insuffisance de la prise en compte des contraintes du terrain,

d'organisation et de gestion peut mettre sérieusement à mal la qualité d'un EIC. Au total, il n'est pas rare que les questions méthodologiques et techniques des EIC soient plus faciles à régler que les questions d'organisation, notamment celles concernant l'identification et la consultation des partenaires sur le terrain ainsi que tous les éléments de préparation de l'EIC lui-même.

## Éthique et réglementation des EIC

Une partie des questions éthiques des EIC est globalement similaire à celles que l'on rencontre dans les essais cliniques classiques et dans les autres études épidémiologiques (chapitre 60). S'y ajoutent, cependant, des considérations spécifiques en lien avec la nature collective, sociale et comportementale de l'intervention et l'approche collective de sa mise en œuvre [1, 8, 11]. Dans les EIC, l'intervention appliquée au niveau d'un groupe de personnes soulève la question du consentement au niveau des individus qui n'est pas toujours possible, voire même souhaitable. Dans le cas où un consentement de groupe est proposé, il faut s'interroger sur la représentativité de celui ou celle qui consent pour le groupe, ces questions se posant même différemment selon qu'il y a eu ou pas randomisation. La notion de représentant éclairé et légitime de la communauté dans laquelle est planifiée l'essai (*gardian*) est ainsi posée. Si c'est un représentant qui consent pour la communauté, il faut bien réfléchir au mécanisme de consultation entre celui-ci et la population qui l'autorise à donner un consentement éclairé collectif [11], d'où l'importance, dans ce contexte, des mécanismes de consultation et d'information de la communauté. Si les représentants de la communauté sont souvent associés dans un comité de pilotage, on devrait aller dans le sens d'une consultation et d'une implication plus systématiques des populations concernées dans la mise en œuvre à travers des formes spécifiques comme cela se fait dans certains pays sous la forme de comités de consultation communautaire (*Community Advisory Board* [CAB]). C'est ce qui est fait, par exemple, dans les deux essais d'intervention communautaire de prévention du VIH promus par une agence française, l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites (ANRS), et menés en Afrique du Sud, évaluant à l'échelle de districts, d'une part, la circoncision médicale (ANRS 12 126 Bophelo Pele ; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00623051?term=circumcision&rank=11> [consulté le 09/07/2012]) et, d'autre part, l'utilisation universelle des combinaisons d'antirétroviraux (ANRS 12 249 Treatment as prevention ; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01509508?term=anrs+12249&rank=1> [consulté le 09/07/2012]). Cette approche est de nature à mieux représenter et impliquer la population dans laquelle se déroule l'essai qu'un représentant éclairé.

On distingue en fait deux types d'essai en grappes [11] :

- les essais pour lesquels il existe un niveau individuel d'application de l'intervention (*individual cluster*) : cette approche garantit que l'intervention appliquée au niveau d'un groupe n'empêche pas chaque individu de ce groupe de pouvoir la refuser. Par exemple, on peut, dans le contexte d'un EIC, faire (groupe expérimental) ou pas (groupe de comparaison) la promotion de la vaccination au niveau des professionnels de santé en fonction du groupe d'étude. Ces médecins vont donc mettre en œuvre, ou pas, cette vaccination selon leur affectation dans le groupe expérimental ou de comparaison. Les personnes que ces professionnels de santé rencontrent dans leur pratique pourront, cependant, ne pas consentir et refuser la vaccination dans le groupe expérimental ou, à l'inverse, demander à être vaccinés alors qu'ils sont affectés au groupe de comparaison. Pour ces EIC de type « *individual cluster* », le consentement individuel n'est donc pas demandé pour l'entrée dans le groupe expérimental ou dans le groupe de comparaison (qu'il y ait randomisation ou pas). Dans le groupe expérimental, il doit, cependant être demandé que chacun de ses membres consente à recevoir individuellement l'intervention (ici la vaccination) qui leur est proposée. Pour les grappes de l'échantillon de comparaison, c'est le traitement de référence en vigueur en routine qui doit être proposé. Certains auteurs recommandent que, pour les grappes de comparaison de tels essais, les participants donnent ou pas leur

assentiment à accepter de ne recevoir que le traitement de référence en vigueur avec, cependant, le risque de contamination du groupe de comparaison [11] ;

- les essais avec un niveau exclusivement collectif d'application de l'intervention (*cluster cluster*) : dans ce cas de figure, l'individu qui appartient au groupe ne peut agir indépendamment et refuser l'intervention et la randomisation, à moins de quitter délibérément la zone dans laquelle il réside. C'est, par exemple, ce qui se passe si l'intervention consiste en un enrichissement en fluor de l'eau de boisson du réseau d'alimentation public. Dans le type d'EIC « *cluster cluster* », le consentement individuel d'entrée dans le groupe expérimental et dans le groupe de comparaison est bien sûr impossible. Il en est de même pour l'application individuelle de l'intervention puisque celle-ci est forcément collective. Dans ce cas, l'avis d'un représentant éclairé de la communauté ou d'un comité de consultation communautaire doit être impérativement obtenu après une phase attentive d'information et un mécanisme de consultation de la population.

Une autre question éthique est celle de la capacité de mettre en œuvre l'intervention si l'essai est concluant une fois que celui-ci aura été réalisé. Ce problème est rencontré plus particulièrement quand un EIC est mis en œuvre, dans un pays à ressources limitées, par des chercheurs affiliés à des institutions de pays tiers ou appartenant à une coalition internationale. Ces situations peuvent, en effet, représenter une exploitation potentielle d'une population vulnérable dans l'intérêt des pays riches, posant ainsi la question de la relation entre pays promoteurs et financeurs, d'une part, et pays opérateurs des EIC, d'autre part. Si l'essai communautaire en question vise à une certaine forme d'universalité, il doit avant tout répondre aux besoins de la population du pays hôte et les personnes incluses devront pouvoir bénéficier d'une prise en charge acceptable du point de vue du référentiel en vigueur dans ce pays. Il faudra pouvoir, comme pour toute recherche en santé publique, traduire les résultats positifs en action concrète et donc garantir l'accès à l'intervention de la population du pays hôte si l'essai est conclusif. Le recours à des chartes éthiques comme celles utilisées par l'ANRS pour les essais qu'elle promeut et soutient dans les pays du Sud constitue une garantie pour les équipes d'investigateurs et leurs institutions et un modèle de référence pour d'autres projets ([http://www.anrs.fr/index.php/content/download/2449/13933/file/Charte\\_ethique2008.pdf](http://www.anrs.fr/index.php/content/download/2449/13933/file/Charte_ethique2008.pdf) [consulté le 06/04/2012]).

## CONCLUSION

**Les EIC, tout particulièrement les essais en grappes, ont connu un développement important lors des deux dernières décennies pour l'évaluation de l'efficacité sur le terrain de multiples interventions en santé publique. La gamme de leurs modalités méthodologiques est large et le recours à la randomisation, si elle est souvent souhaitable, n'est pas en soi une condition indispensable contrairement aux idées reçues en la matière.**

**La nécessité de randomiser doit être analysée selon le contexte de l'essai (essai destiné à produire la preuve du concept *versus* essai à visée stratégique ou pragmatique), les questions éthiques, la faisabilité et la validité externe. Au-delà de la randomisation, et quand celle-ci n'est pas possible ou n'est pas souhaitable, la capacité de démonstration d'un EIC tiendra à l'existence d'un groupe de comparaison (ici/ailleurs) et d'une mesure des critères de jugement de type avant/après. Les questions éthiques, opérationnelles et méthodologiques posées par les EIC nécessitent une prise en compte spécifique de tous ces paramètres par des investigateurs et un personnel expérimenté. Enfin, une interface avec la communauté dans laquelle l'EIC se déroulera, sera systématiquement mise en**



place tant le contexte social est ici un élément majeur du succès ou des difficultés qui seront rencontrés.

Pour certains auteurs, plus que l'essai lui-même qui vise à démontrer l'efficacité de l'intervention de santé publique sur le terrain de vie des personnes, c'est la conceptualisation de l'intervention, sa solidité scientifique et la capacité du système de santé et de la société de l'intégrer à la routine qui sont les éléments clés de son succès futur [1]. La question de l'adhérence à l'intervention est, dans ce contexte, un élément majeur et doit faire l'objet d'un monitoring le plus précis possible tant le niveau d'adhérence intervient dans la capacité de l'EIC à conclure. L'analyse des déterminants de l'adhérence à l'intervention est ainsi devenue un sujet majeur d'étude en sciences humaines et sociales dans le contexte des EIC.

Enfin, au-delà des essais eux-mêmes et de leur mise en œuvre, il est important de garder à l'esprit que les données de surveillance épidémiologique, voire des bases de données médico-administratives, peuvent contribuer, au prix d'une méthodologie d'étude bien choisie et une analyse statistique appropriée, à évaluer des interventions en santé publique de manière pragmatique.

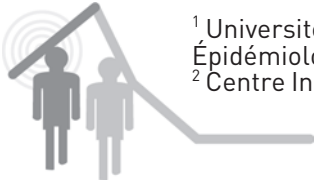
## RÉFÉRENCES

- 1 ● Atienza AA, King AC. Community-based health intervention trials: an overview of methodological issues. *Epidemiol Rev* 2002 ; 24 : 72-9.
- 2 ● Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux, Direction des Affaires publiques, secrétariat du Conseil du trésor du Canada. *Méthode d'évaluation des programmes : mesure et attribution des résultats*, 3<sup>e</sup> ed. 156 p. ; <http://www.tbs-sct.gc.ca/cee/pubs/meth/pem-mep-fra.pdf> (consulté le 09/07/2012).
- 3 ● Box GEP, Tiao GC. Intervention analysis with applications to economic and environmental problems. *J Am Stat Assoc* 1975 ; 70 : 70-9.
- 4 ● Poirier E, Watier L, Espie E, Weill FX, De Valk H, Desenclos JC. Evaluation of the impact on human salmonellosis of control measures targeted to *Salmonella enteritidis* and typhimurium in poultry breeding using time-series analysis and intervention models in France. *Epidemiol Infect* 2008 ; 136 : 1217-24.
- 5 ● Cummins S, Petticrew M, Higgins C, Findlay A, Sparks L. Large scale food retailing as an intervention for diet and health: quasi-experimental evaluation of a natural experiment. *J Epidemiol Community Health* 2005 ; 59 : 1035-40.
- 6 ● Carney RP, Husted S, Jean C, Glaser C, Kramer V. Efficacy of aerial spraying of mosquito adulticide in reducing incidence of West Nile Virus, California, 2005. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 747-54.
- 7 ● Elnaiem DE, Kelley K, Wright S, Laffey R, Yoshimura G, Reed M. Impact of aerial spraying of pyrethrin insecticide on *Culex pipiens* and *Culex tarsalis* (Diptera: Culicidae) abundance and West Nile virus infection rates in an urban/suburban area of Sacramento County, California. *J Med Entomol* 2008 ; 45 : 751-7.
- 8 ● Hayes R, Moulton LH. *Cluster Randomised Trials*. Boca Raton, FL : CRC Press, 2009, 315 p.
- 9 ● Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. *Br Med J* 2006 ; 333 : 1241-7.
- 10 ● Hayes RJ, Bennet S. Simple sample size calculation for randomized cluster trial. *Int J Epidemiol* 1999 ; 28 : 319-26.
- 11 ● Edwards SJL, Braunholtz DA, Lilford RJ, Stevens AJ. Ethical issues in the design and conduct of cluster randomised controlled trials. *Br Med J* 1999 ; 318 : 1407-9.



● Chapitre 60

# Éthique, déontologie et bonnes pratiques épidémiologiques

Geneviève Chène<sup>1</sup>, Marcel Goldberg<sup>2</sup><sup>1</sup> Université de Bordeaux, ISPED, Centre Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux<sup>2</sup> Centre Inserm U1018, Villejuif

Les dimensions éthiques et déontologiques sont primordiales dans une discipline scientifique dont le principal objet d'investigation est l'être humain et dont les résultats sont utilisés pour améliorer la santé humaine. Quels sont les grands principes ? Comment faire pour les mettre en œuvre ? Ce chapitre a pour but de rappeler l'essentiel des dimensions éthiques de la conduite d'investigations épidémiologiques sur l'être humain et de résumer les critères d'une pratique déontologique de l'épidémiologie aux différents stades de préparation, conduite et publication des résultats d'une investigation, en commençant par une brève présentation des principaux concepts.

## Définitions et champ d'application en épidémiologie

L'éthique se donne pour but d'indiquer comment les êtres humains doivent se comporter, agir et être, entre eux et envers ce qui les entoure. L'éthique vise à répondre à la question : « Comment agir au mieux ? ». Le terme déontologie professionnelle fait référence à un ensemble de principes et règles éthiques qui gèrent et guident une activité professionnelle. Ces normes déterminent les devoirs minimums exigibles des professionnels dans l'accomplissement de leur activité. Enfin, « comment mettre en pratique ces règles et principes » ? Ce sont les réponses apportées par les bonnes pratiques.

Le champ d'application des concepts qui viennent d'être définis s'étend à l'exercice de la profession d'épidémiologiste, quels que soient son mode d'exercice ou son statut personnel, quelle que soit la structure (publique ou privée) où il (elle) exerce, quelles que soient les formes d'exercice de l'épidémiologie (dont l'épidémiologie de terrain). Ce champ recouvre également les activités de collaboration, communication et jugement par les pairs.

Les principaux textes auxquels on peut se référer sont des déclarations à vocation universelle sur la recherche sur l'être humain : déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale [1] et les bonnes pratiques appliquées à la recherche du *Medical Research Council* [2] et, plus spécifiquement, à l'épidémiologie : bonnes pratiques épidémiologiques (BPE) de l'Association des épidémiologistes de langue française [3].

## Grands principes éthiques de la recherche sur l'être humain

Le texte de référence qui régit les aspects éthiques de la recherche sur l'être humain applicables à la pratique de l'épidémiologie est la déclaration des principes de l'Association médicale mondiale, dite déclaration d'Helsinki [1]. Ce document à visée universelle s'applique à toutes les recherches médicales sur des êtres humains. Le champ d'exercice de l'épidémiologie se retrouve complètement dans l'article 7 : « L'objectif premier de la recherche médicale impliquant des êtres humains est de comprendre les causes, le développement et les effets des maladies et d'améliorer les interventions préventives, diagnostiques et thérapeutiques (méthodes, procédures et traitements). »

Au centre de la déclaration d'Helsinki, les intérêts de la science et de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être de la personne humaine (selon l'article 6). En conséquence, aucune activité visant à améliorer les connaissances ne peut prendre le pas sur la protection de la vie, de la santé, de la dignité et de l'intimité de la personne humaine. De ce fondement, trois principes découlent :

- respect de la personne humaine : pas de recherche sans consentement « éclairé et libre » des personnes qui y participent, respect de la volonté exprimée (en particulier du refus de participer), conditions particulières lorsque l'autonomie de décision de certaines populations étudiées est réduite ;
- bienfaisance (faire le bien et ne pas nuire) : rapport « bénéfice/risque » en faveur d'un bénéfice individuel, pour les personnes participant à la recherche, ou collectif car les populations au sein desquelles une investigation est menée doivent bénéficier des résultats obtenus ;
- justice : respect du principe d'égalité des êtres humains en dignité et en droit, traitement équitable au cours des investigations, interdiction d'exploiter des populations vulnérables au profit d'une recherche.

En préambule, la déclaration souligne également l'importance de la conformité aux principes scientifiques généralement reconnus (connaissance approfondie de la littérature scientifique et des autres sources pertinentes d'information), ce que le Comité consultatif national d'éthique français renforce par la notion de « respect de la dignité de la science et de ses propres exigences méthodologiques » (honnêteté, rigueur et compétence scientifique). En conséquence, l'éthique indique que toute recherche doit être justifiée et décrite a priori dans un protocole (chapitre 41) et que les résultats ne peuvent être falsifiés et doivent tous être publiés, même s'ils ne vont pas dans la direction attendue.

L'application de ces principes éthiques à l'activité professionnelle de l'épidémiologiste soulève deux aspects singuliers :

- il faut considérer comme non éthique l'absence d'investigation épidémiologique au moment approprié. En effet, les personnes ont le droit de connaître les risques qui menacent leur santé et de faire des choix raisonnés reposant sur des faits documentés concernant les traitements et la prévention. À ce titre, l'investigation épidémiologique est une source décisive de connaissances pour toutes les autres disciplines biomédicales, la prévention et l'action en santé publique ;
- la qualité de l'investigation épidémiologique est une composante à part entière de la dimension éthique, car des investigations épidémiologiques mal conçues, exécutées ou analysées peuvent fournir des résultats non valides et donc conduire à des décisions erronées ayant un impact délétère sur la santé des personnes.

L'application de l'ensemble de ces principes éthiques suppose que les épidémiologistes, comme les scientifiques des autres disciplines, puissent pratiquer leur discipline en toute indépendance, afin de contribuer à améliorer les connaissances. Afin de guider leur comportement, en tant que corps constitué comme au plan individuel, la mise en œuvre des règles et principes éthiques est déclinée selon les recommandations de déontologie et bonnes pratiques épidémiologiques françaises et internationales auxquelles on peut se référer [3-5].

## Déontologie et bonnes pratiques épidémiologiques

D'une manière générale, les épidémiologistes doivent réaliser leurs investigations sans nuire ou compromettre l'intégrité des personnes. Cela s'applique à toutes les formes d'investigations épidémiologiques qui, en général, n'entraînent pas ou peu de risque pour les participants à l'investigation et peuvent souvent se trouver de ce fait hors du champ des comités d'éthique. La réglementation concernant la protection des données à caractère personnel s'applique néanmoins systématiquement. En France, le texte de référence est la loi « Informatique et liberté », dont l'application est contrôlée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et, pour les investigations épidémiologiques, le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS).

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (dite loi Jardé), dont les décrets d'application devraient être publiés dans les mois qui suivent la sortie de ce livre, simplifie les démarches relatives aux protocoles pour lesquels un prélèvement biologique est nécessaire à l'investigation. Un avis du Comité de protection des personnes (CPP) est désormais nécessaire dans tous les cas. En revanche, l'avis des autorités compétentes ne serait plus requis pour les recherches anciennement dénommées « recherches interventionnelles ». Dans tous les cas, il est conseillé de se rapprocher du promoteur pour mettre en œuvre la réglementation actuelle.

La pratique de l'épidémiologie relève d'une déontologie professionnelle s'appuyant sur certains principes constants et d'autres principes spécifiques du stade de déroulement d'une investigation.

### Des principes constants

Il existe des règles déontologiques qui s'appliquent à toutes les activités de l'épidémiologiste, qu'il agisse comme investigateur, comme évaluateur de ses pairs, comme enseignant ou comme expert dont la communication est destinée au grand public. Toutes les investigations sont concernées, de leur tout début à l'achèvement complet, quels que soient le promoteur ou le financeur, quels que soient le statut professionnel et l'employeur de l'épidémiologiste.

### Indépendance professionnelle et technique, gestion des conflits d'intérêt

Tout comme le médecin ne doit prendre en compte que la santé de ses patients, l'épidémiologiste ne doit prendre en compte que celle de la population. En pratique :

- aucune clause contraire à son indépendance ne peut figurer dans un contrat de financement d'une investigation épidémiologique ou de travail d'un épidémiologiste ;
- nul n'est fondé à exercer une influence directe ou indirecte sur l'épidémiologiste, l'empêchant d'exercer sa profession selon la déontologie de la profession et les bonnes pratiques épidémiologiques, notamment en ce qui concerne la divulgation des résultats ;
- les conflits d'intérêt doivent être déclarés de manière transparente : ce n'est pas un problème éthique d'en avoir, ce ne serait en revanche pas éthique de les cacher ou de les nier.

## Sérieux, probité et qualité

L'épidémiologiste doit mettre en œuvre les moyens nécessaires à la satisfaction des critères de qualité, de probité et de sérieux correspondant à l'état des connaissances disponibles. En pratique :

- tout épidémiologiste doit pouvoir justifier toutes les investigations entreprises (pertinence des hypothèses scientifiques et des méthodes épidémiologiques choisies, puissance statistique suffisante pour répondre à la question), et envisager les recommandations qui pourraient découler des résultats, quels qu'ils soient ; il (elle) peut refuser d'entreprendre une investigation s'il (elle) pense que sa validité sera trop faible et, dans ce cas, il (elle) a la responsabilité de justifier son refus ;
- l'épidémiologiste a la responsabilité de se former aux méthodes et aux techniques actuelles de sa discipline scientifique et d'agir selon les dernières connaissances disponibles dans le domaine de ses investigations ;
- l'épidémiologiste a la responsabilité de collaborer avec les personnes compétentes s'il (elle) ne dispose pas seul(e) de toutes les connaissances nécessaires pour mener à bien une investigation.

## Protection des données à caractère personnel et autorisations réglementaires

Il est de la responsabilité personnelle de l'épidémiologiste de respecter et de faire respecter les règles de protection des données à caractère personnel et, plus généralement, les droits des personnes ainsi que l'ensemble des règles de droit applicables dans son domaine. En pratique :

- seules les données pertinentes pour l'objet de l'investigation doivent être recueillies. Si des questions visent des comportements, des attitudes ou des événements sensibles, l'intimité doit être préservée. La formulation des questions, la présentation de l'enquête aux personnes et le comportement des enquêteurs doivent être soigneusement ajustés pour réduire le plus possible l'impact des questions sur les personnes et sur leur entourage ;
- les personnes sollicitées pour participer à l'investigation doivent recevoir une information claire, complète et effective concernant les objectifs de l'investigation et son protocole, leur permettant, le cas échéant, de refuser. Le processus de constitution des bases de données doit préserver la sécurité et la confidentialité des données. Il est inacceptable de réaliser des investigations épidémiologiques dans des populations ou dans des groupes vulnérables sans raison éthiquement justifiable.

## Information et communication aux participants, à la communauté scientifique et au grand public

L'épidémiologiste est responsable de délivrer une information reflétant de manière exacte l'investigation et les résultats obtenus et de s'assurer que l'ensemble des parties prenantes peut y avoir accès (chapitres 45, 46 et 47). En pratique :

- une information des participants doit être prévue dans le protocole, lorsque c'est pertinent, sur les résultats individuels qui se rapportent à leur santé avec, le cas échéant, des recommandations de prise en charge. Si l'épidémiologiste estime que la divulgation de ces résultats n'est pas opportune, il peut consulter l'autorité de protection des données personnelles, une autorité morale appropriée (comité d'éthique) ou le médecin du patient, qui apprécieront si les participants peuvent être laissés dans l'ignorance ;
- les résultats des investigations doivent être communiqués par tous les moyens adéquats dans les meilleurs délais après la fin de l'investigation ; cette diffusion doit être faite sous

une forme qui en respecte strictement la portée scientifique, sans induire d'interprétations aussi bien limitatives qu'excessives ou outrancières ;

- l'ensemble des personnes impliquées dans l'investigation (participants ou leurs représentants, personnels contribuant à la collecte ou à l'analyse des données) doit être destinataire des principaux résultats sous une forme facilement compréhensible ;
- il est de la responsabilité de l'épidémiologiste de rectifier la relation des faits scientifiques établis par les investigations qu'il a conduites, lorsqu'ils ne sont pas fidèlement rapportés et pour autant qu'il en aura connaissance, même si cette relation est le fait de tiers appartenant ou non à la communauté scientifique ;
- l'épidémiologiste doit s'efforcer de faire comprendre aux autres acteurs de santé les méthodes employées et les résultats obtenus pour faciliter leur utilisation.

### **Partage des données issues des investigations épidémiologiques**

Les données issues des investigations épidémiologiques doivent être mises à disposition des chercheurs afin de répondre à de nouvelles questions. En pratique :

- l'épidémiologiste responsable d'une investigation doit établir a priori des règles de partage des données, en respect de la réglementation et des recommandations de son institution [6] et communiquer largement ces règles ;
- l'épidémiologiste responsable d'une investigation doit mettre les données à la disposition d'autres équipes de recherche sous réserve que toutes les conditions établies a priori pour l'utilisation de ces données soient réunies, concernant notamment la valorisation scientifique du travail de ceux qui ont collecté les données ;
- les épidémiologistes sont responsables d'identifier les données disponibles pour répondre à de nouvelles questions importantes pour la santé des populations et de mettre en œuvre les stratégies adéquates pour les obtenir et les analyser plutôt que de réaliser une nouvelle investigation.

