

L'éco- épidémiologie

Vers une épidémiologie de la complexité

Philippe Bizouarn

► Afin de résoudre les problèmes de santé publique posés par l'épidémiologie des facteurs de risque centrée sur l'individu, et négligeant les processus causaux en œuvre reliant les facteurs d'exposition aux maladies, Mervyn Susser a proposé une épidémiologie mult niveau appelée éco-épidémiologie. Celle-ci rend compte de l'interdépendance des individus et de la connexion entre différents niveaux d'organisation (moléculaires, individuels, socio-environnementaux) participant au processus causal des maladies. Le but de cette épidémiologie est d'intégrer plus d'un niveau d'organisation dans la conception, l'analyse et l'interprétation des problèmes de santé. Après avoir formulé les principales critiques de l'épidémiologie des facteurs de risque centrée sur le seul niveau individuel, nous nous attachons à montrer comment l'éco-épidémiologie et ses développements pourraient permettre de comprendre la nécessité d'une conception plus large de l'épidémiologie, associant les études qui visent à identifier les facteurs de risque et celles qui cherchent à répondre à d'autres questions tout aussi importantes pour la santé publique. ◀



Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Laënnec, boulevard Jacques Monod, 44093 Nantes Cedex 1, France ; Université Paris Diderot, CNRS, laboratoire SPHERE, bâtiment Condorcet, case 7093, 5, rue Thomas Mann, 75205 Paris Cedex, France.
philippe.bizouarn@chu-nantes.fr

sanitaire des populations. Après la découverte des microbes, le paradigme du germe remplace définitivement celui du miasme, conduisant à des politiques de prévention et de traitement des maladies infectieuses, en délaissant l'approche populationnelle pour privilégier une approche plus individuelle de la santé publique (vaccination, isolement, antibiotiques). Après le recul des maladies infectieuses et l'émergence des maladies chroniques non transmissibles, comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires, les épidémiologistes se sont attachés à la découverte des facteurs de risque individuels pour ces maladies. En 1996, Mervyn Susser propose une épidémiologie mult niveau qu'il nomme *Eco-Epidemiology*, afin de pouvoir résoudre les problèmes de santé publique que l'épidémiologie des facteurs de risque, centrée sur l'individu et neutre vis-à-vis des causes des maladies, ne peut résoudre à elle seule [1, 2]. Il s'agit, pour Susser, de rendre compte de la multiplicité des niveaux explicatifs (du niveau micro-moléculaire au niveau macro-socio-environnemental) des maladies, adoptant une approche systémique complexe où les niveaux d'organisation s'interpénètrent, afin d'orienter des politiques de santé publique plus efficaces que la lutte contre un facteur particulier parmi une multitude de facteurs de risques liés aux maladies.

Limites de l'épidémiologie des facteurs de risques (individuels)

Depuis les années 1950 et, en particulier, les travaux de Richard Doll et Bradford Hill sur le tabac et le cancer du poumon [3], les études épidémiologiques ont permis de

L'histoire de l'épidémiologie moderne est marquée très schématiquement par différentes périodes, ou ères : celle des statistiques sanitaires (première moitié du XIX^e siècle), de l'épidémiologie des maladies infectieuses (fin du XIX^e siècle - première moitié du XX^e siècle) et celle de l'épidémiologie des maladies chroniques (dernière moitié du XX^e siècle). Chacune de ces périodes est caractérisée par l'adoption d'un paradigme causal [1, 2] (Tableau 1). Le paradigme du miasme¹ domine l'ère des statistiques sanitaires, attribuant l'apparition des maladies aux effets de l'urbanisation, et conduisant à des mesures de santé publique visant à améliorer l'état

Vignette (Photo © Inserm-Rafael Oriol).

¹ « Mauvais air ».



