

Présentation des projets financés au titre de l'édition 2009 du Programme de Recherche en Santé Publique

ACRONYME et titre du projet	Page
DELOS DEsavantages LOcaux et Sante :	2
construction d'indices pour l'analyse des inégalités sociales et territoriales de santé en France et leurs évolutions	
Equit'Area Agrégation socio-spatiale des expositions à des nuisances environnementales à risque sanitaire. Une étude pilote dans quatre agglomérations urbaines	4
IAGO Interactions gènes x risques	6
professionnels dans l'asthme	
INDEX L'indépendance des experts et ses	8
problèmes dans le champ de la santé publique : expertises en pratique et enjeux de communication	
METHORIVAC Méthodologie d'évaluation du	10
risque en pharmacoépidémiologie vaccinale	
MOBIDYQ Modèles Biostatistiques Dynamiques.....	12
pour l'Epidemiologie	
PEPSY Rôle des expositions périnatales à des	14
contaminants environnementaux et professionnels sur le développement neuropsychologique des enfants : suivi à 6 ans des enfants de la cohorte PELAGIE (Bretagne, 2002-2006).	
PLANIPRO Méthodes pour la planification	16
des études portant sur des mesures subjectives en santé	
PRO-ART Déterminants des capacités	18
fonctionnelles et de la santé perçue, et interaction avec la multimorbidité, dans l'arthrose de la hanche et du genou	
PROCLUS Scores de propension et	20
essais randomisés en cluster	
TOLIMMUNPAL Etude des déterminants environnementaux, biologiques et génétiques impliqués dans le développement de la tolérance immunitaire associée au paludisme : conséquences sur la protection de la femme enceinte et du jeune enfant.....	21
VISA Vision, incapacité, dépendance et perte d'autonomie chez la personne âgée	23

DELOS

**DEsavantages LOcaux et Sante :
construction d'indices pour l'analyse des inégalités
sociales et territoriales de santé en France et leurs
évolutions**

Résumé

L'analyse des inégalités face à la santé, après avoir longtemps mis l'accent sur les situations sociales, économiques, culturelles de chaque individu, insiste aujourd'hui sur la nécessaire prise en compte des contextes sociaux, environnementaux et politiques dans lesquels évoluent ces individus. L'analyse de l'influence de ces contextes localisés accorde une nouvelle place aux approches de type « écologique ». Elle passe par la construction d'indicateurs permettant de repérer des situations « écologiques » en faveur ou en défaveur de l'état de santé d'un individu ou de la population dans son ensemble.

Ces indicateurs synthétiques, outre leur intérêt pour la surveillance des inégalités face à la santé et l'analyse des déterminants associés à ces inégalités, peuvent également constituer des outils d'aide à la décision en matière d'allocations de ressources et de politiques ciblées de prévention ou de prise en charge de certaines populations.

Ce type d'indicateurs (indices de Townsend et de Carstairs en particulier) sont largement utilisés dans les études anglo-saxonnes depuis la fin des années 80, soit comme proxy de situations sociales individuelles, soit pour saisir des contextes désavantagés de résidence. Leur universalité et la pertinence de leurs composantes sont toutefois aujourd'hui discutées. Il n'existe pas à ce jour d'indicateur localisé faisant consensus et suffisamment standardisé pour permettre des comparaisons entre les différentes études menées dans le champ des inégalités face à la santé.

L'objectif de ce projet, regroupant différentes équipes de recherche travaillant sur l'influence du contexte de résidence dans le domaine sanitaire, est de chercher à dégager un consensus concernant la définition, la construction et les conditions d'utilisation d'indicateurs localisés de désavantage en lien avec les inégalités de santé en France. On s'interrogera également sur la capacité de tels indicateurs à rendre compte des vulnérabilités sanitaires en cours ou à venir, et sur leur potentiel d'utilisation dans la gestion des ressources sanitaires.

Partenaires	Grégoire Rey Véronique LUCAS Denis BARD Jennifer ZEITLIN Robert PAMPALON
Coordinateur	Stéphane RICAN- Lab. Espace Santé et Territoires/ Nanterre srican@u-paris10.fr
Aide de l'ANR	253 640 €
Début et durée	Décembre 2010 - 36 mois
Référence	ANR-10-PRSP-001
Label pôle	

Equit'Area

Agrégation socio-spatiale des expositions à des nuisances environnementales à risque sanitaire. Une étude pilote dans quatre agglomérations urbaines

Résumé

Le constat des inégalités sociales de santé est aujourd'hui solidement établi. Les nuisances environnementales pourraient être une partie de ces inégalités : les groupes socio-économiquement défavorisés seraient à la fois souvent plus exposés à des sources polluantes et plus susceptibles aux effets sanitaires en résultant, en raison d'un état sanitaire comparativement dégradé et d'un moindre accès aux soins précoces.

L'estimation de la contribution des expositions environnementales à l'explication des ISS représente à l'heure actuelle un enjeu de recherche majeur en Santé publique. Cette question figure dans les conclusions du « Grenelle de l'environnement » et constitue un axe fort du second plan santé environnement. L'objectif général du programme de recherche que nous développons au sein du Département Santé Environnement Travail de l'École des Hautes Etudes en Santé Publique consiste à étudier la contribution des expositions environnementales aux inégalités sociales de santé sur le territoire national.

Trois étapes seront déroulées

- décrire les inégalités socioéconomiques et territoriales au regard de la proximité de sources de pollution, de nuisances environnementales et d'un cumul de celles-ci.

