



Inserm

La science pour la santé
From science to health

le comité pour l'histoire de l'Inserm

23/01
2019
9h00 - 17h30

2^e journée d'étude

Histoire de l'épidémiologie

**Enjeux passés,
présents et futurs**

Maison de la Recherche Sorbonne Université

Salle D035 - salle de conférence du rez-de-chaussée
28, rue Serpente, Paris 6^e

En partenariat avec :  **LETTRES
SORBONNE
UNIVERSITÉ**



PRÉSENTATION

Il y a un peu plus de trente ans, en mars 1987, l'Inserm tenait un colloque « Présent et futur de l'épidémiologie », organisé en l'honneur de Daniel Schwartz. Le fondateur d'une école française d'épidémiologie y rappelait les grandes lignes de la démarche statistique et posait, à cette occasion, quelques-uns des termes de la difficile question de la causalité. Pour la résoudre, celle-ci nécessitait les plus riches échanges entre les spécialistes de différentes disciplines, les épidémiologistes, bien sûr, mais aussi les démographes, les statisticiens, les philosophes. Tâche difficile, puisque Daniel Schwartz avait intitulé sa contribution « L'irrésolu »¹.

Aujourd'hui, l'épidémiologie rencontre de nouveaux défis inscrits dans la globalisation contemporaine, de la gestion des pandémies à l'analyse de masses colossales d'informations par des consortiums internationaux portant sur des cohortes de centaines de milliers d'individus.

Après le succès de la première édition de sa journée d'étude en janvier 2018, le Comité pour l'histoire de l'Inserm, présidé depuis 2017 par le Professeur Pascal Griset (Lettres-Sorbonne Université), poursuit son action en faveur de nouvelles thématiques de recherche « Pour une histoire de la santé et de la recherche médicale ».

Réunissant historiens, scientifiques, acteurs institutionnels et socio-économiques, concernés par la question de l'épidémiologie, la 2^e journée d'étude du Comité pour l'histoire de l'Inserm tentera d'éclairer l'histoire de la discipline en regard de ses enjeux présents et futurs.

¹ Daniel Schwartz, « L'irrésolu », *Présent et futur de l'épidémiologie, colloque Inserm en l'honneur de Daniel Schwartz, Paris, 16 mars 1987*, Joseph Lellouch, responsable éd., Paris, Inserm, 1989, p. 35-46.



Ouverture

Corinne AUBERT, Doyenne de la faculté des Sciences et Ingénierie, Sorbonne Université

Gilles BLOCH, Président-directeur général de l'Inserm

Propos introductifs

Pierre CORVOL, membre du Comité pour l'histoire de l'Inserm, Président de l'Académie des Sciences

Pascal GRISET, président du Comité pour l'histoire de l'Inserm, Professeur d'histoire contemporaine, Sorbonne Université

L'épidémiologie et le gouvernement de la santé publique

Président : Philippe LAZAR, Directeur général de l'Inserm, 1982-1996


Philippe Lazar, polytechnicien de formation, a été, pendant vingt ans, chercheur à l'Inserm (il y a dirigé « l'unité de recherches épidémiologiques et statistiques sur l'environnement et la santé ») et pendant vingt ans responsable successivement de l'Inserm et de l'Institut de recherche pour le développement.

Ses travaux scientifiques ont porté principalement sur la cancérologie (clinique et expérimentale), la prématurité et les risques d'avortement spontané précoce. Il est l'auteur, hormis ses publications scientifiques, de quatre ouvrages destinés au grand public : *Les explorateurs de la santé*, en 1989, chez Odile Jacob, *L'éthique biomédicale en question*, en 1996, *Autrement dit laïque*, en 2003, chez Liana Lévi, et *Court traité de l'âme*, en 2008, chez Fayard. Il dirige actuellement la revue interculturelle *Diasporiques/Cultures en mouvement*.

Pour Philippe Lazar, l'épidémiologie, qui fut son domaine principal d'activité scientifique, est d'abord une science, ce qui veut dire qu'elle a pour objectif premier de comprendre, tout en ouvrant bien sûr des possibilités d'action. De comprendre ce que sont les facteurs qui induisent les maladies et ceux qui conditionnent leur prévention ou leur évolution. On peut bien entendu utiliser les résultats qu'elle établit pour contribuer à prendre en charge des problèmes de santé publique, c'est-à-dire pour passer de la connaissance à l'action. Mais il faut être conscient que ce passage ne va pas de soi car agir en société implique toujours de prendre en compte bien d'autres facteurs que ceux qui résultent des découvertes scientifiques, quelles qu'elles soient.

Anne HARDY, Professeur honoraire, London School of Hygiene and Tropical Medicine : « Epidemiology, Statistics and Public Health during the Victorian Era »

Anne Hardy est Professeur honoraire à la London School of Hygiene and Tropical Medicine. Jusqu'en 2010, elle était membre du Wellcome Trust Center for the History of Medicine à University College London. Ses recherches portent sur l'histoire de la




médecine et, particulièrement, sur l'histoire des maladies infectieuses, tant dans leurs aspects sociaux que scientifiques.

Anne Hardy a été co-rédactrice en chef de la revue *Medical History* et l'on compte parmi ses publications : chez Oxford University Press, *The Epidemic Streets: Infectious Disease and the Rise of Preventive Medicine, 1856-1900*, 1993 ; *Salmonella Infections, Networks of Knowledge and Public Health in Britain, 1880-1975*, Oxford, 2015, Pickstone Prize of the British Society for the History of Science 2016. Elle a aussi dirigé avec Eileen Magnello, *The Road to Medical Statistics*, Rodopi, 2002.

Abstract: The history of epidemiology and public health in Britain effectively begins with John Snow's removal of the handle of the Broad Street pump during the cholera outbreak of 1854. Snow was able to deduce that the pump water carried cholera because cause of death data were available for the local population under the 1837 Civil Registration Act. The structural tools for the new science of epidemiology had been put in place with two pieces of legislation since 1800: the 1801 requirement for a decennial population census, and the 1837 act requiring the civil registration of births, marriages, deaths and causes of death. Following Snow's famous feat, a new public health organisation was established in London in 1856, and extended to the whole country in 1874, with the aim of reducing deaths from infectious disease and improving environmental conditions. Public health doctors – Medical Officers of Health – were appointed at every level of local and national government under this legislation. By 1900, the structure of public health provision in Britain comprised local government organisation at every level, with medically qualified Medical Officers of Health appointed at every tier and in every unit, of government. Nationally applicable measures included compulsory vaccination against smallpox, isolation hospitals for infectious cases, and port sanitary authorities to prevent the importation of infections like cholera, all deriving from the knowledge base provided by public health statistics.

The doctors employed by these different units of government were engaged in the practical application of epidemiology, based on the excellent statistics available to them, and in their expert understandings of the causes of disease. The investigation into two widespread typhoid outbreaks occurring in County Durham in 1890-91 is discussed in some detail to illustrate the workings of this public health methodology. The work was undertaken by one investigator, and involved following the course of the Tees River, from which local water supplies were drawn, to its source, and assessing the sources and levels of river pollution in the local environment, both of which proved deeply unsatisfactory in terms of sewage pollution. The Durham example offers an excellent example of the purely statistical investigative epidemiology of the Victorian period. It was a method that proved extremely effective in resolving local public health problems as they related to infectious diseases, then the most pressing of public health issues.