Ère	Paradigme	Approche analytique	Approche préventive
Statistiques sanitaires (1 ^{re} moitié du XIX ^e siècle)	Miasme : empoisonnement par émanations fétides du sol, de l'air, de l'eau	Groupes de populations (morbidité et mortalité)	Réseaux de drainage et d'égouts, systèmes sanitaires
Maladies infectieuses (fin du XIX ^e siècle à 1 ^{re} moitié du XX ^e siècle)	Théorie du germe : relation entre un agent et une maladie	Isolement et culture au laboratoire à partir de sites pathologiques, transmission expérimentale et reproduction des lésions	Interruption de transmission (vaccins, isolement, antibiotiques)
Épidémiologie des maladies chroniques (2 ^e moitié du XX ^e siècle)	Boîte noire : relation entre facteurs d'exposition et maladie, sans intervention sur facteurs causals/pathogéniques	Rapports de risque entre exposition et maladie au niveau individuel	Contrôle des facteurs de risque par modification des styles de vie (diète, exercice, etc.), de l'agent (armes, alimentation, etc.), ou de l'environnement (pollution, tabagisme passif, etc.)
Éco-épidémiologie (émergente)	Boîte chinoise : relations à l'intérieur et entre les structures adjacentes organisées en hiérarchie de niveaux	Analyse des déterminants et des issues à différents niveaux d'organisation : à l'intérieur et entre contextes (nouveaux systèmes d'information) et en profondeur (nouvelles techniques biomédicales)	Utiliser à la fois les technologies de l'information et les technologies biomédicales pour agir sur le niveau le plus important, moléculaire ou contextuel

Tableau 1. Les différentes ères de l'épidémiologie depuis le XIX^e siècle jusqu'à nos jours présentées schématiquement par Mervyn Susser [2] (traduction personnelle).

mettre en évidence un certain nombre de facteurs liés aux maladies chroniques émergentes comme le cancer et les maladies cardiovasculaires.

En rejetant la notion de causes nécessaires et suffisantes, le paradigme des facteurs de risques implique l'existence de causes non nécessaires et non suffisantes [4]. Dès lors, les épidémiologistes ont dû abandonner le modèle causal du germe. La « toile des causes » (*web of causation*) proposée par MacMahon [5], reliant de multiples causes à une maladie donnée, caractérise la nature multicausale des problèmes d'épidémiologie. Une multitude de causes signifie, d'une part, que les personnes exposées ne seront pas toutes malades et, d'autre part, que certaines personnes non exposées seront malades. Une fois acceptée, cette prémisse nécessite de comparer l'occurrence des maladies chez les personnes exposées ou non au facteur de risque d'intérêt. De ce fait, la méthode comparative et les tableaux 2 × 2 comprenant des variables indépendantes et dépendantes, sont au cœur de la pratique de cette épidémiologie des facteurs de risque dont la métaphore est celle de la boîte noire (Figure 1), délaissant, par définition, l'étude des mécanismes reliant le facteur d'exposition à l'effet. Le but de la recherche est d'identifier, parmi de nombreux facteurs supposés, des risques particuliers. Au fil des années, les principes et conditions des études cas-témoin ou de cohorte ont pu être clarifiés. La mesure des effets, en particulier le rapport des cotes (*odds ratio*) dans les études cas-témoin, a été

mieux comprise. Ainsi, les méthodes statistiques de plus en plus sophistiquées ont permis, grâce aux technologies informatiques, une analyse plus précise des effets et des biais et facteurs de confusion, rendant les comparaisons plus sûres [4]. Ces améliorations des méthodes d'enquête et d'analyses statistiques ont permis de valider les résultats et d'engager des politiques de prévention efficaces. De ce fait, il ne fait pas de doute que l'amélioration continue des méthodes d'identification des risques, non reconnus dans un premier temps, est une garantie d'amélioration des politiques de santé [6].

Depuis le milieu du XX^e siècle, le développement des études analytiques ayant l'individu pour unité d'analyse (études cas-témoins et études de cohorte) a permis l'identification de facteurs de risques individuels et a conduit à engager des actions de prévention (lutte contre le tabagisme, détection de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, du diabète, etc.). À partir des années 1980, de nombreux épidémiologistes, en particulier ceux engagés dans une réflexion sur les inégalités de santé (Krieger [7], MacMichael [8], Susser pour ne citer qu'eux), ont défendu la nécessité d'intégrer dans les analyses des variables