## **Au fil des investigations**

### **Stade de la planification**

L'épidémiologiste a la responsabilité de préparer l'investigation de telle sorte qu'elle se déroule conformément au plan scientifique justifié et en conformité avec la réglementation et les meilleurs standards professionnels et de bonnes pratiques. En pratique :

- toute nouvelle investigation doit faire l'objet d'un protocole décrivant précisément ses objectifs et sa justification, les méthodes employées et les étapes de conduite de l'investigation (chapitre 41) ;
- toutes les autorisations réglementaires doivent être obtenues avant le début de l'investigation. Les meilleurs standards doivent être utilisés, en particulier les bonnes pratiques épidémiologiques, bonnes pratiques cliniques ou bonnes pratiques de laboratoire ;
- un groupe de chercheurs et de professionnels qualifiés doit être identifié pour mener à bien l'investigation. Le financement nécessaire pour l'ensemble de l'investigation doit être disponible et il faut s'assurer que les ressources mises à disposition pourront être utilisées de manière adéquate ;
- un groupe constitué de bénéficiaires ou de patients, s'il existe, doit être consulté pour vérifier l'acceptabilité de l'investigation au sein de la population ciblée ; les organisations

en charge des soins aux participants doivent, si nécessaire, être informées de leur recrutement dans l'investigation ;

- un accord doit être obtenu à l'avance sur le ou les rédacteur(s) et auteur(s) des publications, ainsi que les principales contributions qu'il sera nécessaire de reconnaître. La définition d'un auteur doit se conformer aux recommandations de l'*International Committee of Medical Journal Editors* [7] : contribution intellectuelle substantielle et responsabilité du travail (chapitre 45). Le contenu doit se conformer aux standards en vigueur pour les publications des articles biomédicaux notamment les recommandations STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) (chapitres 41 et 45) [8].

### Conduite de l'investigation et communication des résultats

L'épidémiologiste a la responsabilité de superviser la conduite de l'investigation au quotidien de telle sorte qu'elle reste conforme à la réglementation et qu'elle permette de fournir des résultats valides. À la fin, les résultats doivent être largement disponibles. En pratique :

- tous les personnels doivent être familiers avec les exigences légales et réglementaires de la recherche, être entraînés à exercer selon un système adapté de management de la qualité, à savoir vers qui se tourner lorsque l'investigation ne se déroule pas conformément au protocole, à détecter les incidents pouvant avoir une influence sur la conduite de la recherche et à réagir pour qu'elles soient rectifiées dans les meilleurs délais. L'atmosphère de travail doit permettre aux personnels d'exercer leur profession dans des conditions conformes à ces exigences ;
- le matériel utilisé doit faire l'objet de calibration régulière et sa maintenance doit faire l'objet d'un plan a priori. Les risques liés aux procédés et aux équipements doivent être gérés. Tous les risques inhérents à une investigation doivent être enregistrés (par exemple, exposition à des radiations) ;
- la confidentialité des données doit faire l'objet d'une attention particulière à toutes les étapes de la constitution de la base de données. L'intégrité des données doit être soigneusement maintenue grâce à un stockage dans des conditions de sécurité de haut niveau, et un monitoring pour attester de leur complétude et de leur exactitude. Le stockage des données doit permettre un audit à tout moment ;
- toutes les données originales (consentements, informations cliniques, biologiques, images, etc.) doivent être tracées/indexées dans un cahier d'observation, de laboratoire ou des enregistrements électroniques. Le délai minimum de conservation réglementaire doit être prévu. La publication des résultats ne supprime pas l'obligation de conserver les données, et les données originales qui servent à bâtir des recommandations doivent impérativement être conservées. Les fichiers informatiques doivent faire l'objet d'enregistrements réguliers, les copies doivent être conservées dans des lieux sécurisés mais accessibles facilement pour les professionnels autorisés ;
- l'analyse des données doit se dérouler selon le plan d'analyse prévu à l'avance. Toutes les modifications à la phase d'analyse doivent être soigneusement justifiées et documentées. La base de données ayant servi à l'analyse doit être archivée et accessible pour des vérifications ultérieures, ainsi que tous les documents produits à la phase d'analyse, en particulier les programmes informatiques, les résultats produits par les logiciels statistiques (*outputs*) et les commentaires de ces résultats ;
- il y a obligation de publier les résultats et d'envisager en priorité une soumission sous une forme qui sera évaluée par les pairs. Toute publication issue des résultats doit être autorisée par le (la) responsable de l'investigation : cela concerne le contenu et le support choisi (journal, site Internet...). Les mêmes résultats ne peuvent être publiés dans des journaux différents.

## CONCLUSION

L'épidémiologie est une discipline scientifique destinée à contribuer au développement des connaissances sur la santé et à améliorer la santé des populations en apportant des informations pertinentes aux citoyens et aux décideurs. La très grande majorité des investigations épidémiologiques est conduite selon les meilleurs standards scientifiques, éthiques et déontologiques qui sont rappelés dans ce chapitre. Ces règles éthiques et déontologiques, reconnues par la profession, les instances morales et les autorités ad hoc, doivent être rigoureusement appliquées, dès le développement du protocole d'une investigation et jusqu'à la communication des résultats et l'archivage des données. L'ensemble de ces règles et principes est applicable dans toutes les situations de l'exercice professionnel de l'épidémiologiste. Des situations spécifiques peuvent néanmoins être distinguées, et seule l'expertise épidémiologique reposant sur une évaluation par les pairs permet d'apporter les garanties indispensables à un jugement pertinent. Au-delà des épidémiologistes conduisant les investigations, les rédacteurs en chef et évaluateurs des publications, épidémiologistes ou non, ont un rôle important à jouer pour mettre en valeur les investigations dont le contenu scientifique est le meilleur tout en respectant les règles éthiques et déontologiques.

## RÉFÉRENCES

- 1 ● World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki. *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Tokyo : WMA General Assembly, 2004 ; <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (consulté le 09/04/2012).
- 2 ● Medical Research Council. *Good Research Practice (2000)*. Londres : MRC, 2000 ; <http://www.mrc.ac.uk/Utilities/Documentrecord/index.htm?d=MRC002415> (consulté le 09/04/2012).
- 3 ● Adelf, Aderest, AEEMA, EPITER. Recommandations de déontologie et bonnes pratiques en épidémiologie (version France 2007). *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008 ; 56 (NS1) : S121-48.
- 4 ● American College of Epidemiology Ethics Guidelines. *Ann Epidemiol* 2000 ; 10 : 487-97.
- 5 ● International Epidemiological Association. *Good epidemiological practice (GEP) IEA guidelines for proper conduct in epidemiologic research (nov 2007)* ; [http://www.ieaweb.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=15&Itemid=43&showall=1](http://www.ieaweb.org/index.php?option=com_content&view=article&id=15&Itemid=43&showall=1) (consulté le 09/04/2012).
- 6 ● Walport M, Brest P. Sharing research data to improve public health. *Lancet* 2011 ; 377 (9765) : 537-9.
- 7 ● International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals* (updated April 2010) ; [http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html) (consulté le 09/04/2012).
- 8 ● von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP for the STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ* 2007 ; 85 : 867-72.



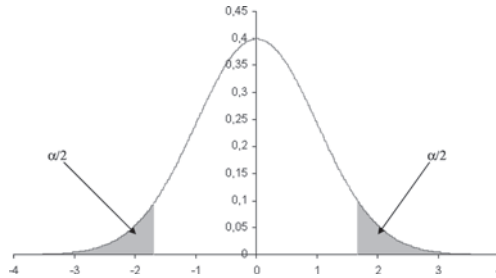


## ● Annexe 1



# Tables statistiques usuelles

## Loi normale centrée réduite



$\alpha$	0	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0		2,5758	2,3263	2,1701	2,0537	1,9600	1,8808	1,8119	1,7507	1,6954
0,1	1,6449	1,5982	1,5548	1,5141	1,4758	1,4395	1,4051	1,3722	1,3408	1,3106
0,2	1,2816	1,2536	1,2265	1,2004	1,1750	1,1503	1,1264	1,1031	1,0803	1,0581
0,3	1,0364	1,0152	0,9945	0,9741	0,9542	0,9346	0,9154	0,8965	0,8779	0,8596
0,4	0,8416	0,8239	0,8064	0,7892	0,7722	0,7554	0,7388	0,7225	0,7063	0,6903
0,5	0,6745	0,6588	0,6433 <sup>u</sup>	0,6280	0,6128	0,5978	0,5828	0,5681	0,5534	0,5388
0,6	0,5244	0,5101	0,4959	0,4817	0,4677	0,4538	0,4399	0,4261	0,4125	0,3989
0,7	0,3853	0,3719	0,3585	0,3451	0,3319	0,3186	0,3055	0,2924	0,2793	0,2663
0,8	0,2533	0,2404	0,2275	0,2147	0,2019	0,1891	0,1764	0,1637	0,1510	0,1383
0,9	0,1257	0,1130	0,1004	0,0878	0,0753	0,0627	0,0502	0,0376	0,0251	0,0125

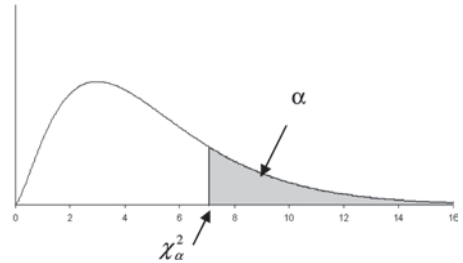
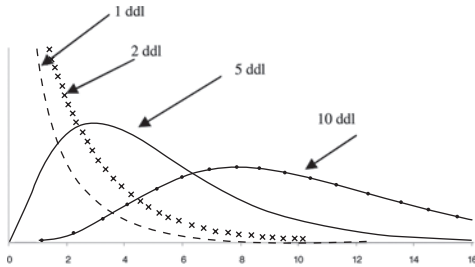
La première colonne du tableau représente la valeur décimale de  $\alpha$  et la première ligne sa valeur centième. À l'intersection de la ligne et de la colonne représentant la valeur  $\alpha$ , on peut lire la valeur correspondante de  $u_\alpha$ .

Par exemple, pour la valeur  $\alpha = 0,54$  on lit la valeur à l'intersection de la 7<sup>e</sup> ligne et 6<sup>e</sup> colonne ; on trouve alors la valeur 0,6128.

Le tableau suivant donne les valeurs  $u_\alpha$  pour des valeurs de  $\alpha$  plus faibles.

$\alpha$	0,005	0,002	0,001	0,0001	0,00001	0,000001	0,0000001	0,00000001
$U_\alpha$	2,8070	3,0902	3,2905	3,8906	4,4172	4,8916	5,3267	5,7307

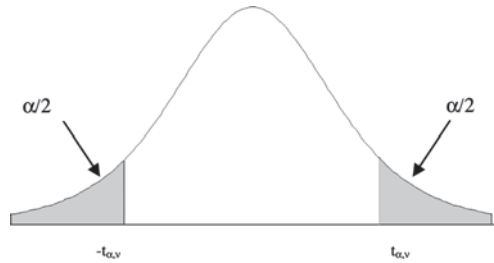
## Loi du chi-deux ( $\chi^2$ )



Nombre de degrés de liberté	0,99	0,975	0,95	0,9	0,1	0,05	0,025	0,01	0,001
1	0,0002	0,0010	0,0039	0,0158	2,7055	3,8415	5,0239	6,6349	10,8276
2	0,0201	0,0506	0,1026	0,2107	4,6052	5,9915	7,3778	9,2103	13,8155
3	0,1148	0,2158	0,3518	0,5844	6,2514	7,8147	9,3484	11,3449	16,2662
4	0,2971	0,4844	0,7107	1,0636	7,7794	9,4877	11,1433	13,2767	18,4668
5	0,5543	0,8312	1,1455	1,6103	9,2364	11,0705	12,8325	15,0863	20,5150
6	0,8721	1,2373	1,6354	2,2041	10,6446	12,5916	14,4494	16,8119	22,4577
7	1,2390	1,6899	2,1673	2,8331	12,0170	14,0671	16,0128	18,4753	24,3219
8	1,6465	2,1797	2,7326	3,4895	13,3616	15,5073	17,5345	20,0902	26,1245
9	2,0879	2,7004	3,3251	4,1682	14,6837	16,9190	19,0228	21,6660	27,8772
10	2,5582	3,2470	3,9403	4,8652	15,9872	18,3070	20,4832	23,2093	29,5883
11	3,0535	3,8157	4,5748	5,5778	17,2750	19,6751	21,9200	24,7250	31,2641
12	3,5706	4,4038	5,2260	6,3038	18,5493	21,0261	23,3367	26,2170	32,9095
13	4,1069	5,0088	5,8919	7,0415	19,8119	22,3620	24,7356	27,6882	34,5282
14	4,6604	5,6287	6,5706	7,7895	21,0641	23,6848	26,1189	29,1412	36,1233
15	5,2293	6,2621	7,2609	8,5468	22,3071	24,9958	27,4884	30,5779	37,6973
16	5,8122	6,9077	7,9616	9,3122	23,5418	26,2962	28,8454	31,9999	39,2524
17	6,4078	7,5642	8,6718	10,0852	24,7690	27,5871	30,1910	33,4087	40,7902
18	7,0149	8,2307	9,3905	10,8649	25,9894	28,8693	31,5264	34,8053	42,3124
19	7,6327	8,9065	10,1170	11,6509	27,2036	30,1435	32,8523	36,1909	43,8202

<b>Nombre de degrés de liberté</b>	0,99	0,975	0,95	0,9	0,1	0,05	0,025	0,01	0,001
20	8,2604	9,5908	10,8508	12,4426	28,4120	31,4104	34,1696	37,5662	45,3147
21	8,8972	10,2829	11,5913	13,2396	29,6151	32,6706	35,4789	38,9322	46,7970
22	9,5425	10,9823	12,3380	14,0415	30,8133	33,9244	36,7807	40,2894	48,2679
23	10,1957	11,6886	13,0905	14,8480	32,0069	35,1725	38,0756	41,6384	49,7282
24	10,8564	12,4012	13,8484	15,6587	33,1962	36,4150	39,3641	42,9798	51,1786
25	11,5240	13,1197	14,6114	16,4734	34,3816	37,6525	40,6465	44,3141	52,6197
26	12,1981	13,8439	15,3792	17,2919	35,5632	38,8851	41,9232	45,6417	54,0520
27	12,8785	14,5734	16,1514	18,1139	36,7412	40,1133	43,1945	46,9629	55,4760
28	13,5647	15,3079	16,9279	18,9392	37,9159	41,3371	44,4608	48,2782	56,8923
29	14,2565	16,0471	17,7084	19,7677	39,0875	42,5570	45,7223	49,5879	58,3012
30	14,9535	16,7908	18,4927	20,5992	40,2560	43,7730	46,9792	50,8922	59,7031

# Loi de Student



Nombre de degrés de liberté	0,99	0,975	0,95	0,9	0,1	0,05	0,025	0,01	0,001
1	0,016	0,039	0,079	0,158	6,314	12,706	25,452	63,657	636,619
2	0,014	0,035	0,071	0,142	2,920	4,303	6,205	9,925	31,599
3	0,014	0,034	0,068	0,137	2,353	3,182	4,177	5,841	12,924
4	0,013	0,033	0,067	0,134	2,132	2,776	3,495	4,604	8,610
5	0,013	0,033	0,066	0,132	2,015	2,571	3,163	4,032	6,869
6	0,013	0,033	0,065	0,131	1,943	2,447	2,969	3,707	5,959
7	0,013	0,032	0,065	0,130	1,895	2,365	2,841	3,499	5,408
8	0,013	0,032	0,065	0,130	1,860	2,306	2,752	3,355	5,041
9	0,013	0,032	0,064	0,129	1,833	2,262	2,685	3,250	4,781
10	0,013	0,032	0,064	0,129	1,812	2,228	2,634	3,169	4,587
11	0,013	0,032	0,064	0,129	1,796	2,201	2,593	3,106	4,437
12	0,013	0,032	0,064	0,128	1,782	2,179	2,560	3,055	4,318
13	0,013	0,032	0,064	0,128	1,771	2,160	2,533	3,012	4,221
14	0,013	0,032	0,064	0,128	1,761	2,145	2,510	2,977	4,140
15	0,013	0,032	0,064	0,128	1,753	2,131	2,490	2,947	4,073
16	0,013	0,032	0,064	0,128	1,746	2,120	2,473	2,921	4,015
17	0,013	0,032	0,064	0,128	1,740	2,110	2,458	2,898	3,965
18	0,013	0,032	0,064	0,127	1,734	2,101	2,445	2,878	3,922
19	0,013	0,032	0,064	0,127	1,729	2,093	2,433	2,861	3,883
20	0,013	0,032	0,063	0,127	1,725	2,086	2,423	2,845	3,850

<b>Nombre de degrés de liberté</b>	0,99	0,975	0,95	0,9	0,1	0,05	0,025	0,01	0,001
21	0,013	0,032	0,063	0,127	1,721	2,080	2,414	2,831	3,819
22	0,013	0,032	0,063	0,127	1,717	2,074	2,405	2,819	3,792
23	0,013	0,032	0,063	0,127	1,714	2,069	2,398	2,807	3,768
24	0,013	0,032	0,063	0,127	1,711	2,064	2,391	2,797	3,745
25	0,013	0,032	0,063	0,127	1,708	2,060	2,385	2,787	3,725
26	0,013	0,032	0,063	0,127	1,706	2,056	2,379	2,779	3,707
27	0,013	0,032	0,063	0,127	1,703	2,052	2,373	2,771	3,690
28	0,013	0,032	0,063	0,127	1,701	2,048	2,368	2,763	3,674
29	0,013	0,032	0,063	0,127	1,699	2,045	2,364	2,756	3,659
30	0,013	0,032	0,063	0,127	1,697	2,042	2,360	2,750	3,646
50	0,013	0,031	0,063	0,126	1,676	2,009	2,311	2,678	3,496
100	0,013	0,031	0,063	0,126	1,660	1,984	2,276	2,626	3,390
200	0,013	0,031	0,063	0,126	1,653	1,972	2,258	2,601	3,340
1 000	0,013	0,031	0,063	0,126	1,646	1,962	2,245	2,581	3,300
2 000	0,013	0,031	0,063	0,126	1,646	1,961	2,243	2,578	3,295

## ● Annexe 2



## Exemple de synthèse à l'attention des décideurs

Source : InVS, date de publication : 06/2011, 65 p., ISBN : 978-2-11-099515-5

Consulté le 13 avril 2012 ; [http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice\\_display&id=9777](http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9777)

### Pollution atmosphérique et hospitalisations pour pathologies cardiovasculaires, respiratoires et pour cancers dans le secteur de l'étang de Berre, 2004-2007

#### Contexte

Le pourtour de l'étang de Berre est une zone densément peuplée, où de nombreuses industries ont été installées depuis plus de cinquante ans. La zone Fos-étang de Berre est ainsi la zone industrielle la plus importante de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca), regroupant sur plusieurs sites un important complexe pétrochimique et sidérurgique. Les industries émettent de nombreux polluants atmosphériques qui en font une des zones les plus polluées en France, malgré l'instauration de normes de plus en plus contraignantes et les progrès techniques réalisés par les industriels qui ont permis une diminution des rejets depuis 20 ans.

Ces émissions polluantes sont la cause de nombreuses interrogations de la part de la population, des élus et d'associations de médecins dont la principale attente est de connaître les effets de la pollution atmosphérique d'origine industrielle sur l'état de santé des habitants.

La cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Sud (Cire Sud) a été saisie, en 2005, par la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass)<sup>1</sup> des Bouches-du-Rhône afin d'évaluer la faisabilité de conduire une étude épidémiologique concernant les effets de la pollution atmosphérique sur la santé des personnes vivant dans la zone de l'étang de Berre.

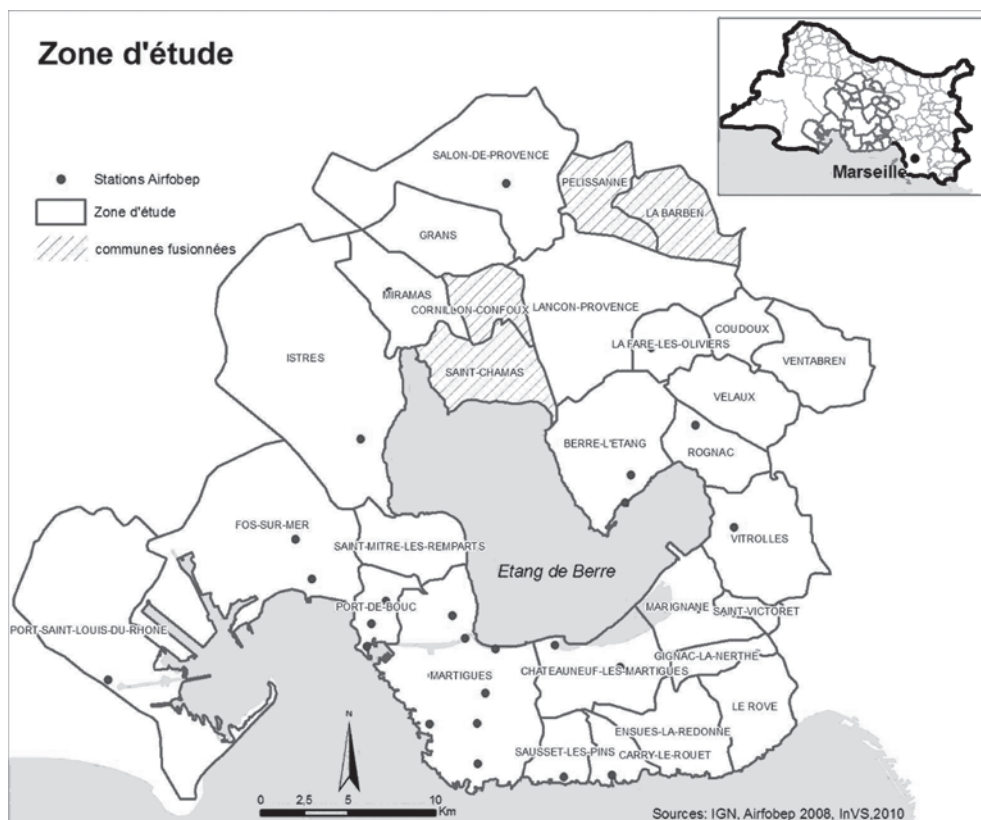
Après un premier bilan de l'existant et des données disponibles réalisé en 2006, la Cire Sud, en collaboration avec le département santé environnement de l'InVS, a mené une étude descriptive sur les hospitalisations pour estimer un éventuel excès d'hospitalisations pour les pathologies cardiovasculaires, respiratoires ou cancéreuses dans la zone de l'Étang de Berre et pour identifier une possible association entre les variations communales de l'exposition aux traceurs de la pollution industrielle et des hospitalisations sélectionnées.

#### Méthodes

Une étude descriptive écologique des hospitalisations pour pathologies cardiovasculaires, respiratoires et pour cancer a été menée, pour la période 2004-2007, sur une zone d'étude regroupant l'ensemble des communes pouvant être impactées de façon notable par la pollution atmosphérique provenant des installations industrielles du secteur de l'Étang de Berre et des communes moins ou non impactées (Figure 1).

1. Direction territoriale des Bouches du Rhône de l'Agence régionale de santé depuis le 1<sup>er</sup> avril 2010.

Figure 1 ● Titre à venir



L'étude a porté sur les pathologies susceptibles d'être liées à une exposition à la pollution atmosphérique. Un comité technique piloté par la Cire sud a validé le choix des pathologies et des méthodes retenues tout au long de l'étude. Les indicateurs ont été construits à partir des données d'hospitalisation produites par les établissements du département des Bouches-du-Rhône et des départements voisins : 8 indicateurs pour les pathologies cardiovasculaires, 6 pour les pathologies respiratoires et 7 pour les cancers (cf. *Tableau 1*).