By the end of Victoria's reign Britain's preventive structure encompassed administrative, environmental, and legal provisions, across the whole of England and Wales, and Scotland (only established 1894), and its effectiveness was demonstrated by the significant decline in deaths from the most important infectious diseases of childhood, the virtual disappearance of smallpox, and the absence from the country of epidemic cholera after 1866. Crude death rates for England and Wales stood at 22.4 per thousand living in the decade 1841-50, by 1891-1900 they stood at 18.2, and by 1911-20 at 14.0. If the real momentum of improvement in the people's health did not show itself until the first two decades of the twentieth century, it was the accumulating achievements of the statistically-based and epidemiologically-driven public health



measures put in place during Victoria's reign that brought about that dramatic demographic achievement.

**Gérard BRÉART, Professeur de santé publique, Sorbonne Université :
« L'épidémiologie et la politique périnatale depuis 50 ans »**

Médecin épidémiologiste, **Gérard Bréart** a débuté ses recherches dans la gynécologie-obstétrique et la néonatalogie. Au cours des années 1980, il devient directeur de l'unité de recherche Inserm 149, « Épidémiologie de la santé des femmes et des enfants ». Il s'est notamment intéressé au diagnostic et à la prévention de pathologies périnatales. De 2008 à 2011, il a été à la tête de l'Institut Santé publique de l'Inserm. En plus de ses publications dans des revues scientifiques, il a coécrit les ouvrages suivants : avec Claude Rumeau-Rouquette et René Padiou, *Méthodes en épidémiologie*, Flammarion-Médecine, Paris, 1985 ; avec Béatrice Blondel et François Goffinet, *Evaluation des soins en obstétrique. Pour une pratique fondée sur les preuves*, Elsevier/Masson, Paris, 2001.


**Corinne ALBERTI, directrice de l'Institut thématique Inserm Santé publique :
« L'Inserm, l'épidémiologie et l'orientation de la santé publique »**

Médecin et Professeure d'épidémiologie et de santé publique, à l'université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, **Corinne Alberti**, est, depuis 2017, directrice de l'Institut de Santé publique de l'Inserm. Elle est aussi directrice du Centre d'investigation clinique -Épidémiologie clinique (Inserm CIC-EC 1426) et codirectrice de l'UMR 1123 Épidémiologie clinique et évaluation économique appliquées aux populations vulnérables (ECEVE). Ses travaux concernent les problématiques spécifiques de la recherche en pédiatrie qu'elles soient méthodologiques, épidémiologiques, ou en santé publique. Dans le champ de la santé publique, Corinne Alberti s'intéresse notamment aux parcours de soins chez les adolescents atteints de maladie chronique et au développement d'interventions pour le bien-être des adolescents et jeunes adultes. Corinne Alberti a publié plus d'une centaine d'articles dans des revues biomédicales indexées. Sur les enjeux de la recherche en santé publique, elle a coécrit cet éditorial de la revue *Santé Publique*, « Recherche en santé publique : l'impérieuse nécessité d'une politique à la hauteur des enjeux », 2017, n° 1, vol. 29, p. 5-6.

Les nouvelles fondations de l'épidémiologie au XX^e siècle

Président : Pierre DUCIMETIÈRE, directeur de recherche honoraire, Inserm

Pierre Ducimetière, polytechnicien, a consacré ses travaux à l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires et à l'étude des facteurs de risque. Il a participé au lancement des premières grandes études, comme la cohorte « Étude prospective parisienne » (EPP1) et fut membre du Groupe d'étude sur l'épidémiologie de l'athérosclérose, avant d'en prendre la présidence en 1978. Plus tard, il fut directeur de l'unité Inserm 258, « Épidémiologie cardiovasculaire » qui devint le centre coordinateur du réseau Monica (*Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease*), étude internationale dont l'objectif était d'analyser les variations de mortalité coronaire dans 27 pays. À partir de 1990, Pierre Ducimetière a coordonné l'étude Prime (étude prospective



de l'infarctus du myocarde), cohorte de 10 000 hommes âgés de 50 à 59 ans, recrutés en France et en Irlande du Nord.

Pour Pierre Ducimetière, la seconde moitié du xx^e siècle a découvert (redécouvert ?) l'importance des trois piliers sur lesquels repose la recherche médicale : la recherche sur les mécanismes biologiques qui se développe dans les laboratoires, la recherche clinique qui se déroule au chevet des malades et la recherche épidémiologique fondée sur l'étude des populations humaines. Le développement parallèle de ces trois approches est considéré aujourd'hui comme une condition essentielle du progrès dans le domaine de la santé. Les « révolutions numériques » qui s'annoncent ne changeront rien à l'impérieuse nécessité de leurs interactions mutuelles.


Parmi ses nombreuses publications, on compte sa participation aux ouvrages collectifs, aux éditions Inserm : *Les Cardiopathies ischémiques : incidence et facteurs de risque : l'étude prospective parisienne*, Groupe d'étude sur l'épidémiologie de l'athérosclérose avec la collaboration de l'Inserm et de la direction de l'action sanitaire et sociale de Paris, 1981 ; *Recherche et politiques de santé : l'apport des registres de morbidité*, Paris, Inserm, La Documentation française, 1992. Parmi ses articles, « Recherche : la triple approche », *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, vol. 53, 2005, p. 233-234.

Luc BERLIVET, chargé de recherche CNRS, Cermes3 : « Entre santé publique et biomédecine. L'institutionnalisation de l'épidémiologie en France, des années 1930 aux années 1980 »

Luc Berlivet est chargé de recherche au CNRS. Ses travaux se développent à l'intersection de la sociologie historique du politique et de l'histoire des sciences. Après s'être intéressé à la (re)problématisation des enjeux de santé publique en 'risque', vers le milieu du xx^e siècle, il mène désormais des recherches sur les transformations des usages de l'hérédité et de l'environnement dans l'explication des différences et inégalités humaines, sur le plan individuel et populationnel, de la fin du xix^e siècle à nos jours.

Parmi ses publications, on compte : « Les médecins, le tabagisme et le Welfare State. Le gouvernement britannique face au cancer (1947-1957) », *Annales. Histoire, Sciences Sociales*, 2010/1, 65^e année, p. 157-190 ; « Between Expertise and Biomedicine: Public Health Research in France after the Second World War », *Medical History*, vol. 52, n° 4, 2008, p. 471-492 ; « Exigence scientifique et isolement institutionnel : l'essor contrarié de l'épidémiologie française dans la seconde moitié du xx^e siècle », in G. Jorland, *et al*, dir., *Body Counts: Medical Quantification in Historical and Sociological Perspectives*, 2005, p. 335-58 ; « Déchiffrer la maladie. Epidémiologie et cultures de santé publique » in J. P. Dozon, D. Fassin, dir., *Les cultures de la santé publique*, Paris, Balland, 2002, p. 75-102.

