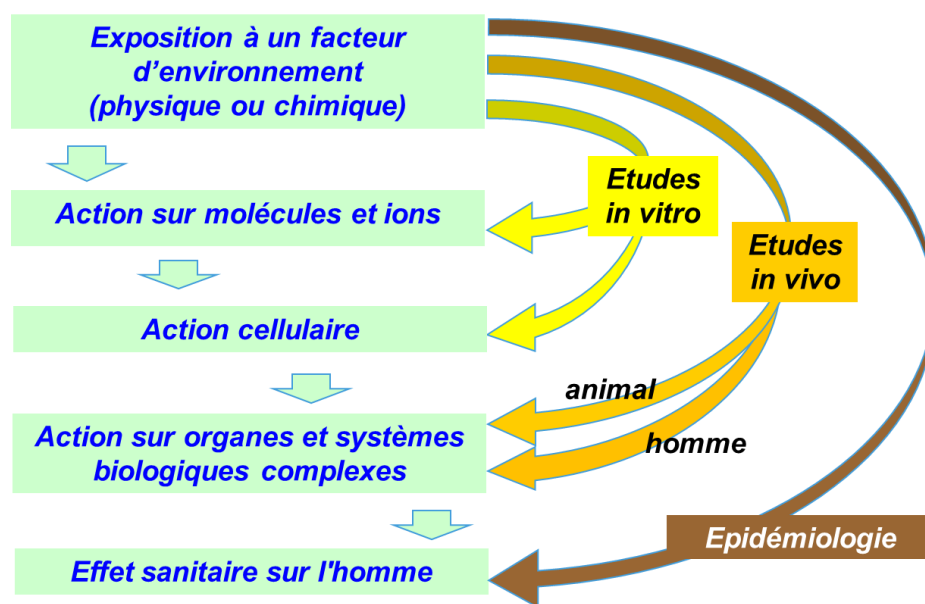


Notions générales sur les études biomédicales

- Première partie –

Expérimentation et épidémiologie : deux approches complémentaires

Pour déterminer si l'exposition à un facteur environnemental d'exposition est néfaste pour la santé, on peut tracer sur une même illustration d'une part le schéma général de l'action d'un tel facteur sur le vivant, et d'autre part les moyens d'étude dont on dispose :



L'intérêt de ce schéma est avant tout de faire comprendre quelles sont les différentes méthodes d'étude et comment elles se complètent en permettant d'analyser l'action du facteur à différents niveaux d'organisation du vivant (cellule/système biologique/être vivant). En pratique, on peut les regrouper en deux grandes familles :

- Les études épidémiologiques,
- Les études expérimentales, qui peuvent elles-mêmes se subdiviser en trois grandes catégories :
 - Les études in vitro (« dans le verre » = en éprouvette ou boîte de culture), menées sur des cellules, voire des fractions de cellules,
 - Les études in vivo (« dans le vivant »), menées sur animaux de laboratoire,
 - Les études cliniques sur l'homme, qui sont bien sûr réalisées dans des conditions d'éthique très contrôlées.

1. Etudes épidémiologiques

L'épidémiologie est la science qui étudie la santé des populations humaines dans leur environnement ; « environnement » est ici à prendre au sens pluriel car il peut s'agir de l'environnement physique (milieu

de vie, niveau de pollution, etc.), de l'environnement sociétal, mais aussi des habitudes de vie (habitudes alimentaires, sportives, etc.).

Si on remonte aux racines grecques du mot (*epi demo logos*) , c'est littéralement « la science de ce qui s'abat sur le peuple », autrement dit la science de l'apparition des maladies à l'échelle d'une population.

Une étude épidémiologique va donc observer une population humaine en évaluant, d'un côté son exposition à des facteurs de vie ou d'environnement et de l'autre l'apparition de maladies. L'objectif est d'établir des liens (associations/corrélations) entre ces deux observations.

Par exemple, on peut étudier comme facteur de vie le fait de faire -ou non- de l'exercice physique, d'avoir telle ou telle habitude alimentaire, vivre en milieu urbain ou rural, etc. On sait que l'exercice physique et l'alimentation sont tous deux associés par exemple aux risques cardio-vasculaires : une nourriture trop riche augmente ces risques mais faire de l'exercice les réduit.

La principale caractéristique d'une étude épidémiologique est que c'est une [étude d'observation](#) des populations humaines. Une étude épidémiologique n'intervient pas sur le cours des événements : elle n'intervient ni sur le caractère exposé ou non de la population étudiée (qui peut d'ailleurs changer au cours de la période prise en compte dans l'étude) et n'intervient pas non plus sur la survenue des maladies.