L'exposition des populations dans la zone d'étude a été estimée par modélisation en utilisant les niveaux de polluants attribués aux zones urbanisées de chacune des communes à l'échelle du code postal. Un niveau moyen d'exposition pour l'année 2008, seule année disponible, a été attribué à chaque commune. Le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) a été retenu comme traceur de la pollution industrielle. Les niveaux moyens annuels de ce polluant ont été regroupés en trois classes d'exposition : référence (inférieurs à 4,2 µg/m<sup>3</sup>) ; moyenne (compris entre 4,2 et 6,4 µg/m<sup>3</sup>) et élevée (supérieurs à 6,4 µg/m<sup>3</sup>).

L'objectif de l'étude écologique était de comparer le risque d'être hospitaliser en fonction du niveau d'exposition au SO<sub>2</sub> de la commune de résidence. Cette comparaison est faite en tenant compte du niveau socioéconomique et de la proportion d'ouvriers de chaque commune qui sont considérés comme des facteurs pouvant influencer la santé et l'exposition des populations. Dans ce type d'étude les données d'hospitalisations sont comptabilisées à l'échelle de la commune et non au niveau

individuel. Des risques relatifs d'hospitalisation pour une exposition à des niveaux moyens ou élevés au SO<sub>2</sub> ont été calculés par rapport à une exposition aux niveaux de référence. Les résultats sont présentés en pourcentage d'excès de risque relatif.

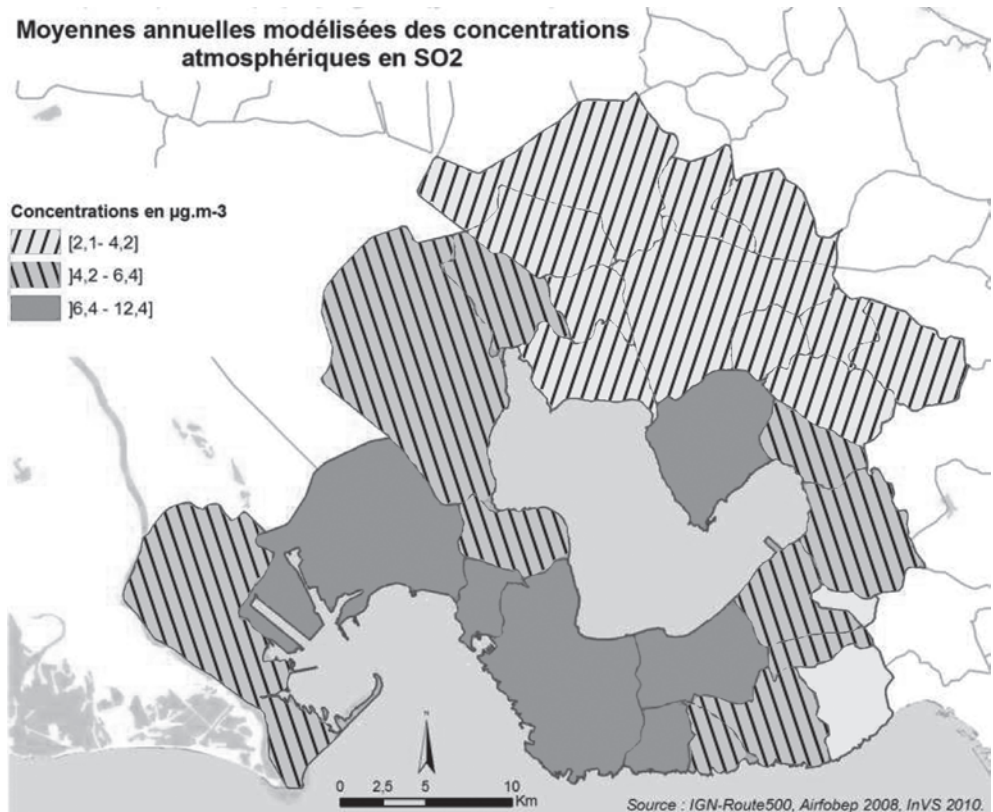
L'analyse a été conduite séparément pour les hommes et les femmes. Tous les indicateurs ont été analysés chez les adultes de 15 ans et plus et seuls les indicateurs de pathologies respiratoires ont aussi été étudiés chez les enfants.

## Résultats

La zone d'étude regroupe 29 communes identifiées par 27 codes postaux différents et compte 399 362 habitants (recensement de 2006).

Les niveaux de SO<sub>2</sub> élevés supérieurs à 6 µg/m<sup>3</sup> sont retrouvés pour les communes les plus industrialisées, principalement au sud de l'Étang de Berre. Les communes situées au Nord-Est présentent les niveaux de SO<sub>2</sub> les plus faibles, comparables à ceux mesurés dans des villes moyennes non industrialisées de la région Paca (Figure 2).

**Figure 2 ● Concentrations moyennes annuelles estimées (µg/m<sup>3</sup>) de SO<sub>2</sub> par commune**





Le nombre de patients hospitalisés au moins une fois pendant la période d'étude pour chaque indicateur de pathologies sont présentés dans le *Tableau I*. Les hospitalisations les plus fréquentes concernent les maladies cardiovasculaires. Pour tous les indicateurs, les nombres de cas sont très variables d'une commune à l'autre.

Les séjours pour pathologies cardiovasculaires sont globalement plus fréquents chez les hommes. Les hospitalisations pour pathologies respiratoires concernent autant les femmes que les hommes à l'exception des bronchopneumopathies chroniques obstructives plus fréquentes chez ces derniers. Les hospitalisations pour certaines localisations cancéreuses comme les leucémies aiguës, les cancers du poumon, de la vessie et le mésothéliome pleural sont retrouvées plutôt chez les hommes.

**Tableau I • Nombre de patients hospitalisés pendant la période d'étude par commune, pour les différents indicateurs d'hospitalisations, 2004-2007**

Indicateurs d'hospitalisations	Nombre	Minimum	Maximum
<b>Cardiovasculaire</b>			
Toutes pathologies cardiovasculaires	26 108	188	3 002
Pathologies cardiaques	14 506	90	1 729
Pathologies cardiaques ischémiques	4 684	29	577
Pathologies cardiaques ischémiques associées à un trouble du rythme	808	0	99
Infarctus du myocarde	1 545	8	223
Troubles du rythme	4 008	19	553
Accidents vasculaires cérébraux (AVC)	2 553	14	355
Accidents vasculaires cérébraux ischémiques	2 026	10	267
<b>Respiratoire</b>			
Toutes pathologies respiratoires	16 107	117	1 823
Infections respiratoires	4 574	21	664
Pneumopathies	2 839	15	394
Asthme	937	2	131
Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)	1 215	1	173
Exacerbations de BPCO	1 213	3	160
<b>Cancer</b>			
Tous cancers	10 416	89	1 251
Cancer du sein	1 441	14	183
Cancer du poumon	879	3	119
Cancer de la vessie	515	1	68
Mésothéliome pleural	42	0	7
Lymphome non hodgkinien	311	1	36
Leucémies aiguës	138	0	15
Myélome	121	0	18

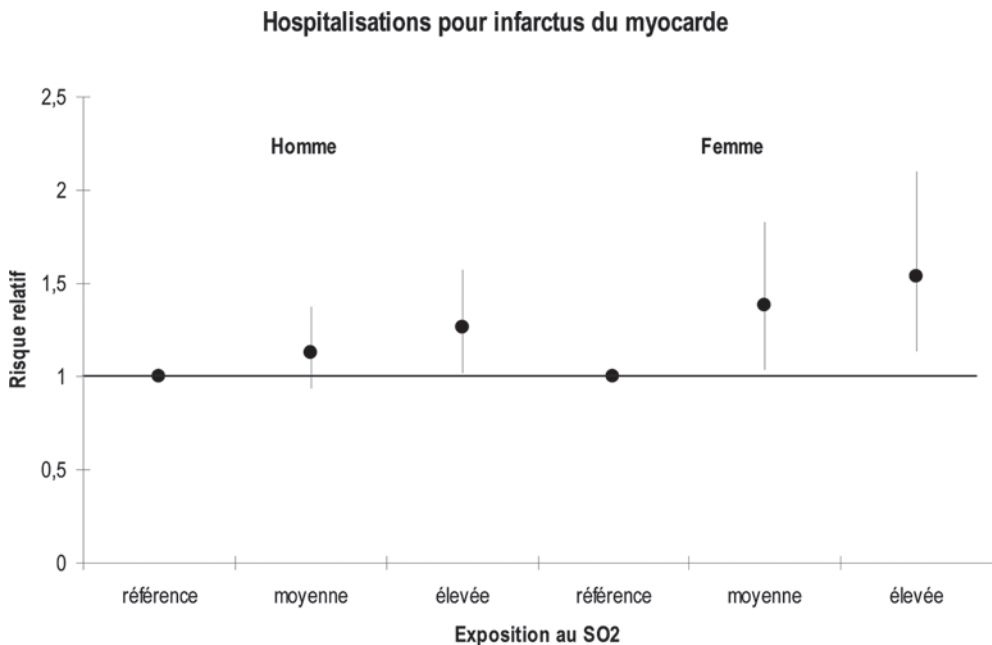
Pour la plupart des pathologies étudiées, le risque d'être hospitalisé est le même pour les zones exposées à des niveaux moyens ou élevés de pollution par le SO<sub>2</sub> que pour celles exposées aux niveaux de référence. Le risque chez les enfants d'être hospitalisé pour une affection

respiratoire est un peu plus élevé pour les communes caractérisées par un niveau socioéconomique défavorisé.

Par contre, les femmes des communes avec une exposition moyenne ou élevée au  $\text{SO}_2$  présentent un risque d'être hospitalisées pour un infarctus du myocarde (IDM) augmenté de respectivement 38 % et 54 % par rapport à celles des communes avec une exposition de référence faible (Figure 3).

Un excès de risque de 26 % est aussi retrouvé chez les hommes pour des niveaux d'exposition élevés au  $\text{SO}_2$ , c'est-à-dire que résider dans une commune avec une exposition élevée au  $\text{SO}_2$  a multiplié par 1,26 le risque, pour un homme, d'être hospitalisé pour IDM entre 2004 et 2007.

**Figure 3 ● Risque relatif (RR) d'hospitalisation<sup>2</sup> pour infarctus du myocarde et intervalle de crédibilité à 95 % selon l'exposition au  $\text{SO}_2$ , chez les hommes et les femmes, zone de l'étang de Berre**

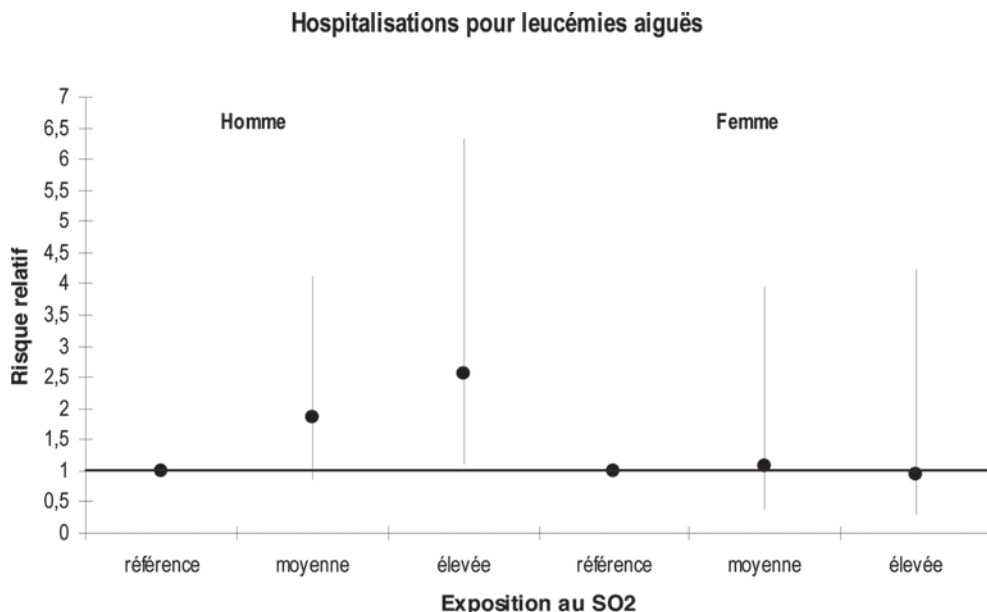


Pour les cancers, seul le risque d'être hospitalisé pour une leucémie aiguë est 2,5 fois plus élevé chez les hommes de la zone d'exposition élevée par rapport à ceux de la zone d'exposition de référence (Figure 4).

Cet excès de risque n'est pas retrouvé chez les femmes.

2. Un risque relatif (le point sur le graphique) est significatif quand l'intervalle de crédibilité à 95 % (la barre sur le graphique) ne contient pas la valeur 1. Par définition le risque d'hospitalisation pour l'exposition de référence est égal à 1. Un RR de 1,38 correspond à un pourcentage d'excès de risque de 38 %.

**Figure 4 ● Risque relatif d'hospitalisation pour leucémie aiguë et intervalle de crédibilité à 95 % selon l'exposition au SO<sub>2</sub>, chez les hommes et les femmes, zone de l'étang de Berre**



## Conclusions

Cette étude a mis en évidence un excès d'hospitalisations pour infarctus du myocarde chez les femmes dans les communes moyennement ou très impactées par le SO<sub>2</sub> et chez les hommes dans les communes les plus impactées. Aucun excès d'hospitalisation pour pathologies respiratoires ou pour cancers n'a été observé dans les communes exposées à la pollution industrielle à l'exception des leucémies aiguës chez les hommes pour les communes les plus impactées.

Compte tenu des limites des études écologiques et de la réalisation de tests statistiques multiples, il n'est pas impossible que ces résultats soient dus au hasard ou que certains facteurs de risques individuels (tabagisme, hypertension artérielle, exposition professionnelle...), non pris en compte dans ce type d'analyse, puissent expliquer les excès d'hospitalisations observés.

Toutefois, si ces résultats sont mis en perspective avec la situation locale, un faisceau d'éléments cohérents conduit à les considérer comme des effets sanitaires plausibles du mélange de polluants issus des industries et des autres émetteurs présents sur la zone d'étude.

Cette étude souligne qu'en termes de morbidité hospitalière, la situation sanitaire de la population exposée à la pollution atmosphérique d'origine industrielle n'est globalement pas préoccupante pour les pathologies respiratoires et pour les cancers. Elle illustre toutefois l'impact de la pollution atmosphérique sur le système cardiovasculaire. Cette étude, qui va dans le sens de constats déjà établis par des études précédentes, vient compléter les connaissances sur la situation locale qui sont suffisantes pour formuler les recommandations suivantes :

- poursuivre activement la mise en œuvre d'actions permettant de diminuer les émissions de certains polluants ;

- sensibiliser les médecins du secteur de l'étang de Berre sur l'importance de la prévention des maladies cardiovasculaires ;
- sensibiliser les médecins et les médecins du travail aux risques cancérogènes liés à l'exposition professionnelle ;
- mieux caractériser l'exposition au PM<sub>2,5</sub> de la population du secteur de l'étang de Berre ;
- poursuivre la surveillance des indicateurs d'hospitalisations et des passages aux urgences pour les pathologies ischémiques cardiaques.

**Cette étude a été réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) :**

*Cellule de l'InVS en région Sud* : Laurence Pascal (épidémiologiste, chargée du projet), Jean-Luc Lasalle (Ingénieur du génie sanitaire)

*Département santé environnement* : Sarah Gorla (biostatisticienne), Morgane Stempfelet (spécialiste en SIG), Mathilde Pascal (épidémiologiste), Christophe Declercq (épidémiologiste).

**Comité technique de l'étude**

Mr Philippe Alesandrini et Dr Jean-Luc Duponchel (*Agence régionale de santé de Paca*) ; Dr Vincent Bèsin (*Association santé environnement France*) ; Pr Denis Charpin (*Pneumologie, Assistance Publique des hôpitaux de Marseille*) ; Mr Gérard Casanova et Mr Jacques Carle (*Collectif Citoyen Santé Environnement de Port Saint Louis du Rhône*) ; Pr François Eisinger (*Cancérologie, Institut Paoli Calmette Marseille*) ; Mr Jean-Luc Lasalle et Dr Laurence Pascal (*Cire Sud*) ; Mr Jean-François Mauro : puis Mr Xavier Villetard (*Association agréée de surveillance de la qualité de l'air Air-fobep*) ; Mr Daniel Mouttet (*Association de défense et de protection du littoral du Golfe de Fos*).

Pour en savoir plus, l'intégralité du rapport est consultable à partir de l'URL.

# **Epidémie de salmonellose à *Salmonella enterica* sérotypé Agona chez des nourrissons liée à la consommation de poudres de lait infantile, France, janvier-mai 2005**

## **Rapport rédigé par :**

C. Brouard<sup>1,2</sup>, E. Espié<sup>1</sup>, V. Vaillant<sup>1</sup>, H. de Valk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

<sup>2</sup>Programme de formation à l'épidémiologie de terrain, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

## **Institutions et personnes ayant contribué aux investigations :**

### **Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF)**

D. Hulaud, B. Pouyet, F. Thierry

### **Laboratoire DGCCRF de Rennes**

J. Michard

### **Directions départementales de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes de Mayenne, du Rhône et du Nord**

### **Laboratoire DGCCRF de Lille**

### **Direction départementale des affaires sanitaires et sociales de Seine-Maritime**

A.-M. Forgue

### **Agence française de sécurité sanitaire des aliments**

A. Brisabois, A. Kérouanton

### **Centre national de référence des *Salmonella***

F. Grimont, F.-X. Weill

### **Direction générale de la ganté**

M.-C. Paty, L. Pochat, S. Veyrat

### **Institut de veille sanitaire**

C. Brouard, H. de Valk, E. Espié, V. Vaillant

# 1. Alerte

Fin février 2005, le Centre national de référence (CNR) des *Salmonella* notait une augmentation du nombre de souches de *Salmonella enterica* sérotype Agona isolées chez des nourrissons en janvier-février 2005 : 16 souches avaient été isolées contre une en moyenne sur cette période en 2003 et 2004. Par ailleurs, en février, la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) de Seine-Maritime (76) avait été chargée d'investiguer 6 cas groupés d'infections à *S. Agona*.

Le 3 mars 2005, l'enquête menée par la Ddass 76 montrait que 4 de ces 6 cas étaient des nourrissons qui avaient tous consommé des poudres de lait infantile de même marque au cours des 7 jours ayant précédé l'apparition de leurs signes cliniques.

Le même jour, l'Institut de veille sanitaire (InVS) mettait en œuvre une investigation épidémiologique afin de confirmer l'existence d'une épidémie, d'en mesurer l'importance, de générer des hypothèses sur son origine et de proposer des mesures de contrôle et de prévention adaptées.

## 2. Méthodes

### 2.1 Enquêtes épidémiologiques

#### *Définition de cas*

Un cas a été défini comme un nourrisson (enfant de moins d'1 an), résidant en France, ayant eu, depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005, un isolement de *Salmonella* Agona dans un prélèvement de selles, de sang ou d'urines à l'occasion de la survenue de symptômes compatibles avec une infection à *Salmonella*.

#### *Identification des cas*

Les cas identifiés par le CNR des *Salmonella* étaient notifiés à l'InVS. En cas de signalement direct d'un cas suspect par des médecins ou des familles, l'InVS demandait la réalisation d'une coproculture et l'envoi de la souche au CNR pour sérotypage.

#### *Enquête descriptive*

A partir du 3 mars 2005, les parents des cas ont été interrogés par téléphone à l'aide d'un questionnaire standardisé.

Il recueillait les informations suivantes (annexe 1) :

- les signes cliniques survenus au cours de l'épisode de salmonellose,
- l'existence de maladie chronique, de prise de traitement au long cours, d'antibiothérapie, phytothérapie ou homéopathie au cours du mois ayant précédé l'apparition des signes cliniques,
- l'existence de cas de diarrhées dans l'entourage du cas au cours des 7 jours ayant précédé ou suivi l'apparition des signes cliniques,
- la prise de repas en dehors du foyer familial (crèche, nourrice...) dans les 7 jours ayant précédé l'apparition des signes cliniques,
- la consommation alimentaire de l'enfant (produits carnés, charcuterie, produits laitiers, aliments pour bébés, gâteaux/friandises, boissons...) au cours des 7 jours ayant précédé l'apparition des signes cliniques,
- le mode de préparation des biberons (eau utilisée pour la préparation des biberons, méthodes de lavage, de stérilisation et de chauffage des biberons, préparation des biberons à l'avance...),
- l'information sur la marque, le lieu d'achat et le numéro de lot de lait infantile consommé par le nourrisson.

### **Enquête cas-témoins**

Une enquête cas-témoins a été réalisée par téléphone du 3 au 4 mars par les épidémiologistes de l'InVS afin de tester l'origine alimentaire suspectée par les résultats des premiers interrogatoires.

Les cas inclus étaient les cas identifiés par le CNR des *Salmonella* à la date du 3 mars 2005. Les témoins ont été recrutés auprès des laboratoires de bactériologie hospitaliers ou privés ayant réalisé les isollements de *S. Agona* des cas et auprès de leurs médecins traitants. Ils devaient avoir le même âge (à plus ou moins 2 mois près) que les cas et ne pas avoir présenté de gastro-entérite ou d'épisode fébrile au cours du mois précédant l'interrogatoire.

Le questionnaire administré était le même pour les cas et les témoins.

Les parents des témoins ont été interrogés sur les expositions de leur enfant au cours des 7 jours ayant précédé l'interrogatoire.

### **Analyse statistique**

L'analyse des données a été effectuée sur Epi Info version 3.3.2 (CDC Atlanta, OMS Genève). La force de l'association entre l'aliment suspecté et la maladie a été mesurée par l'odds ratio (OR) pondéré de Mantel-Haenszel. La précision de l'OR était donnée par son intervalle de confiance à 95 %.

## **2.2 Enquête sur les poudres de lait**

Des enquêtes ont été menées par la Direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF) et les Directions départementales de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes (DDCCRF) de la Mayenne (53) et du Nord (59) dans les entreprises productrices des poudres de lait infantile suspectées. Ces enquêtes avaient pour objectifs d'identifier l'ensemble des processus de fabrication et de conditionnement, les types de produits fabriqués et conditionnés sur les chaînes de production et les zones de distribution (nationale et internationale) de ces poudres de lait. Des prélèvements ont été réalisés dans ces entreprises au niveau :

- de l'échantillothèque,
- des matières premières,
- des produits en cours de fabrication,
- des produits finis,
- de l'environnement des chaînes de fabrication et de conditionnement (prélèvements de surface).

En parallèle, des prélèvements de poudres de lait infantile ont été effectués auprès de familles ayant conservé la(les) boîte(s) de lait consommée(s) dans les 7 jours précédant l'apparition des signes cliniques.

Les prélèvements alimentaires et environnementaux ont été envoyés aux laboratoires des DDCCRF 35 et 59 et au Laboratoire d'études et de recherches sur la qualité des aliments et sur les procédés agro-alimentaires (Lerqap) de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) pour la recherche de salmonelles et typage.

Des analyses ont également été réalisées à l'initiative des entreprises productrices dans leurs laboratoires ou à l'Afssa.

Plusieurs méthodes de détection ont été simultanément appliquées à ces échantillons (deux méthodes bactériologiques et trois méthodes alternatives) (Annexe 4).

## **2.3 Enquêtes microbiologiques**

### **Souches d'origine humaine**

Au CNR des *Salmonella*, un échantillon de souches de *Salmonella Agona* isolées chez les cas (cas "épidémiques") a été comparé par électrophorèse en champ pulsé après macrorestriction de l'ADN par *XbaI* (PFGE) à un échantillon de souches de *S. Agona* isolées en 2004 chez des nourrissons et en 2005 chez des patients de plus de 2 ans (cas "non épidémiques").

### *Souches d'origine non humaine*

Au Lerqap, des souches de *Salmonella* Agona d'origine alimentaire et environnementale ont été analysées par électrophorèse en champ pulsé (Xbal) selon la même technique standardisée et comparées aux souches de *S. Agona* isolées en 2002 et 2003 référencées dans la base de données Afssa des profils moléculaires et isolées des filières alimentation humaine, alimentation animale, santé et production animale et écosystème.

