



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

Arnaud FONTANET, Professeur du Cnam et de l'Institut Pasteur,

a été invité à occuper la *Chaire Santé publique* du Collège de France (année 2018-2019)

- Leçon inaugurale le jeudi 31 janvier 2019 à 18h00 -

L'épidémiologie s'intéresse à l'état de santé des populations, et s'intègre donc parmi les disciplines de la santé publique, plutôt qu'à la santé des individus, qui est l'objet de la médecine clinique. **Elle fournit des méthodes pour mesurer l'état de santé d'une population, et pour identifier les causes des maladies.** Elle est la science subtile de l'**estimation du risque** qui a joué un rôle déterminant dans l'augmentation de l'espérance de vie au XXe siècle.

Depuis le début des années 1990, elle fait l'objet de discussions et de débats parfois vifs entre spécialistes : effet d'aubaine de certaines études, difficultés à ajuster et discriminer des facteurs multiples dans le cas de certaines maladies chroniques, modélisation statistique sophistiquée laissant parfois l'impression de « boîte noire », incapacité à tenir compte des contextes sociaux sous-jacents aux comportements et aux événements de santé, etc. C'était sans compter sur les **progrès de la génétique moléculaire** et l'**entrée de l'épidémiologie dans l'ère des « Big data »** avec l'accès aux données du séquençage du génome humain et l'arrivée d'immenses **banques de données biologiques** (*UK Biobank, Million Veteran Study, etc.*), qui ont entraîné un renouveau de la discipline et suscité de nouveaux espoirs. Les approches méthodologiques n'ont pas cessé d'évoluer depuis. **L'aventure vers une médecine et une santé publique de précision orientées vers la prévention ne fait que commencer.**

Le **Pr Arnaud FONTANET** a été invité par l'Assemblée du Collège de France à occuper pendant une année la chaire *Santé publique*, nouvelle chaire créée en partenariat avec l'agence nationale Santé publique France. **Il est l'un des spécialistes les plus renommés de l'épidémiologie des maladies émergentes.** Diplômé de l'Université Paris V et de Harvard, il a poursuivi une carrière éclectique, passant avec agilité du terrain aux centres de recherche académique, ne cessant jamais de tisser des liens entre l'un et l'autre, de croiser les approches, de rechercher sans relâche les causes de problèmes sanitaires afin d'œuvrer à l'élévation du niveau de vie des populations affectées. Nommé en 2002 chef de l'Unité d'épidémiologie des maladies émergentes à l'**Institut Pasteur** puis du Centre de Santé globale en 2014, ses principaux thèmes de recherche sont **les hépatites virales** et les **virus émergents**, ce qui l'a conduit à piloter de nombreux projets : sur le SIDA en Ethiopie, les hépatites virales en Egypte, les microcéphalies liées au virus Zika sur tous les continents, les encéphalites aiguës chez les enfants au nord-Vietnam, l'épidémie de SRAS, de MERS, etc.

Dans son enseignement au Collège de France (détaillé en page 4 de ce dossier), le Pr Arnaud FONTANET montrera que l'épidémiologie, à travers son histoire et les défis auxquels elle est confrontée, demeure une discipline exigeante et capable d'évoluer pour affiner toujours plus notre compréhension des causes de la maladie, notamment les nouvelles pandémies dont le rythme d'émergence est estimé à cinq ans. A partir de ses recherches, il tentera de répondre à quelques questions. **Quels sont les niveaux de preuve et de causalité en épidémiologie ? Devons-nous encore avoir peur des pandémies ? Quels sont les apports concrets de cette discipline à la santé humaine ?** Il consacrera ensuite plusieurs séances aux cas qui l'ont occupé dans sa carrière et dont il est l'un des meilleurs spécialistes : **l'hépatite C en Egypte ; le virus Zika et son vecteur *Aedes aegypti* ; ou encore le SRAS et le MERS dans une perspective de santé globale.**

Sa leçon inaugurale se tiendra le jeudi 31 janvier 2019 à 18h00 et ses cours débiteront le 4 février (voir p. 4). Ces enseignements sont ouverts à tous sans condition d'inscription préalable. Ils seront mis en ligne et diffusés au fur et à mesure sur le site web du Collège de France (www.college-de-france.fr).