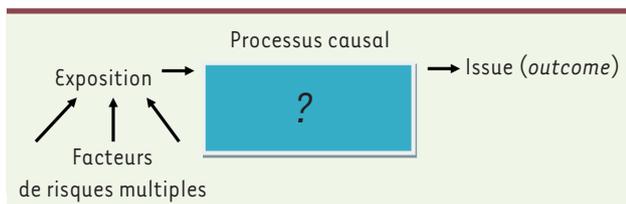


Figure 1. Boîte noire (black box). Le paradigme de l'épidémiologie des facteurs de risque est représenté par la métaphore de la boîte noire. Il s'agit de rechercher et d'analyser les associations entre les facteurs de risques multiples (exposition) et les issues (*outcome*), sans tenir compte des processus causaux intimes expliquant les associations. L'approche épidémiologique est d'agir sur un facteur de risque particulier au niveau individuel.

collectives, environnementales, sociales, ou contextuelles, afin de comprendre et d'agir sur les facteurs causaux des maladies chroniques qu'une épidémiologie, centrée sur les populations, défendait dès les années 1950 [9].

En délaissant les variables socio-environnementales comme variables collectives, l'épidémiologie des facteurs de risque individuels ne peut comprendre ce qui fait la différence entre les populations [10]. Geoffrey Rose, dans son article fameux de 1985, « *Sick individuals and sick populations* », prend l'exemple de deux populations différentes, celle des nomades kényans et celle des employés londoniens [11]. En moyenne, les Kényans sont moins hypertendus que les Londoniens. Pourquoi les Kényans sont moins hypertendus que les Londoniens ? La réponse ne peut dépendre que de la connaissance des déterminants de l'hypertension dans la population prise dans son ensemble, et non des caractéristiques individuelles qui ne peuvent rendre compte de la distribution globale de l'hypertension. Pour rechercher les causes des variations d'incidence, il est nécessaire alors d'étudier les caractéristiques des populations, et non celles des individus [11]. Ainsi, il est souvent impossible de montrer l'existence, à l'intérieur d'une population particulière, d'une relation entre le régime d'un individu et son taux de cholestérolémie ou son niveau d'hypertension artérielle. Pourtant, il existe bien, au niveau des populations, une association entre la valeur moyenne d'apport d'aliments gras saturés et le taux de cholestérol ou l'incidence des maladies coronariennes, ou entre l'apport salé et la pression artérielle [11]. Pour Rose, il s'agit de savoir si le facteur d'exposition varie de la même façon à l'intérieur d'une population, ou entre les populations étudiées (ou au cours du temps, dans une population particulière). Par exemple, montrer que le régime gras est le principal déterminant de l'incidence de la maladie coronarienne au niveau d'une population ne permet pas d'identifier les individus à haut risque si le type de régime ne varie pas à l'intérieur de la population étudiée [11]. Les conséquences en termes de politique de prévention sont immédiates : Faut-il préférer une politique centrée sur les individus à très haut risque de maladie, plus efficace sur le plan individuel, quitte à délaissier les individus à moins grand risque mais plus nombreux ? Ou faut-il préférer une politique basée sur les populations en général, en supprimant de manière radicale le facteur de risque identifié, quitte à inciter des individus à faible risque à adopter les mesures préventives qui sont inutiles pour eux ? [11]. Si la réponse est loin d'être évidente, la question posée par Rose reste pertinente et s'inscrit dans une critique de l'individualisation des risques, oubliant les déterminants populationnels des maladies, but premier de l'épidémiologie [12].