Il n'est pas rare qu'une étude épidémiologique serve à confirmer à l'échelle d'une population des observations cliniques (c'est-à-dire les diagnostics) que peuvent faire des médecins praticiens. On peut d'ailleurs noter que l'établissement d'un diagnostic résulte d'un examen par le praticien. Ainsi, pour l'épidémiologie ou le diagnostic clinique, on reste dans une approche d'observation, sans intervenir sur le cours des événements.

2. Etudes expérimentales

Au contraire de l'épidémiologie, une étude expérimentale est une [étude de provocation](#) : on va chercher à produire un effet de manière contrôlée et reproductible, en appliquant de manière ciblée un facteur d'exposition. Ces études expérimentales peuvent être faites au niveau des cellules vivantes, sur animal de laboratoire ou même dans des conditions sévèrement contrôlées sur des volontaires humains.

Les études « [in vitro](#) » sur les cellules (voire sur fractions de cellules) visent à étudier le plus finement possible la manière donc le facteur étudié va interagir avec les cellules ou même au niveau encore plus fin des constituants cellulaires. L'objectif premier est ici [d'identifier un possible mécanisme d'action](#) au niveau cellulaire ou subcellulaire.

Les études « [in vivo](#) » sur des systèmes biologiques complexes et sur des animaux de laboratoire sont à un niveau intermédiaire entre études sur cellules et observations sur l'homme. On peut donc les envisager de deux points de vue suivant qu'on parte des unes ou des autres :

Si une étude sur l'animal s'inscrit dans la continuité d'une étude sur cellules, elle va alors chercher dans quel mesure un effet biologique observé au niveau cellulaire se manifeste également à un niveau supérieur d'organisation du vivant. En d'autres termes, est ce que l'effet biologique observé au niveau microscopique (= niveau cellulaire) correspond à un effet sanitaire chez un être vivant ?

Si à l'inverse on part d'observations épidémiologiques ou cliniques sur l'homme, les études expérimentales chercheront cette fois à reproduire sur l'animal les maladies observées chez l'homme. Les études animales sont construites en fonction des maladies observées et il existe d'ailleurs des lignées génétiques d'animaux qui ont été sélectionnées pour modéliser au mieux certaines maladies humaines (on parle alors de « modèle animal » de telle ou telle maladie).

On peut aussi faire des [expérimentations sur volontaires humains](#). Bien évidemment on ne cherchera pas à provoquer des maladies, mais on peut regarder par exemple l'impact du facteur d'exposition qu'on étudie (par exemple le taux de graisses dans l'alimentation) sur une hormone, un neurotransmetteur, ou un autre marqueur biophysique dont on suspecte qu'il puisse jouer un rôle dans l'apparition de la maladie qu'on étudie.

Quel que soit l'objectif poursuivi, étude d'un mécanisme d'action ou reproduction d'une maladie humaine, les études expérimentales permettent de caractériser quantitativement l'effet, c'est-à-dire de déterminer des doses et des modalités d'exposition précises et ensuite de mesurer au mieux leurs effets sur les cellules, les animaux ou les volontaires humains.

Par exemple, une dose de 1 appliquée pendant 10 heures produit-elle le même effet qu'une dose de 10 appliquée pendant 1 heure ? Même si la dose cumulée est identique, la réponse intuitive que l'on va donner est négative. Un exemple trivial est l'exposition au soleil : s'exposer une heure par jour (ce qui est déjà beaucoup si on ne s'est pas protégé !) pendant 10 jours ne produit pas le même effet que s'exposer 10 heures dans la même journée. Il s'agit bien de la même dose globale, à savoir 10 heures d'exposition au soleil, mais avec des modalités différentes, qui conduisent à des effets différents. On peut évidemment trouver d'innombrables exemples de ce type.

Néanmoins, ce qu'il faut retenir est que la seule connaissance de la dose globale (ici 10 heures d'exposition au soleil) ne suffit pas à prédire l'effet.

D'autres éléments relativement intuitifs sont d'une part que l'effet augmente avec la dose (c'est d'ailleurs l'approche classique en toxicologie chimique) et d'autre part qu'en dessous d'une certaine dose l'effet n'est plus mesurable.

Néanmoins, cette perception intuitive (car elle correspond bien au *bon sens* quotidien) peut être faussée avec certains facteurs d'exposition : les doses les plus fortes ne produisent pas toujours le plus d'effet. Dans certains cas, on parle même d'effet « fenêtre » : on ne voit rien pour les faibles doses ni pour les fortes, mais un effet est observé pour des états intermédiaires. Inversement, des doses trop faibles ou trop fortes peuvent être néfastes alors que les doses intermédiaires sont bénéfiques. *Un exemple trivial est celui de l'arrosage d'une plante en pot : un excès d'eau est tout aussi néfaste qu'un arrosage insuffisant.*

Note : l'exemple cité est parlant mais est un peu trop trivial en ce sens où la privation d'eau ne produit pas du tout les mêmes effets que l'excès d'eau : dans le premier cas la plante se dessèche, tandis que dans le second elle meurt du pourrissement de ses racines. Les deux situations extrêmes sont toutes deux néfastes mais les mécanismes en jeu ne sont pas les mêmes.