Résumé : L'objet principal de cette communication est d'analyser les contraintes qu'a fait peser l'essor de la biomédecine en France, à partir de la fin des années 1940, sur la recherche en santé publique, en général, et sur l'épidémiologie, en particulier. Je m'attacherai tout spécialement à faire ressortir les spécificités institutionnelles de ce champ de recherche, en insistant sur les conséquences qu'elles ont entraînées en termes de pratiques scientifiques et de stratégies de publication. Une spécificité française tient au fait que la recherche en santé publique et en épidémiologie fut longtemps l'apanage d'une institution hybride, l'Institut national d'hygiène (INH), créé en 1941, alors même que dans les autres pays européens et en Amérique du Nord, ces




activités étaient menées principalement dans des institutions d'enseignement et de recherche spécialisés. La transformation graduelle de l'INH (devenu Inserm en 1964) en institution de recherche biomédicale entraîna une mutation consécutive des formes organisationnelles et une redéfinition drastique des objets, des méthodes d'investigation et des modes de publications des chercheurs. Longtemps freinée par des considérations institutionnelles et politiques, la direction de l'Inserm dut attendre le milieu des années 1970 pour mettre en œuvre une réforme organisationnelle qui aboutit en particulier à la fermeture de sa direction de la recherche médico-sociale, en dépit de l'opposition d'épidémiologistes de premier plan. La présentation se conclut par une évocation des conséquences de cette réforme sur la capacité d'expertise française en santé publique.

Élodie GIROUX, maître de conférences, université Jean Moulin Lyon III, « 'Épidémiologie des facteurs de risque' : tensions et ambiguïtés relues à partir d'une histoire épistémologique de l'enquête de Framingham »

Élodie Giroux est maître de conférences à l'université Jean Moulin Lyon III et chercheur à l'Institut de recherche philosophique de Lyon (IRPhil). Elle a réalisé une thèse d'histoire épistémologique sur les transformations de l'épidémiologie au milieu du xx^e siècle et en particulier, le concept de « facteur de risque » et son impact sur l'approche de la causalité et la définition de la santé. Elle a publié plusieurs articles sur ce sujet et coordonné un numéro spécial dédié à l'histoire de l'épidémiologie des facteurs de risque dans *La Revue d'histoire des Sciences*, en 2011. Des ouvrages et articles portent sur les concepts de santé et de maladie *Après Canguilhem, définir le normal et le pathologique*, au PUF, en 2010 ; *Naturalism in the Philosophy of Health*, chez Springer, en 2016. Elle s'intéresse actuellement à la médecine personnalisée et à la notion d'exposome.

Résumé : L'épidémiologie dite « moderne » est considérée comme constituant un tournant important dans l'histoire de l'épidémiologie au milieu du xx^e siècle. Elle fait une grande place à la recherche étiologique, ce qui a contribué à l'installer davantage au sein des disciplines scientifiques au service de la médecine en général, et non plus seulement de la santé publique. L'identification de « facteurs de risque » de maladie est le cœur de cette épidémiologie étiologique. Or le concept de « facteur de risque » apparaît comme un concept chargé d'ambiguïtés qui fait aujourd'hui l'objet de critiques. L'épidémiologie des facteurs de risque serait une épidémiologie « boîte noire » qui donne des informations sur des associations statistiques et non pas des relations de causalité (Vandenbroucke 1988 ; Weed 1998). Par ailleurs, elle se méprendrait en se focalisant trop sur le calcul du « risque relatif » – aux dépens d'autres mesures de risque – et en se focalisant trop aussi sur des variables individuelles et biologiques – aux dépens d'autres variables de nature plus sociale et environnementale (Krieger 1994 ; Susser 1998 ; Rockhill 2001 et 2005).

Nous proposons un détour par l'histoire et plus particulièrement, par l'histoire de l'enquête américaine de Framingham pour proposer un éclairage sur ces ambiguïtés et ces critiques. L'étude prospective de cohorte qui débute en 1948 dans la ville de Framingham (près de Boston) et porte sur les maladies cardiovasculaires a en effet joué un rôle déterminant pour le développement de l'étude prospective de cohorte et l'application de modèles statistiques d'analyse multivariée à des données épidémiologiques et plus généralement, pour le développement de l'approche « facteur de risque ». L'étude de cohorte est le plan d'étude privilégié et les modèles statistiques d'analyse multivariée sont déterminants pour l'identification de facteur de risque. Ces



deux principaux outils contribuent à faire du « facteur de risque » davantage qu'une simple association statistique positive entre deux variables ; leur usage contribue au jugement de causalité. Mais l'histoire de cette enquête témoigne aussi d'un certain nombre d'ambiguïtés et de tensions associées au concept de facteur de risque que l'on retrouve bien en effet aujourd'hui. Il s'agit notamment de tensions entre visée prédictive et diagnostique d'un côté et visée analytique et explicative de l'autre, d'un primat accordé au « risque relatif » sur le risque absolu et aux variables biologiques et individuelles sur des variables sociologiques. Nous montrerons que ces tensions sont essentiellement liées à la façon dont l'articulation entre approche clinique et approche statistique s'est établie dans cette enquête. Tout cela a conduit à un « concept restrictif » de facteur de risque dont nous héritons en partie aujourd'hui.


Gaëtan THOMAS, docteur en histoire, EHESS : « Une épidémiologie clinique et pragmatique parrainée par Daniel Schwartz, l'exemple des essais vaccinaux réalisés dans les années 1950 et 1960 »

Gaëtan Thomas a soutenu sa thèse d'histoire des sciences à l'EHESS en 2018, sous le titre « La routine vaccinale. Enquête sur un programme français de rationalisation par les nombres, 1949-1999 ». Celle-ci a reçu le prix Alain Desrosières. Un extrait de sa thèse est paru dans *Le Centre international de l'enfance (1949-1997). Des archives à l'histoire*, dirigé par Yves Denéchère et Partrice Marcilloux, paru aux PUR, en 2016. Ses projets actuels prolongent deux aspects de sa thèse : l'histoire de la coopération médicale franco-africaine et les procédés de simplification des interventions de santé.

Résumé : Cette présentation poursuit le double objectif d'exposer le rôle joué par Daniel Schwartz auprès d'une institution éloignée des centres de la biomédecine française, le Centre international de l'enfance (CIE, 1949-1999), puis de contextualiser les pratiques scientifiques du CIE dans l'histoire de l'épidémiologie d'après-guerre. Peu de temps après la création du CIE par Robert Debré, cette figure de la médecine française appela son neveu, Daniel Schwartz, à accompagner les médecins de l'institution. Ceux-ci développèrent une forme particulière d'épidémiologie, qu'on pourrait qualifier d'épidémiologie clinique pragmatique. Les pratiques statistiques des médecins du CIE prirent la forme d'essais randomisés et de registres, qu'ils appliquèrent à l'étude des vaccinations de l'enfance.