- décrire les inégalités sociales vis-à-vis de la distribution spatiale d'évènements sanitaires et

- tester si les relations entre certains évènements de santé et un ensemble d'expositions environnementales cumulées et spatialement distribuées diffèrent selon le niveau socio-économique.

Par le choix de zones d'observation variées quant à leurs caractéristiques socio-économiques et leur tissu industriel, ce projet permettra de tester la robustesse de l'approche et d'identifier les conditions de son extension au plan national.

L'unité géographique retenue de cette étude écologique est l'IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique).

L'existence documentée d'une hétérogénéité Nord-Sud, en France, dans la survenue d'évènements sanitaires, dans la distribution des caractéristiques socio-économiques et démographiques, et dans les expositions environnementales, nous a conduits à privilégier les 4 agglomérations des métropoles suivantes : Lille, Paris, Lyon et Marseille.

Nous avons choisi des nuisances environnementales pour lesquelles la littérature documente leur association avec certains évènements sanitaires, pour lesquelles l'existence de gradients socio-économiques était connue et pour lesquelles

les données étaient disponibles. Les nuisances retenues sont : la pollution atmosphérique urbaine, la proximité aux industries polluantes ou classées Seveso et les nuisances sonores. Les estimations à l'échelle de l'IRIS seront obtenues par modélisations. La mortalité périnatale et la mortinatalité ont été retenues comme événements sanitaires. L'augmentation récente du taux de mortalité infantile en France est un problème de santé publique qui conduit à s'interroger sur les mécanismes en cause. Une telle étude permettra d'enrichir la connaissance sur le sujet. De plus, la littérature récente met en évidence qu'il existe un lien entre certaines expositions environnementales, notamment la pollution atmosphérique, et la mortalité infantile et ses composantes . Enfin, si la mortalité infantile a considérablement diminué depuis un demi-siècle, les inégalités socio-économiques persistent.

Nous utiliserons un indicateur de défaveur publié pour appréhender les disparités sociales. Les indicateurs sanitaires, socioéconomiques et d'expositions environnementales seront tous estimés à l'échelle de l'IRIS. Une attention méthodologique particulière portera sur la création d'un indicateur de multi-exposition environnementale (analyse multidimensionnelle, interaction...). Les modèles statistiques implémentés seront adaptés au design écologique de cette étude tenant compte notamment du phénomène d'autocorrélation spatiale entre les unités géographiques et à celui d'instabilités des taux d'évènement sanitaires.

Partenaires

Grégoire Rey
Claire Chappaz
Anne Kauffmann
Caroline Douget
Patricia Lozano

Coordinateur

Séverine Deguen- Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique/
Rennes
severine.deguen@ehesp.fr

Aide de l'ANR

255 499 €

Début et durée

Septembre 2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-PRSP-002

Label pôle

IAGO

Interactions gènes x risques professionnels dans l'asthme

Résumé

L'asthme professionnel est un problème de santé publique. Il est actuellement la première maladie professionnelle respiratoire et représente 15% des asthmes de l'adulte. C'est un excellent modèle pour comprendre la survenue ou la réactivation de l'asthme dans la vie adulte. Les progrès de la recherche sur la génétique de l'asthme ouvrent de nouvelles possibilités pour comprendre les interactions des facteurs génétiques et des expositions professionnelles. Les possibilités de génotypages à très large échelle réalisés dans le cadre des études d'associations pangénomiques permettent maintenant d'explorer de nombreuses interactions gènes environnement. Aucune interaction gène x expositions professionnelles ne peut être considérée démontrée en fonction des standards actuels. Les difficultés majeures limitant la mise en évidence d'interactions sont prises en compte dans le projet proposé : la disponibilité d'informations précises sur les expositions professionnelles et l'accès à des études importantes permettant de répliquer les résultats.

Le projet IAGO porte sur l'étude des interactions des expositions professionnelles et des polymorphismes génétiques pour l'asthme et des phénotypes associés. Il sera basé sur l'étude épidémiologique française des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) et bénéficiera de collaborations étroites avec d'une part des études réalisées en milieu professionnel aux Pays Bas et au Danemark et d'autre part avec l'étude européenne sur la santé respiratoire (ECRHS). Ces diverses cohortes sont bien caractérisées sur le plan phénotypique et des génotypages à large échelle sont disponibles.

La stratégie de recherche sera basée sur deux approches complémentaires : d'une part en testant des hypothèses (interactions candidates) et d'autre part en générant des hypothèses (approche pangénomique). Trois interactions candidates ont été choisies pour être étudiées en fonction de la force des hypothèses a priori et des possibilités d'études biologiques et/ou fonctionnelles concernant ces interactions à partir de données disponibles, de données à recueillir et de collaborations avec les partenaires du projet. Une bonne caractérisation des expositions professionnelles est déjà disponible pour les études en population, qui va de pair avec des collaborations avec des études avec des expositions spécifiques très précisément estimées.

Du point de vue du protocole, le projet bénéficiera du recrutement clinique de l'étude EGEA (proportion non négligeable d'asthme sévère), de données familiales (test de modèles génétiques), de cohortes en population (représentativité) et de cohortes professionnelles (expositions

homogènes et bien caractérisées).

Le projet est basé sur des collaborations entre partenaires de France, d'Espagne et des Pays Bas ayant des compétences de haut niveau en épidémiologie professionnelle et en épidémiologie génétique, qui ont des collaborations de longue date, attestées par des publications en commun, notamment dans la période récente.