Epidémiologie – problématiques et enjeux

Par Arnaud FONTANET

Nous vivons plus longtemps et en meilleure santé que les générations qui nous précèdent. Le gain d'espérance de vie au XXe siècle, supérieur à 30 ans dans les pays industrialisés, est sans commune mesure avec les maigres avancées des siècles passés. Aux Etats-Unis, le **recul des maladies infectieuses**, suite aux progrès de l'hygiène, a permis de gagner 23 années entre 1900 et 1950. Le **gain d'espérance de vie** a été plus modeste durant la deuxième moitié du même siècle, estimé à 7 années, et peut être attribué à parts égales aux progrès de la médecine et de la santé publique. La vaccination et les antibiotiques ont permis de consolider les acquis obtenus contre les maladies infectieuses. Mais avec l'allongement de l'espérance de vie, **de nouvelles maladies au développement plus lent viennent supplanter les pathologies infectieuses au premier rang des causes de mortalité**. Infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cancers et bientôt maladies neurodégénératives sont les nouveaux fléaux des temps modernes. Alors que la microbiologie avait permis d'identifier les agents responsables des maladies infectieuses - à chaque infection son microbe - les recherches butent sur les **causes plurifactorielles** de ces maladies non transmissibles. Certes, la physiologie expérimentale et la biologie permettent de comprendre les mécanismes associés au développement des affections cardio-vasculaires et des cancers, mais la part de ces maladies qui revient à nos gènes, nos comportements, ou nos expositions environnementales reste une énigme. Pour répondre à ces questions, **une nouvelle discipline va naître : l'épidémiologie**. En s'appuyant sur des cohortes de centaines de milliers d'individus suivis pendant plusieurs dizaines d'années, et des méthodes d'analyse statistique sophistiquées, l'épidémiologie va identifier les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires, et le rôle du tabac, de l'alcool, et de plusieurs expositions environnementales à l'origine de nombreux cancers. Vont en découler des recommandations sur **le dépistage de l'hypertension artérielle, du diabète, et des campagnes de lutte contre tabac et alcool** notamment, contribuant ainsi largement au gain d'espérance de vie de la deuxième moitié du XXe siècle.

Mais voilà qu'**après une période faste** qu'on pourrait appeler les trente glorieuses, de 1960 à 1990, **l'épidémiologie commence à s'essouffler**. Les principaux facteurs de risque comportementaux des maladies chroniques ont été découverts, et la discipline se heurte à l'exploration plus complexe des déterminants génétiques ou environnementaux. Les outils d'investigation et de mesure manquent, et les effets faibles attendus sont difficiles à mettre en évidence. Par ailleurs, de nouvelles études contredisent les précédentes, et laissent penser que plusieurs des résultats publiés correspondent à des associations fortuites liées à des fluctuations aléatoires d'échantillonnage, voire des **biais méthodologiques** inhérents à la discipline. Dans ce contexte incertain, les **progrès de la génomique** au début du XXIe siècle ouvrent de nouvelles perspectives : l'analyse du génome humain dans son intégralité va pouvoir être intégrée dans les **modèles prédictifs** des maladies. Plus généralement, l'accès à de nouvelles sources de données massives d'origines multiples, les **« big data »**, devient possible : dossiers médicaux électroniques, réseaux sociaux, objets connectés, capteurs de polluants atmosphériques vont contribuer au volume d'informations disponibles pour le chercheur. Cette nouvelle abondance de données ne va pas sans difficultés et **contraintes réglementaires, éthiques, et analytiques** ; et comme beaucoup d'autres disciplines, elle va faire appel à l'**intelligence artificielle** pour pallier aux insuffisances des méthodes d'analyse existantes. Des cohortes d'un nouveau genre se mettent en place, comme celle de la *UK Biobank*, avec 500 000 participants recrutés en 2006, ayant tous bénéficié d'un séquençage complet du génome, et d'une mise à disposition de leurs données médicales. Les débouchés attendus sont ceux de la médecine de précision (traitement adapté à l'individu), étendus à la prévention, où chacun recevra des conseils de prévention et de dépistage sur la base de son risque individuel d'être affecté par telle ou telle maladie selon son génome. Beaucoup d'interrogations subsistent cependant, outre la complexité des analyses à réaliser, la première concernant la volonté des individus à changer leurs