Je reviendrai dans un premier temps sur la nature de ce parrainage, dont l'existence complexifie les récits dressant un mur entre une épidémiologie moderne des facteurs de risque, institutionnalisée par Daniel Schwartz et son équipe, et l'épidémiologie des maladies infectieuses et de la vaccination, qui renvoie, dans l'imaginaire de la biomédecine française, à des dénombrements laborieux dépourvus de rigueur statistique. Ce parrainage dépassa le seul stade du conseil : la présence de Daniel Schwartz a autorisé plus tard les équipes du CIE à accéder aux machines calculatrices de Villejuif. Je ferai ainsi le récit d'échanges intellectuels et instrumentaux entre des mondes scientifiques jugés d'ordinaire inassimilables.

La deuxième partie de mon intervention portera sur les méthodologies statistiques du CIE dans les deux premières décennies du centre. J'analyserai les essais vaccinaux au regard de ceux, américains et britanniques de la même époque, qui ont fait l'objet d'une historiographie conséquente et dont on considère qu'ils ont contribué au développement d'une discipline. Peut-on en dire autant des nombreux essais du CIE ? Ont-ils stabilisé une méthodologie adoptée ensuite par des acteurs et institutions en contact, direct ou non, avec le centre ?



Dans une perspective large, cette double entrée dans des pratiques statistiques peu connues, orientée vers la vaccination, permettra de nuancer les récits aujourd'hui dominants sur la création, presque *ex nihilo*, d'une « épidémiologie d'intervention » dans les années 1980, qui aurait donné lieu à une redécouverte des maladies infectieuses.

Joël COSTE, Professeur de santé publique à l'université Paris Descartes, directeur d'études à l'EPHE, histoire de la médecine, « La réflexion épistémologique en épidémiologie dans la seconde moitié du xx^e siècle ».

Joël Coste est médecin rhumatologue, épidémiologiste, Professeur de santé publique à l'université Paris Descartes et responsable de l'unité de biostatistique et d'épidémiologie des hôpitaux universitaires Paris Centre. Il est aussi directeur d'études d'histoire de la médecine de l'École pratique des hautes études (section des sciences historiques et philologiques). Outre une production scientifique dans le domaine de l'épidémiologie et de la recherche clinique (notamment sur les lombalgies, la grossesse extra-utérine, la mesure de la qualité de vie, la pharmaco-épidémiologie...), il a réalisé des travaux sur l'histoire des maladies, des malades et des pratiques médicales ainsi que sur l'épistémologie de la médecine et de l'épidémiologie. Il a notamment codirigé, avec A. Leplège et Ph. Bizouarn, l'ouvrage *De Galton à Rothman, Les grands textes de l'épidémiologie au xx^e siècle*, Hermann, 2011.

Résumé : L'épidémiologie a connu un essor remarquable au xx^e siècle. Une standardisation et une mathématisation accrues de ses méthodes lui permirent de produire des connaissances d'une précision inconnue jusque-là sur la fréquence de nombreuses maladies dans les populations les plus variées, et ainsi de faire la part de la réalité des faits pathologiques et des préoccupations (voire des fantasmes) des sociétés ou de la médecine. Elle a aussi permis d'identifier certaines causes de maladies (comme le tabagisme pour différents cancers) ou des facteurs de risque ayant conduit à l'identification ultérieure des agents causaux (pour certaines maladies infectieuses). La régression de nombreuses maladies infectieuses puis, à la fin du xx^e siècle, de plusieurs maladies chroniques (les maladies vasculaires, certains cancers) dans les populations occidentales est en partie redevable à des mesures préventives mieux ciblées grâce aux résultats d'investigations épidémiologiques de leurs déterminants étiologiques.

Cet essor de l'épidémiologie s'est inscrit dans une continuité historique qui remonte à l'Antiquité grecque et dont on trouve des développements importants au Moyen Âge et à l'époque moderne. C'est au xix^e siècle toutefois que l'épidémiologie prit une orientation nettement quantitative, à la suite de la rencontre du mouvement statistique, initié par William Petty, et amplifié au xviii^e siècle avec l'arithmétique politique, avec le calcul des probabilités, développé notamment par Laplace. Une seconde vague d'innovations, situable pour son début dans les décennies 1930 et 1940, associa l'inventivité mathématique et l'inventivité méthodologique (en matière de procédures expérimentales ou quasi expérimentales adaptées à l'étude des populations humaines) et donna à l'épidémiologie le visage scientifique qu'on lui connaît actuellement. La communication s'attachera à montrer comment la réflexion épistémologique s'est poursuivie en épidémiologie dans la seconde moitié du xx^e siècle sur des questions aussi essentielles (et toujours actuelles) que la validité et la généralisabilité des études et la causalité.



L'épidémiologie et les crises internationales

Président : Yazdan YAZDANPANA, directeur de l'ITMO Aviesan I3M

Yazdan Yazdanpanah est Professeur en maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard et université Paris Diderot. Ses domaines de recherches incluent l'épidémiologie clinique du VIH, les hépatites virales, les infections émergentes, ainsi que la pharmaco-économie des agents anti-microbiens. Il est l'un des coordinateurs d'Inserm « REACTing », qui a pour objectif de coordonner les actions de recherche françaises pendant les épidémies. En février 2017, il a été nommé directeur de l'Institut français d'immunologie, d'inflammation, d'infectiologie et de microbiologie (I3M) à l'Inserm et Aviesan ; chair de GLoPID-r, un consortium de financeur coordonnant le financement en période d'épidémie au niveau international ; et co-chair de Board d'EDCTP qui finance la recherche clinique pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses liées à la pauvreté en Afrique sub-saharienne.

Parmi ses dernières publications :

Lévy Y, Lane C, Piot P, Beavogui AH, Kieh M, Leigh B, Doumbia S, D'Ortenzio E, Lévy-Marchal C, Pierson J, Watson-Jones D, Nguyen VK, Larson H, Lysander J, Lacabaratz C, Thiebaut R, Augier A, Ishola D, Kennedy S, Chêne G, Greenwood B, Neaton J, Yazdanpanah Y. Prevention of Ebola virus disease through vaccination: where we are in 2018. *Lancet*. 2018 Sep 1;392(10149):787-790.

D'Ortenzio E, Lemaître N, Brouat C, Loubet P, Sebbane F, Rajerison M, Baril L, Yazdanpanah Y. Plague: Bridging gaps towards better disease control. *Med Mal Infect*. 2018 Aug;48(5):307-317.

Delfraissy JF, Yazdanpanah Y, Levy Y. REACTing: the French response to infectious disease crises. *Lancet*. 2016 May 28;387(10034):2183-5.


Yazdanpanah Y, Horby P, van Griensven J, Mentre F, Nguyen VK, Malvy JM, Dunning J, Sissoko D, Delfraissy JF, Levy Y. Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in west Africa. *Lancet Infect Dis*. 2015 Nov;15(11):1258.

D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, Maquart M, Descamps D, Damond F, Leparç-Goffart I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016 Jun 2;374(22):2195-8.