Partenaires

Florence Demenais
Valérie SIROUX
Manolis Kogevinas
Dick Heederik

Coordinateur

Francine Kauffmann– Epidémiologie respiratoire et
environnementale/ Inserm U780/ Villejuif
francine.kauffmann@inserm.fr

Aide de l'ANR

267 364 €

Début et durée

Novembre 2010 - 36 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-003

Label pôle

INDEX

L'indépendance des experts et ses problèmes dans le champ de la santé publique : expertises en pratique et enjeux de communication

Résumé

La question de l'expertise scientifique prend une place de plus en plus importante dans les débats sur les risques mettant en cause la santé publique. La réflexion sur cette question s'est progressivement focalisée sur les principes devant encadrer la réalisation d'expertises (indépendance des experts, recherche d'éventuels conflits d'intérêts, transparence des processus, etc.). Il en résulte une méconnaissance croissante des pratiques effectives de l'expertise qui rend difficile la conception d'une communication adaptée entre décideurs, experts et citoyens.

L'objectif de cette recherche est de remédier à cette difficulté en se focalisant sur ce qui, « en pratique », détermine le travail d'expertise. Il est ainsi envisagé :

- de préciser quels effets produisent les différents «mondes » qui, de diverses façons, pèsent sur les processus d'expertise : essentiellement, le monde scientifique dont relèvent les experts ; le monde politico-administratif dont relèvent les commanditaires ; le monde des acteurs socio-économiques « producteurs » de risques ; le monde de la société civile immédiatement concerné par les expertises.
- de déterminer quels sont les effets induits par les processus d'expertise eux-mêmes, compte tenu des modes de composition et de fonctionnement des diverses structures où ils se développent ; compte tenu aussi de la dynamique inhérente à ces processus.
- de caractériser les processus d'expertise, selon qu'ils sont engagés dans des « espaces confinés » ou qu'ils s'inscrivent dans des espaces publics plus larges, voire potentiellement très médiatisés.

L'hypothèse centrale est que le produit du travail d'expertise est le résultat, souvent assez complexe, de l'ensemble de ces déterminants ; qu'il correspond donc à différentes formes de « compromis » réalisés par les acteurs impliqués dans ce travail (et sachant que la référence aux principes d'indépendance, de transparence, etc., est habituellement le signe d'une publicisation, voire de polémiques, autour de ce travail).

La recherche s'appuiera sur trois solides études de cas concernant l'expertise des risques sanitaires dans le domaine de la santé au travail, dans celui des nanotechnologies, dans celui des pandémies grippales. Chacun de ces cas sera traité par une des trois équipes associées ici et issues de trois grands laboratoires en sciences humaines et sociales (UMR PRISME, CSO et PACTE). La recherche s'accompagnera de la mise en place d'un workshop sur 24 mois qui permettra

d'organiser la confrontation scientifique avec un groupe plus large de chercheurs intéressés par la question de l'expertise et des échanges avec des acteurs (scientifiques, commanditaires, représentants de la société civile) directement impliqués ou concernés.

Outre des publications scientifiques, cette recherche entend apporter des éléments utiles à l'ouverture d'un nouveau débat sur l'expertise afin de mieux faire coïncider les principes de « bonne gouvernance » et les contraintes effectives observées sur différents terrains. Dans ce sens, peut-on, et si oui comment, passer de la question de l'indépendance des experts à celle de la gestion de leurs diverses « dépendances », de la question de l'autonomie de la production de connaissances à celle de l'examen des « compromis » réalisés lors des expertises.

Partenaires

Jean-Noel Jouzel
Claude GILBERT

Coordinateur

Emmanuel Henry– Politique, Religion, Institutions et Sociétés :
Mutations Européennes (GSPE)/ STRASBOURG
emmanuel.henry@misha.fr

Aide de l'ANR

268 216 €

Début et durée

Octobre 2010 – 36 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-004

Label pôle

METHORIVAC

Méthodologie d'évaluation du risque en pharmacoépidémiologie vaccinale

Résumé

Ce projet constitue l'étape pilote nécessaire à la mise au point d'un système de pharmacoépidémiologie vaccinale associant une approche analytique sophistiquée, adaptée à cette problématique, l'analyse en série de cas, avec l'utilisation, aujourd'hui embryonnaire en France, des fichiers médico-administratifs chaînés des hospitalisations et des remboursements de prescriptions et de soins. Le présent projet porte spécifiquement sur l'étude des événements indésirables après vaccination, en particulier chez le jeune enfant.

Classiquement, les études d'association en pharmacoépidémiologie sont de type cas-témoin, la rareté des événements rendant le suivi de cohorte peu adapté. Il s'agit alors d'identifier des cas, souvent à partir des dossiers médicaux de services hospitaliers spécialisés, puis de les appairer à des témoins sélectionnés à partir de sources les plus pertinentes possibles. La méthode dite « série de cas » offre une alternative pour étudier l'association entre une exposition transitoire et un événement indésirable. Elle utilise seulement les cas, sans avoir recours à des témoins, les cas agissant comme leurs propres témoins. Cette méthode a été développée afin d'étudier les effets indésirables des vaccins.

Avec le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), les événements nécessitant une hospitalisation peuvent être repérés. La mise en œuvre d'une analyse en série de cas nécessite également le recueil de l'information sur l'histoire de l'exposition vaccinale, obtenue indépendamment à partir des fichiers de remboursement de l'assurance maladie. Ces deux bases de données sont rassemblées dans le SNIIRAM, outil mis en place par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs. Ainsi, les données issues du PMSI hospitalier peuvent être chaînées avec les soins dispensés en ville. Une demande d'accès aux données du SNIRAM (données PMSI et données de consommation) a eu l'avis favorable de l'Institut des Données de Santé en juin 2009.