Vers un nouveau paradigme : niveaux d'organisation et interactions

La nécessité et la potentialité d'un nouveau paradigme peuvent être illustrées par l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), à la fois maladie infectieuse et maladie chronique de notre époque [2]. Comprendre et prendre en compte dans sa globalité l'épidémie de VIH nécessite de penser la causalité à différents niveaux d'analyse. Au niveau moléculaire, il est nécessaire de rechercher comment le virus se transmet et infecte les cellules pour permettre de trouver les moyens d'interrompre le processus de propagation. À un niveau individuel, il est nécessaire de comprendre comment un comportement spécifique des individus favorise la transmission, sexuelle ou non, du virus. Au niveau de la population, il est nécessaire de comprendre que la dynamique de l'épidémie dépend de la prévalence de l'infection elle-même et d'autres caractéristiques de la population, par exemple, les formes de relations sexuelles et d'allaitement, ou la prévalence des autres maladies sexuellement transmissibles. À un niveau global, il est nécessaire de comprendre comment les interconnexions entre les sociétés déterminent le chemin de l'infection [2]. Ce paradigme s'intègre dans un modèle agent-hôte-environnement où plusieurs systèmes (moléculaire, individuel, sociétal, contextes historiques de vie, etc.) interagiraient entre eux. La métaphore de la boîte chinoise illustre cette perspective écologique. Une boîte chinoise est un empilement de boîtes, chacune contenant une série de boîtes plus petites. Ainsi, dans chacune des structures localisées, comme une nation, une société ou une communauté, Susser envisage une succession de niveaux d'organisation, chacun d'eux comprenant le niveau immédiatement inférieur et immédiatement supérieur, tous en liens serrés entre eux [2] (Figure 2). Le paradigme représenté par la métaphore de la boîte chinoise s'attache à rechercher les relations à l'intérieur et entre les structures localisées, reliées socialement, biologiquement ou topographiquement [2]. L'approche épidémiologique proposée tente ainsi d'analyser les déterminants et issues (*outcome* en anglais) à différents niveaux, chaque niveau, du plus élevé au plus petit, étant caractérisé par une structure douée de propriétés particulières à découvrir [2].

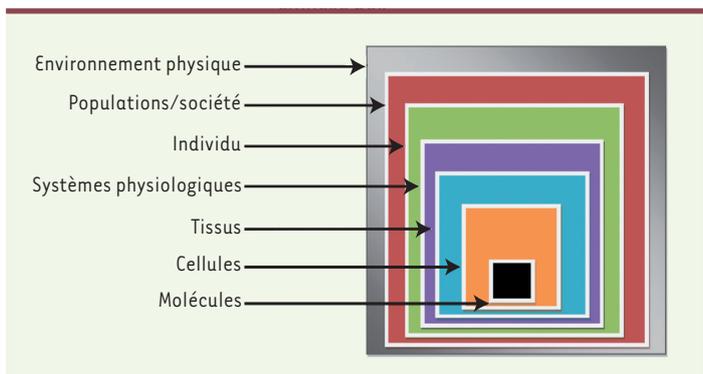


Figure 2. Boîte chinoise. Le paradigme de l'éco-épidémiologie est représenté par la métaphore de la boîte chinoise, comprise comme emboîtement de niveaux d'organisation reliés entre eux, du niveau « micro » (molécule, gène) au niveau « macro » (environnement, société). L'approche épidémiologique est d'analyser à chaque niveau les déterminants et les issues (*outcome*), afin de repérer le ou les déterminants sur lesquels agir avec le plus d'efficacité (moléculaires, contextuels, ou les deux) [2].

Chaque population (niveau supérieur), par exemple, ne peut être vue comme une somme d'individus (niveau inférieur). Les populations peuvent donc être décrites spécifiquement, indépendamment de mesures individuelles telles que : (1) variables agrégées mesurées au niveau individuel, comme le revenu moyen ; (2) variables agrégées mesurant un taux de prévalence des maladies, en particulier infectieuses ; (3) variables environnementales, comme le nombre d'heures d'ensoleillement ; (4) variables structurales définissant les relations entre individus, comme les réseaux sociaux ; (5) variables globales, comme le degré d'organisation sociale ou le capital social [13].

Dans le domaine des maladies infectieuses, il est bien montré que le risque individuel est lié au niveau d'immunité développée contre la maladie au sein de la population à laquelle il appartient (*herd immunity*) [14]. L'immunité de groupe est donc une propriété permettant de comprendre les différences d'incidence entre groupes mais également entre individus. Ce phénomène de dépendance de la probabilité de développer une maladie en fonction de la prévalence dans le groupe où se trouve l'individu, peut également s'appliquer aux comportements liés à la santé. Dans le cas du tabac, le risque de fumer d'une personne est également dépendant de la consommation de tabac du groupe auquel il appartient [14]. Agir au niveau des populations entraînera des effets au niveau populationnel mais également individuel. Par exemple, un programme de vaccination affectera le risque individuel de contracter la maladie par un effet direct sur l'individu (l'effet de la vaccination sur le risque individuel) et par un effet indirect (l'effet du niveau de vaccination dans le groupe sur le risque individuel, que la personne soit vaccinée ou non) [14].