Céline PAILLETTE, doctorante, université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, UMR Sirice, secrétaire scientifique du Comité pour l'histoire de l'Inserm, « La peste à Porto : une affaire internationale, fin XIX^e-début XX^e siècle »

Secrétaire scientifique du Comité pour l'histoire de l'Inserm, **Céline Paillette** finit sa thèse intitulée « Une diplomatie sanitaire globale. Peste, choléra et relations franco-britanniques, des années 1870 aux années 1920 », menée sous la direction de Robert Frank, au centre d'histoire des relations internationales contemporaines, à l'université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, UMR Sirice. Ses travaux s'intéressent aux différents acteurs, formes, échelles et objets d'une « diplomatie sanitaire » dans le champ de la lutte internationale contre la peste, le choléra et la fièvre jaune. Céline Paillette est aussi membre du projet H2020 InsSciDE, *Inventing a Shared Science Diplomacy for Europe*.

Elle a notamment publié « Les enquêtes de John Netten Radcliffe. L'épidémiologiste, l'histoire et l'information, 1850-1884 », *Bulletin de l'Institut Pierre Renouvin*, n° 44, 2016, p. 41-54 ; « Épidémies, santé et ordre international. Le rôle des organisations sanitaires



internationales (1903-1923) », *Monde(s). Histoire, Espaces, Relations*, n° 2, 2012, p. 238-256 ; « Une diplomatie sanitaire de part et d'autre de l'Atlantique, des années 1870 aux années 1890 » in *Maladies diplomatiques. Souverains et puissants face à la maladie de l'Antiquité à nos jours*, études réunies par X. Le Person et S. Perez, Jacques André Éditeur, 2018, p. 167-181.

Résumé : De juin 1899 à février 1900, la peste sévit à Porto. À plusieurs titres, cet épisode s'inscrivait dans la première phase de la mondialisation contemporaine. Son analyse vient éclairer les enjeux liés à la fabrication d'une prophylaxie internationale à la fin du XIX^e siècle qui reposait en partie sur la construction internationale des connaissances épidémiologiques sur la peste ; l'épidémiologie étant ici comprise comme une branche des connaissances médicales étudiant l'écllosion et la « marche des épidémies ».


La cité atlantique portugaise se trouvait désormais sur la route mondiale de la peste. Au début des années 1890, la maladie s'était propagée dans la province chinoise du Yunnan, gagnant Hong Kong en 1894, éclatant à Bombay en 1896, créant alors une vive émotion internationale. En 1897, des médecins, des hygiénistes et des agents diplomatiques se réunissaient à Venise pour établir une convention sanitaire qui fixa les règles d'une prophylaxie internationale pour lutter contre l'épidémie.

À Porto, la peste toucha particulièrement les habitants des ruelles insalubres des quartiers pauvres et bondés. L'information ne fut rendue publique que tardivement, à la fin du mois d'août 1899. Les statistiques officielles portèrent à 115 le nombre de décès sur 322 cas, données incertaines tant il était difficile d'évaluer le nombre de cas non diagnostiqués ou cachés. Dans un climat politique agité et dans un contexte de misère économique, la population s'opposa parfois violemment aux mesures sévères imposées par les autorités civiles et sanitaires. Ces mesures impopulaires, telles que le cordon sanitaire terrestre qui devait empêcher tout échange avec l'extérieur, jugées archaïques, venaient en outre à l'encontre des dispositions de la convention sanitaire internationale de Venise. Dans le même temps, une commission internationale réunie autour d'Albert Calmette et d'Alexandre Salimbeni, envoyés par l'Institut Pasteur de Paris, expérimentait la valeur des sérums antipesteux.

La gestion de l'épidémie de peste à Porto vint mettre en lumière à la fois les fragilités d'un système international de l'information épidémiologique et l'internationalisation croissante de la coopération dans la lutte contre les épidémies, notamment en matière de bactériologie. Ainsi, la collecte d'une information fiable demeurait un élément crucial pour la construction d'un règlement sanitaire international de prévention, d'alerte, et le cas échéant, de gestion de l'épidémie. La bactériologie venait certes enrichir la connaissance de la peste et proposait des traitements expérimentaux, préventifs et curatifs, pour tenter de juguler l'épidémie, mais elle ne substituait pas à l'épidémiologie préexistante et elle ne simplifiait pas non plus le consensus scientifique et diplomatique.

Anne RASMUSSEN, directrice d'études à l'EHESS, directrice du Centre Alexandre-Koyré : « Épidémiologie en guerre : l'émergence des porteurs de germes, 1900-1920 »

Anne Rasmussen est directrice d'études à l'École des hautes études en sciences sociales, directrice du Centre Alexandre-Koyré, UMR 8560. Historienne, ses travaux relèvent de l'histoire sociale et culturelle des savoirs aux XIX^e et XX^e siècles, en particulier dans le domaine de la médecine et de la santé. Ses recherches récentes portent sur les



relations entre médecine des populations, guerre et frontières sanitaires. Elle est membre du Comité directeur du Centre international de recherche de l'Historial de la Grande Guerre et dirige la revue d'histoire *Le Mouvement social*.

Parmi ses publications, en lien avec l'épidémiologie : « The Spanish Flu », in J. Winter (dir.), *The Cambridge History of the First World War. Vol. III*, Cambridge University Press, 2014, p. 334-357 ; « Expérimenter la santé des grands nombres : les hygiénistes militaires et l'armée française, 1850-1914 », *Le Mouvement social*, 257, 2016, p. 71-92 ; *La Grande Guerre prophylactique. Armée, santé, citoyenneté, 1900-1920*, Les Belles Lettres, à paraître en 2019.

Résumé : Au cours de la première décennie du xx^e siècle émerge une notion épidémiologique nouvelle, celle de « porteurs de germes ». Désignant les « individus sains, capables de propager une maladie dont ils ne présentent pas de symptômes » (L. Vaillard), elle fournit un nouveau cadre de compréhension des mécanismes de contagion de certaines maladies infectieuses. Elle éclaire l'énigme des flambées épidémiques qui semblent surgir *ex abrupto*, sans que l'on puisse en reconstituer la genèse par une chaîne de contamination.


La question devient un enjeu de santé publique en Europe, particulièrement dans les collectifs de population militaire, qui sont des terrains de prédilection des épidémies de fièvre typhoïde, diphtérie ou méningite dont les porteurs sains peuvent être le « cheval de Troie ». Dans les années qui précèdent la Grande Guerre, la recherche des porteurs de germes est au centre de préoccupations stratégiques, à l'origine d'enquêtes épidémiologiques, de mesures prophylactiques et de dépistage, autoritaires ou non, en Allemagne et en France. Durant le conflit, l'épidémie de fièvre typhoïde, puis le surgissement de maladies qui semblent émergentes, comme la grippe espagnole, donnent une acuité nouvelle au cadre interprétatif des porteurs de germe.

