



Idées débats, tribunes

Alain-Jacques Valleron

ÉPIDÉMIOLOGISTE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE
DES SCIENCES

Les cohortes épidémiologiques sont un progrès majeur au service de la santé

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciens expliquent les nouvelles dimensions de l'observation scientifique en ce XXI^e siècle. Une série pour comprendre comment, grâce aux progrès scientifiques et technologiques, se révèle un monde nouveau.

Le développement des cohortes épidémiologiques, permettant l'observation à grande échelle d'ensembles d'individus suivis sur une longue durée, a fait faire à la recherche médicale des progrès inédits. Alain-Jacques Valleron, membre de l'Académie des sciences, épidémiologiste, professeur émérite à l'université Pierre-et-Marie-Curie et chercheur à l'Inserm, en expose ici les principes, les résultats et les perspectives prometteuses : associées à la démarche participative et aux progrès technologiques, ces approches novatrices vont démultiplier la production des connaissances scientifiques au service de la santé.

« Le tabac cause le cancer du poumon » ; « l'hypertension est un facteur de risque d'infarctus » : deux résultats que chacun connaît, obtenus grâce à l'analyse de cohortes épidémiologiques. La démonstration définitive du premier a été obtenue grâce à une cohorte de 34 000 médecins anglais volontaires pour fournir une information détaillée sur leurs habitudes de vie et être suivis tout au long de leur existence pour la survenue de maladies. Commencée

mené à plus de 1 200 articles dans les journaux majeurs de médecine). À travers ces deux exemples, on voit la définition d'une « cohorte épidémiologique » : un ensemble de personnes suivies pendant une longue période, destiné à mettre en relation leurs caractéristiques comportementales, environnementales, biologiques (notamment génétiques) avec la survenue ultérieure de maladies. Il y a deux types de cohortes : les cohortes en population (c'est le cas des deux exemples introductifs),

L'épidémiologie est un pilier de la recherche médicale indissociable de la recherche fondamentale en biologie (au moment d'élucider les mécanismes) et de la recherche clinique. Souvent, elle leur ouvre des pistes : il est facile d'accepter (aujourd'hui, mais les oppositions furent vives au départ) que le tabac soit la cause du cancer des poumons. Mais, lorsque l'épidémiologie nous dit que le tabac est facteur de risque important du cancer du pancréas, les mécanismes responsables ne sont pas évidents. Ainsi, la recherche fondamentale est indispensable à l'épidémiologie et l'épidémiologie apporte à la recherche fondamentale des pistes qu'elle n'aurait pas explorées sans elle.

Citons quelques exemples à l'étranger. La Nurses' Health Study débuta en 1976 à l'initiative d'équipes d'Harvard et suivit 121 700 infirmières âgées de 30 à 55 ans à leur entrée dans la cohorte. La Million Women Study, coordonnée par une équipe d'Oxford, est une cohorte de femmes de plus de 50 ans commencée il y a une vingtaine d'années en Grande-Bretagne. La cohorte norvégienne MoBa, débutée en 1999, ayant inclus 284 000 participants, étudie les déterminants de la santé de l'enfant parmi des informations recueillies chez les enfants et leurs parents dans tous les domaines, y compris grâce

Une cohorte de 34 000 volontaires, jamais arrêtée, a permis de détailler les dégâts du tabac sur une vie entière.

en 1951, jamais arrêtée, elle permit de détailler l'ensemble des dégâts du tabagisme sur une vie entière. La connaissance des facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires (hypertension, cholestérol, obésité, etc.) est due à la cohorte de Framingham. Créée en 1949, elle suivit 5 209 habitants de 30 à 62 ans dans la ville de Framingham aux États-Unis. Jamais interrompue, elle s'étendit à leurs enfants en 1971 et aux petits-enfants en 1994. L'investissement nécessaire en durée et en budget dans ce type de travaux est énorme, mais extraordinairement productif (Framingham a

dans lesquelles on cherche des facteurs de survenue des maladies, et les cohortes de malades, dans lesquelles on cherche par exemple des facteurs prédictifs du pronostic des malades.

« MÉDECINE DE PRÉCISION »

Les cohortes épidémiologiques s'intéressant aux maladies complexes (cancer, diabète, etc.) sont nécessairement de très grande taille pour des raisons de puissance statistique car on recherche des facteurs de risque, parfois peu répandus, qui multiplient par deux, souvent moins, le risque de base.