Les objectifs de l'étude sont d'évaluer l'adéquation des données à l'outil d'analyse, abordée à plusieurs niveaux : validité de la sélection des cas à partir des données PMSI, en utilisant le codage basé sur la classification internationale des maladies CIM10 ; validité de la reconstitution de l'exposition vaccinale à partir des données de consommations ; validité de l'estimation du risque.

Les premières associations considérées afin de mener cette étude de validation sont des associations de référence, entre la vaccination pédiatrique ROR (rougeole, oreillons, rubéole) et les convulsions fébriles. La validité de la sélection des cas à

partir du PMSI sera évaluée par un retour au dossier clinique en région Bourgogne, dans le Doubs et le Bas-Rhin. D'autres associations, potentielles, seront également considérées. L'évaluation finale reprendra les différents points précédents, en incluant l'identification des biais possibles d'analyse afin d'élucider les nœuds potentiels de l'approche proposée, préalable nécessaire à une mise en œuvre qui pourrait ensuite être systématisée. L'extension à l'analyse séquentielle pour une surveillance prospective sera aussi abordée. Pour chacune de ces composantes, des stratégies d'adaptation et des développements méthodologiques motivés par les caractéristiques des données du SNIIRAM seront élaborés et évalués.

Ce projet associe 3 partenaires éligibles pour la demande de subvention de l'ANR et 4 autres partenaires collaborant étroitement au projet dont un au Royaume Uni (RU). Ce programme de recherche se structure autour d'une forte composante de recherche biostatistique, en particulier avec l'auteur de la méthode en série de cas (RU), d'une part et d'un réseau interrégional composé d'un pédiatre et de responsables des départements d'informatique médicale d'autre part.

Partenaires

Catherine QUANTIN
Michel Velten
Frédéric Huet
Paddy Farrington
Mounia Hocine

Coordinateur

Pascale Tubert-Bitter- CESP n°1018/Villejuif
pascale.tubert@inserm.fr

Aide de l'ANR

245 336 €

Début et durée

Février 2011 - 36 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-005

Label pôle

MOBIDYQ

Modèles Biostatistiques Dynamiques pour l'Epidemiologie

Résumé

Dans un contexte où les enjeux de santé publique sont de plus en plus importants, où les épidémiologistes recueillent des données de plus en plus riches grâce à des études de cohortes, les modèles statistiques jouent un rôle croissant. En particulier les modèles dynamiques qui prennent en compte la succession des événements et des mesures dans le temps sont nécessaires pour analyser les données de cohortes et développer des outils pronostiques. Ces méthodes connaissent un développement considérable depuis une quinzaine d'année. Les modèles multi-états permettent de modéliser la survenue de plusieurs événements, les modèles pour données quantitatives longitudinales permettent de modéliser l'évolution de marqueurs biologiques ou psychométriques ; des modèles « conjoints » permettent de modéliser simultanément ces deux types de données. La démence et les maladies nosocomiales constituent deux problèmes de santé publique majeurs dont l'étude requière le développement de modèles biostatistiques dynamiques. En effet, dans les deux cas, le processus pathologique est constitué d'une succession de plusieurs événements qui peuvent être en concurrence avec d'autres événements (décès, sortie de l'hôpital,...).. Par exemple, la démence survenant chez les sujets âgés, il convient de modéliser simultanément la mort dont le risque instantané peut être supérieur à celui de la démence. Cela est nécessaire d'une part, pour obtenir des estimations sans biais car les diagnostics de démence se font en temps discret, et d'autre part pour calculer l'espérance du temps passé en état de démence. Par ailleurs, la modélisation conjointe de l'évolution des scores à des tests psychométriques et du risque de démence permet de prédire la survenue d'une démence, et donc de traiter les sujets précocement.

Les équipes de biostatistiques de Bordeaux (dirigée par Daniel Commenges) et de Leiden (Hein Putter) sont spécialistes de ces modèles. L'objectif du projet est tout en continuant à développer certains aspects statistiques, d'augmenter l'impact de cet effort méthodologique dans la pratique épidémiologique, grâce à une collaboration avec deux équipes d'épidémiologie, l'une spécialisée dans le vieillissement cérébral (dirigée par Jean-François Dartigues, Bordeaux), l'autre dans les maladies nosocomiales (dirigée par Jean-François Timsit, Grenoble). Le but est de renforcer le lien entre une recherche statistique sophistiquée et l'épidémiologie et la recherche clinique et de favoriser la diffusion de ces méthodes par l'écriture de logiciels fiables et conviviaux. Ces programmes seront développés sous le logiciel libre R et couvriront les modèles multi-états et les modèles

conjoints. Contrairement aux programmes actuellement disponibles pour les modèles multi-états, le package qui sera proposé permettra le traitement des données censurées par intervalles et l'estimation semi-paramétrique par maximisation de la vraisemblance pénalisée. Les différents modèles pourront être comparés par des critères tels que le critère d'Akaike et ses dérivés. Ce développement doit aller de pair avec l'écriture d'un livre décrivant la théorie avec les applications et la mise en œuvre des programmes.

Partenaires

Catherine Helmer
Jean-François TIMSIT
Hein Putter

Coordinateur

Daniel Commenges
INSERM U897, Equipe Biostatistique/ Bordeaux
daniel.commenges@isped.u-bordeaux2.fr

Aide de l'ANR

264 215 €

Début et durée

Décembre 2010 - 36 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-006

Label pôle

PEPSY

Rôle des expositions périnatales à des contaminants environnementaux et professionnels sur le développement neuropsychologique des enfants : suivi à 6 ans des enfants de la cohorte PELAGIE (Bretagne, 2002-2006).