Patrick BERCHE, Professeur émérite de l'université Paris Descartes, ancien directeur de l'Institut Pasteur de Lille : « La résurrection du virus de la grippe espagnole »

Patrick Berche est Professeur émérite de l'université Paris Descartes. Il a dirigé pendant dix ans une unité Inserm, U411, génétique de la virulence bactérienne, et a été doyen de la Faculté de médecine Paris Descartes de 2004 à 2014. Il a été chef de service de microbiologie de l'hôpital Necker, puis a été nommé Directeur général de l'Institut Pasteur de Lille, qu'il a dirigé de 2014 à 2018. Il est coresponsable d'un diplôme universitaire d'histoire de médecine de l'université Paris Descartes. Il a notamment publié *Faut-il encore avoir peur de la grippe ? Histoire des pandémies*, chez Odile Jacob, en 2012.

Résumé : Prenant son origine dans le Kansas, en mars 1918, la grippe espagnole a rapidement diffusé à travers les camps militaires aux États-Unis, avant de se répandre en Europe et au reste du monde. Une première vague épidémique relativement bénigne a fait le tour du monde entre mars et juillet 1918, mais la deuxième vague en septembre 1918 a entraîné une mortalité considérable (2-4 %), provoquant en Europe plus de décès que la Grande guerre. Singulièrement, la grippe espagnole a frappé avec prédilection les adultes jeunes (20-40 ans), contrairement aux épidémies hivernales qui touchent surtout les personnes âgées et les nourrissons.

Au décours de la Seconde Guerre mondiale, des essais de culture à partir de prélèvements humains congelés dans le permafrost n'ont pas permis d'isoler le virus. Le



virus de la grippe a été séquencé dans les années 1980, montrant un génome à ARN constitué de 8 segments, ce qui explique la plasticité du virus et l'émergence de souches pandémies. En 1997, l'équipe américaine de Jeffrey Tautenberger au Walter Reed National Military Medical Center s'est attachée à séquencer le virus H1N1 à partir de prélèvements de pièces histologiques en paraffine provenant de soldats américains décédés lors de la seconde vague épidémique. La séquence complète de 13 500 nucléotides a été obtenue en 2005 à partir de prélèvements humains conservés dans le permafrost en Alaska. Cela a permis de synthétiser le virus au laboratoire, ressuscitant le virus de la grippe espagnole qui s'est révélée 10 000 fois plus virulent pour les primates et la souris que le virus H1N1 actuel. Ainsi, en plus des conditions épidémiologiques déplorables de la Grande guerre, la forte mortalité serait due à l'extrême virulence du virus. Cette résurrection pose le problème de la création d'une véritable arme biologique.

L'analyse de la séquence du virus de la grippe espagnole a permis d'entrevoir son origine aviaire et de reconstituer l'arbre phylogénétique des virus de la grippe humaine, montrant que le virus H1N1 de la grippe espagnole est à l'origine de tous les virus humains actuels, notamment ceux des pandémies de grippe asiatique (1957), de grippe de Hong Kong (1968) et de la pandémie de 2009. Reste l'énigme de l'extrême mortalité de la seconde vague de 1918, probablement liée à une mutation du virus, mais l'absence de prélèvements post-mortem avant octobre 1918 n'a pas permis d'identifier la nature de cette variation de la virulence.


Marie-Paule KIENY, directrice de recherche, coopération institutionnelle internationale, Inserm : « Épidémiologie et crise : le cas Ebola »

Marie-Paule Kiény est directrice de recherche à l'Inserm. Elle est également présidente du conseil d'administration de l'initiative Drugs for Neglected Diseases (DNDi, Genève, Suisse) et de la Communauté des brevets sur les médicaments (MPPF, Genève). Jusqu'en juin 2017, le docteur Kiény était sous-directrice générale pour les systèmes de santé et l'innovation à l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Avant de rejoindre l'OMS en 2000, elle était directrice scientifique adjoint de Transgene SA (Strasbourg). Marie-Paule Kiény est titulaire d'un doctorat en microbiologie (1980) et a publié plus de 350 articles et revues, principalement dans les domaines des maladies infectieuses, de l'immunologie, de la vaccinologie et des systèmes de santé.

Défis contemporains et futurs de l'épidémiologie : information et innovation

Présidente : Dominique COSTAGLIOLA, membre de l'Académie des Sciences, présidente de l'Action coordonnée Dynamique et contrôle des épidémies d'infection à VIH et d'hépatites virales, ANRS.

Dominique Costagliola, directeur de recherche de classe exceptionnelle à l'Inserm, est experte en biostatistiques, en épidémiologie et en santé publique. Membre de l'Académie des Sciences, elle a dirigé l'Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Inserm, Sorbonne Université de 2014 à 2018 et l'École doctorale 393 Pierre Louis de Santé publique, épidémiologie et sciences de l'information biomédicale, de 2011 à 2018.



Dès les années 1980, Dominique Costagliola s'est intéressée à l'infection VIH/SIDA. Elle a ainsi travaillé sur les paramètres cachés de l'épidémie et notamment sur le moment de la transmission du VIH de la mère à l'enfant à naître. Faisant de l'épidémiologie proche de la clinique, elle a joué un rôle décisif dans la formation et la gestion de cohorte hospitalière telle que la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (ANRS CO4 FHDH). Au sein de l'ANRS (France REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites), elle préside aujourd'hui l'Action coordonnée Dynamique et contrôle des épidémies d'infection à VIH et d'hépatites virales. Dominique Costagliola est aussi experte dans le champ de l'évaluation du médicament.

Parmi ses publications :

Costagliola D, Mary JY, Brouard N, Laporte A, Valleron AJ. Incubation time for AIDS from French transfusion-associated cases. *Nature* 338(6218): 768-9, 1989

Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, Valleron AJ. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. *The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. Am J Epidemiol* 1995;142(12):1330-7.


Costagliola D, Lodwick R, Ledergerber B, Torti C, et al. Trends over calendar time in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virologic failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 12(2): 119-27, 2012.

Costagliola D, B Bégaud. *Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France* demandé par la ministre des Affaires sociales et de la Santé, 2013.

Grégoire LURTON, Health Metrics Specialist, Bluesquare, doctorant, Institute for Health Metrics and evaluation, university of Washington, « Gouvernance sanitaire mondiale et métrologie sanitaire : nouveaux acteurs, nouvelles pratiques »

Grégoire Lurton est doctorant à l'Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington et Health Metrics Specialist dans la startup Bluesquare. Diplômé de l'ENSAE et de Sciences-Po, il collabore depuis 2008 avec l'ONG Solthis pour le renforcement des systèmes d'information sanitaire lié au VIH dans différents pays d'Afrique. Son travail de recherche est consacré au développement et à la mise en œuvre de méthodes d'analyse des données de routine des systèmes de santé des pays en développement.

Résumé : Depuis la fin des années 2000, la gouvernance sanitaire mondiale a été bouleversée par l'arrivée de nouveaux acteurs qui ont radicalement modifié la façon de penser et de mesurer la santé des populations. L'apparition d'acteurs privés comme la Fondation Bill et Melinda Gates, ou de nouvelles institutions internationales comme le Fonds mondial de lutte contre le VIH, le paludisme et la tuberculose s'est accompagnée de la diffusion de nouvelles pratiques de mesure venues du *new public management*. La mesure des résultats et de l'impact des politiques et programmes de santé est devenue un enjeu essentiel et la collecte de données sanitaires dans les pays en développement a progressivement été orientée vers des impératifs administratifs de rapportage plus que vers des problématiques de surveillance ou d'analyse épidémiologique.