### *Comparaison des souches d'origine humaine et non humaine*

Les profils de PFGE des souches d'origine humaine, alimentaire et environnementale ont été comparés par le Lerqap à l'aide du logiciel Bionumerics®.

## 3. Résultats

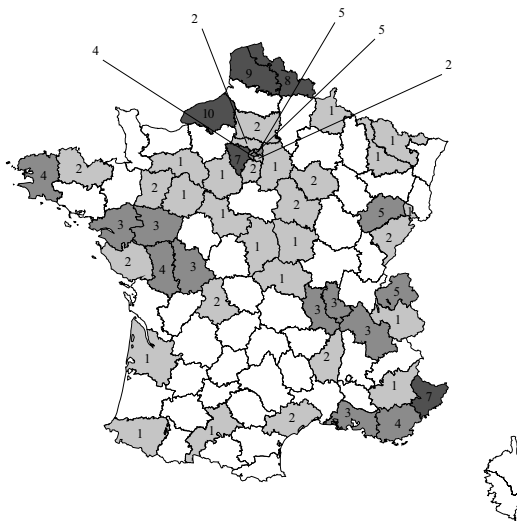
### 3.1 Description des cas

146 souches de *Salmonella* Agona isolées de nourrissons ont été identifiées par le CNR des *Salmonella* entre le 4 janvier et le 3 juin 2005. Les familles de 141 nourrissons ont pu être interrogées.

Les 141 cas étaient âgés de 1 mois à 12 mois au moment de l'apparition des signes cliniques (médiane : 5,9 mois). Le sex-ratio garçons / filles était de 1 (70/71).

Les 141 cas résidaient sur l'ensemble du territoire français, avec des regroupements de 10 cas en Seine-Maritime et 9 cas dans le Pas-de-Calais (Figure 1).

**Figure 1 :** Distribution géographique des 141 nourrissons avec une salmonellose à *Salmonella* Agona selon leur département de résidence, France, janvier-mai 2005



Leurs signes cliniques étaient apparus entre le 28 décembre 2004 et le 26 mai 2005 (Figure 2). La diarrhée était quasi-constante (99 %), sanglante pour 56 % des cas. Une fièvre supérieure à 38°C était rapportée par 75 % des familles des nourrissons (Tableau 1).

Cinquante enfants (36 %) ont été hospitalisés, dont 18 le jour même de l'apparition des signes. L'hospitalisation a duré entre 1 et 14 jours (médiane : 4 jours, moyenne : 4,6 jours).

L'évolution a été favorable pour tous. Aucun décès n'a été constaté.



**Tableau 1** : Signes cliniques décrits chez les 141 nourrissons au cours de la salmonellose à *Salmonella* Agona. France, janvier-mai 2005

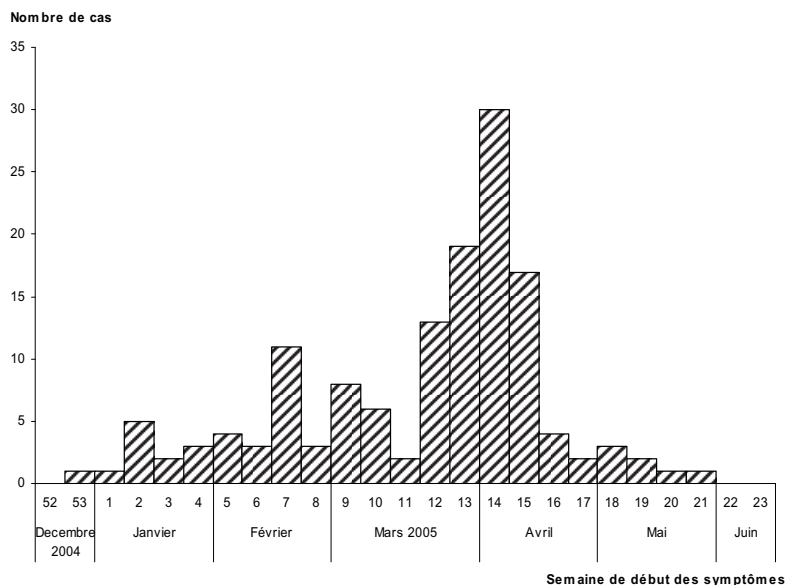
	Nombre de cas	Pourcentage
Diarrhée	140	99
<i>Diarrhée sanglante</i>	79	56
Fièvre	105	75
Douleur abdominale	63*	46
Vomissements	55	39
Nausées	43*	31
Autres signes (fatigue, somnolence...)	17	12

\* Nombre de cas renseignés=138

L'épidémie s'est déroulée en deux phases successives :

- une première phase de la semaine 53 de l'année 2004 à la semaine 10 de l'année 2005 présentant un pic épidémique en semaine 7,
- une seconde phase de la semaine 11 à la semaine 21 de l'année 2005, comportant un pic épidémique en semaine 14 plus important que celui observé au cours de la 1<sup>ère</sup> phase.

**Figure 2** : Distribution hebdomadaire des 141 nourrissons avec une salmonellose à *Salmonella* Agona selon la semaine civile de début des symptômes, France, janvier-mai 2005



### 3.2 Première phase (semaine 53 de l'année 2004- semaine 10 de l'année 2005)

#### Enquête descriptive

L'enquête menée auprès des familles des 47 cas dont les signes cliniques étaient apparus entre le 28 décembre 2004 et le 13 mars 2005 retrouvait deux aliments consommés par 100 % des nourrissons au cours des 7 jours ayant précédé l'apparition des symptômes (Tableau 2) :

- les poudres de lait infantile : 91 % des nourrissons avaient consommé des poudres de lait infantile de marque Picot, Picot hypo-allergénique pour 49 % et Picot antirégurgitation pour 23 % d'entre eux. Aucune information sur les numéros de lots consommés n'a pu être retrouvée.
- l'eau embouteillée : 9 marques ont été citées, dont la marque E consommée par 66 % des nourrissons.

**Tableau 2** : Fréquences de consommation des aliments consommés par au moins 30 % des nourrissons au cours des 7 jours ayant précédé le début des signes cliniques de salmonellose à *Salmonella* Agona, France, janvier-mars 2005

Aliments consommés	Nombre de cas ayant consommé N=47	Proportion de consommateurs (%)
Pots de fruits	17	36
pots fruits marque B*	15	32
pots fruits marque N*	11	23
Pots de légumes	15	32
pots légumes marque B *	15	32
pots légumes marque N *	8	17
Poudres de lait infantile	47	100
<b>poudres de lait Picot</b>	<b>43</b>	<b>91</b>
<i>Picot hypo-allergénique</i>	21	49
<i>Picot antirégurgitation</i>	10	23
<i>Autres poudres de lait Picot</i>	12	28
poudres de lait Blédilait	2	4
autres poudres de lait	2	4
Eau embouteillée (utilisée pour les biberons)	47	100
eau marque E	31	66

\* Certains nourrissons avaient consommé à la fois des petits pots de marque B et de marque N.

Dix-sept familles (36 %) ont rapporté l'existence d'au moins un cas de diarrhée dans leur foyer ou dans leur entourage dans les 7 jours ayant précédé ou suivi l'apparition des signes cliniques de leur enfant.

### Enquête cas-témoins

L'enquête cas-témoins, réalisée le 3 et 4 mars 2005 auprès des 23 premiers cas interrogés et de 23 témoins, montrait que tous les cas avaient consommé des poudres de lait infantile de marque Picot et qu'aucun des témoins n'en avaient consommé (OR incalculable). Aucune association n'était mise en évidence entre la consommation d'autres aliments et la survenue de la salmonellose.

Aucune différence significative n'était retrouvée concernant les modes de préparation des biberons chez les familles des cas et chez celles des témoins (Tableau 3).

**Tableau 3** : Fréquences des expositions et mesures d'association pour les aliments consommés par au moins 25 % des cas. *Salmonella* Agona, France, janvier-mars 2005

Aliments	Cas N=23		Témoins N=23		OR	IC 95 %
	Effectifs	(%)	Effectifs	(%)		
<b>Exposition alimentaire</b>						
Pots de légumes	6	26	5	22	1,3	0,3-5,0
Pots de légumes marque B	6	26	2	9	3,7	0,7-20,8
Pots de légumes marque N	3	13	2	9	1,6	0,2-10,4
Pots de fruits	6	26	5	22	1,3	0,3-5,0
Pots de fruits marque B	5	22	3	13	1,9	0,4-8,9
Pots de fruits marque N	3	13	3	13	1,0	0,2-5,6
<b>Poudres de lait infantile Picot</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>OR incalculable</b>	
Eau embouteillée marque E	15	65	12	52	1,7	0,5-5,6
<b>Préparation des biberons</b>						
Stérilisation des biberons	14/21	67	14/15	93	0,1	0,02-1,3
Préparation des biberons à l'avance	6/20	30	5/16	31	0,9	0,2-3,9
Conservation des biberons au réfrigérateur si préparation à l'avance	4/6	67	4/5	80	0,5	0,007-14,5

### Enquête sur les poudres de lait Picot

L'enquête menée par la DGCCRF rapportait que les poudres de lait infantile de marque Picot étaient fabriquées par l'entreprise Célia située en Mayenne (53). Les inspections de la chaîne de fabrication de l'entreprise Célia menées par la DDCCRF de Mayenne les 8 et 15 mars 2005 n'ont pas mis en évidence de dysfonctionnement. Par ailleurs, tous les autocontrôles réalisés en routine par l'entreprise étaient négatifs pour *Salmonella*.

Les analyses réalisées par la DGCCRF et l'entreprise Célia sur 206 prélèvements alimentaires (matières premières, produits en cours de fabrication, produits finis) et 420 prélèvements environnementaux au niveau des chaînes de fabrication et de conditionnement (Tableau 4, Annexe 2) mettaient en évidence la présence de *Salmonella* Agona dans :

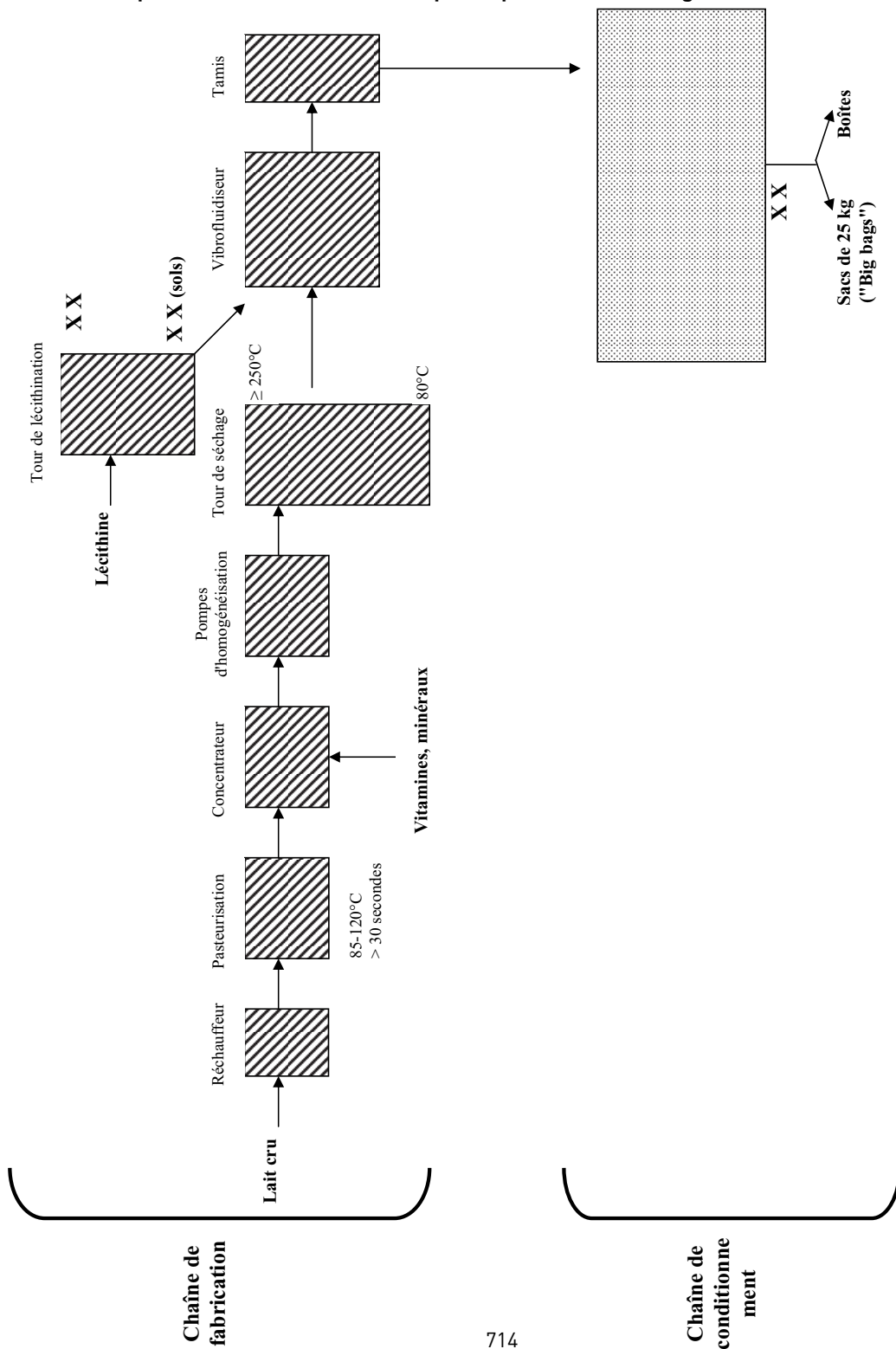
- une boîte de Picot nutrition quotidienne 1<sup>er</sup> âge fabriquée le 15 juillet 2004 (une prise d'essai positive sur deux prises d'essai de 200g),
- 2 prélèvements de lécithine retrouvée sur le sol,
- 1 prélèvement dans un aspirateur de la tour de lécithination,
- 1 prélèvement dans une cuve de préchauffage de la lécithine,
- 2 prélèvements environnementaux en fin de chaîne de conditionnement (Figure 3).

**Tableau 4** : Analyses réalisées sur les poudres de lait infantile de la marque Picot et dans l'environnement de l'entreprise Célia. *Salmonella* Agona, France, janvier-mars 2005

Description du prélèvement	Nombre d'échantillons analysés	Nombre d'échantillons positifs pour <i>Salmonella</i> Agona
Matières premières (lactose, maltodextrines, lécithine)	24	0
Poudres de lait en cours de fabrication (début mars 2005 avant désinfection)	6	0
Poudres de lait fabriquées et conditionnées en mars 2005 avant désinfection	102	0
Poudres de lait provenant de l'échantillothèque (fabriquées entre août 2003 et février 2005)	66	1 : boîte de Picot fabriquée le 15 juillet 2004
Poudres de lait de boîtes provenant de familles de nourrissons malades	8 boîtes	0
Environnement des chaînes de fabrication et de conditionnement avant désinfection	420	6 : poste de lécithination (4 échantillons), fin de chaîne de conditionnement (2 échantillons)

**Figure 3** : Schéma des chaînes de fabrication et de conditionnement des poudres de lait de l'entreprise productrice Célia

**X = 1 prélèvement environnemental positif pour *Salmonella Agona***



### 3.3 Deuxième phase (semaines 11-21 de l'année 2005)

#### Enquête descriptive

L'enquête menée auprès des familles des 94 cas dont les signes cliniques étaient apparus entre le 14 mars et le 26 mai 2005 retrouvait que 93 % des nourrissons avaient consommé des poudres de lait infantile de marque Blédilait de la gamme Blédilait 2<sup>ème</sup> âge au cours des 7 jours ayant précédé l'apparition des signes cliniques (Tableau 5).

**Tableau 5** : Fréquences de consommation des aliments consommés par au moins 30 % des nourrissons au cours des 7 jours ayant précédé le début des signes cliniques de salmonellose à *Salmonella* Agona, France, mars-mai 2005

Aliments consommés	Nombre de cas ayant consommé N=94	Proportion de consommateurs (%)
Pots de fruits	57	61
pots de fruits marque B*	52	55
pots de fruits marque N*	30	32
Pots de légumes	46	49
pots de légumes marque B *	39	42
pots de légumes marque N *	23	25
Poudres de lait infantile	94	100
<b>poudres de lait Blédilait</b>	<b>87</b>	<b>93</b>
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge	79	91
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge + autres	8	9
poudres de lait Gallia	3	3
poudres de lait Picot	1	1
autres poudres de lait	3	3
Eau embouteillée (utilisée pour les biberons)	92	98
eau marque E	64	68

\* Certains nourrissons avaient consommé à la fois des petits pots de marque B et de marque N.

Des informations sur les lots de Blédilait 2<sup>ème</sup> âge ont pu être obtenues pour 62 nourrissons (Tableau 6). Sept lots différents ont été cités, dont 2 par 90 % des familles :

- Blédilait 2<sup>e</sup> âge 900g 1231/BL9 DEC 06, consommé par 35 nourrissons (56 %),
- Blédilait 2<sup>e</sup> âge 900g 1229/BL7 DEC 06, consommé par 21 nourrissons (34 %).

**Tableau 6** : Lots de poudres de lait infantile Blédilait 2<sup>e</sup> âge consommés par les cas dans les 7 jours ayant précédé les symptômes de salmonellose à *Salmonella* Agona (pour les 62 cas pour lesquels l'information était connue), France, mars-mai 2005

Numéro de lot	Nombre de consommateurs*
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 1229/BL7 DEC 06	21
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 1231/BL9 DEC 06	35
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 1221/BLX DEC 06	6
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 450g 1210/BLJ DEC06	1
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 289/DNH JANV 07	1
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 290/DNH JANV 07	2
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 295/DFT FEV07	1

\* Certains nourrissons avaient consommé des poudres de lait de plusieurs lots différents au cours de 7 jours ayant précédé les signes cliniques.

### Enquête sur les poudres de lait Blédilait

L'enquête de la DGCCRF mettait en évidence que l'entreprise Célia avait fabriqué, sur la même chaîne de fabrication que les poudres de lait Picot, 5 lots de poudres de lait infantile pour l'entreprise Blédina en décembre 2004. Ces poudres de lait, livrées en vrac ("big bag"), avaient été conditionnées par l'entreprise Blédina située dans le département du Nord (59) et vendues sous les marques Blédilait 2<sup>ème</sup> âge et Gallia 2<sup>ème</sup> âge (Tableau 7). Tous les auto-contrôles réalisés par l'entreprise Blédina sur ces lots étaient négatifs (14 analyses sur 25g pour chaque lot).

**Tableau 7** : Lots de poudres de lait infantile fabriqués par l'entreprise Célia pour l'entreprise Blédina. *Salmonella* Agona, France, mars-mai 2005

Lots	Dates de fabrication
Gallia 2 <sup>ème</sup> âge 450g 1210/BLJ DEC06	10/12/2004
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 450g 1210/BLJ DEC06	10/12/2004
Gallia 2 <sup>ème</sup> âge 900g 1211/BLK DEC06	11/12/2004
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 1221/BLX DEC06	21/12/2004
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 1229/BL7 DEC06	29/12/2004
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 450g 1229/BL7 DEC06	29/12/2004
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 900g 1231/BL9 DEC06	31/12/2004

En outre, les enquêtes de traçabilité des lots 289/DNH, 290/DNH et 295/DFT (consommés par des cas) (Tableau 6) montraient que les lots 289/DNH et 290/DNH avaient été fabriqués et conditionnés par l'entreprise Blédina juste après les lots Blédilait 1229/BL7 et 1231/BL9, avant le nettoyage hebdomadaire et la désinfection mensuelle.

Au cours d'une inspection de l'entreprise Blédina, la DDCCRF 59 a réalisé :

- 25 prélèvements de surface ;
- 4 prélèvements de poudre de lait ;
- 16 prélèvements de boîtes de l'échantillothèque ;
- 6 prélèvements de poudre résiduelle ;
- 20 prélèvements de lots conditionnés après les lots 289 et 290<sup>1</sup>.

Tous ces échantillons étaient négatifs pour la recherche de *Salmonella*.

A partir des 27 boîtes de Blédilait ou Gallia prélevées chez les familles des cas, *Salmonella* Agona a été isolée dans 2 boîtes du lot 1229/BL7 et dans 2 boîtes du lot 1231/BL9 (1 à 2 prises d'essai positives sur 10 prises d'essai de 25g) (Tableau 8).

**Tableau 8** : Recherches de *Salmonella* Agona dans des boîtes de Blédilait consommées par les cas. *Salmonella* Agona, France, mars-mai 2005

Lots	Nombre de boîtes analysées	Mise en évidence de <i>Salmonella</i> Agona
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 1229/BL7 DEC06	10	2*
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 1231/BL9 DEC06	9	2**
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 1221/BLX DEC06	3	0
Gallia 2 <sup>ème</sup> âge 1211/BLK DEC06	1	0
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 289/DNH JAN07	2	0
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 290/DNH JAN07	2	0

\*1 positif / 6x25g pour une boîte, 2 positifs / 10x25g pour une boîte.

\*\*1 positif / 10x25g pour les 2 boîtes.

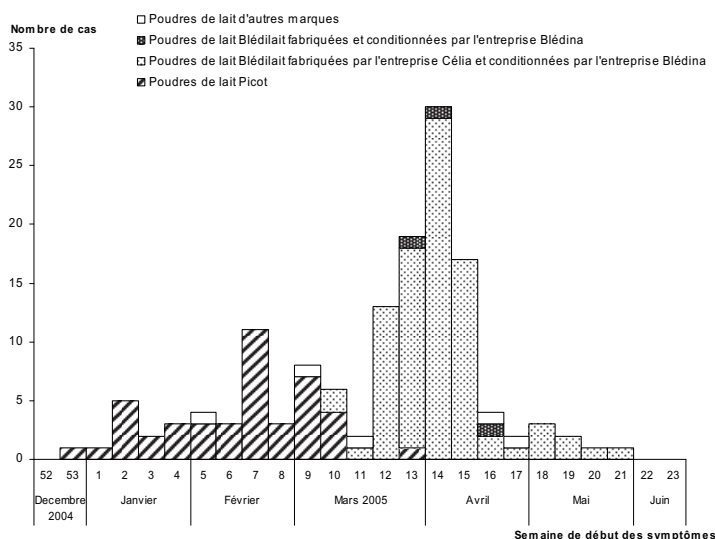
<sup>1</sup> Données communiquées lors des réunions téléphoniques.

### 3.4 Bilan

Cette épidémie s'est déroulée en deux phases successives (Figure 4) :

- la première phase de fin décembre 2004 à mi-mars 2005 était liée à la consommation de poudres de lait de marque Picot et a concerné 44 cas (Tableau 9) ;
- la seconde phase a débuté au cours de la 4<sup>e</sup> semaine de mars et a concerné 92 cas. Elle était liée à la consommation de plusieurs lots de poudres de lait de marque Blédilait / Gallia :
  - 5 lots fabriqués par l'entreprise Célia et conditionnés par l'entreprise Blédina,
  - 2 lots fabriqués et conditionnés par l'entreprise Blédina juste après ces 5 lots.

**Figure 4** : Distribution hebdomadaire des 141 nourrissons avec une salmonellose à *Salmonella* Agona selon la semaine civile de début des symptômes et selon la marque de poudres de lait infantile consommées dans les 7 jours ayant précédé l'apparition des symptômes, France, janvier-mai 2005



**Tableau 9** : Distribution des poudres de lait infantile consommées par les cas au cours des 7 jours ayant précédé le début des signes cliniques de salmonellose à *Salmonella* Agona (n=141 cas), France, janvier-mai 2005

Marque et type de poudres de lait infantile	Nombre de consommateurs N = 141	Proportion de consommateurs parmi les cas (%)
Poudres de lait de marque Picot	44	31
Poudres de lait de marque Blédilait	89	63
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 1229/BL7 DEC 06	21	15
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 1231/BL9 DEC 06	35	25
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 1221/BLX DEC 06	6	4
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 1210/BLJ DEC 06	1	1
Un de ces 4 lots (sans précision du lot)	8	6
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 289/DNH JAN 07	1	1
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 290/DNH JAN 07	2	1
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge 295/DFT FEV 07	1	1
Blédilait 2 <sup>ème</sup> âge (lots inconnus)	14	10
Poudres de lait de marque Gallia 2 <sup>ème</sup> âge	3	2
Autres marques de poudres de lait infantile	5	4

## 3.5 Enquêtes microbiologiques

Au CNR des *Salmonella*, 11 souches isolées chez des cas "épidémiques" (4 consommateurs de poudres de lait Picot, 7 consommateurs de poudres de lait Blédilait) ont été comparées à 13 souches de *S. Agona* isolées chez des cas "non épidémiques" (8 souches isolées en 2004 chez des enfants de moins de 1 an et 5 souches isolées en 2005 chez des malades de plus de 2 ans) et à une souche isolée de poudres de lait Picot.