La prise en compte des différents niveaux d'organisation comprend également leur interaction, chacun des niveaux influençant l'autre et *vice versa*. Par exemple, une intervention à un niveau individuel, comme une vaccination au temps 1, entraîne au temps 2 un certain degré d'immunité de groupe qui, en retour, modifiera l'effet de la vaccination sur le risque de maladie dans le futur [14]. Dans le cas de

l'obésité, si le mode d'exercice physique est clairement lié au risque d'obésité, inversement, l'obésité est un déterminant du mode d'exercice de la personne. Même si les habitudes alimentaires sont clairement liées au risque d'obésité, les habitudes alimentaires individuelles dépendent également du réseau social dans lequel est insérée la personne, et de la disponibilité des aliments dans son voisinage [15]. Dans le domaine de l'épidémiologie génétique, la recherche d'une interaction, et de son type, entre les gènes et l'environnement s'avère indispensable pour expliquer la survenue de maladies [16-18]. Par exemple, une méta-analyse des études portant sur le rôle du stress dans la survenue de la dépression a montré que les individus porteurs d'un variant du gène codant le transporteur de la sérotonine (au niveau de la région 5-HTTLPR [*serotonin-transporter-linked polymorphic region*] du gène *SLC6A4*) seraient plus susceptibles de développer une dépression après un stress [19].

Une approche temporelle, analysant le cours de la vie (*life course*), s'avère par ailleurs complémentaire de cette approche hiérarchique [4, 20]. Cette approche temporelle est évoquée dans l'étude des facteurs de risque dans de nombreuses maladies comme le cancer [21], les maladies cardiovasculaires [22, 23], respiratoires [18], psychiatriques [24] ou d'autres [8, 20]. Cependant, ces études restent le plus souvent centrées sur les individus d'une génération. Une analyse des risques transmis d'une génération à l'autre permettrait de mieux comprendre l'épidémiologie des maladies chroniques comme le propose Ben-Shlomo dans le cas des maladies respiratoires par exemple [20].

La santé est un problème global, comme l'épidémie de Sida (syndrome d'immunodéficience acquise) l'a bien rappelé [1]. Dès lors, l'épidémiologie ne peut se contenter d'un réductionnisme où les personnes seraient vues comme une simple collection de cellules ou de molécules, et les populations, comme une simple collection d'individus [25]. L'approche épidémiologique, hiérarchique et temporelle, proposée par Mervyn Susser, implique une analyse des déterminants des maladies à différents niveaux d'organisation afin de définir le niveau auquel il sera préférable d'agir pour résoudre au mieux la question de santé posée, que ce soit au niveau contextuel (socio-environnemental), moléculaire (gènes), ou les deux [2].

Développement de l'éco-épidémiologie

Les progrès réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire ont permis de comprendre certains processus causaux des maladies [1]. Parallèlement, les

technologies de l'information et de la communication ont ouvert de nouvelles possibilités pour rassembler et analyser des masses de données recueillies au niveau national ou international afin de mieux comprendre et surveiller les maladies et leur émergence [1]. Face à ces avancées, la visée de Susser et de ses partisans est claire : ne pas réduire l'épidémiologie ni à une science de laboratoire, comme l'épidémiologie moléculaire tenterait de le faire, sacrifiant la visée conceptuelle et analytique de l'épidémiologie, ni à une épidémiologie des systèmes d'information, sacrifiant alors les avancées biologiques dans le domaine de la recherche génomique par exemple. L'intégration de ces deux approches, en cours de développement, pourrait ainsi permettre de comprendre les interactions entre cellules, maladies et réseaux sociaux dans une perspective de type médecine en réseau (*network medicine*) [26].