Dans le même temps, les évolutions techniques importantes dans les méthodes de collecte et d'analyse de données ont profondément impacté les pratiques de traitement de données dans tous les domaines. Les progrès dans les infrastructures de calcul et dans les capacités de collecte de données ont permis l'émergence d'un *continuum* de mesures du niveau le plus localisé à un niveau global, du suivi en temps réel de la lutte contre la maladie du sommeil en RDC à la mise à jour régulière du *Global Burden of Disease*. Les conditions techniques et technologiques de la métrologie sanitaire ont donc radicalement changé et se sont hybridées d'approches diverses liées à l'émergence du champ global de la *Data Science*.

Ces évolutions institutionnelles et techniques ne s'effectuent pas en parallèle, mais entretiennent des relations multiples. Par exemple, la diversification des acteurs institutionnels s'accompagne du développement et de la légitimation de pratiques de mesure entraînant un renouvellement du paysage de l'épidémiologie descriptive. Dans un autre domaine, la multiplication et l'accessibilité de sources de données produites par des acteurs nouveaux (ONG, imagerie satellite, données produites par la communauté...) permettent d'ouvrir de nouvelles questions d'analyse et ouvrent des champs de recherche autour de la production et de l'utilisation de données hybrides.

Ces différentes avancées permettent d'espérer un retournement du paradigme méthodologique en santé mondiale. On propose une approche de la mesure en termes d'agrégation de sources et de pratiques locales plus qu'en termes de diffusion de normes globales. Dans ce sens, les innovations méthodologiques peuvent permettre de repenser la configuration du champ politique et d'en corriger les déséquilibres.

Grégoire REY, directeur du CépiDc-Inserm : « Données massives et médico-administratives : nouveaux enjeux »

Grégoire Rey est statisticien-épidémiologiste et dirige le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm depuis janvier 2013. Il a consacré l'essentiel de sa carrière à la statistique sur les causes médicales de décès, sur le plan des développements méthodologiques et de l'analyse des facteurs de variation (socio-spatiaux, environnementaux, comportementaux, qualité et organisation des soins) de la mortalité par cause. Plus récemment, lui et son service travaillent sur les méthodes d'exploitation du Système National des Données de Santé (SNDS).

Parmi ses publications, on peut lire la bibliographie didactique suivante :


Grimaud O, Le Meur N, Oger E, Rey G. L'accès aux données massives de santé. Les cahiers de la fonction publique. 2016 Sep;(369).

Rey G. Les données des certificats de décès en France : processus de production et principaux types d'analyse. La Revue de Médecine Interne. 1 oct 2016;37(10):685-93

Laanani M, Ghosn W, Jouglà E, Rey G. Association entre taux de chômage et suicide, par sexe et classe d'âge, en France métropolitaine, 2000-2010. Bul Epidémiol Hebd 2015. 1-2;2-6

Rey G, Boniol M, Jouglà E. Estimating the number of alcohol-attributable deaths: methodological issues and illustration with French data for 2006. Addiction. 2010;105(6):1018-29

Rey G, Fouillet A, Jouglà E, Hémon D. Vagues de chaleur, fluctuations ordinaires des températures et mortalité en France depuis 1971. Population-F, 62 (3), 2007, 533-564



Rey G, Piffaretti C, Rondet C, Lamarche-Vadel A, Moreno-Betancur M. Analyse de la mortalité par cause : pondération des causes multiples. *Bul Epidemiol Hebd.* 2017 Jan 10;(1):13–9.

Résumé : Les technologies de l'information, par l'augmentation des capacités de stockage et de traitement, ont favorisé la production de données massives, disponibles auprès de sources diverses et le développement des méthodes pour les traiter afin d'en extraire des corrélations et des connaissances. Parallèlement, le mouvement d'ouverture des données publiques et plus généralement de partage des données met en exergue la distinction entre producteurs et utilisateurs des données. Ces évolutions transverses à tous les domaines du traitement de l'information viennent également modifier les métiers et les pratiques de l'épidémiologie.


Parmi les différentes sources, les données médico-administratives, en particulier celles du Système national des données de santé (SNDS), sont emblématiques de ces enjeux. Souvent qualifiées de "données en vie réelle", celles-ci ne sont pas produites dans le cadre d'un protocole scientifique ou d'un recueil spécifiquement dédié. Couvrant un très large champ de pathologies et d'actes médicaux, elles présentent ainsi l'avantage de pouvoir être réutilisées avec un surcoût limité, sans perdu de vue, sans biais de mémoire, avec des effectifs considérables permettant d'étudier les pathologies et les expositions les plus rares.

Cependant, les conditions et limites précises de leur production peuvent varier dans le temps et dans l'espace. De ce fait, même en appliquant les méthodes les plus avancées, leur exploitation peut fréquemment amener à une identification erronée de facteurs de risque ou des capacités prédictives surévaluées. La maîtrise des différents biais, associés à l'épidémiologie classique et à ces nouveaux enjeux, est par ailleurs d'autant plus cruciale que les résultats obtenus sur de tels jeux de données sont le plus souvent statistiquement très significatifs, incitant plus directement à tirer des conclusions erronées.

Dans le cadre du plan sur l'intelligence artificielle, le projet de Health data hub français prévoit de mettre en place une gouvernance commune de toutes les données de santé, dont celles du SNDS, pour en généraliser le partage, les croisements et la documentation. Le besoin de ressources spécialisées sur la sécurité encadrant ces données exhaustives et sensibles, et sur les nouvelles technologies de l'information dans le traitement de données massives, a bien été identifié. Ce projet pourrait avoir des retombées structurantes pour l'épidémiologie et la pertinence des prises de décision en santé publique. Pour cela, les métiers devront sensiblement évoluer, mettant moins l'accent sur le recueil et plus sur le développement d'outils et de connaissances pour assurer l'adéquation entre les résultats d'une étude et la pertinence des données utilisées.

Christophe TZOURIO, Professeur d'épidémiologie, directeur du Bordeaux Population Health Research Center, Inserm U1219 : « Le futur des cohortes - Les cohortes du futur »

Christophe Tzourio a une formation initiale de neurologue et a été interne puis Chef de clinique des Hôpitaux de Paris. Parallèlement à sa formation de clinicien, il a fait une thèse d'université en épidémiologie-biostatistique sur la modélisation génétique dans la maladie d'Alzheimer. En 1994, il est entré à l'Inserm comme chargé de recherche puis est devenu directeur de recherche en 2000. De 2005 à 2013 il a dirigé l'unité U708 « Neuroépidémiologie » à Paris. Il est actuellement Professeur d'épidémiologie (PUPH)



à l'université de Bordeaux et directeur du centre de recherche Inserm U1219 en santé des populations, le Bordeaux Population Health research center (BPH) qui comprend 13 équipes et plus de 440 personnes.