comportements sur la base du résultat d'analyses de prédisposition génétique. Plus fondamentalement, **ces approches individualistes s'éloignent des recommandations universelles prônées par la santé publique**. Et la persistance de disparités sociales prononcées en termes d'espérance de vie montre que beaucoup reste à faire pour combler les inégalités en termes de comportements à risque, d'expositions environnementales, et d'accès aux soins, sans avoir besoin de recourir à des approches individuelles sophistiquées.

Quant aux maladies infectieuses, l'objet de mes recherches, elles se sont douloureusement rappelées à nos mémoires avec **l'irruption brutale du SIDA** au début des années 1980. Grippe aviaire, maladie de la vache folle, SRAS, chikungunya, Ebola, Zika, autant de **crises sanitaires** provoquées par des **agents infectieux dits émergents**, menaçant l'ensemble de la planète. Liées pour la plupart à des virus venus du monde animal, ces nouvelles maladies se propagent en quelques semaines dans un monde densément peuplé et de plus en plus mobile. **Cette très grande connectivité qui est notre vulnérabilité est aussi notre force** : une fois l'alerte lancée, nous sommes capables d'intervenir rapidement sur place de façon concertée, et de partager informations, échantillons et données. Les approches « *big data* » devraient même à terme nous permettre de partager en temps réel les séquences de pathogènes réalisées localement et ainsi reconstruire les chaînes de transmission pour un meilleur contrôle des épidémies. Ces perspectives encourageantes ne doivent pas nous faire oublier que nombre de ces émergences infectieuses ont lieu aujourd'hui dans des pays aux structures sanitaires délabrées, ou en proie à des conflits armés qui rendent l'intervention très difficile. Rappelons-nous qu'il a fallu quatre mois entre les premiers cas et l'identification du virus Ebola lors de la grande épidémie de 2013-2014 en Afrique de l'Ouest, et qu'aujourd'hui la réponse à l'épidémie en cours en République Démocratique du Congo se heurte à l'opposition armée de milices locales. **La maîtrise du risque infectieux à l'échelle planétaire passera d'abord par un renforcement des capacités de surveillance et de réponse des pays les plus pauvres.**

A.F.



Présentation de l'enseignement qui sera dispensé par le Pr Arnaud FONTANET

➤ Leçon inaugurale le jeudi 31 janvier 2019 à 18h00

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

➤ Cours le lundi à 17h00 (ouverture le 4 février 2019)

Cet enseignement a pour objectif de présenter l'épidémiologie, discipline nouvelle au Collège de France, et ses applications, notamment dans le domaine des maladies infectieuses.

L'épidémiologie étudie la **répartition** et les **déterminants** des maladies dans la population. Elle procède par des **enquêtes**, et permet d'estimer le risque de devenir malade sur une période donnée, ainsi que l'augmentation (ou la diminution) du risque associé à nos gènes, nos comportements ou encore notre environnement. L'épidémiologie a connu un développement rapide lors de la deuxième moitié du XXe siècle, avec l'identification des principaux facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires et de nombreux cancers. Cependant, **elle est confrontée depuis le début des années 1990 à plusieurs défis** : une période de doute, née des **controverses** liées aux résultats contradictoires de plusieurs études ; une **tension croissante** entre les analyses prenant en compte les **déterminants sociaux des maladies et celles privilégiant les approches génétiques et moléculaires** ; et l'**irruption des « big data »**, promesses d'une abondance de données, mais dont l'exploitation est difficile et fait appel à de nouvelles méthodes comme l'intelligence artificielle.