Résumé

Le cerveau en développement est particulièrement sensible à l'exposition à des agents toxiques comparé au cerveau adulte. Pour certains toxiques de nombreuses études existantes indiquent que les conséquences sur le développement neuropsychologique des expositions pendant la grossesse ne se limitent pas à celles visibles à la naissance mais peuvent être plus subtiles et révélées dans l'enfance. Ces moindres performances, déficits sensoriels, retards ou troubles de l'apprentissage à l'âge scolaire constituent un handicap pour l'individu et pour la société dans son ensemble.

Le projet proposé porte sur l'évaluation des conséquences sur le développement neurocomportemental à 6 ans des expositions pendant la grossesse à des composés neurotoxiques peu ou jamais étudiés en France et en Europe que sont les insecticides organophosphorés, les solvants et les retardateurs de flamme bromés. Ce projet s'appuie sur la cohorte mères-enfants PELAGIE que nous avons mise en place dans la région Bretagne entre 2002 et 2006. La mesure des expositions pendant la grossesse aux insecticides organophosphorés, aux solvants et aux retardateurs de flamme bromés a déjà été réalisée à l'aide de biomarqueurs d'exposition, de données environnementales et de questionnaires.

La demande actuelle vise à financer l'évaluation neuropsychologique quantitative et qualitative de 477 enfants âgés de 6 ans tirés aléatoirement dans la cohorte ainsi qu'en parallèle l'évaluation de stimulations familiales dont bénéficie l'enfant (HOME Inventory). L'évaluation des enfants couvrira les fonctions de la mémoire, l'attention, le développement du langage et du comportement. La demande prévoit en outre d'évaluer les expositions aux contaminants d'intérêt pendant l'enfance et les expositions aux autres neurotoxiques connus. L'exposition prénatale au mercure sera ainsi mesurée dans les cheveux de la mère collectés à la naissance. Les expositions pendant l'enfance aux insecticides organophosphorés, aux solvants et aux retardateurs de flamme bromés, seront évaluées ainsi que les expositions au plomb et à la fumée de tabac : les outils retenus sont un auto-questionnaire à la mère, des échantillons urinaires (insecticides organophosphorés, cotinine) de l'enfant et des prélèvements de poussières (retardateurs de flamme bromés, insecticides organophosphorés, plomb) au domicile.

Les résultats de ce projet seront l'évaluation des associations entre les scores des tests neuropsychologiques des enfants âgés de 6 ans et les mesures d'expositions prénatales ou dans l'enfance aux contaminants d'intérêt. Pour cela, des analyses statistiques multivariées seront réalisées et devront tenir compte d'autres facteurs pouvant altérer le développement de l'enfant tels que la consommation d'alcool de la mère pendant la grossesse, recueillies en début de grossesse par questionnaire à l'entrée dans la cohorte, ainsi que l'environnement familial et les autres facteurs de confusion mesurés dans ce projet. Les protocoles analytiques de dosage des retardateurs de flamme bromés et d'insecticides organophosphorés dans les poussières développés dans ce projet par une technique innovante et leur validation constitueront des livrables du projet. Ce projet contribuera ainsi également à l'identification des déterminants des contaminations des poussières des logements des enfants par les polluants étudiés. Ce projet apportera finalement des résultats originaux en France et importants pour la santé publique en termes d'évaluation des dangers possibles et d'applications opérationnelles.

Ce projet est multidisciplinaire et fédère des chercheurs spécialisés en psychologie du développement et neuropsychologie développementale (équipe d'enseignants-chercheurs en psychologie du développement de l'Université de Rennes 2), épidémiologie et statistique (équipe Inserm de l'U625 à Rennes, coordinatrice du projet), expologie, métrologie et toxicologie (équipe de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique à Rennes).

Partenaires

Gaïd LE MANER-IDRISSI
Barbara LE BOT

Coordinateur

Cecile CHEVRIER- Equipe "Recherches épidémiologiques sur l'environnement et la reproduction", INSERM U625, Groupe d'Etude de la Reproduction chez l'Homme et les Mammifères /Rennes
cecile.chevrier@rennes.inserm.fr

Aide de l'ANR

469 676 €

Début et durée

Novembre 2010 - 36 mois

Référence

ANR-10-PRSP-007

Label pôle

PLANIPRO

Méthodes pour la planification des études portant sur des mesures subjectives en santé

Résumé

Contexte scientifique :

La notion de santé a évolué au cours des années et n'est plus seulement considérée comme une "absence de maladies ou d'infirmités" mais, d'après la définition donnée par l'OMS dès 1948, comme "un état de complet bien-être physique, mental et social". Cette définition se recentre sur les patients et souligne le caractère vraisemblablement multidimensionnel que revêt la notion de santé à travers notamment ses dimensions physiques, émotionnelles et sociales. L'évaluation de la santé perçue et, plus généralement, des mesures dites subjectives en santé ou "Patient Reported Outcomes" (PRO) prend une place de plus en plus importante dans les domaines de la recherche clinique et épidémiologique, en particulier dans le cadre des maladies chroniques. Elle apparaît sous la forme d'évaluation de critères tels que la qualité de vie (QdV), la dépression, la douleur, la dépendance, ...

Cependant, malgré l'utilisation maintenant courante des PRO en recherche clinique, la planification des études reste souvent empirique et ne repose généralement pas sur des critères méthodologiques souvent pourtant jugés indispensables pour la grande majorité des études. En effet, l'un des éléments majeur de la planification en recherche, telle que la justification de la taille de l'échantillon (nombre de patients à inclure, NSN), reste très rarement fournie dans les études portant sur des critères de santé perçue. L'une des principales difficultés associée aux études incorporant des PRO réside dans la nature même de ces mesures particulières qui sont des variables latentes non directement observées. Ces dernières devraient donc être prises en considération avec une méthodologie appropriée, en particulier lors de la phase de planification des protocoles de recherche afin d'être en mesure de procurer un calcul adéquat du NSN correspondant aux futures analyses.