Christophe Tzourio a travaillé principalement dans le domaine de l'épidémiologie des maladies neurologiques. Il a une reconnaissance internationale dans ce domaine et il est invité régulièrement comme orateur lors de congrès ou par des institutions internationales. Il a publié plus de 350 articles originaux cités plus de 27 000 fois dans des revues internationales à comité de lecture telles que le *British Medical Journal*, *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Nature*, *Archives of Internal Medicine*, *Annals of Neurology et Circulation*. (Index H Web of Science = 77).

Christophe Tzourio parlera des cohortes en population, sujet sur lequel il possède une grande expérience dans la conception, la réalisation et la production scientifique. Il a été responsable ou co-responsable de plusieurs cohortes comme l'étude 3C (9 293 participants, 15 ans de suivi), les études EVA et LEOPOLD, et une grande cohorte sur la santé des étudiants en cours de réalisation, l'étude i-Share, qui compte plus de 19 000 participants est unique par son utilisation de technologies web et mobiles. Il évoquera les évolutions actuelles de ces études et les perspectives futures de leur utilisation.

Rémy SLAMA, directeur de recherche, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, Inserm, U1209 : « La pertinence du concept d'exposome pour le développement de l'épidémiologie au XXI^e siècle »


Rémy Slama est épidémiologiste environnemental, directeur de recherche à l'Inserm. Il est docteur en épidémiologie de l'université Paris-Sud (2002), polytechnicien et ingénieur agronome.

Il anime l'équipe d'épidémiologie environnementale de l'Institut pour l'avancée des biosciences (Inserm, CNRS, Université Grenoble-Alpes). Ses travaux visent à caractériser l'influence des contaminants environnementaux (polluants atmosphériques, perturbateurs endocriniens, exposome) sur la reproduction et la santé de l'enfant (concept des origines développementales de la santé et des maladies, ou DOHaD). Ses travaux sur l'exposome s'appuient notamment sur le projet européen Helix, qu'il a développé avec M. Vrijheid (ISGlobal Barcelone) et la cohorte couple-enfant de nouvelle génération SEPAGES soutenue par l'European Research Council (ERC).

Il est ou a été expert pour l'ANSES, le comité des risques environnementaux de la Commission européenne (SCHEER). Il est membre du Conseil scientifique de Santé Publique France et est en charge des relations entre l'International Society of Environmental Epidemiology (ISEE) et l'Organisation Mondiale de la Santé. Rémy Slama est aussi membre du comité éditorial de la revue *Environmental Health Perspectives* et il anime le conseil scientifique du programme national de recherche sur les perturbateurs endocriniens (PNRPE). Il est coauteur d'une centaine de publications scientifiques et du livre, *Le Mal du Dehors, l'influence de l'environnement sur la santé*, Quae, 2017. Il a reçu le Tony McMichael Award de l'International Society of Environmental Epidemiology.

Quelques publications :

Agier L, Portengen L, ... Slama R, Vermeulen R: A Systematic Comparison of Linear Regression-Based Statistical Methods to Assess Exposome-Health Associations. *Environ Health Perspect* 2016, 124(12):1848-1856.



Casas M, Basagana X, Sakhi AK, Haug LS, Philippat C, Granum B, Manzano-Salgado CB, Brochet C, ... Slama R, Vrijheid M: Variability of urinary concentrations of non-persistent chemicals in pregnant women and school-aged children. *Environ Int* 2018, 121(Pt 1):561-573.

Maitre L, de Bont J, Casas M, Robinson O, Aasvang GM, Agier L, Andrusaityte S, Ballester F, Basagana X, Borrás E *et al*: Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. *BMJ Open* 2018, 8(9):e021311.

Perrier F, Giorgis Allemand L, Slama R, Philippat C: Within-subject pooling of biological samples as a way to reduce exposure misclassification in biomarker-based studies of chemicals with high temporal variability. *Epidemiology* 2016, 27(3):378-388.

Slama R, Ballester F, Casas M, Cordier S, Eggesbo M, Iniguez C, Nieuwenhuijsen M, Philippat C, Rey S, Vandentorren S *et al*: Epidemiologic Tools to Study the Influence of Environmental Factors on Fecundity and Pregnancy-related Outcomes. *Epidemiol Rev* 2014, 36(1):148-164.

Slama R, Vernet C, Nassan FL, Hauser R, Philippat C: Characterizing the effect of endocrine disruptors on human health: The role of epidemiological cohorts. *C R Biol* 2017.

Slama R, Vrijheid M: Some challenges of studies aiming to relate the Exposome to human health. *Occup Environ Med* 2015, 72(6):383-384.

Conclusion

Marcel GOLDBERG, Professeur émérite d'épidémiologie et de santé publique, université Paris Descartes

Marcel Goldberg est docteur en médecine, en biologie humaine et en mathématique appliquée. En 1982, il prit, à la suite de François Grémy, la direction de l'unité de recherche 88 de l'Inserm, devenue « Santé publique et épidémiologie sociale et économique ». Il a aussi présidé la Commission scientifique spécialisée en épidémiologie de l'Inserm et l'Association des épidémiologistes de langue française.


Désormais, Marcel Goldberg travaille au sein de l'UMS 011 « Cohortes épidémiologiques en population », avec la conception et la gestion de grandes cohortes en population ouvertes à la communauté scientifique, la cohorte Gazel lancée en 1989 et Constances en 2012. Marcel Goldberg se consacre aussi aux systèmes d'information en santé publique, particulièrement aux bases de données médico-administratives comme le Système national des données de santé (SNDS). Il a été coordonnateur du Groupe de travail « Systèmes d'information pour la santé publique » du Haut conseil de la santé publique. Il coordonne actuellement le réseau ReDSiam (Réseau pour l'utilisation des données du système national des données de santé).

Quelques publications :

Grémy F, Goldberg M, *Les sciences de l'information dans le domaine de la santé*. IBI, Rome, 1981.

Goldberg M, « Cet obscur objet de l'épidémiologie », *Sciences sociales et Santé*, 1982, vol. 1, n° 1, p. 55-110.

Goldberg M, Charpak Y, Chevalier A, Godard C, Gottot S, Guenel P, Lepetit C, Luce D, *L'épidémiologie sans peine*, Frison-Roche, Paris, 1985.



Goldberg M, Leclerc A, *La cohorte Gazel, laboratoire épidémiologique. Bilan des cinq premières années (1989-1993) de suivi des 20 000 volontaires d'Électricité de France - Gaz de France*, Éditions Inserm, coll. « Grandes Enquêtes », Paris, 1994.

Goldberg M, Melchior M, Leclerc A, Lert F, « Les déterminants sociaux de la santé : apports récents de l'épidémiologie sociale et des sciences sociales de la santé », *Sciences sociales et Santé*, 2002, vol. 20, n° 4, numéro thématique, vingtième anniversaire, p. 75-128.

Goldberg M, Coeuret-Pellicer M, Ribet C, Zins M, « Cohortes épidémiologiques et bases de données d'origine administrative : Un rapprochement potentiellement fructueux », *Médecine/Sciences*, 2012, vol. 18, n° 4, p. 430-434.