L'ensemble de ces notions sera abordé lors de la leçon inaugurale, puis d'un cours sur les succès et les limites de l'épidémiologie, et d'un séminaire sur le futur de l'épidémiologie à l'ère des *big data* (sous forme de colloque).

Le deuxième volet de cet enseignement sera consacré à l'étude des pandémies, leur naissance, leur diffusion, et leur impact. Cette étude sera illustrée par une série d'exemples tirés de pandémies récentes, comme celles causées par les virus Zika, Ebola, du SRAS, et de l'hépatite C.

Les pandémies

| | |
|--------------|---|
| 4 février : | Naissance d'une pandémie |
| 11 février : | Impact des pandémies |
| 18 février : | Coronavirus du SRAS : le virus venu de nulle part |
| 4 mars : | Hépatite C en Egypte : l'élimination, à quel prix ? |
| 11 mars : | Zika : le pacte du moustique et du virus |
| 18 mars : | Ebola : une épidémie après l'autre |

Histoire de l'épidémiologie

| | |
|-----------|--------------------------------------|
| 25 mars : | Succès et limites de l'épidémiologie |
|-----------|--------------------------------------|

Lien vers le programme : https://www.college-de-france.fr/site/arnaud-fontanet/_course.htm

➤ Colloque le vendredi 24 mai 2019 (9h-18h00) sur le thème *Le futur de l'épidémiologie à l'ère des « big data »*

Lien vers le programme : <https://www.college-de-france.fr/site/arnaud-fontanet/symposium-2018-2019.htm>



Biographie



Arnaud FONTANET est Professeur de l'**Institut Pasteur** et du **Conservatoire National des Arts et Métiers**. Ancien interne des hôpitaux de Paris, docteur en médecine (Université Paris V) et en santé publique (Université de Harvard), il est spécialisé en épidémiologie des maladies infectieuses et tropicales. Il a effectué sa thèse de doctorat sur l'efficacité de la méfloquine dans le traitement du paludisme à la frontière Thaïlande-Cambodge, réalisant de nombreuses missions pour Médecins Sans Frontières et Médecins du Monde dans les camps de réfugiés khmers et karens (Thaïlande). Il a ensuite été responsable pendant cinq ans d'un programme de recherche sur le SIDA en Ethiopie.

Depuis janvier 2002, il dirige l'**Unité d'Épidémiologie des Maladies Émergentes** à l'Institut Pasteur de Paris. Ses principaux thèmes de recherche sont les **hépatites virales** et les **virus émergents**, ce qui l'a conduit à piloter plusieurs projets pour le compte de l'ANRS (Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales) et de l'ANR (Agence nationale de la recherche) : projet HEPNILE sur les hépatites virales en Egypte, étude des microcéphalies liées au virus Zika en Afrique et en Asie, des encéphalites aiguës chez les enfants au nord-Vietnam, de l'épidémie de SRAS, de MERS, et bien d'autres affections apparentées soit à des **maladies émergentes** soit à des **maladies négligées** (ulcère de Buruli).

Arnaud FONTANET est ou a été membre de nombreux comités d'experts à l'OMS, Santé publique France, l'ANRS, au *Wellcome Trust*, l'Institut Pasteur, l'École des Hautes études en Santé Publique ainsi qu'à l'Agence de médecine préventive, traitant d'un vaste spectre de maladies infectieuses comme les hépatites virales, le virus Zika, Ebola, etc. Il participe aux comités éditoriaux de revues prestigieuses (AIDS, *European Journal of Epidemiology*). Il est l'auteur de nombreuses publications dans *The Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *The Lancet Global Health*, *Clinical Infectious Diseases*, *Journal of Hepatology* et *AIDS*.