Les objectifs du projet sont i) d'établir les calculs formels de NSN pour l'évaluation de mesures subjectives en santé dans les études transversales et longitudinales, ii) d'adapter les méthodes issues des méthodes séquentielles et d'analyses intermédiaires des essais afin de permettre la ré-estimation du nombre de sujets en cours d'étude et son éventuelle adaptation dans le cadre de l'évaluation de mesures subjectives en santé.

Descriptif du projet :

L'analyse des PRO repose généralement sur des méthodes dites "classiques" (CTT), basées sur les scores issus des

réponses des patients, ou sur des modèles plus récents de la théorie de réponse aux items (IRT) qui relie les réponses des patients à un paramètre latent représentant par exemple la QdV véritablement ressentie. Nous proposons d'établir, en nous basant sur les problèmes de planification rencontrés en pratique, une méthodologie de calcul du NSN pour l'évaluation de PROs dans les études transversales et longitudinales et de comparer les approches basées sur les méthodes IRT et CTT. L'approche méthodologique reposera sur les compétences complémentaires des équipes impliquées : Biostatistique et méthodologie, Epidémiologie, Sciences Humaines et Sociales. Différentes tâches sont prévues :

Tâche 1: METHODOLOGIE DE CALCUL DU NSN

Tâche 2: VALIDATION - ETUDES DE SIMULATION

Tâche 3: CONCEPTION D'UN LOGICIEL SPECIFIQUE

Tâche 4: APPLICATIONS - ETUDES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES

Résultats attendus:

L'énoncé de recommandations claires et la mise à disposition de formules adaptées à l'élaboration des calculs du NSN pour la planification d'études portant sur des PROs permettront leur réalisation dans de bonnes conditions méthodologiques. Ces travaux ont pour objectif d'éviter de réaliser des études qui ne pourront conclure par manque de puissance dû à un nombre trop faible de sujets, ou des études dont les coûts auront été surestimés dû au recrutement d'un effectif trop important par rapport à celui qui aurait été véritablement nécessaire.

Partenaires

Bruno FALISSARD
Francis Guillemin
Angélique Bonnaud-Antignac

Coordinateur

Véronique Sébille- Université de Nantes EA 4275
veronique.sebille@univ-nantes.fr

Aide de l'ANR

260 894 €

Début et durée

Janvier 2011 - 36 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-008

Label pôle

PRO-ART

Déterminants des capacités fonctionnelles et de la santé perçue, et interaction avec la multimorbidité, dans l'arthrose de la hanche et du genou

Résumé

Contexte : L'arthrose des membres inférieurs (hanche et genou) (AMI) représente un problème de santé important en raison de sa forte prévalence, de ses conséquences sur les capacités fonctionnelles et la santé perçue et du risque de restriction d'autonomie et de handicap.

Avec le vieillissement de la population, l'impact de l'AMI se modifie et les déterminants de son évolution justifient un réajustement de certaines décisions de santé publique qui doivent être informées à partir de données représentatives. De plus, elle se situe souvent dans un contexte de multimorbidité dont les interactions sur les capacités fonctionnelles et la santé perçue ne sont pas explorées.

Ce projet s'appuiera sur la cohorte KHOALA, représentative, multirégionale, de 881 cas prévalents (arthrose symptomatique de genou et/ou de hanche) : cette cohorte offre une infrastructure de recherche pertinente pour répondre aux questions posées.

Objectifs

Objectif principal :

- Décrire l'évolution au cours du temps de sujets atteints d'AMI en terme de douleur, de capacité fonctionnelle, de participation sociale, de qualité de vie
- Identifier les facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie (paramètres socio-démographiques, données cliniques, autres paramètres de santé).
- Déterminer les interactions avec les comorbidités, les autres facteurs personnels et les facteurs environnementaux (modèle de la CIF).

Objectif concourant : optimiser la mesure de la santé perçue spécifique de l'AMI (OAKHQOL) dont on améliorera les performances métrologiques, notamment par les méthodes issues de la théorie de réponse à l'item.

Méthodes

Tâche 1 : Préparer un instrument de mesure optimisé pour son utilisation comme critère de jugement opérationnel pour le suivi de la cohorte à 3 ans, d'avril 2010 à mars 2012.

L'OAKHQOL est un auto-questionnaire de qualité de vie récemment développé pour les sujets atteints de coxarthrose ou de gonarthrose, avec 43 items répartis en 5 dimensions. L'amélioration du questionnaire comprendra une sélection des items les plus représentatifs du phénomène mesuré sur le continuum du trait latent, et un travail d'affinement des modalités de calcul des scores, grâce à l'utilisation du modèle de Rasch, et à une analyse du contenu, utilisant des

méthodes de consensus et de gestion de groupes qui fera intervenir sujets arthrosiques et professionnels. La mise en œuvre de cette approche qualitative sera interdisciplinaire et utilisée pour les choix de contenu lors d'un séminaire scientifique.

Enfin, le nouvel instrument ainsi créé fera l'objet d'une étude de ses propriétés psychométriques sur les sujets de la cohorte KHOALA.

Ces travaux produiront un questionnaire optimisé qui servira à la suite du projet et sera mis à la disposition de la communauté scientifique.

Tâche 2 : Evaluation de la cohorte en 2010-2012 (année 3) selon un plan de mesures répétées permettant de mieux évaluer le profil d'évolution de la santé perçue et des capacités fonctionnelles, d'identifier une dégradation ou d'une préservation de l'autonomie.