Le programme de l'éco-épidémiologie de Mervyn Susser s'inscrit bien dans cette perspective d'une épidémiologie de la complexité où la maladie et la santé ne peuvent se comprendre en termes de mécanisme simple [27]. Pourtant, appliquer le programme de Mervyn Susser peut paraître une tâche difficile, du fait de la complexité des relations dynamiques entre les différents niveaux d'organisation. Ce programme ambitieux nécessite en effet de nouvelles méthodes d'enquête et d'analyse qui apparaissent à première vue inconcevables, alors que celles appliquées dans le domaine de l'épidémiologie des facteurs de risque semblent soulever moins de problèmes conceptuels si les méthodes, analyses et données sont clairement définies [6].

Pourtant, les analyses multiniveaux, portant sur des données structurées hiérarchiquement, qui permettent d'estimer les sources de variance intra-unité et inter-unités, de déterminer la présence d'effets aléatoires et de quantifier les effets fixes, sont déjà à la portée des épidémiologistes [28]. Elles ont été utilisées dans de nombreuses études. Par ailleurs, les modélisations dynamiques, qui sont déjà bien appliquées aux maladies infectieuses [29], devraient pouvoir être adoptées dans le cadre des maladies non infectieuses [15, 30]. Ce type d'approche permet ainsi de rendre compte et de modéliser, à l'aide d'algorithmes informatiques, les interactions dynamiques complexes entre les agents individuels (personnes, cellules, etc.) ou groupes et leurs propriétés [15, 18, 31]. Une étude utilisant un modèle ABM (*agent-based model*) a ainsi pu montrer, grâce à une simulation informatique, le rôle des réseaux d'amis dans le choix du régime alimentaire des personnes obèses et l'impact des politiques de prévention selon l'importance de ces réseaux [15].

D'autres méthodes, empruntées à des disciplines comme la psychologie sociale et l'écologie, pourraient être utiles [32], soulignant ainsi la nécessité d'une réelle interdisciplinarité, défendue par Susser. Toutes ont en commun un seul but : comprendre comment les maladies surviennent et comment une politique de santé pourrait améliorer la santé des populations.

Conclusion

Contrairement à l'épidémiologie des facteurs de risque centrée sur les individus et neutre vis-à-vis des causes des maladies,

l'éco-épidémiologie, prônée par Mervyn Susser, est une épidémiologie s'attachant à rechercher les déterminants des maladies au niveau « micro » (moléculaire), individuel, et « macro » (socio-environnemental). Différentes approches sont nécessaires pour identifier à chacun de ces niveaux, les processus causals et examiner comment un processus à un niveau (moléculaire ou social) pourrait se manifester à un autre niveau (maladie chez un individu) [33]. Comme science de la santé publique, l'épidémiologie a la lourde tâche de continuer à intégrer les résultats des recherches qui sont menées par des disciplines parfois concurrentes, à la fois biologiques et sociales [34], afin de mettre en place des actions de prévention les plus efficaces possibles face aux problèmes globaux de santé. ♦

SUMMARY

Eco-epidemiology: towards epidemiology of complexity

In order to solve public health problems posed by the epidemiology of risk factors centered on the individual and neglecting the causal processes linking the risk factors with the health outcomes, Mervyn Susser proposed a multilevel epidemiology called eco-epidemiology, addressing the interdependence of individuals and their connection with molecular, individual, societal, environmental levels of organization participating in the causal disease processes. The aim of this epidemiology is to integrate more than a level of organization in design, analysis and interpretation of health problems. After presenting the main criticisms of risk-factor epidemiology focused on the individual, we will try to show how eco-epidemiology and its development could help to understand the need for a broader and integrative epidemiology, in which studies designed to identify risk factors would be balanced by studies designed to answer other questions equally vital to public health. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology. I. Eras and paradigms. *Am J Public Health* 1996 ; 86 : 668-73.
2. Susser M, Susser E. Choosing a future for epidemiology. II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology. *Am J Public Health* 1996 ; 86 : 674-7.
3. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950 ; 2 : 739-48.
4. Schwartz S, Susser E, Susser M. A future for epidemiology ? *Annu Rev Public Health* 1999 ; 20 : 15-33.
5. MacMahon B, Pugh TF, Ipsen J. *Epidemiologic methods*. Boston : Little Brown and Co, 1960.