Le profil X1 était majoritaire, retrouvé pour 9 des 11 souches (82 %) des cas "épidémiques", 7 des 13 souches (54 %) des cas "non épidémiques" et pour la souche isolée de poudres de lait Picot (Tableau 10).

Parmi les 7 souches isolées chez des cas "non épidémiques" présentant le profil X1, 5 souches avaient été isolées de mai à décembre 2004 chez des nourrissons ayant consommé des poudres de lait Picot au cours des 7 jours ayant précédé l'apparition de leurs signes cliniques (Annexe 3).

**Tableau 10** : Pulsotypes des souches de *Salmonella* Agona d'origine humaine, alimentaire et environnementale, France, janvier-mai 2005. Lerqap, Afssa, CNR des *Salmonella*

Pulsotype	Nombre de souches d'origine humaine (n=24)		Nombre de souches d'origine alimentaire Picot (n=1)	Nombre de souches d'origine alimentaire Blédilait (n=5)	Nombre de souches d'origine environnementale entreprise Célia (n=6)
	Cas épidémiques (11)	Cas non épidémiques (13)			
X1	9	7	1	5	6
X2 (proche X1)		1			
X4		1			
X5		1			
X6		1			
X7		1			
X8		1			
X9	1				
X10	1				

Au Lerqap de l'Afssa, le profil de la souche provenant de poudres de lait Picot a été comparé aux profils de 6 souches isolées de l'environnement de l'entreprise Célia, de 5 souches isolées de poudres de lait Blédilait et aux profils référencés dans la base de données des profils moléculaires comprenant 18 souches non reliées et isolées en 2002 et 2003 des filières : alimentation humaine (9 souches), alimentation animale (3 souches), santé et production animale (4 souches) et écosystème (2 souches).

Le profil X1 était retrouvé pour la souche de poudres de lait Picot, les 5 souches de poudres de lait Blédilait, les 6 souches de l'environnement de l'entreprise Célia et une des 18 souches de la base de données de l'Afssa, isolée de l'environnement de l'atelier d'une industrie laitière d'Ille-et-Vilaine (35) en 2002 (Annexe 4).

## 4. Mesures de contrôle

### 4.1 Première phase

Le 4 mars 2005, au vu des résultats de l'enquête épidémiologique descriptive qui suspectaient les poudres de lait infantile Picot, l'entreprise Célia procédait par communiqué de presse à un retrait et un rappel de toutes les poudres de lait infantile de la marque Picot vendues en pharmacies et parapharmacies (Figure 5, Annexe 5).

De plus, des poudres de lait infantile fabriquées par l'entreprise Célia étant exportées vers l'Italie, la Finlande et les pays tiers à la Communauté européenne, une information a été faite à tous ces pays par le système d'alerte européen RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) et par Infosan (OMS) (Annexe 5).



La chaîne de fabrication des poudres de lait infantile Picot a été immédiatement arrêtée et un audit a été réalisé par l'Institut Pasteur de Lille dans l'entreprise Célia. Après un nettoyage et une désinfection, la chaîne de fabrication a été remise en marche le 23 mars. Le 30 mars, 4 auto-contrôles de l'environnement de la chaîne de fabrication et de conditionnement (au niveau des sols du laboratoire, sous le poste de lécithination, sous le vibro-fluidiseur et en fin de chaîne de conditionnement) se sont révélés positifs. La chaîne a été de nouveau arrêtée et nettoyée et la production produite entre le 23 mars et le 6 avril a été stockée. Après de nouveaux contrôles qui se sont révélés négatifs, les poudres de lait infantile fabriquées à partir du 14 avril 2005 ont pu être commercialisées.

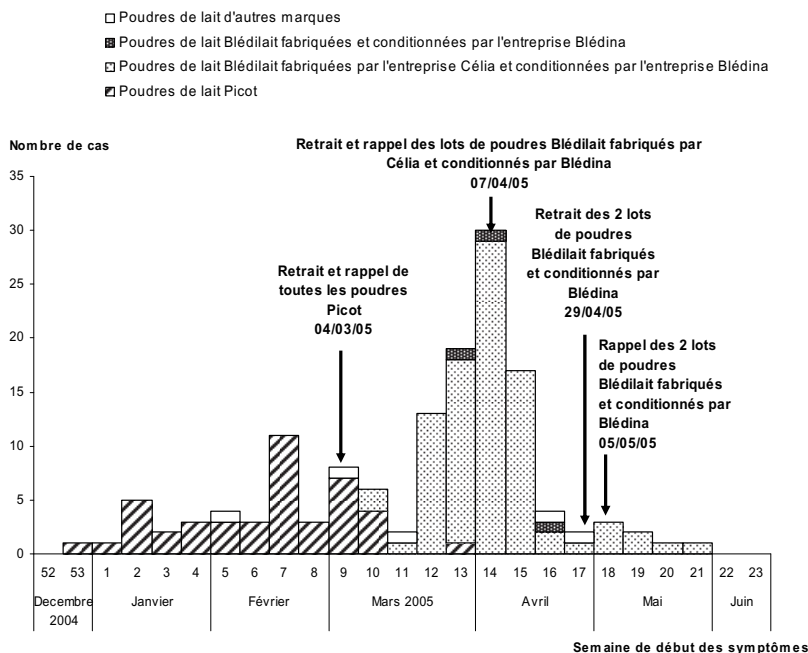
## 4.2 Deuxième phase

Le 7 avril 2005, au vu des résultats des différentes investigations, l'entreprise Blédina procédait par communiqué de presse à un retrait et un rappel des 5 lots de poudres de lait Blédilait / Gallia 2<sup>ème</sup> âge produits par l'entreprise Célia, conditionnés par l'entreprise Blédina et vendus en pharmacies et dans les grandes et moyennes surfaces (Annexe 5).

Ces lots de poudres de lait Blédilait étant exportés vers l'Italie et les pays tiers, une information a été faite à ces pays par RASFF et Infosan (OMS)(Annexe 5).

Le 29 avril 2005, des mesures de retrait supplémentaires des 2 lots de poudres de lait infantile Blédilait et Gallia 2<sup>ème</sup> âge fabriqués et conditionnés par l'entreprise Blédina juste après les 5 lots fabriqués par l'entreprise Célia et conditionnés par l'entreprise Blédina ont été mises en place. Le rappel de ces 2 lots a été réalisé le 5 mai 2005 (Annexe 5).

**Figure 5 :** Distribution hebdomadaire des 141 nourrissons avec une salmonellose à *Salmonella* Agona selon la semaine de début des symptômes et selon la marque de poudres de lait infantile consommées dans les 7 jours précédant l'apparition des symptômes, France, janvier-mai 2005



## 5. Discussion

La surveillance des *Salmonella* par le CNR des *Salmonella* a permis de détecter cette épidémie de salmonellose à *Salmonella* sérotype Agona survenue chez des nourrissons en France entre janvier et mai 2005.

Les résultats des différentes investigations montrent que cette épidémie s'est déroulée en deux phases successives et qu'elle est attribuable à la consommation de poudres de lait infantile de deux marques.

La première phase était liée à la consommation de poudres de lait infantile de marque Picot d'après les arguments suivants :

- les résultats de l'enquête cas-témoins, mettant en évidence une association statistiquement significative entre la consommation de poudres de lait infantile Picot et la survenue de la salmonellose,
- l'isolement de *Salmonella* Agona dans un échantillon de poudres de lait Picot et dans des échantillons provenant de l'environnement des chaînes de fabrication et de conditionnement des poudres de lait Picot,
- la similitude des profils des souches d'origine humaine, alimentaire et environnementale,
- l'efficacité des mesures de contrôle (arrêt de la production et retrait et rappel de toutes les poudres de lait infantile Picot) sur la baisse du nombre de cas.

La seconde phase était liée à la consommation de poudres de lait infantile Blédilait/Gallia 2<sup>ème</sup> âge en raison :

- des résultats de l'enquête de la DGCCRF mettant en évidence que 5 lots de poudres de lait Blédilait/Gallia 2<sup>ème</sup> âge avaient été fabriqués en décembre 2004 sur la même chaîne de fabrication que les poudres de lait Picot et conditionnés par l'entreprise Blédina et que 2 lots avaient été conditionnés juste après ces 5 lots sur la même chaîne de conditionnement de l'entreprise Blédina,
- de la fréquence de consommation de poudres de lait infantile Blédilait 2<sup>ème</sup> âge par les cas de la seconde vague (93 %),
- de l'isolement de *Salmonella* Agona dans des boîtes de Blédilait 2<sup>ème</sup> âge consommées par les cas,
- de la similitude des profils des souches humaines et alimentaires,
- de l'efficacité des mesures de contrôle (retrait et rappel des 5 lots Blédilait/Gallia) sur la diminution du nombre de cas.

La similitude des profils en PFGE des souches isolées des poudres de lait de marque Picot et de marque Blédilait confirme qu'il s'agit bien de la même épidémie.

L'origine de la contamination reste inconnue.

Plusieurs hypothèses semblent plausibles. La contamination des poudres de lait par *Salmonella* Agona pourrait être liée :

- soit à l'arrivée en début de chaîne de fabrication de lait cru contaminé et à des durées et/ou des températures de chauffage insuffisantes lors du processus de pasteurisation. La contamination de lait cru par *Salmonella* est en effet connue [1,2]. Cependant, aucun dysfonctionnement de la chaîne de fabrication n'a été relevé par la DDCCRF ;
- soit à une contamination après pasteurisation du lait à partir de l'environnement de la chaîne de fabrication et/ou de la chaîne de conditionnement ou à partir d'une matière première introduite après pasteurisation du lait (la lécithine par exemple). Des souches de *S. Agona* ont en effet été isolées de divers points de l'environnement des chaînes de fabrication et de conditionnement (poste de lécithination, sol sous le vibrofluidiseur, fin de chaîne de conditionnement).

La contamination des poudres de lait Picot semble relativement ancienne puisqu'une souche de *S. Agona* a été isolée de poudres de lait Picot fabriquées le 15 juillet 2004. De plus, l'interrogatoire des familles de 23 nourrissons, chez lesquels des souches de *S. Agona* avaient été isolées par le CNR des *Salmonella* en 2004, montrait que 18 d'entre eux avaient consommé des poudres de lait infantile Picot. Ces dix-huit nourrissons avaient présenté leurs signes cliniques entre mai et décembre 2004. Cinq souches de *Salmonella* Agona isolées chez six d'entre eux présentaient le profil X1 commun à 82 % des souches humaines épidémiques, à la souche isolée de poudres de lait Picot et aux 6 souches isolées de l'environnement de la chaîne de fabrication de l'entreprise Célia. Ces 5 souches humaines, classées dans le groupe des 13

souches de cas "non épidémiques" expliquaient que près de 54 % d'entre elles présentaient le pulsotype X1.

Par ailleurs, la positivité de quatre autocontrôles de l'environnement des chaînes de fabrication et de conditionnement de l'entreprise Célia après les procédures de nettoyage et de désinfection, ainsi que la contamination croisée de la chaîne de conditionnement de l'entreprise Blédina par l'intermédiaire des 5 lots Blédilait/Gallia fabriqués sur la chaîne de fabrication de l'entreprise Célia et conditionnés par l'entreprise Blédina, confirment une persistance et une résistance des salmonelles dans l'environnement.

Au cours de cet épisode épidémique, les investigations épidémiologiques ont permis d'identifier la source de l'épidémie, de suivre l'efficacité des mesures de contrôle et ainsi, de mettre en évidence et de contrôler rapidement la seconde phase de l'épidémie. Elles se sont révélées plus sensibles que les analyses bactériologiques pour détecter une contamination probablement faible et hétérogène des poudres de lait par *S. Agona* comme en témoigne :

- le faible nombre de cas identifiés par rapport au grand nombre de consommateurs de poudres de lait (particulièrement de marque Blédilait),
- la négativité de tous les auto-contrôles de routine réalisés par les entreprises Célia et Blédina,
- la négativité de la majorité des analyses réalisées dans le cadre de cette investigation (1,5 % d'analyses positives) malgré des recherches nombreuses et ciblées (dans des boîtes de lait consommées par des cas dans les 7 jours ayant précédé l'apparition de leurs signes cliniques) et les moyens techniques mis en œuvre (augmentation du nombre et de la quantité de prises d'essai, diversité des méthodes de détection),
- le taux élevé de prises d'essai négatives pour les échantillons de poudres de lait dans lesquels *S. Agona* a pu être isolée (80 à 90 % pour les poudres de lait Blédilait, 50 % pour les poudres de lait Picot).

Il s'agissait de la première épidémie de salmonellose à *S. Agona* survenant en France. *Salmonella Agona* est néanmoins relativement fréquente en France puisqu'elle fait partie, en 2003 et 2004, des dix souches de *Salmonella* d'origine humaine les plus souvent reçues au CNR des *Salmonella* (70 à 100 souches *S. Agona* par an). Plusieurs épidémies de salmonelloses à *S. Agona* ont été décrites dans d'autres pays. Elles étaient liées à la consommation de lait en poudre [3], de goûter à la cacahuète [4,5], de viande de dinde [6], de céréales à base d'avoine grillée [7] et de tisane à base d'anis et de fenouil [8].

De nombreuses épidémies de salmonelloses liées à la consommation de poudres de lait infantile ont été rapportées depuis les années 1950 chez des nourrissons [2,9-13]. Les *Salmonella* ont en effet la capacité de survivre dans les poudres de lait et de se multiplier rapidement lors de la reconstitution [1, 14, 15]. Cette aptitude à survivre dans les poudres de lait est liée aux caractéristiques microbiologiques des *Salmonella* :

- elles croissent à des températures comprises entre 5,5 et 45°C [1], les poudres de lait étant probablement stockées à des températures comprises dans cette fourchette,
- elles peuvent s'adapter à la dessiccation, devenir résistantes au stress environnemental comme la chaleur et le manque de nutriments et ainsi survivre pendant de longues périodes dans un environnement sec [16, 17]. Dans de telles conditions, elles subissent des dommages métaboliques se manifestant souvent par une incapacité à former des colonies sur des géloses sélectives [18].

Ces caractéristiques des *Salmonella* expliquent la persistance de la contamination. Associées à une contamination présumée faible et hétérogène, elles sont en partie responsables des difficultés d'isolement constatées au cours de cette épidémie et probablement de la faible fréquence d'isolement des salmonelles dans les poudres de lait : une étude menée sur 141 poudres de lait provenant de 35 pays n'a pas retrouvé *Salmonella* [19] ; dans une autre étude portant sur 200 usines de lait en poudre, 1 % des 3 315 échantillons de produits et 8,2 % des 1 475 échantillons environnementaux étaient contaminés par *Salmonella* [20].

Au cours de nombreuses investigations d'épidémies liées à la consommation de poudres de lait [2,9-12] ou d'autres aliments [4,5,8,21,22], les investigations microbiologiques ont mis en évidence de faibles concentrations de *Salmonella* dans les aliments, suggérant une faible dose infectante. Cette observation concorde avec les résultats d'une revue de 11 épidémies de

salmonelloses montrant que dans 6 épidémies, la dose ingérée estimée était inférieure à  $10^3$  organismes [23].

Les épidémies associées à de faibles contaminations concernaient en effet essentiellement des nourrissons, des jeunes enfants ou des personnes âgées, qui constituent ainsi probablement des groupes plus à risque vis-à-vis de faibles contaminations alimentaires. Les nourrissons sont particulièrement vulnérables aux pathogènes entériques du fait de facteurs physiologiques telle l'hypochlorhydrie gastrique [23].

Suite à cette épidémie, un groupe de travail de l'Afssa s'est mis en place afin d'améliorer les méthodes de détection des *Salmonella* dans les poudres de lait. Plusieurs protocoles de "réparation de dommages métaboliques" subis par *Salmonella* dans les poudres de lait ont été publiés dans d'autres pays [24-28].

Par ailleurs, du fait de la faiblesse des niveaux de contamination et de son hétérogénéité dans les poudres de lait, il serait également nécessaire de reconsidérer les normes en vigueur. En France, la législation impose l'absence de salmonelles dans 25g de produit fini [29]. Les recommandations actuelles du Codex Alimentarius pour les *Salmonella* sont l'absence d'organismes dans 60 échantillons de 25 grammes chacun [30]. Une réflexion sur les normes imposées aux fabricants est actuellement en cours au niveau européen et international [31,32]. Les conditions de préparation et de conservation des biberons sont prépondérantes pour éviter les contaminations bactériennes et leur multiplication. Lors de cette investigation, les enquêtes épidémiologiques (étude exploratoire et étude cas-témoins) n'ont pas mis en évidence de mauvaises pratiques en termes de préparation et de conservation des biberons. Un tiers des familles de cas ont indiqué ne pas stériliser les biberons, mais leurs méthodes de lavage étaient adéquates. Dans ce cas, selon les recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons récemment élaborées par l'Afssa [33], la stérilisation n'est pas utile. Enfin, cet épisode épidémique est l'occasion de rappeler que, selon les recommandations de l'OMS [34], l'allaitement maternel constitue la référence pour l'alimentation du nourrisson pendant les premiers mois de la vie. Plusieurs études ont confirmé que l'allaitement maternel a un effet protecteur fort contre la survenue de salmonellose chez le nourrisson [35,36].

## 6. Références bibliographiques

- [1] Marth EH. *Salmonellae* and salmonellosis associated with milk and milk products. A review. J Dairy Sci 1969;52:283-315.
- [2] Rowe B, Begg NT, Hutchinson DN, Dawkins HC, Gilbert RJ, Jacob M, *et al.* *Salmonella* ealing infections associated with consumption of infant dried milk. Lancet 1987;2:900-3.
- [3] Sramova H, Dedicova D, Petras P, Benes C. Epidemic occurrence of alimentary bacterial infections in the Czech Republic 1979-1989. Cesk Epidemiol Mikrobiol Imunol 1991;40:74-84.
- [4] Killalea D, Ward LR, Roberts D, de LJ, Sufi F, Stuart JM, *et al.* International epidemiological and microbiological study of outbreak of *Salmonella* Agona infection from a ready to eat savoury snack--I: England and Wales and the United States. BMJ 1996;313:1105-7.
- [5] Shohat T, Green MS, Merom D, Gill ON, Reisfeld A, Matas A, *et al.* International epidemiological and microbiological study of outbreak of *Salmonella* Agona infection from a ready to eat savoury snack--II: Israel. BMJ 1996;313:1107-9.
- [6] Synnott MB, Brindley M, Gray J, Dawson JK. An outbreak of *Salmonella* Agona infection associated with precooked turkey meat. Commun Dis Public Health 1998;1:176-9.
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of *Salmonella* serotype Agona infections linked to toasted oats cereal--United States, April-May, 1998. JAMA 1998;280:411.
- [8] Koch J, Schrauder A, Alpers K, Werber D, Frank C, Prager R, *et al.* *Salmonella* Agona outbreak from contaminated aniseed, Germany. Emerg Infect Dis 2005;11:1124-7.
- [9] Park JK, Seok WS, Choi BJ, Kim HM, Lim BK, Yoon SS, *et al.* *Salmonella enterica* serovar London infections associated with consumption of infant formula. Yonsei Med J 2004;45:43-8.
- [10] Centers for Disease Control and Prevention. *Salmonella* serotype Tennessee in powdered milk products and infant formula--Canada and United States, 1993. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1993;42:516-7.
- [11] Usera MA, Echeita A, Aladuena A, Blanco MC, Reymundo R, Prieto MI, *et al.* Interregional foodborne salmonellosis outbreak due to powdered infant formula contaminated with lactose-fermenting *Salmonella* Virchow. Eur J Epidemiol 1996;12:377-81.
- [12] Threlfall EJ, Ward LR, Hampton MD, Ridley AM, Rowe B, Roberts D, *et al.* Molecular fingerprinting defines a strain of *Salmonella enterica* serotype Anatum responsible for an international outbreak associated with formula-dried milk. Epidemiol Infect 1998;121:289-93.
- [13] Bornemann R, Zerr DM, Heath J, Koehler J, Grandjean M, Pallipamu R, *et al.* An outbreak of *Salmonella* serotype Saintpaul in a children's hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:671-6.
- [14] LiCari JJ, Potter NN. *Salmonella* survival differences in heated skim milk and in spray drying of evaporated milk. J Dairy Sci 1970;53:1287-9.

- [15] Collins RN, Treger MD, Goldsby JB, Boring JR, III, Coohon DB, Barr RN. Interstate outbreak of *Salmonella* Newbrunswick infection traced to powdered milk. JAMA 1968;203:838-44.
- [16] Mitscherlich E, Marth EH. Microbial survival in the environment. Springer-Verlag ed. New York: 1984.
- [17] Mattick KL, Jorgensen F, Wang P, Pound J, Vandeven MH, Ward LR, *et al.* Effect of challenge temperature and solute type on heat tolerance of *Salmonella* serovars at low water activity. Appl Environ Microbiol 2001;67:4128-36.
- [18] Hurst A. Bacterial injury: a review. Can J Microbiol 1977;23:935-44.
- [19] Muytjens HL, Roelofs-Willems H, Jaspars GH. Quality of powdered substitutes for breast milk with regard to members of the family Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol 1988;26:743-6.
- [20] Schroeder SA. What the sanitarian should know about salmonellae and staphylococci in milk and milk products. J Dairy Food Tech 1967;30:376-80.
- [21] Craven PC, Mackel DC, Baine WB, Barker WH, Gangarosa EJ. International outbreak of *Salmonella* Eastbourne infection traced to contaminated chocolate. Lancet 1975;1:788-92.
- [22] Lehmacher A, Bockemuhl J, Aleksic S. Nationwide outbreak of human salmonellosis in Germany due to contaminated paprika and paprika-powdered potato chips. Epidemiol Infect 1995;115:501-11.
- [23] Blaser MJ, Newman LS. A review of human salmonellosis: I. Infective dose. Rev Infect Dis 1982;4:1096-106.
- [24] Dhiaf A, Chnity N, Bakhrouf A. Fate of *Salmonella* in baby powder milk. Food, Agriculture & Environment 4 A.D.;2:149-50.
- [25] Rocelle M, Clavero S, Beuchat LR. Suitability of selective plating media for recovering heat- or freeze-stressed *Escherichia coli* O157:H7 from tryptic soy broth and ground beef. Appl Environ Microbiol 1995;61:3268-73.
- [26] Ray B, Jezeski JJ, Busta FF. Repair of injury in freeze-dried *Salmonella* Anatum. Appl Microbiol 1971;22:401-7.
- [27] Ray B, Jezeski JJ, Busta FF. Effect of rehydration on recovery, repair, and growth of injured freeze-dried *Salmonella* Anatum. Appl Microbiol 1971;22:184-9.
- [28] McCleery DR, Rowe MT. Development of a selective plating technique for the recovery of *Escherichia coli* O157:H7 after heat stress. Lett Appl Microbiol 1995;21:252-6.
- [29] Arrêté du 1er juillet 1976 relatif aux aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge.
- [30] WHO. Joint FAO/WHO Workshop on *Enterobacter Sakazakii* and other microorganisms in powdered infant formula, Geneva 5-8 February 2004.
- [31] WHO. Illnesses linked to consumption of powdered infant formula intrinsically contaminated by *Salmonella*. Background paper prepared for the joint FAO/WHO technical meeting on *Enterobacter sakazakii* and *Salmonella* in powdered infant formula. FAO Headquarters, Rome 16-20 January 2006.