L'organisation et la coordination seront menées avec le centre coordinateur de Nancy qui assure le lien avec la gestion de la cohorte KHOALA par le CIC-EC Inserm CIE6.

Les compétences en statistiques psychométriques et en analyse de données longitudinales seront supervisées par l'équipe de Paris Descartes, les compétences en méthode et analyse de contenu seront soutenues par l'équipe de Metz en psychologie de la santé, et les analyses et interprétation des déterminants de capacité fonctionnelle et de qualité de vie ainsi que l'ensemble du processus sera organisé par l'équipe de Nancy.

Partenaires

Joël COSTE
Elisabeth SPITZ

Coordinateur

Francis Guillemin- faculté de medecine - Ecole de santé publique/ Nancy
francis.guillemin@chu-nancy.fr

Aide de l'ANR

219 024 €

Début et durée

Novembre 2010 - 36 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-009

Label pôle

PROCLUS

Scores de propension et essais randomisés en cluster

Résumé

Contexte: Un essai en cluster est un essai dans lequel on randomise non pas des sujets, mais des groupes de sujets qu'on appelle des "clusters". Plusieurs travaux récents ont montré que la validité interne de ces essais pouvait être remise en cause, du fait des procédures de recrutement des patients. En effet, dans ce type d'essai, on commence souvent par recruter les clusters, on les randomise, et ensuite on recrute les patients. Cette chronologie est susceptible d'entraîner des biais de sélection, tant quantitatifs que qualitatifs, et donc de biaiser les résultats.

La méthode des scores de propension permet de comparer l'efficacité de deux traitements dans le cadre d'études observationnelles (par opposition aux études interventionnelles que sont les essais randomisés), de sorte que la comparabilité des groupes à l'initiation du traitement puisse être recouvrée.

Objectif: Etudier les propriétés statistiques d'une approche de type « score de propension » dans l'analyse d'un essai en cluster, notamment en termes de correction du biais.

Méthodes : Approche par simulation Monte-Carlo.

Retombées : S'il s'avère qu'une approche par score de propension a de bonnes propriétés statistiques et permet notamment de réduire le biais de l'estimation de l'effet traitement en cas de biais de sélection, des recommandations quant à l'analyse des essais en cluster pourront être faites.

Partenaires

Coordinateur

Bruno Giraudeau- INSERM CIC 0202/ Tours
giraudeau@med.univ-tours.fr

Aide de l'ANR

88 015 €

Début et durée

Mois 20xx - 18 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-010

Label pôle

TOLIMMUNPAL

Etude des déterminants environnementaux, biologiques et génétiques impliqués dans le développement de la tolérance immunitaire associée au paludisme : conséquences sur la protection de la femme enceinte et du jeune enfant

Résumé

Le paludisme touche 40 % de la population mondiale. Chaque année cette infection due à des plasmodies (*P. falciparum* étant le plus répandu et faisant l'objet de notre projet) cause plus d'un million de morts, 85% touchant des enfants africains. Les deux populations à risque sont les femmes enceintes et les nouveau-nés. En effet, le paludisme peut aggraver une anémie et entraîner une décompensation chez des femmes enceintes souvent anémiées de manière chronique. Autre conséquence grave du paludisme, la femme peut, dans certaines conditions, développer une infection placentaire (IP). Cette IP est fortement associée à un retard de croissance intra utérin et donne donc naissance à des enfants de moins de 2500 grammes. Le faible poids de naissance étant lui-même associé à une surmortalité durant les premiers mois de vie, on comprend l'importance de prévenir cette IP. Enfin, les enfants naissant d'une femme avec une IP semblent développer leur première infection palustre (et leur première maladie) plus tôt que des enfants nés d'un placenta normal. En fait, il semble que chez ces enfants le développement immunitaire spécifique du paludisme soit entravé à cause de ces contacts in utero avec des antigènes (Ag) palustres. Ce phénomène est désigné par « tolérance immunitaire ». L'existence de contacts in utero avec des Ag palustres est démontrée, mais à ce jour aucune recherche n'a pu proposer une hypothèse physiologique expliquant ce phénomène de tolérance immunitaire. De plus, les études épidémiologiques ayant montré cette association entre l'IP et le délai de première infection montrent des discordances de protocoles et des faiblesses méthodologiques importantes sur le plan épidémiologique. Ainsi, dans ces études, l'infection du nouveau-né est définie de manière différente, le risque environnemental d'infection n'est pas (ou mal) pris en compte, pas de prise en compte des co-infections ni des apports nutritionnels qui influent évidemment sur la sensibilité aux infections et sur le développement immunitaire ... Enfin, seule une étude s'est intéressée au suivi du développement immunitaires d'enfants nés ou non d'un placenta infecté, mais là encore la surveillance des enfants était minimale (3.5 visites en 36 mois de suivi). Dans ce projet, nous faisons l'hypothèse que le phénomène de tolérance immunitaire existe bien et est responsable d'une sensibilité accrue à l'infection. Cependant, nous proposons

une hypothèse explicative qui ne nécessite pas obligatoirement une infection placentaire. Nous postulons que toutes les infections de la mère au cours de la grossesse (qu'elles entraînent OU PAS une infection placentaire) peuvent être à l'origine de la mise en place d'une tolérance immunitaire et entraîner la naissance d'enfants dont le développement immunitaire spécifique de *P. falciparum* (agent du paludisme) est perturbé et qui seront plus sensibles à l'infection. Ce phénomène est en partie sous contrôle génétique et nous proposons d'étudier le rôle de plusieurs gènes candidats impliqués dans le développement immunitaire.