3. Complétude des approches

Les études expérimentales permettent d'analyser quantitativement les expositions et les effets. C'est ce qui les rend précieuses pour l'épidémiologie : si un mécanisme d'action est bien caractérisé par les études expérimentales, on sait donc quelle dose produit quel effet en laboratoire. On dispose alors d'une hypothèse solide quand à de possibles effets et on saura quel type d'exposition (niveau, durée...) mesurer chez les sujets d'une étude épidémiologique.

Si une telle étude épidémiologique est positive en ce sens qu'elle observe une association exposition-maladie, elle confirmera donc l'hypothèse issue de l'expérimentation : la boucle sera bouclée et la relation causale sera probable.

Étudions le cas particulier de l'exposition aux CEM 50 Hz :

Si on calcule l'exposition globale comme étant le produit du niveau d'exposition (en μT) par la durée d'exposition (en heures), on peut voir que les expositions globales suivantes sont équivalentes :

- 0,4 μT pendant 24 heures
- 1 μT pendant 10 heures (et rien le reste de la journée)
- 5 μT pendant 2 heures (et rien le reste de la journée)
- 10 μT pendant 1 heure (et rien le reste de la journée)
- 100 μT pendant 6 minutes (et rien le reste de la journée)

Niveau d'exposition	Durée d'exposition	Exposition globale journalière (niveau x durée)
0,4 μT	24 h	$0,4 \times 24 = 9,6 \mu\text{T.h}$
1 μT	10 h	$1 \times 10 = 10 \mu\text{T.h}$
10 μT	1 h	$10 \times 1 = 10 \mu\text{T.h}$
100 μT	6 mn = 0,1 h	$100 \times 0,1 = 10 \mu\text{T.h}$

Dans cette liste, les deux premiers exemples peuvent correspondre à une exposition résidentielle (plusieurs heures par jour) au voisinage d'un ouvrage électrique, les deux suivants à l'exposition reçue lors de trajets quotidiens en transports collectifs électriques (5 à 10 μT pendant 1 à 2 heures par jour) et le dernier correspond plutôt à l'exposition liée à l'usage régulier d'un appareil électroportatif utilisé au contact du corps (rasoir, brosse à dents, etc.).

Note : il est compliqué de caractériser l'exposition liée à un appareil électrique compact comme un rasoir ou une brosse à dents électrique car le niveau de champ peut être élevé au contact de l'appareil (largement supérieur à 100 μT), mais diminue très vite avec la distance : dans beaucoup de cas à 10 cm la valeur ne sera plus que de quelques microTesla. Avec les deux appareils pris en exemple, la mâchoire et la main de l'utilisateur seront donc très exposées, mais le cerveau le sera moins et le cœur quasiment pas.

En termes d'exposition globale, c'est-à-dire le niveau d'exposition multiplié par la durée de l'exposition, tous ces exemples sont équivalents (on arrive évidemment à la même conclusion si on compare les expositions moyennes sur 24 h). Ainsi une étude épidémiologique qui prendrait en compte l'exposition globale ou moyenne sur 24 heures, classerait dans la même catégorie d'exposition tous les exemples que l'on vient de décrire. Il est donc important pour interpréter un résultat épidémiologique que l'on sache différencier les expositions évaluées. Or c'est bien l'expérimentation qui doit permettre de dire quelles expositions doivent être prises en compte (car elles conduisent à un effet observable en laboratoire) et lesquelles ne le sont pas.

Réciproquement, si un effet a été établi par l'expérimentation pour un certain seuil d'exposition, on cherchera dans une étude épidémiologique à mesurer spécifiquement les expositions supérieures à ce seuil afin de confirmer -ou non- que l'effet biologique observé dans les conditions spécifiques du laboratoire se traduit par un effet sanitaire sur les populations humaines.

Les deux approches sont donc complémentaires ; l'une se nourrit des résultats de l'autre. Toute association observée par une étude épidémiologique pose la question du mécanisme d'action et renvoie donc aux études expérimentales. Réciproquement tout résultat expérimental établi en laboratoire précise à l'épidémiologie des pistes de recherche notamment vis-à-vis des seuils d'exposition à investiguer.