- [32] Autorité Européenne de Sécurité des Aliments. Avis du groupe scientifique sur les risques biologiques sur une demande de la Commission relative aux risques microbiologiques dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. The EFSA Journal 2004:1-35.
- [33] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons. Maisons-Alfort : Agence française de sécurité sanitaire des aliments; 2005 Jul.
- [34] WHO. 54<sup>th</sup> World Health Assembly. Infant and young child nutrition. WHA 54.2, Geneva 14-20 May 2001.
- [35] Rowe SY, Rocourt JR, Shiferaw B, Kassenborg HD, Segler SD, Marcus R, et al. Breast-feeding decreases the risk of sporadic salmonellosis among infants in FoodNet sites. Clin Infect Dis 2004;38 Suppl 3:S262-S270.
- [36] Haddock RL, Cousens SN, Guzman CC. Infant diet and salmonellosis. Am J Public Health 1991;81:997-1000.

## 7. Annexes

### Annexe 1 : questionnaire

Institut de veille sanitaire, 12 rue du Val d'Osne, 94415 St-Maurice Cedex  
Tél : 01.41.79.67.00 Télécopie : 01.41.79.67.69

#### QUESTIONNAIRE EXPLORATOIRE EPIDEMIE A SALMONELLA AGONA - 2005

##### Le questionnaire concerne une personne malade et ses témoins

Laboratoire : adresse ..... Téléphone : .....

Date d'isolement : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Prélèvement de : selles  sang  autres  préciser : .....

Nom médecin traitant : ..... Téléphone médecin : .....

.....

Nom de l'enquêteur (Institution) : ..... Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Personne interrogée : malade  membre de la famille  préciser : ..... autre  préciser : .....

Numéro d'identification du patient ou de son témoin : .....

NOM : \_\_\_ \_\_ \_\_ Prénom : ..... Date de naissance (ou âge) : ..... Sexe : M  F   
(3 premières lettres)

Téléphone : .....

Code postal du domicile : .....

Commune : .....

##### SIGNES CLINIQUES AU COURS DE L'EPISODE DE SALMONELLOSE : OUI NON

	OUI	NON	NSP
Date de début : ___/___/___			
Fièvre >38°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nausées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diarrhée (selles liquides)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nombre max. de selles/jour : .....			Durée (en jours) : .....
Sang dans les selles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres signes cliniques (préciser) : .....			

Avez-vous consulté un médecin pour ces problèmes ? OUI  NON  NSP

Hospitalisation : OUI  NON  Si OUI, Hôpital .....

Service : .....

Date d'hospitalisation : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Date de sortie : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Décès : OUI  NON

Si OUI, date du décès : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Cause du décès : .....



**TERRAIN**

Êtes-vous (ou votre enfant) atteint d'une maladie chronique ? : OUI  NON  NSP

Si OUI, la(les)quelle(s) : .....

Prenez-vous (ou votre enfant) un ou des traitements au long cours ? OUI NON NSP

Anti-acides ou anti-ulcéreux

Corticoïdes (Cortisone)

Autre traitement prolongé

Si OUI, lequel : .....

Avez-vous (ou votre enfant) pris des antibiotiques dans le mois précédant la maladie ? OUI  NON  NSP

Si OUI, lesquels : .....

Avez-vous (ou votre enfant) pris des produits issus de la phytothérapie, homéopathie, médecine traditionnelle dans le mois précédant la maladie ? OUI  NON  NSP

Si OUI, lesquels : .....

**CAS DANS L'ENTOURAGE**

Combien de personnes habitent dans le foyer familial ? \_\_\_\_\_

Un (des) cas de diarrhée est-il (sont-ils) survenu(s) dans le foyer familial dans les 7 jours précédant ou suivant le début de vos signes ? OUI  NON  NSP

Si OUI, - nombre de cas de diarrhée (exclus le cas interrogé) : \_\_\_\_\_

- au même moment (3 jours avant à 3 jours après)
- 7 jours avant la maladie (3 à 10 jours avant)
- 7 jours après la maladie (3 à 10 jours après)

Cas n°	Age (ans)	Sexe (M/F)	7 jours précédant*	Même moment*	7 jours suivant*	Symptômes §

\* cocher la case et préciser la date de début des signes si connue

§ Fièvre (F), Nausées (N), Vomissements (V), Douleurs abdominales (DA), Diarrhée (D), Diarrhée sanglante (DS), Autres signes (A)

Avez-vous (ou votre enfant) eu un contact avec quelqu'un d'autre présentant de la diarrhée dans les 7 jours précédant le début de vos signes (autre que la famille) ? OUI  NON  NSP

Si OUI, préciser qui ? .....

où (collectivité, évènements,...) .....

si collectivité : précisez le nom et l'adresse : .....

.....

Le questionnaire suivant doit porter sur l'alimentation dans les **7 JOURS PRECEDANT** les symptômes

Période d'exposition : du \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ au \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### REPAS PRIS HORS DU DOMICILE

Avez-vous (ou votre enfant) pris un repas en dehors de votre domicile (crèche, halte garderie) dans la semaine précédant le début des signes cliniques ?

OUI  NON  NSP

Si OUI, préciser le type d'établissement : .....

la (les) date(s) : .....

le(s) lieu(x) : .....

.....  
.....

les aliments consommés : .....

.....  
.....  
.....

### ALIMENTS POUR BEBES

**LIEUX D'ACHAT OU DE CONSOMMATION (restaurant, cantine...)** : préciser le nom et la ville

1 : ..... 3 : .....

2 : ..... 4 : .....

*\*Pour le conditionnement, indiquer l'initiale : Pré-(E)mballé, Fabrication (M)aison*

	OUI	NON	NSP	Conditionnement* E/M	Lieu d'achat ou de consommation (si différent du numéro de la liste)	Marque et Type
Petits pots légumes <i>préciser</i>						
Petits pots légumes + viandes <i>préciser</i> .....						
Soupes						
Purée de légumes frais						
Petits pots aux fruits <i>préciser</i> .....						
Desserts <i>préciser</i> .....						
Autre <i>préciser</i> .....						

## PRODUITS LAITIERS

**LIEUX D'ACHAT OU DE CONSOMMATION (restaurant, cantine...)** : préciser le nom et la ville

1 : \_\_\_\_\_ 3 : \_\_\_\_\_  
 2 : \_\_\_\_\_ 4 : \_\_\_\_\_

Avez-vous (ou votre enfant) bu du **lait** (thé, café, céréales...)?

OUI  NON  NSP

Si OUI, préciser : lait cru (de la ferme)  lait UHT  lait pasteurisé  lait en poudre   
 lait maternisé  lait 2<sup>ème</sup> âge  NSP

Si lait maternisé, précisez la marque et le lieu et date d'achat : .....  
 .....  
 .....

## PRODUITS CARNES : BOEUF, VOLAILLE, CHARCUTERIE

\*Pour le conditionnement, indiquer l'initiale : Pré-(E)mballé, à la (C)oupe, Fabrication (M)aison, (S)urgelé

	OUI	NON	NSP	Conditionnement* E/C/M/S	Lieu d'achat ou de consommation (si différent du numéro de la liste)	Marque et Type
<b>CHARCUTERIE</b> préciser..... .....						
<b>BOEUF</b>						
Steak haché de bœuf Saignant ou cru : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>						
<b>PORC</b> : préciser..... .....						
<b>VEAU</b> : préciser..... .....						
<b>POULET</b> : préciser..... .....						
<b>DINDE</b> : préciser..... .....						
<b>POISSON</b> : préciser..... .....						
<b>OEUFS</b> : préciser..... .....						

## GATEAUX, FRIANDISES / ENCAS

*\*Pour le conditionnement, indiquer l'initiale : (M)aison, (S)urgelé, (T)raiteur, Pré(E)mballé*

	OUI	NON	NSP	Conditionnement* M/S/T/E	Lieu d'achat ou de consommation	Marque et type
<b>DESSERTS</b>						
Pâtisseries : <i>préciser</i> .....						
Glaces ou sorbet : <i>préciser</i> .....						
Autres : <i>préciser</i> .....						
<b>FRIANDISES</b>						
Chocolat						
Gâteaux secs						
Bonbons						
<b>CEREALES</b> : <i>préciser</i> .....						
<b>AUTRES ALIMENTS</b> : <i>préciser</i> .....						

## BOISSONS

*\*Pour le conditionnement, indiquer l'initiale : (F)rais, (P)rêt à l'emploi, (C)onserve, (S)urgelé*

	OUI	NON	NSP	Conditionnement* F/P/C/S	Lieu d'achat ou de consommation (si différent du numéro de la liste)	Marque et type
<b>EAU</b>						
Eau embouteillée						
Eau du robinet						
Eau d'une source naturelle						
<b>JUS DE FRUITS</b>						
Orange						
Pomme						
Autres : <i>préciser</i> .....						
<b>Tisane ou thé pour enfants</b>						
<b>Autre boisson pour enfants avec des plantes</b>						

## **Préparation des biberons**

Quantité de poudre utilisée :

Marque d'eau :

Quantité de lait reconstitué :

Préparation avec eau chaude ou eau froide :

Nombre de biberons par jour :

Type de biberon (marque) :

Type de tétine (silicone, caoutchouc, etc.) :

Méthode de lavage du biberon avant stérilisation :

Méthode de stérilisation des biberons :

Chauffage des biberons (micro-onde, bain-marie, chauffe-biberon) :

Préparation de biberons en avance (oui /non)

Si oui, conservation au frigo

Si oui, délai avant utilisation

## Annexe 2 : analyses sur les poudres de lait infantile de marque Picot

	Nature des prélèvements	Date prélèvements	Prises d'essai / Méthode d'analyse	Mise en évidence de <i>Salmonella</i> Agona
Prélèvements et analyses réalisés par DDCCRF 53 et 35	11 échantillons de produits finis de différentes gammes (dates de fabrication : du 10/09/03 au 17/02/05)	08/03/05	10 x 25 g Méthode de référence ISO6579	0/11
	24 échantillons de matières premières : 4 échantillons de lactose et maltodextrines + 20 échantillons de lécithine	08/03/05 : 4 échantillons 15/03/05 : 20 échantillons de lécithine	10 x 25 g Méthode de référence ISO6579	0/24
	6 échantillons de produits en cours de fabrication	08/03/05	10 x 25 g Méthode de référence ISO6579	0/6
	40 échantillons de l'environnement	08/03/05 : 22 échantillons 15/03/05 : 18 échantillons de l'environnement du poste de lécithination	10 x 25 g Méthode de référence ISO6579	Prélèvements du 08/03/05 : <b>2 positifs/22</b> : - tâche de lécithine sur le sol résultant d'une fuite d'une pompe - poussières prélevées dans un aspirateur au 3 <sup>ème</sup> étage de la tour de lécithination Prélèvements du 15/03/05 : <b>2 positifs/18</b> : - tâche de lécithine sur le sol résultant d'une fuite d'une pompe - couvercle d'une cuve de préchauffage de la lécithine
	8 boîtes de lait prélevées dans 5 familles de nourrissons malades		Par fraction de 25g 3800 g analysés Méthode de référence ISO6579	0/8
Prélèvements et analyses réalisés par l'entreprise Célia	55 analyses de boîtes provenant de l'échantillonnage fabriquées entre août 2003 et février 2005		2 x 200 g Méthode AOAC	<b>1 boîte de Picot Nutrition quotidienne 1<sup>er</sup> âge fabriquée le 15/07/04 positive</b> : 1/200g : positive 1/200g : négative
	142 analyses de poudre en sortie de tour	Semaines 10 et 11 : 44 analyses Semaines 12 et 13 : 98 analyses (14 lots)	Semaines 10 et 11 : 1 x 200 g Semaines 12 et 13 : 7 x 225 g Méthode AOAC	0/142
	128 analyses de poudre après conditionnement	Semaines 10 et 11 : 58 analyses Semaines 12 et 13 : 70 analyses (10 lots)	Semaines 10 et 11 : 1 x 200 g Semaines 12 et 13 : 7 x 225 g Méthode AOAC	0/128
	452 analyses de l'environnement de la tour de séchage*	Semaine 10 : 100 analyses sur tour à l'arrêt, en lavage et au	Méthode AOAC	<b>6 échantillons positifs/452</b> - 1 échantillon provenant de la manchette de remplissage des

	<p>démarrage</p> <p>Semaine 11 : 105 analyses (dont 26 sur des points au contact des poudres) en cours de process</p> <p>Semaine 12 : 12 analyses en cours de lavage et 66 analyses (dont 27 sur des points au contact des poudres) en cours de process</p> <p>Semaine 13 : 43 analyses (dont 10 sur des points au contact des poudres) en cours de lavage et 61 analyses (dont 24 sur des points au contact de les poudres) en cours de process</p> <p>Semaine 14 : 65 analyses (dont 23 sur des points au contact des poudres) en cours de process</p>		<p>tôtes prélevé en semaine 10</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 échantillon provenant de l'aspirateur de dessus de tôte prélevé en semaine 10</li> <li>- 1 échantillon provenant du sol sous le vibro-fluidiseur prélevé en semaine 12 (en cours de lavage)</li> <li>- 1 échantillon provenant du sol du laboratoire prélevé en semaine 13 (en cours de lavage)</li> <li>- 1 échantillon provenant du sol sous la lécithination prélevé en semaine 13 (en cours de lavage)</li> <li>- 1 échantillon provenant du sol au remplissage des tôtes prélevé en semaine 13 (en cours de lavage)</li> </ul>
325 analyses de l'environnement du mélange à sec, de l'emboîtement et de l'ensachage	<p>Semaine 10 : 140 analyses sur atelier à l'arrêt après nettoyage et en cours de process</p> <p>Semaine 11 : 35 analyses (dont 14 sur des points au contact des poudres) en cours de process et après nettoyage</p> <p>Semaine 12 : 38 analyses (dont 15 sur des points au contact des poudres) en cours de process et après nettoyage</p> <p>Semaine 13 : 76 analyses (dont 27 sur des points au contact des poudres) en cours de process et après nettoyage</p> <p>Semaine 14 : 36 analyses (dont 22 sur des points au contact des poudres) en cours de process et après nettoyage</p>	Méthode AOAC	0/325

*\* Pour une meilleure détection de salmonelle et selon les recommandations de l'Institut Pasteur de du laboratoire de la DGCCRF de Rennes, une partie des prélèvements (notamment les sols et quelques matériels) ont été réalisés pendant la phase humide du lavage avant mise en chauffe de la tour de séchage.*







# Bibliographie générale

Préparée par Evelyne Mouillet

Université de Bordeaux, ISPED, Inserm U897-Épidémiologie-biostatistique, Bordeaux

## Ouvrages

Les ouvrages anciens qui ne sont plus disponibles chez les éditeurs peuvent être consultés et/ou empruntés en bibliothèque universitaire (Catalogue Sudoc : <http://www.sudoc.abes.fr>).

Astagneau P, Ancelle T, editors. *Surveillance épidémiologique : principes, méthodes et applications en santé publique*. Paris : Lavoisier, 2011, 360 p.

Brookmeyer R, Stroup D (eds). *Monitoring the Health of Populations – Statistical Principles & Methods for Public Health Surveillance*. New York : Oxford University Press, 2004, 375 p.

Bouyer J. *Méthodes statistiques. Médecine – Biologie*. Paris : Inserm, 1996, 353 p.

Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, et al. *Épidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Paris : Éditions Tec & doc, 2009, 498 p.

Breslow NE, Day NE (eds). *Statistical Methods in Cancer Research*, 2 vol. Lyon : IARC.

Vol. 1. *The Analysis of Case Control Studies*. 1980, 346 p. ARC Scientific Publications n° 82 ; en libre accès : <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/stat/sp32/SP32.pdf>

Vol. 2. *The Design and Analysis of Cohort Studies*. 1987, 415 p. ARC Scientific Publications n° 82 ; en libre accès : <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/stat/sp82/SP82.pdf>

Dworkin MS (ed). *Cases in Field Epidemiology. A Global Perspective*. Sudbury MA : Jones & Bartlett Learning, 2011, 477 p.

Estève J, Benhamou E, Raymond L. *Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive*. Paris : Inserm, 1993, 307 p.

Friedman GD. *Primer of Epidemiology*, 5<sup>th</sup> ed. New York : MacGraw-Hill, 2004, 401 p.

Gregg MB (ed). *Field Epidemiology*, 3<sup>rd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2008, 572 p.

Hayes R, Moulton LH. *Cluster Randomised Trials*. Boca Raton, FL : CRC Press, 2009, 315 p.

Heymann DL (ed). *Control of Communicable Diseases Manual*, 19<sup>th</sup> ed. Washington DC : American Public Health Association, 2009, 300 p.

Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, 2<sup>nd</sup> ed. New York : Wiley, 2000, 373 p.

Lee L, Teutsch SM, Thacker SB, St. Louis ME (eds). *Principles and Practice of Public Health Surveillance*, 3<sup>rd</sup> ed. New York : Oxford University Press, 2010, 496 p.

Mouillet E. *La recherche bibliographique en médecine et santé publique. Guide d'accès*, 2<sup>e</sup> ed. Paris : Elsevier-Masson, 2010, 208 p.

Pendergast M. Inside the outbreaks. *The elite Medical Detectives of the Epidemic Intelligence Service*. Boston : Houghton Mifflin Harcourt, 2010, 418 p.

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 758 p.

Salmi LR. *Lecture critique et communication médicale scientifique. Comment lire, présenter, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique*, 3<sup>e</sup> ed. Paris : Elsevier-Masson, 2012, 462 p.

Tillé Y. *Théorie des sondages : échantillonnage et estimation en populations finies : cours et exercices*. Paris : Dunod, 2001, 284 p.

## Périodiques

Les périodiques figurant dans cette liste consacrent tout ou partie de leurs colonnes à la publication de travaux dans le champ de l'épidémiologie ou à la diffusion d'informations professionnelles à l'usage des épidémiologistes. Nous avons indiqué pour chacun d'entre eux le titre complet, le titre abrégé, l'adresse web (URL), la périodicité, l'éditeur ainsi que le "International Standard Serial Number" (ISSN).

Au 16/04/2012, 68 titres en cours sont indexés dans Medline (jJournals referenced in the NCBI databases > Search : Epidemiot\* > Journals currently indexed in Medline). La liste ci-dessous en présente les principaux ainsi que quelques titres utiles bien que non indexés. Nous avons précisé les titres en libre accès, soit au total 27 titres.

*American Journal of Epidemiology (Am J Epidemiol)*

24 n°/an, des articles en libre accès ; <http://aje.oxfordjournals.org>  
Oxford University Press for Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health  
ISSN : 0002-9262

*American Journal of Public Health (Am J Public Health)*

12 n°/an ; <http://ajph.aphapublications.org>  
American Public Health Association  
ISSN : 0090-0036

*Annals of Epidemiology (Ann Epidemiol)*

12 n°/an ; <http://www.annalsofepidemiology.org>  
Elsevier for the American College of Epidemiology  
ISSN : 1047-2797

*BMC Public Health (BMC Public Health)*

En libre accès ; <http://www.biomedcentral.com/bmcpubhealth>  
BioMed Central/Springer  
ISSN : 1471-2458

*Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé/Bulletin of the World Health Organization (Bull World Health Organ)*

6 n°/an, en libre accès ; <http://www.who.int/bulletin/fr/index.html>  
Organisation mondiale de la santé (OMS)  
ISSN : 0043-9686

*Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)*

52 n°/an, en libre accès ; <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>  
Institut de veille sanitaire, France  
ISSN : 0245-7466

*BEHWeb*

3 n°/an, en libre accès ; <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEHWeb/Derniers-numeros-et-archives-du-BEHWeb>  
Institut de veille sanitaire, France  
ISSN : 2104-4031

*Cahiers santé*

4 n°/an, archives en libre accès ; <http://www.cahierssante.fr>  
John Libbey Eurotext  
ISSN : 1157-5999

*Emerging Infectious Diseases (Emerg Infect Dis)*

12 n°/an, en libre accès ; <http://wwwnc.cdc.gov/eid>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)  
ISSN : 1080-6040

*Epidemiologic Reviews (Epidemiol Rev)*  
1 n°/an ; <http://epirev.oxfordjournals.org>  
Oxford University Press  
ISSN : 0193-936X

*Epidemiology (Epidemiology)*  
6 n°/an ; <http://journals.lww.com/epidem/pages/default.aspx>  
Lippincott Williams & Wilkins for the International Society for Environmental Epidemiology  
ISSN : 1044-3983

*Epidemiology and Infection (Epidemiol Infect)*  
12 n°/an ; <http://journals.cambridge.org/action/displayJournal?jid=HYG>  
Cambridge University Press  
ISSN : 0950-2688

*Epimonitor. The Epidemiology Monitor*  
11 n°/an, en libre accès ; [http://www.epimonitor.net/Epidemiology\\_Monitor\\_Archives.htm](http://www.epimonitor.net/Epidemiology_Monitor_Archives.htm)  
ISSN : 0744-0898

*European Journal of Epidemiology (Eur J Epidemiol)*  
12 n°/an ; <http://springerlink.com/content/102883>  
Springer Netherlands Verlag  
ISSN : 0392-2990

*European Journal of Public Health (Eur J Public Health)*  
6 n°/an ; <http://eurpub.oxfordjournals.org>  
Oxford University Press  
ISSN : 1101-1262

*Eurosurveillance (Eurosurveillance)*  
52 n°/an, en libre accès ; <http://www.eurosurveillance.org/>  
European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)  
ISSN : 1560-7917

*International Journal of Epidemiology (Int J Epidemiol)*  
6 n°/an ; <http://ije.oxfordjournals.org>  
Oxford University Press for the International Epidemiological Association (IEA)  
ISSN : 0300-5771

*Journal of Clinical Epidemiology (J Clin Epidemiol)*  
12 n°/an ; [http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws\\_home/525472/description#description](http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/525472/description#description)  
Elsevier  
ISSN : 0895-4356

*Journal of Epidemiology and Community Health (J Epidemiol Comm Health)*  
12 n°/an ; <http://jech.bmj.com>  
BMJ Publishing Group Ltd  
ISSN : 0143-005 X

*Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*  
52 n°/an, en libre accès ; <http://www.cdc.gov/mmwr>  
Centers for Disease Control (USA)  
ISSN : 0149-2195

*MMWR. Recommendations and reports (MMWR Recomm Rep)*  
Irrégulier, en libre accès ; [http://www.cdc.gov/mmwr/mmwr\\_rr/rr\\_cvol.html](http://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_rr/rr_cvol.html)  
Centers for Disease Control (USA)  
ISSN : 1057-5987

● Bibliographie générale

*Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (MMWR Surveill Summ)*

Irrégulier, en libre accès ; [http://www.cdc.gov/mmwr/mmwr\\_ss/ss\\_cvol.html](http://www.cdc.gov/mmwr/mmwr_ss/ss_cvol.html)

Centers for Disease Control (USA)

ISSN : 1546-0738

Public Health Reports [Public Health Rep]

6 n°/an, archives en libre accès ; <http://www.publichealthreports.org>

Association of Schools of Public Health

ISSN : 0033-3549

*Relevé Épidémiologique Hebdomadaire (Rel Epidemiol Hebd/REH)/Weekly epidemiological record (Wkly Epidemiol Rec/WER)*

52 n°/an, en libre accès ; <http://www.who.int/wer/fr/index.html>

Organisation mondiale de la santé (OMS)

ISSN : 0049-8114

*Relevé des maladies transmissibles au Canada/Canada communicable disease report (Can Commun Dis Rep)*

24 n°/an, en libre accès ; <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index-eng.php>

Health and Welfare Canada

ISSN : 1188-4169

*Revue d'épidémiologie et de santé publique (Rev Epidemiol Santé Publique)*

6 n°/an ; [http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws\\_home/709683/description#description](http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/709683/description#description)

Elsevier-Masson

ISSN : 0393-7620

*Santé publique*

6 n°/an ; <http://www.sfsp.fr/santepublique/accueil.php>

Société française de santé publique (SFSP)

ISSN : 0995-3914



## Lexique français-anglais

Ce lexique n'a pas la prétention de couvrir l'ensemble du champ de l'épidémiologie. L'objectif est de présenter l'équivalent en anglais ou en américain des mots et des expressions couramment utilisés en épidémiologie d'intervention et qui ont tous été définis et commentés dans cet ouvrage. De ce fait, il est restreint à environ 400 mots ou expressions, sans souci d'exhaustivité, et ne peut être utilisé que dans le sens français → anglais.