Du point de vue santé publique cette problématique est extrêmement importante car la stratégie de protection des femmes enceintes actuellement préconisée par l'OMS a pour principal objectif d'empêcher l'infection placentaire. Nous sommes convaincus que cette stratégie est en partie inefficace et ne protège pas l'ensemble des sujets soumis au risque de tolérance immunitaire. De plus ce travail devrait aider à identifier des corrélats de protections indispensables à l'évaluation des candidats vaccins.

Le projet que nous proposons s'intègre dans un plus vaste projet européen financé par EDCTP qui concerne 5 états africains et 4 états européens. Notre projet associe des équipes de l'Institut de Recherche pour le Développement en France et au Bénin, deux UMR associant des universités françaises (Paris 1 et Paris 5) et le CNRS ainsi qu'une UMR Université Paris 7 et le Commissariat à l'Energie Atomique.

Partenaires

Yves MARTIN-PREVEL
Philippe MOREAU
Martine TABEAUD
Thierry BALDET
Grégory NUEL

Coordinateur

André GARCIA- IRD/UR010 Faculté de pharmacie Laboratoire de parasitologie/ Paris
andre.garcia@ird.fr

Aide de l'ANR

625 637 €

Début et durée

Novembre 2010 - 48 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-012

Label pôle

VISA

Vision, incapacité, dépendance et perte d'autonomie chez la personne âgée

Résumé

Le formidable vieillissement de la population, associé à la survenue de pathologies, parfois multiples, soulève de nombreuses questions quant à l'état de santé de la population âgée de notre pays et aux besoins de prise en charge médico-sociale associés, actuels et à venir. L'OMS suggère l'incapacité dans les activités de la vie quotidienne, comme indicateur de morbidité global permettant d'évaluer les répercussions sur la vie quotidienne, du vieillissement et des pathologies qui lui sont associées.

Afin de contribuer au maintien de l'autonomie, pilier d'un vieillissement réussi, l'enjeu actuel est de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le processus d'évolution vers l'incapacité et d'identifier ainsi des leviers d'action permettant de prévenir ou retarder l'entrée en incapacité, de ralentir sa progression et/ou de favoriser la restauration des capacités fonctionnelles.

Spécifiquement sur la vision, les recherches épidémiologiques sur l'impact en terme d'incapacité chez le sujet âgé sont rares et présentent souvent d'importantes limites méthodologiques. Pourtant pour tout acte de la vie quotidienne ou presque, les capacités visuelles sont sollicitées et les déficiences visuelles n'apparaissent pas favorables au maintien de l'autonomie des personnes âgées. Compte tenu de l'impact des déficiences visuelles sur le fonctionnement dans la vie quotidienne des personnes d'âgées et des moyens d'action existants en ophtalmologie et pourtant insuffisamment mis en œuvre en suivi gériatrique, l'étude épidémiologique de la part attribuable aux déficiences visuelles et des mécanismes en jeu dans la perte d'autonomie apparaît dans ce contexte tout à fait pertinente et originale, et ce, selon l'approche la plus globale possible du sujet âgé (état de santé, caractéristiques sociodémographiques, habitudes de vie, environnement, prise en charge médico-sociale...). Parmi les facteurs qui pourraient moduler l'impact des déficiences visuelles sur l'incapacité, nous nous intéresserons plus particulièrement à deux facteurs, tous deux fortement corrélés à la fois aux déficiences visuelles et à l'incapacité, et pour lesquels des moyens d'action efficaces existent et sont souvent insuffisamment mis en œuvre.

Dans le cadre de ce projet, nous nous proposons d'étudier les relations entre vision (déficiences visuelles et pathologies oculaires) et incapacité chez le sujet âgé, dans le cadre d'une cohorte épidémiologique en population générale.

Ce projet sera d'une part réalisée sur l'ensemble de la cohorte des Trois Cités (3C), étude épidémiologique sur l'implication des facteurs vasculaires dans la maladie d'Alzheimer, incluant

les trois villes : Bordeaux, Dijon et Montpellier sur près de 10 000 personnes (inclus en 1999) revus tous les 2 à 3 ans. Le suivi à 10 ans est actuellement en cours. Les analyses plus spécifiques sur les pathologies oculaires seront réalisées sur les données de l'étude Aliénor (étude ancillaire de 3C) réalisée sur près de 1 000 personnes ayant bénéficié d'un examen ophtalmologique complet dans le service d'Ophtalmologie du CHU de Bordeaux. Le présent projet permettra également de réaliser des visites ophtalmologiques à domicile pour limiter le biais de sélection, observé dans Aliénor (excluant les personnes les plus dépendantes). Des modélisations statistiques originales seront utilisées comme l'estimation de la fraction attribuables aux déficiences visuelles, permettant de hiérarchiser les différentes en termes de part attribuable dans l'incapacité du sujet âgé, ainsi que la part de ces déficiences qui pourraient être évitées par une meilleure prise en charge ophtalmologique. Nous estimerons également des espérances de vie sans incapacité afin d'estimer le « burden of disease » associé aux déficiences visuelles.

Partenaires

Delcourt Cécile
Carrière Isabelle
Bourdel-Marchasson Isabelle

Coordinateur

Karine Pérès- INSERM U897- Equipe "Epidémiologie et neuropsychologie du vieillissement cérébral"/ Bordeaux
karine.peres@isped.u-bordeaux2.fr

Aide de l'ANR

201 344 €

Début et durée

Novembre 2010 - 36 mois

Référence

ANR-2010-PRSP-011

Label pôle