LEBEDINSKY.COM

L'épidémiologie, avec les cohortes, ouvre des pistes inédites à la recherche fondamentale.

au génotypage (en 2016, 60 000 participants avaient été génotypés). Le projet américain support de la « médecine de précision », expression lancée par le président Obama dans son discours sur l'état de l'Union en 2015, voyait son annonce assortie de la promesse d'un budget de 215 millions de dollars. L'idée est qu'il faut passer d'une médecine qui traite en pensant au « patient moyen » à une médecine adaptée à chaque patient, en intégrant toutes ses caractéristiques individuelles biologiques, notamment génétiques et environnementales. En effet, le déchiffrement du génome humain n'a pas été, comme présenté à l'époque, une étape décisive du progrès médical, ni en termes de découverte des causes des maladies complexes qui sont les plus fréquentes (cancer, diabète, etc.), ni en termes de nouveaux traitements. Il faut donc trouver quelles combinaisons gènes-environnement pourraient

apporter la solution. Dire cela, c'est dire qu'il faut des « mégacohortes », intégrant les données les plus fines possible, génétiques et environnementales. Aussi, le projet Obama prévoyait-il la constitution d'une mégacohorte d'un million de volontaires. Et Trump arriva... Qu'en est-il de la France? Jusqu'aux années 1990, elle fut en retard dans le domaine des cohortes, à la notable exception du Groupe d'études sur l'épidémiologie de l'athérosclérose (Grea), initié en 1966 sur 6000 membres du personnel de la police parisienne.

OUTIL COÛTEUX ET RECONNU

C'est bien plus tard qu'on trouve d'importantes initiatives françaises. Citons Gazel qui suivit environ 20000 employés d'Électricité-Gaz de France, centré sur la santé au travail; Paquid, lancée à Bordeaux, centrée sur les troubles cognitifs liés à l'âge, qui recruta plusieurs milliers de participants en population

générale. 3C, centrée sur le vieillissement cardio-vasculaire et cognitif, qui recruta environ 10000 personnes en 1999 dans « 3 cités » (Bordeaux, Dijon et Montpellier). Une des cohortes « historiques » mérite d'être qualifiée de « mégacohorte »: E3N (maintenant E4N), commencée en 1990, concerne 100 000 femmes travaillant dans l'éducation nationale.

Un grand changement survint en 2009, lorsqu'on reconnut le statut de TGIR (très grand instrument de recherche) aux cohortes, au même titre donc que les observatoires. On comprenait enfin qu'une cohorte compétitive coûte très cher, doit durer longtemps pour apporter des résultats et est essentielle à la recherche médicale. Les Investissements d'avenir (2011) permirent de financer une dizaine de cohortes. Parmi celles-ci, Constances est une mégacohorte formée par un échantillon représentatif de 200 000 adultes consultant des centres de santé de la Sécurité sociale.

LE BOOM DES DONNÉES

Quelles sont aujourd'hui les tendances? La démarche de recherche participative (1) qui, historiquement a mené aux grands résultats de l'épidémiologie, s'étendra. Les données de chaque cohorte sont et seront ouvertes aux équipes de chercheurs, et ne sont plus la propriété jalouse de l'équipe à son origine. La quantité de données explosera, grâce à la connexion des systèmes d'information en santé (sur les diagnostics, les examens, les traitements, les décès); grâce à la baisse du coût des informations génétiques; grâce aux systèmes d'information géographique puissants documentant l'environnement, aux objets connectés informant sur les comportements. Ces progrès dans l'acquisition des données, et dans la science de leur traitement (la « data science »), vont faire changer d'échelle la production de résultats scientifiques au service de la santé à partir des cohortes épidémiologiques. ★

(1) Voir dans l'« HD » n° 513 du 26 mai 2016, « L'apport des valeurs de la science à la décision publique », par Alain-Jacques Valleron.

■ POUR EN SAVOIR PLUS

LE SITE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES:
WWW.ACADEMIE-SCIENCES.FR

« **L'épidémiologie humaine. Conditions de son développement et rôle des mathématiques** », rapport de l'Académie des sciences, éditions EDP, 2006 (coordonné par A.-J. Valleron): <http://laboutique.edpsciences.fr/produit/9782868837967>

« **Apport des cohortes à la connaissance de la santé** », in « Actualité et dossier en santé publique » n° 78, 2012 (coordonné par M. Goldberg et M. Zins): www.hcsp.fr/explore.cgi/Adsp?clef=118

« **Les grandes cohortes en santé publique** », A. Spira, in « Bulletin de l'Académie nationale de médecine », 2013: www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2014/09/pages-de-315-328.pdf