Plusieurs dictionnaires d'épidémiologie fournissent la traduction des termes qu'ils définissent. Voir notamment le *Glossaire multilingue* de la Banque de données en santé publique, en libre accès à l'adresse suivante : <http://www.bdsp.ehesp.fr/Glossaire/Default.asp> (consulté le 23/04/2012).

### A

Acceptabilité (d'un système de surveillance) : acceptability (of a surveillance system)

Aide à la décision : decision making

Ajustement : adjustment

Analyse brute : crude analysis

Analyse de séries appariées : matched series analysis, matched analysis

Analyse des données : data analysis (data processing)

Analyse multivariée : multivariate analysis

Analyse stratifiée : stratified analysis

Antilogarithme : antilogarithm

Appariement (assortiment) : matching

Appariement de fréquence, (assortiment entre groupes) : frequency matching

Appariement simple, (assortiment entre individus) : individual matching, pair matching

Approche expérimentale : experimental design

Approprié : appropriate

Article scientifique : scientific paper

Asymétrie : skeweness, asymmetry

Attendue(s), théorique (effectif, fréquence) : expected (number, frequency)

Attribut : attribute

Auto-questionnaire : self-completed (self-administered) questionnaire

### B

Base de sondage : sampling frame

Biais : bias

Biais d'admission : admission bias

Biais d'information : information bias

Biais de devancement : lead time bias, zero-time shift

Biais de diagnostic : diagnostic bias

Biais de mémorisation : recall bias

Biais de non-réponse : non-response bias

Biais de perte de vue ou d'attrition : bias due to withdrawals

Biais de prévarication : prevarication bias

Biais de sélection : selection bias

Biais de surveillance : surveillance (reporting) bias

Biais de survie sélective : survival bias

Biais lié à l'enquêteur : interviewer bias

Biais lié à la qualité des données disponibles : data collection bias

Biaisé(e) : biased

Binaire (dichotomique) : binary (dichotomous)

Biostatistiques : biostatistics

## C

Caractéristique d'identification : identifier

Carte : map, geographic coordinate chart

Cas : case

Cas – définition d'un cas : case definition

Cas – identification et vérification des cas : case ascertainment

Cas – recherche des cas : case detection

Cas index : index case

Causalité : causality

Chaîne du froid : cold chain

Codage : coding

Coefficient de variation : coefficient of variation

Cohérence (d'une association) : coherence (of association)

Collecte des données : data collection

Contexte (titre de la partie d'un article ou d'un rapport) : background

Correction de continuité de Yates : Yates continuity correction

(pour le test du Chi-carré) : (for Chi-square test)

Cote : odds

Cote d'exposition : exposure odds

Cote de développer une maladie : disease odds

Cote de prévalence : prevalence odds

Courbe asymétrique à droite (courbe en L) : skewed to the right (L-shaped) curve

Courbe asymétrique à gauche (courbe en J) : skewed to the left (J-shaped) curve

Courbe de la loi normale centrée réduite : standard normal curve

Courbe en cloche (gaussienne, normale) : bell-shaped (gaussian, normal) curve

Courbe épidémique : epidemic curve

Couverture vaccinale : vaccination coverage

## D

Dans le sens des aiguilles d'une montre : clockwise

Déclaration obligatoire : mandatory notification

Degré de liberté (ddl) : degree of freedom (df)

Degré de signification p : p-value

Densité de probabilité : probability density

Dépistage : screening

Dépistage – programme de dépistage : screening program

Dépistage – stratégie de dépistage : screening strategy

Dépistage – stratégie de dépistage en parallèle : administration of screening tests in parallel

Dépistage – stratégie de dépistage en série : administration of screening tests in series

Dépistage – dépistage de masse : mass screening

Détermination de la taille d'un échantillon : sample size determination

Déviation moyenne : average deviation

Diagramme : diagram

Diagramme de Lexis : Lexis diagram, life table

Diagramme en barres : bar graph (chart)

Diagramme en barres composées : component bar graph (chart)

Diagramme en forme de disque : pie chart

Diapositive : slide

Dichotomique (binaire) : dichotomous (binary)

Différence de risque (DR) : risk difference (RD), excess risk

Distribution asymétrique à droite : skewed to the right distribution

Distribution asymétrique à gauche : skewed to the left distribution  
 Distribution de fréquences : frequency distribution  
 Distribution symétrique : symmetrical distribution  
 Document de référence à l'intention des média : flexible media kit  
 Données : data  
 Dose infestante : infective dose

**E**

Écart-réduit, variable normale centrée réduite (u, e) : normal deviate, relative deviate, critical ratio, z-score (z)  
 Écart-type : standard deviation  
 Écart-type de la moyenne (erreur-type) : standard deviation of the mean (standard error)  
 Échantillon : sample  
 Échantillon de convenance : convenience sample, grab sample  
 Échantillon représentatif : representative sample  
 Échantillonnage – fluctuation d'échantillonnage : sampling variation  
 Échantillonnage – fraction d'échantillonnage : sampling fraction  
 Échantillonnage (sondage) : sampling  
 Échantillonnage (sondage) aléatoire : probability sampling (random sampling)  
 Échantillonnage (sondage) aléatoire à plusieurs degrés : multi-stage random sampling  
 Échantillonnage (sondage) aléatoire à un degré : one-stage random sampling  
 Échantillonnage (sondage) élémentaire : simple random sampling (elementary sampling)  
 Échantillonnage (sondage) empirique : non-random sampling  
 Échantillonnage (sondage) en grappes : multi-stage cluster sampling  
 Échantillonnage (sondage) en grappes à deux degrés : two-stage cluster sampling  
 Échantillonnage (sondage) stratifié : stratified random sampling  
 Échantillonnage (sondage) systématique : systematic sampling  
 Échantillonnage (sondage) – plan d'échantillonnage : sampling scheme  
 Échelle (arithmétique, semi-logarithmique) : (arithmetic, semi-log) scale  
 Écllosion de cas (foyer) : cluster  
 Effet (biais) du travailleur sain : healthy worker effect  
 Effet de grappe : cluster design effect  
 Effet du travailleur en bonne santé : healthy worker effect  
 Efficacité potentielle (utilité) : efficacy  
 Efficacité réelle (efficacité d'un programme) : effectiveness  
 Efficience (rendement) : efficiency  
 Élaboration d'un questionnaire : questionnaire design  
 Endémie : endemic  
 Endémique : endemic  
 Enquête : survey  
 Enquête (étude) d'observation : observational survey (study)  
 Enquête de couverture vaccinale : vaccination coverage survey  
 Enquête de terrain : field survey  
 Enquête transversale : cross-sectional survey  
 Enquêteur : interviewer  
 Entretien dans le cadre d'une enquête : interview  
 Épidémie : epidemic  
 Épidémiologie : epidemiology  
 Épidémiologie analytique : analytic epidemiology  
 Épidémiologie d'intervention : field epidemiology  
 (épidémiologie de terrain) : ["shoe-leather" epidemiology]  
 Épidémiologie descriptive : descriptive epidemiology  
 Épidémiologie en santé au travail : occupational epidemiology  
 Épidémique : epidemic  
 Épisode épidémique : outbreak

Épisode épidémique à source alimentaire : food-borne outbreak  
Épisode épidémique à source commune : common source outbreak  
Épisode épidémique à source hydrique : water-borne outbreak  
Erreur aléatoire : random error  
Erreur systématique : systematic error  
Erreur-type (écart-type de la moyenne) : standard error (standard deviation of the mean)  
Essai clinique : clinical trial  
Estimateur : estimator, estimate  
Estimateur dans une strate : stratum-specific estimate  
Estimateur pondéré : weighted estimate, pooled estimate  
Estimateur pondéré par la méthode de Mantel-Haenszel : Mantel-Haenszel weighted estimate (pooled estimate)  
Estimateur pondéré par la méthode directe : precision-based weighted estimate (pooled estimate)  
Estimation ponctuelle : point estimation  
Étendue : range  
Éthique, éthique (nom, adjectif) : ethics, ethical  
Étude cas-témoins : case-control study  
Étude de cohorte : cohort study  
Étude expérimentale : experimental study, intervention study  
Étude prospective de cohorte, étude de cohorte prospective : prospective cohort study  
Étude rétrospective de cohorte, (étude de cohorte rétrospective ou historique) : retrospective cohort study, (historical cohort study)  
Évaluation (appréciation) rapide d'une situation : rapid assessment (evaluation)  
Évaluation du risque : risk assessment  
Expérimental (schéma) : experimental (design)  
Exponentielle : exponential  
Exposé(e) : exposed  
Exposition : exposure  
Exposition professionnelle : occupational exposure

## F

Facteur (biais) de confusion : confounding factor (bias), confounder  
Facteur d'exposition : exposure factor, exposure  
Facteur de risque : risk factor  
Facteur modificateur de l'effet : effect modifier  
Faux négatif : false negative  
Faux positif : false positive  
Force (d'une association) : strength (of association)  
Fraction étiologique : etiologic fraction  
Fraction étiologique dans la population : population attributable risk percent, population attributable risk  
Fraction étiologique dans le groupe exposé : attributable risk percent, etiologic fraction among the exposed  
Fraction préventive dans la population : prevented fraction  
Fraction préventive dans le groupe exposé : prevented fraction among the exposed

## G

Gestion du risque : risk management  
Graphique : graph  
Grappe : cluster  
Groupe à risque : at-risk group  
Groupe de référence : comparison group  
Groupe témoin : control group

## H

Hasard : chance  
Histogramme : histogram



Hypothèse alternative (H1) : alternative hypothesis (H1)

Hypothèse nulle (H0) : null hypothesis (H0)

## I

Immunogénicité : immunogenicity

Indicateur mesurant l'événement étudié : outcome

Indice : index (plural : indices)

Indice comparatif de mortalité (ICM) : standardized mortality ratio (SMR)

Inférence statistique : statistical inference

Inocuité : safety

Interaction : interaction

Intercept : intercept

Intervalle de confiance : confidence interval

Intervalle de confiance (borne inférieure d'un) : lower confidence bound (limit)

Intervalle de confiance (borne supérieure d'un) : upper confidence bound (limit)

Intervalle de confiance (bornes d'un) : confidence limits

Investigation d'un épisode épidémique : outbreak investigation

Investigation épidémiologique : field investigation

## L

Létalité : case fatality ratio

Logarithme : logarithm

Logarithme népérien : natural logarithm

Logarithmique (transformation) : logarithmic transformation

Logiciel : software

Logit : logit

Loi (distribution) de probabilité : probability distribution

Loi binomiale : binomial distribution

Loi de poisson : poisson distribution

Loi de Student-Fisher : t distribution

Loi du Chi-carré : Chi-square distribution

Loi hypergéométrique : hypergeometric distribution

Loi normale centrée réduite : standardized normal distribution

Loi normale, loi de Laplace-Gauss : normal (gaussian) distribution

## M

Maladie à déclaration obligatoire : notifiable disease

Maladie transmissible : communicable disease

Matrice emploi-exposition : job-exposure matrix

Médiane : median

Mesure d'association : measure of association

Mesure d'impact : measure of impact

Méthode de Miettinen (estimation d'un intervalle de confiance par la) : test-based interval estimation

Méthode semi-exacte (estimation d'un intervalle de confiance par la) : approximate interval estimation  
méthode exacte (estimation d'un intervalle de confiance par la) : exact interval estimation

Milieu de l'étendue : midrange

Mise en page : formatting

Mode : mode

Modèle complet : full model, saturated model

Modèle logistique : logistic model

Modèle mathématique : mathematical model

Modélisation : modelling

Morbidité : morbidity

Mortalité : mortality

Moyenne : mean

Moyenne arithmétique : arithmetic mean

Moyenne géométrique : geometric mean

Moyenne pondérée : weighted average

## **N**

N-uplet (avec un nombre quelconque de témoins par cas) : matched set

Niveau de signification : significance level

Nombre au hasard : random number

Non biaisé(e) : unbiased

Non exposé(e) : unexposed

Non significatif (n.s.) : not statistically significant (n.s.)

Non-réponse : non-response

## **O**

Odds ratio (OR), rapport des cotes : odds ratio (OR), relative odds

Odds ratio approximatif : "fudged" odds ratio

Organisation mondiale de la santé (OMS) : world health organization (WHO)

## **P**

Paire : pair

Paire concordante : concordant pair

Paire discordante : discordant pair

Pandémie : pandemic

Paramètre : parameter

Pente : slope

Percentile : percentile

Perdu de vue : lost to follow-up

Période d'incubation : incubation period

Période de latence : latency period

Personne interrogée dans le cadre d'une enquête : interviewee

Personne-année : person-year, person-time

Personne-année à risque (d'exposition au risque) : person-year at risk

Perte de vue (attrition) : loss to follow-up

Pictogramme : pictogram

Plausibilité biologique : biological plausibility

Poids : weight

Point de départ tiré au hasard (dans une enquête de terrain) : random starting point

Polygone de fréquences : frequency polygon

Population-cible : target population

Précision : precision

Préparation et contrôle d'un fichier de données : data cleaning

Prévalence : prevalence

Prévalence de période : period prevalence

Prévalence instantanée : point prevalence

Prévision : forecasting

Probabilité : probability

Proportion : proportion

Protocole : protocol

Puissance : power

Puissance (biologique, chimique) : potency

## **Q**

Quasi-expérimental (schéma) : quasi-experimental (design)

Quartile : quartile

Question fermée : closed-ended question

Question ouverte : open-ended question

Question semi-ouverte : semi-structured question

Questionnaire : questionnaire, survey instrument

## R

Randomisation (tirage au sort) : randomisation

Rapport : ratio

Rapport d'investigation : field epidemiologic report

Rapport de mortalité proportionnelle (RMP), (taux proportionnel de mortalité) : proportionate mortality ratio, proportionate mortality rate (PMR)

Rapport des cotes de prévalence : prevalence odds ratio (POR)

Rapport des cotes pour l'exposition : exposure odds ratio

Rapport des cotes pour la maladie : disease odds ratio

Rapport des cotes, odds ratio (OR) : odds ratio (OR), relative odds

Rapport des prévalences : prevalence ratio

Ratio standardisé d'incidence : standardised incidence ratio

Réactivité (d'un système de surveillance) : timeliness

Référence (critère de, méthode de) : gold standard (criterion, method)

Régression – procédure ascendante : step-up (ascending) regression

Régression – procédure descendante : step-down (descending) regression

Régression – procédure pas-à-pas : stepwise regression

Régression linéaire : linear regression

Régression linéaire multiple : multiple linear regression

Régression logistique : linear logistic regression, unconditional logistic regression

Régression logistique conditionnelle : conditional logistic regression

Relation causale : causal relationship (inference)

Relation dose-effet : dose-response relationship

Relation temporelle : temporal relationship

Relevé épidémiologique hebdomadaire (OMS) : weekly epidemiologic record (WHO)

Répétition (d'une communication orale) : rehearsal

Représentativité : representativeness

Résumé (d'un article ou d'un rapport) : abstract, summary

Résumé détaillé (d'un article ou d'un rapport) : executive summary

Rétro-information : feed-back

Risque : risk

Risque attribuable (expression incorrecte pour fraction étiologique) : attributable risk (improperly, etiologic fraction)

Risque de deuxième espèce (risque bêta) : type II error (beta error)

Risque de première espèce (risque alpha) : type I error (alpha error)

Risque professionnel : occupational hazard

Risque relatif (RR) (comparant des incidences cumulées) : relative risk, risk ratio (RR), cumulative incidence ratio

Risque relatif (RR) (comparant des taux de densité d'incidence) : relative rate, rate ratio (RR), incidence density ratio

## S

Saisie de données : data entry

Santé au travail : occupational health

Santé publique : public health

Sensibilité : sensitivity

Séries appariées : matched samples (series), matched pairs

Séries indépendantes : independent samples (series)

Seuil de positivité : criterion of positivity

Signalement : case report

Signification statistique : statistical significance

Signification statistique p (degré de, seuil de) : p-value (level of statistical significance)  
Simplicité (d'un système de surveillance) : simplicity  
Souplesse (d'un système de surveillance) : flexibility  
Source commune intermittente : intermittent point source  
Source commune persistante : continuing point source  
Source commune ponctuelle : point source  
Spécificité : specificity  
Standardisation : standardization  
Standardisation directe : direct standardization  
Standardisation indirecte : indirect standardization  
Statistiques : statistics  
Strate : stratum  
Stratification : stratification  
Suivi : follow-up  
Sujet témoin : control  
Surappariement : overmatching  
Surveillance active : active surveillance  
Surveillance épidémiologique : epidemiological surveillance  
Surveillance épidémiologique (système de) : surveillance system  
Surveillance passive : passive surveillance  
Surveillance semi-active (passive stimulée) : enhanced surveillance  
Surveillance sentinelle : sentinel surveillance

## T

Table de nombres au hasard : table of random numbers  
Tableau : table  
Tableau croisé (tableau de contingence, tableau 2 × 2) : contingency table (two-by-two table)  
Tableau descriptif détaillé : line listing  
Taille de l'échantillon : sample size  
Taux : rate  
Taux ajusté (standardisé) : adjusted (standardized) rate  
Taux brut : crude rate  
Taux d'abandon : drop-out rate  
Taux d'attaque : attack rate  
Taux d'attaque secondaire : secondary attack rate  
Taux d'incidence : incidence rate  
Taux d'incidence cumulée : cumulative incidence  
Taux de densité d'incidence : incidence density rate  
Taux de participation : participation rate  
Taux de réponse : completion rate  
Temps, lieu et individus (description des cas selon) : time, place and person (description of cases according to)  
Tendance centrale : central tendency  
Tendances au cours du temps (saisonniers, séculaires) : temporal (seasonal, secular) trends  
Test (méthode) non paramétrique : nonparametric method  
Test (statistique) bilatéral : two-sided (two-tail) test  
Test d'homogénéité (test de woolf) : chi-square test for heterogeneity, woolf's test  
Test d'hypothèse : hypothesis testing  
Test de dépistage : screening test  
Test de l'écart-réduit : z test, z statistic  
Test de Student : Student t test  
Test de Wald : Wald test  
Test du Chi-carré corrigé de Mantel-Haenszel : Mantel-Haenszel chi-square test  
Test du Chi-carré corrigé de Yates : Yates corrected Chi-square test  
Test du Chi-carré d'ajustement ou de conformité : Chi-square goodness of fit test

Test du Chi-carré de Mantel-Haenszel (extension du) : extended Mantel-Haenszel Chi-square test  
 Test du Chi-carré de tendance : Chi-square test for (linear) trend  
 Test du Chi-carré de Pearson (d'indépendance, d'homogénéité) : Pearson Chi-square test  
 Test du Chi-carré de Mac Nemar pour séries appariées : McNemar's Chi-square test (for matched series)  
 Test du rapport de vraisemblance : likelihood ratio test  
 Test exact de Fisher : Fisher's exact test  
 Test statistique : statistical test (test of significance)  
 Test (statistique) unilatéral : one-sided (one-tail) test  
 Tiers facteur : extraneous factor (variable)  
 Tirage au sort : randomization  
 Tirage au sort de numéros de téléphone : random digit dialing  
 Transmission interhumaine (de personne à personne) : person to person transmission  
 Transparent : overhead  
 Type d'étude : study design

**U**

Utilité (d'un système de surveillance) : usefulness

**V**

Vaccin : vaccine  
 Vaccin – efficacité vaccinale : vaccine efficacy  
 Vaccin – personne vaccinée : vaccinee  
 Vaccination : vaccination, immunization  
 Valeur prédictive négative : negative predictive value  
 Valeur prédictive positive : positive predictive value  
 Validité : validity  
 Variable dépendante : dependent variable  
 Variable dichotomique : dichotomous variable  
 Variable indépendante : independent variable  
 Variable intermédiaire : intermediate variable  
 Variable normale centrée réduite, écart-réduit (u, e) : normal deviate, relative deviate, critical ratio, z-score (z)  
 Variable qualitative : qualitative variable (data)  
 Variable qualitative discrète : discrete variable (data)  
 Variable qualitative nominale : nominal qualitative variable  
 Variable qualitative ordinale : ordinal qualitative variable  
 Variable quantitative : quantitative variable (data)  
 Variable quantitative continue : continuous variable (data)  
 Variance : variance  
 Variation : dispersion  
 Veille : epidemic intelligence  
 Vigilance : surveillance of adverse effects  
 Vrai négatif : true negative  
 Vrai positif : true positive  
 Vraisemblance : likelihood





# Index

- Acceptabilité 165.  
 Adéquation du modèle 384.  
 Agence régionale de santé 221.  
 Agrégat spatio-temporel 568.  
 Agrégat spatio-temporel de cas 557.  
 Agrégat temporel 427.  
 Agrégats spatiaux 437.  
 Agrégats spatio-temporels 566.  
 Aire sous la courbe (ASC) ROC 658.  
 Ajustement 354.  
 Analogie 468.  
 Analyse cas complets 384.  
 Analyse coût bénéfice 649.  
 Analyse coût efficacité 649.  
 Analyse coût utilité 649.  
 Analyse de variance 266.  
 Analyse décisionnelle 497-498.  
 Analyse des résidus 432.  
 Analyse phylogénétique 596.  
 Analyses de robustesse 508.  
 Analyses de sensibilité 508.  
 Analyses multivariées 375.  
 Analytiques 236.  
 Années de vie gagnées pondérées par la qualité de vie 649.  
 Années potentielles de vie perdues 58.  
 ANOVA 266.  
 Appariement 371.  
 Appariement de fréquence 364.  
 Appariement individuel 364.  
 Appariement uniforme 367.  
 Application à deux sources 413.  
 Application à plus de deux sources 414.  
 Archives ouvertes 526.  
 ARS 221.  
 Assortiment 364.  
 Auteurs 523.  
 Autocorrélation spatiale 437.  
 Auto-questionnaire 193.  
 Autorisations réglementaires 690.  
  
 Baromètres santé 113-114.  
 Biais 304.  
 Biais d'admission 310.  
 Biais d'anticipation 665.  
 Biais de confusion 305.  
 Biais de confusion au sein des groupes 306.  
 Biais de confusion lié au groupe 307.  
 Biais de diagnostic 310, 313.  
 Biais de médiatisation 453.  
 Biais de mémorisation 313, 453.  
 Biais de non-réponse 311.  
 Biais de perte de vue 311.  
 Biais de prévarication 314.  
 Biais de sélection 305.  
 Biais de surveillance 310.  
 Biais de survie sélective 311.  
 Biais d'échantillonnage 179.  
 Biais différentiels 312.  
 Biais d'information 305, 312.  
 Biais écologiques 305-306, 448.  
 Biais liés à la qualité des données 313.  
 Biais liés à l'enquêteur 313.  
 Biais non différentiels 312.  
 Biomarqueurs 570, 576.  
 Biomarqueurs de susceptibilité 576.  
 Biomarqueurs d'effet 576.  
 Biomarqueurs d'exposition 576.  
 « Boîte à moustaches » 44.  
 Bonnes pratiques 687.  
 Bonnes pratiques épidémiologiques 473, 689.  
 Bootstrap 662.  
  
 Calendrier professionnel 559.  
 CAP 196.  
 CAPI 193, 213, 216.  
 Caractéristiques 94.  
 Caractéristiques des personnes 54.  
 Cartes 17, 44.  
 Cartes de contrôle 430.  
 Cartes en aires 44.  
 Cartes en points 44.  
 Cas confirmé 223.  
 Cas possible 223.  
 Cas probable 223.  
 Cas secondaires 645.  
 Cas témoins 296, 450.  
 Catastrophes 145.  
 CATI 193, 216.  
 Causalité 465.