Arnaud FONTANET est également le directeur de l'**École Pasteur-Cnam de Santé Publique** qu'il a fondée, et du **Centre de Santé Globale de l'Institut Pasteur**. Ayant poursuivi une carrière alliant l'action de terrain, la recherche et l'enseignement, il a conçu de nombreux cours, notamment le MOOC « Concepts et méthodes en épidémiologie » (France université numérique). Il intervient également en épidémiologie, biostatistique et santé publique à l'Institut Pasteur, au Cnam, à Sciences-Po, à Sorbonne-Université, à l'École normale supérieure, etc.



Créée en partenariat avec l'**agence nationale Santé publique France**, la chaire *Santé publique* est destinée à encourager l'excellence de la recherche et le débat intellectuel au meilleur niveau sur les questions de santé publique.

L'Agence santé publique France :

Santé publique France est l'agence nationale de santé publique créée en 2016 par les pouvoirs publics. Elle a pour mission de protéger la santé des populations. Une mission qui s'articule autour de trois axes majeurs : anticiper, comprendre, agir.

En tant qu'agence scientifique et d'expertise du champ sanitaire, elle a en charge :

- l'observation épidémiologique et la surveillance de l'état de santé des populations
- la veille sur les risques sanitaires menaçant les populations
- la promotion de la santé et la réduction des risques pour la santé
- le développement de la prévention et de l'éducation pour la santé
- la préparation et la réponse aux menaces, alertes et crises sanitaires
- le lancement de l'alerte sanitaire

Pour réaliser ses missions, l'agence s'appuie sur ses partenaires, et notamment les membres du réseau national de santé publique. En relation avec les acteurs de terrain, qu'elle contribue à animer et coordonner, l'agence produit une expertise scientifique indépendante sur laquelle elle fonde sa démarche de programmation, planifie ses interventions, arbitre ses moyens. Cette connaissance, toujours actualisée, est mise à disposition des autorités compétentes pour éclairer les politiques de santé, préserver et promouvoir la santé.

Agissant à la fois sur les déterminants et envers les populations, **Santé publique France** place la prise en compte des inégalités sociales de santé, très marquées entre les différentes catégories socio-professionnelles dans notre pays, au cœur de sa démarche de travail.

Anticiper - Détecter les risques sanitaires afin d'apporter les éléments de décision à la puissance publique et assurer la mise en œuvre d'un système national de veille et de surveillance

Comprendre - Améliorer la connaissance sur l'état de santé de la population, les comportements, les risques sanitaires et concevoir les stratégies d'intervention en prévention et promotion de la santé.

Agir - Promouvoir la santé, agir sur les environnements, expérimenter et mettre en œuvre les programmes de prévention, répondre aux crises sanitaires.

À propos du Collège de France :

Le **Collège de France** est un grand établissement public d'enseignement supérieur et de recherche. Institution unique en France et sans équivalent à l'étranger, il répond à une double vocation : être à la fois le lieu de la recherche la plus audacieuse et celui de son enseignement. Un enseignement ouvert à tous et gratuit. La grande majorité des cours et séminaires qui y sont dispensés sont librement accessibles sur internet.

Voué à la recherche fondamentale, le **Collège de France** possède une caractéristique singulière : ses professeurs partagent avec le public leurs travaux de recherche ; une recherche libre et un savoir vivant, dans tous les domaines des lettres, des sciences ou des arts. Les chaires, et par conséquent les disciplines enseignées, y sont sans cesse renouvelées en fonction de l'évolution des connaissances. Le Collège de France accueille également dans ses laboratoires et auprès de ses professeurs de nombreuses équipes de recherche.

www.college-de-france.fr