- CCLin 604.  
CCTIRS 213.  
Cellules de l'InVS en région (Cire) 87.  
Centre national de référence 79, 582.  
Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales 604.  
Centres nationaux de référence 221.  
Certain 223.  
Certificats de décès 60.  
Certificats de santé de l'enfant 61.  
Chef de projet 210, 212.  
Chi-deux de Mantel-Haenszel 348.  
Chi-deux de tendance 466.  
Chikungunya 157.  
Classe modale 32.  
Cluster 557.  
Cluster cluster 685.  
Cluster design effect 681.  
CNIL 214.  
CNR 100, 221.  
Codage des variables 380.  
Code zoosanitaire 615.  
Coefficient de variation 37.  
Coefficients 376.  
Cohérence 468.  
Cohorte 285, 371, 682.  
Cohorte dynamique 23.  
Cohorte ouverte 23.  
Cohorte rétrospective 451.  
Cohortes d'exposés 238.  
Cohortes en population générale 237.  
Cohortes exposés non exposés 238.  
Cohortes industrielles 554.  
Collaboration de Brighton 640.  
Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé [CTIRS] 175, 213.  
Comité de pilotage 210.  
Comité de protection des personnes [CPP] 176, 214.  
Comité scientifique 210.  
Comités de consultation communautaire 684.  
Commission nationale de l'informatique et des libertés [CNIL] 175, 214, 689.  
Computer-Assisted Personal Interviewing 193, 213.  
Computer-Assisted Telephone Interviewing 193.  
Computer-Assisted Telephone Interviews 216.  
Concevoir 90.  
Concordance 467.  
Conditions d'application 409.  
Conflits d'intérêts 504, 689.  
Connaissances, attitudes et pratiques 196, 209.  
Consistance 467.  
Cote 20.  
Cote de maladie 287.  
Cote d'exposition 241, 296.  
Courbe épidémique 43, 49, 224.  
Courbe ROC 657.  
Couverture vaccinale 625, 632, 648.  
Couverture vaccinale critique 648.  
CPP 214.  
Critère d'information Bayésien 417.  
Critère d'information d'Akaike 417.  
Critères de causalité de Hill 465.  
Culture 587.  
Ddl 255.  
Décisions de santé publique 484, 497.  
Déclaration d'Helsinki 688.  
Déclaration obligatoire 12, 78, 623.  
Déconvolution 434.  
Définition de cas 223, 631.  
Degré de significativité 263.  
Degrés de libertés 255.  
Densité d'incidence 24, 287-290.  
Déontologie 505, 687, 689.  
Dépendance négative 412, 415.  
Dépendance positive 412, 415.  
Dépistage 653.  
Descripteurs 510.  
Détection d'agrégats 438.  
Diagramme 44.  
Diagramme de flux 521.  
Diagramme de Gantt 212.  
Diagramme en barres 15, 44.  
Diagrammes en secteurs 15, 44.  
Différence de risque 289, 391.  
Différence de risque pondérée 347.  
Distribution 250.  
Distribution bimodale 31.  
Distribution de fréquences 13, 29.  
Distribution plurimodale 31.  
Données 93.  
Données de prise en charge 94.  
Données environnementales 93.  
Données manquantes 384.  
Données manquantes au hasard 384.  
Données manquantes complètement au hasard 384.  
Données manquantes informatives 384.  
Données médicales 93.  
Dose effet 554.  
Doses journalières acceptables [DJA] 568.  
DR 289.  
Durées d'incubation 466.  
Écart-réduit 253.  
Écart-type 36.



- ECDC 86, 99, 154, 162, 219, 224, 606.  
 Échantillon démographique permanent 58.  
 Échantillon généraliste de bénéficiaires 63.  
 Échantillonnage en incidence cumulée 244.  
 Échantillonnage non aléatoire 179.  
 Échantillonnage par choix raisonné 179.  
 Échantillonnage probabiliste 180.  
 Échantillonneur de Gibbs 446.  
 Échantillons de convenance 179.  
 Échantillons de sujets volontaires 179.  
 Échelle arithmétique 41.  
 Échelle logarithmique 41.  
 Effectiveness 630.  
 Effet de grappe 183, 627, 677.  
 Effet direct 635.  
 Effet du travailleur en bonne santé 556.  
 Effet indirect 635.  
 Effet troupeau 618.  
 Efficacité sur le terrain 668.  
 Efficacité théorique 668.  
 Efficacité vaccinale 630, 648.  
 Efficacité vaccinale sur le terrain 630.  
 Efficacy 630.  
 Efficience 649, 668.  
 EIC 668.  
 Enquête en boule de neige 209.  
 Enquête environnementale 453.  
 Enquête pilote 175, 214.  
 Enquête transversale 299.  
 Enquêtes 192, 626.  
 Enquêtes cas témoins 318, 553, 634.  
 Enquêtes de cohorte 325, 554.  
 Enquêtes par sondage 626.  
 Enquêtes périodiques 113.  
 Enquêtes périodiques avec ou sans examen de santé 113.  
 Enquêtes périodiques par questionnaire 113.  
 Enquêtes répétées 142.  
 Enquêtes séro-épidémiologiques 624.  
 Enquêtes transversales 553.  
 Enquêteur 192.  
 Entred 116.  
 Entretien en face-à-face 192.  
 Entretien par téléphone 193.  
 EOH 604.  
 Épidémie 219.  
 Épidémie clonale 454.  
 Épidémiologie 1, 2.  
 Épidémiologie de terrain 2.  
 Épidémiologie descriptive 77.  
 Épidémiologie vétérinaire 2, 612.  
 Équipe opérationnelle d'hygiène 600.  
 Équipe projet 210.  
 Erreur d'observation 178.  
 Erreurs de classification 312, 453.  
 Erreurs de classification non différentielles sur la maladie 314.  
 Erreurs de classification non différentielles sur l'exposition 314.  
 Espérance de vie 57.  
 Espérance de vie sans incapacité 58.  
 Espérance mathématique 249.  
 Essais cliniques randomisés 674.  
 Essais d'intervention communautaires 668.  
 Essais expérimentaux 669.  
 Essais quasi expérimentaux 670.  
 Estimateur ajusté ou pondéré 346.  
 Estimateur de Chao 413.  
 Estimateurs 256, 413, 256.  
 Estimations du maximum de vraisemblance 378.  
 Étendue 35.  
 Éthique 684, 687.  
 Étiologiques 236.  
 Étude CAP 209.  
 Étude cas cas 244.  
 Étude cas croisés 245.  
 Étude cas témoins appariés 243.  
 Étude cas témoins en densité d'incidence 244.  
 Étude cas témoins nichée 244.  
 Étude de la résistance bactérienne aux antibiotiques 590.  
 Étude exposés/non-exposés 239.  
 Étude nationale nutrition santé (ENNS) 174.  
 Études 236.  
 Études cas cohorte 244.  
 Études cas témoins 238, 241.  
 Études de cohorte 237.  
 Études de cohorte prospectives 240.  
 Études de cohorte rétrospectives 240.  
 Études d'observation individuelles 237.  
 Études écologiques 237, 245, 447.  
 Études écologiques spatiales 306.  
 Études étiologiques d'observation 237.  
 Études expérimentales 236.  
 Études géographiques 246.  
 Études temporelles 246.  
 Études transversales 237, 238.  
 European Centre for Disease Prevention and Control 219.  
 Évaluation 668.  
 Évaluation coût efficacité 649.  
 Évaluation de la dépendance 414.  
 Évaluation de risque 568.  
 Évaluation des technologies de santé 505.  
 Évaluation du risque 484.  
 Évaluation économique 649.

- Évaluation quasi expérimentale 675.  
Événements inhabituels 427.  
EWRS 224.  
Examen microscopique 587.  
Expérience naturelle 675.  
Expert 502.  
Expertise 493, 500-501.  
Expertise collégiale 502.  
Expertise individuelle 502.  
Expertise institutionnelle 502.  
Expositions professionnelles 552, 559.
- Facteur de confusion 341, 354.  
Facteur de confusion dépendant du temps 470.  
Figures 41.  
Fluctuation d'échantillonnage 256.  
Fonction de densité de probabilité 250.  
Fonction de répartition 249.  
Fonctions en escalier 435.  
Force de l'association 466.  
Formule de base pour l'estimation de l'efficacité vaccinale sur le terrain 631.  
Fraction de sondage 180.  
Fraction étiologique dans la population 393.  
Fraction étiologique dans le groupe exposé 391.  
Fraction préventive 390.  
Fraction préventive dans le groupe exposé 631.  
Fractions étiologiques 390.
- Gestion de l'incertitude 508.  
Gestion des épidémies 604.  
Grands rassemblements 145.  
Graphique en ligne 13, 41, 52.  
Grappes 183, 669, 677.  
Grille d'entretien standardisée 195.  
Groupe de comparaison 669.
- Hétérogénéité spatiale 438.  
Histogramme 13, 43, 225.  
Homoscédasticité 376.  
HTA 505.  
Hypothèse alternative 261, 326.  
Hypothèse de linéarité du Logit 381.  
Hypothèse nulle 260, 326.
- IC 285, 287.  
Identifiant 195.  
Identification 587.  
Identification pérenne généralisée 615.  
Ilots regroupés pour les indicateurs statistiques 188.  
Immunité de groupe 621.  
Immunité de troupeau 677.  
Impact épidémiologique 667.
- Imprégnation 570, 576.  
Imputabilité 123.  
Imputation multiple pour les données manquantes 384.  
IMReD 519.  
Incertitude 500.  
Incidence 21, 287.  
Incidence absolue 21.  
Incidence cumulée 21, 287-290.  
Incidences troupeau 617.  
Indépendance 504.  
Indicateurs de morbidité 93.  
Indicateurs de mortalité 93.  
Indicateurs d'exposition 93.  
Indice 20.  
Indice comparé de mortalité 359.  
Indice d'autocorrélation spatiale 439.  
Individual cluster 684.  
Infections associées aux soins 599.  
Infections endogènes 599.  
Infections exogènes 599.  
Infections nosocomiales 599.  
Inférence statistique 248.  
Interaction 341, 382.  
Interaction additive 351.  
Interaction multiplicative 351.  
Interaction non additive 351.  
Intercept 376-377.  
International Committee of Medical Journal Editors 692.  
Intervalle de confiance 256-257, 285, 287.  
Intervalle de confiance d'une moyenne 258.  
Intervalle de confiance d'une proportion 258.  
Intervalle de variation 35.  
Intervalle sériel 646.  
Intervention de santé publique 674.  
Investigation d'une épidémie d'IAS 607.  
Investigation en santé environnement 566.  
Investigation épidémiologique 4.  
Investigation vétérinaire 617.  
Investigations de terrain 486.  
IPG 615.  
IRIS 188.
- Jugement 470.
- Lecture critique 507.  
Létalité 26.  
Libre accès 526.  
Lieu 53.  
Lissage 426, 444.  
Lissage exponentiel 426.  
Livvable 500.

- Log- vraisemblance 378.  
 Logit 377.  
 Loi binomiale 250.  
 Loi de Bernoulli 250.  
 Loi de Fischer 255.  
 Loi de Poisson 251.  
 Loi de probabilité 249.  
 Loi de Student 255.  
 Loi de Weibull 256.  
 Loi du chi-deux 255.  
 Loi exponentielle 256.  
 Loi hypergéométrique 281.  
 Loi normale 252.  
 Loi normale centrée réduite 253.  
 Lois de probabilités continues 250.  
 Lois de probabilités discrètes 250.  
 Lot quality assurance sampling 627.  
 LQAS 627.
- MADO 615.  
 Maladies à déclaration obligatoire (MDO) 98.  
 Maladies animales à déclaration obligatoire 615.  
 Maladies animales réputées contagieuses 615.  
 Manifestation post-vaccinale indésirable (MAPI) 638.  
 Mantel-Haenszel 366.  
 MARC 615.  
 Matrices emploi exposition 561.  
 Médiane 13, 32.  
 Médias 536.  
 Mélamine 157.  
 Mesure brute d'association 285.  
 Mesure de l'impact 390.  
 Méta-analyse 507.  
 Méthode capture-recapture 408.  
 Méthode de la population type 355.  
 Méthode de Mantel-Haenszel 346.  
 Méthode de Miettinen 288-289, 297.  
 Méthode de Serfling 79.  
 Méthode de série de cas auto-contrôlée 641.  
 Méthode de Wittes 414.  
 Méthode des effectifs cumulés 181.  
 Méthode des itinéraires 179.  
 Méthode des limites historiques 429.  
 Méthode des quotas 179.  
 Méthode des taux types 359.  
 Méthode des unités types 180.  
 Méthode d'estimation rapide de l'efficacité vaccinale sur le terrain 632.  
 Méthode directe 346.  
 Méthode du maximum de vraisemblance 376.  
 Méthode exacte 346.  
 Méthode semi-exacte 288-289, 297.  
 Méthodes de balayage spatial 439.
- Méthodes de diagnostic en microbiologie 587.  
 Méthodes de recherche d'une tendance globale 438.  
 Méthodes phénotypiques 589.  
 Mettre en œuvre 92.  
 Mettre en œuvre les mesures de contrôle et de prévention et évaluer leur impact 455.  
 Microbiologie 582.  
 Microbiologie moléculaire 454.  
 Mode 31.  
 Modèle âge période cohorte 618.  
 Modèle de Besag, York et Mollié 445.  
 Modèle de Cox 683.  
 Modèle de régression de Poisson 387.  
 Modèle de régression linéaire 376.  
 Modèle de régression logistique 376.  
 Modèle des cotes proportionnelles 386.  
 Modèle des risques proportionnels de Cox 388.  
 Modèle Poisson-Gamma 444.  
 Modèle SIR 646.  
 Modèles de Box et Jenkins 431.  
 Modèles de régression 375.  
 Modèles log-linéaires 415.  
 Modèles structuraux 470.  
 Modélisation 644.  
 Modification de l'effet 331.  
 Modification de l'effet liée au groupe 307.  
 Mortalité brute 57.  
 Mortalité infantile 57.  
 Mortalité néonatale 57.  
 Mortalité périnatale 57.  
 Mortalité post-néonatale 57.  
 Mortalité prématurée 57.  
 Mortalité proportionnelle 26.  
 Mortalité spécifique 57.  
 Mortalité standardisée 57.  
 Mortinatalité 57.  
 Mots-clés 510.  
 Moyenne 13, 33, 249.  
 Moyenne arithmétique 33.  
 Moyenne géométrique 34.  
 Moyenne mobile 426.
- NNIS 602.  
 Nombre minimum de sujets nécessaire 326.  
 Notification 100.  
 Notification spontanée 119.  
 Numéro d'inscription au répertoire national d'identification des personnes physiques (NIR) 62.
- Objectifs 91.  
 Objectifs de la surveillance 77.  
 Observation de la santé 77.  
 Organisation d'une enquête épidémiologique 206.

- Organisation mondiale de la santé animale 615.  
Organisme d'expertise 502.
- Paires concordantes 366.  
Paires discordantes 366.  
Paramètres de position 31.  
Paramètres de tendance centrale 31.  
Part de mortalité 26.  
Pas de sondage 181.  
Percentiles 13, 65.  
Performance d'un test diagnostique 653.  
Performance d'une stratégie diagnostique 658.  
Période d'exposition 225.  
Période d'incubation 225.  
Périodicité 425.  
Périodiques 626.  
Personne année à risque 554.  
Personnes – unités de temps 286.  
Personnes-années 20.  
Personnes-Temps 20.  
Pharmacovigilance 639.  
Phase d'analyse et de communication 206, 216.  
Phase opérationnelle 206, 214.  
Phase préparatoire 206, 208.  
Plan d'analyse 212.  
Plan de gestion du risque 642.  
Plan d'échantillonnage 180.  
Plan type 474.  
Plausibilité biologique 468.  
PMSI 62.  
Population susceptible 646.  
Preuve de concept 675.  
Prévalence 21.  
Prévalence absolue 21.  
Prévalence relative 21.  
Prévalences troupeau 617.  
Principe d'action de masse 646.  
Principe de précaution 494, 503-504, 541.  
Probabilité 248.  
Programme national nutrition santé (PNNS) 174.  
Proportions 13, 19.  
Protocole d'enquête 473.  
Puissance 263.  
Puissance statistique 327.
- QALY 649.  
Qualités 96.  
Questionnaires 559.  
Questions à choix multiples 202.  
Questions à choix unique 201.  
Questions à échelle 202.  
Questions binaires 201.  
Questions fermées 201.
- Questions numériques 200.  
Questions ouvertes 204.
- $R_0$  645.  
Raisin 604.  
Random digit dialing 210.  
Randomisation 669, 674.  
Randomisation mendélienne 469.  
Rapport de cotes 241, 634.  
Rapport de cotes (RC) pondéré 348.  
Rapport de cotes de maladie 290.  
Rapport de cotes d'exposition 297.  
Rapport de prévalences 301.  
Rapport proportionnel de mortalité 26.  
Rapports 19.  
Ratio 13, 19.  
Ratio coût efficacité 649.  
Ratio coût efficacité incrémental 650.  
Ratio de morbidité/mortalité standardisé 444.  
Ratio standardisé de mortalité 555.  
Ratio standardisé d'incidence 556.  
RC pondéré 366.  
RC pondéré de Mantel-Haenszel 367.  
RDD 210.  
 $R_e$  646.  
Réactivité 165.  
Receiver operating characteristics 657.  
Recensement 58.  
Recherche documentaire 507.  
Recommandations 486.  
Recueil et transport des échantillons 584.  
Registre de morbidité 129.  
Registres 78, 95.  
Registres de population 129.  
Règlement sanitaire international (RSI) 87, 153, 219.  
Réglementation 684.  
Régression 376.  
Régression logistique 683.  
Régression logistique conditionnelle 371.  
Régression logistique polytomique 386.  
Régression log-linéaire 432.  
Relation 554.  
Relation dose effet 293, 466.  
Relation temporelle entre exposition et survenue de la maladie 466.  
Représentation cartographique 444.  
Représentativité 165, 178.  
Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales 604.  
Réseau Sentinelles 103.  
Résumé scientifique 524.  
RETEX 217.  
Retour d'expérience 217, 547.

- Rétrocalcul 434.  
 Rétro-information 642.  
 Revues en libre accès 527.  
 Risque 26, 287.  
 Risque de deuxième espèce 263.  
 Risque de première espèce 263.  
 Risque de première espèce  $\alpha$  261.  
 Risque de seconde espèce  $\beta$  261.  
 Risque relatif 288, 631.  
 Risque relatif pondéré 347.  
 Risque relatif (RR) pondéré de Mantel-Haenszel 372.  
 Risques attribuables 390.  
 Risques professionnels 552.  
 RR 288.  
 RSI 219.
- Saisine 500.  
 Saisonnalité 427.  
 Santé au travail 552.  
 Santé environnement 566.  
 Santé mentale 139.  
 Santé publique factuelle 505.  
 Santé publique fondée sur les faits 505.  
 Score de propension 469.  
 Score National Nosocomial Infection Surveillance 602.  
 Sekar et Deming 413.  
 Sélection des non-exposés 325.  
 Sélection des témoins 318.  
 Sélection élémentaire 181.  
 Sélection systématique 181.  
 Sensibilité 165, 223, 654.  
 Série périodique 426.  
 Série saisonnière 426.  
 Série temporelle 425.  
 Séries appariées 270, 274.  
 Seuil d'immunité de groupe 648.  
 Sexe ratio 19.  
 Signal 85.  
 Signalement 100.  
 Signaux 221.  
 Simplicité 165.  
 SIR 556.  
 Situations d'incertitudes 492.  
 SMR 555.  
 SNIIRAM 63.  
 Sondage à plusieurs degrés 184.  
 Sondage aléatoire simple (SAS) 180, 182.  
 Sondage auto-pondéré 187.  
 Sondage en grappes 183, 627.  
 Sondage équiprobable 180.  
 Sondage simple 182.  
 Sondage stratifié 180, 182.  
 Souplesse 165.
- Source commune intermittente 226.  
 Source commune persistante 50.  
 Source commune ponctuelle 50, 226.  
 Source commune prolongée continue 226.  
 Sources de données 56.  
 Sources de témoins 322.  
 Spécificité 165, 223, 654.  
 Spécificité de la relation 467.  
 Standardisation 354.  
 Standardisation directe 355.  
 Standardisation indirecte 359, 555.  
 Statistique de la déviance 416.  
 Statistique de Moran 439.  
 Statistique de scan spatiale 439.  
 Stratégie de modélisation 383.  
 Stratégie en parallèle 663.  
 Stratégie en série 663.  
 Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology 692.  
 STROBE 519, 692.  
 Structure 519.  
 Style scientifique 525.  
 Surappariement 370.  
 Surdispersion 437.  
 Sur-optimisme 662.  
 Surveillance 93, 100, 221.  
 Surveillance active 94, 102.  
 Surveillance active ciblée 640.  
 Surveillance continue périodique 95.  
 Surveillance de santé publique 76-77.  
 Surveillance des IAS 600.  
 Surveillance des maladies à prévention vaccinale 620.  
 Surveillance en santé environnement 570.  
 Surveillance épidémiologique 4, 76, 623.  
 Surveillance exhaustive sur échantillon 95.  
 Surveillance non spécifique 107.  
 Surveillance par enquêtes périodiques 78.  
 Surveillance passive 94.  
 Surveillance semi-active passive stimulée passive renforcée 95.  
 Surveillance sentinelle 78, 102.  
 Surveillance syndromique 107, 617-618.  
 Surveillance vétérinaire 615, 617.  
 Synthèse des informations pertinentes 507.  
 Système d'alerte 605.  
 Système d'alerte canicule et santé (SACS) 80.  
 Système de surveillance 90-92, 94, 96.  
 Système passif 100, 119.  
 Systèmes de surveillance passive 639.  
 Systèmes multi-sources 64.
- Tableau 39.  
 Tableau croisé 15.

- Tableau de contingence 276, 284-285, 299.  
Taille de l'échantillon 185.  
Taux 13, 20.  
Taux brut 25.  
Taux d'attaque 25, 224, 240, 251, 630.  
Taux de densité d'incidence 634.  
Taux de fécondité 26.  
Taux de mortalité 26.  
Taux de mortalité maternelle 20.  
Taux de natalité 25.  
Taux de reproduction de base 645.  
Taux de reproduction effectif 646.  
Taux de sondage 180.  
Taux indexé 359.  
Taux spécifiques 25.  
Taux standardisé par la méthode indirecte 359.  
Techniques de consensus 508.  
Temps 49.  
Temps de génération 645.  
Temps, lieux et personnes 49, 224.  
Tendance 426.  
Tendance à long terme 425.  
Tendance linéaire 426.  
Tendances saisonnières 52.  
Tendances séculaires 52.  
Terminologies médicales 68.  
Test bilatéral 266.  
Test de Hosmer et Lemeshow 384.  
Test de la médiane 282.  
Test de Potthoff et Whittinghill 438.  
Test de Wald 379.  
Test de Wilcoxon 283.  
Test de Woolf 350.  
Test d'homogénéité 350.  
Test du chi-deux de Mac Nemar 367.  
Test du chi-deux de tendance 293.  
Test du questionnaire 204.  
Test du rapport des vraisemblances 379.  
Test exact de Fisher 281.  
Test statistique unilatéral 262.  
Test unilatéral 261, 266.  
Tests d'adéquation 264.  
Tests d'ajustement 264, 270.  
Tests de concentration 443.  
Tests de Stone 443.  
Tests d'homogénéité 264, 270.  
Tests focalisés 443.  
Tests non paramétriques 282.  
Tests statistiques 260.  
TIAC 240, 251.  
Tirage sans remise 180.  
TLP 49.  
Toxicologie analytique 454.  
Toxicovigilance 566.  
Toxi-infection alimentaire collective 240, 251.  
Traçabilité 615.  
Transmission de personne à personne 50, 226.  
Transmission des données par « paquets » 427.  
Transmission interhumaine 50.  
Transparence 504.  
Traumatisme 134.  
Traumatismes intentionnels et non intentionnels 134.  
Trichinellose 6.  
Typage 588.  
Typage moléculaire 454, 589.  
Unité type 180.  
Utilité d'un programme de dépistage 664.  
Valeur prédictive négative 659.  
Valeur prédictive positive 165, 659.  
Valeurs toxicologiques de référence (VTR) 568, 578.  
Validation externe 662.  
Validation interne 662.

$\chi^2$  275.

$\chi^2$  corrigé de Mantel-Haenszel 281.

$\chi^2$  d'ajustement 275.

$\chi^2$  de Mac Nemar 282.

$\chi^2$  de Yates 281.

$\chi^2$  pour séries appariées 281.


Zoonoses 615.







---

Achevé d'imprimer par  Corlet, Imprimeur, S.A.  
14110 Condé-sur-Noireau  
N° d'Imprimeur : 147232 - Dépôt légal : novembre 2012  
*Imprimé en France*