

PHILIPPE HUBERT

Caractérisation de l'incertitude associée aux inférences dans l'évaluation de la mortalité attribuée à des facteurs de risque

Journal de la société française de statistique, tome 145, n° 3 (2004), p. 33-46

http://www.numdam.org/item?id=JSFS_2004__145_3_33_0

© Société française de statistique, 2004, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Journal de la société française de statistique » (<http://publications-sfds.math.cnrs.fr/index.php/J-SFdS>) implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

CARACTÉRISATION DE L'INCERTITUDE ASSOCIÉE AUX INFÉRENCES DANS L'ÉVALUATION DE LA MORTALITÉ ATTRIBUÉE À DES FACTEURS DE RISQUE

Philippe HUBERT *

RÉSUMÉ

Des estimations des impacts sur la santé que l'on peut attribuer à diverses nuisances environnementales et à des modes de vie sont de plus en plus fréquemment utilisées. Les éléments disponibles pour discuter la confiance à accorder à ces résultats sont peu nombreux et pas toujours connus. S'agissant de modélisations complexes, dont la complétude est mal connue, les outils classiques d'analyse de l'incertitude doivent être complétés par d'autres approches. On décrit ici de tels éléments. En premier lieu, on distingue les processus de calcul : décomptes directs ou indirects à partir des statistiques nationales de décès, des données d'enquête, et prédictions par des modèles. Pour caractériser la confiance à accorder aux estimations, il faut identifier le processus d'estimation et plus précisément les opérations d'inférence effectuées : extrapolation des fortes aux faibles doses, transposition de l'animal à l'homme ou d'un groupe humain à une autre population, analogies entre effets, entre substances ou voies d'exposition. À partir de cette description, il est alors possible d'aller au-delà de l'application des approches traditionnelles de l'analyse statistique de l'incertitude, de discuter de l'importance de ces opérations d'inférence et d'en déduire une appréciation qualitative, voire subjective, mais documentée sur l'incertitude qui leur est associée.

ABSTRACT

Estimates of attributable risk are worked out and published for an increasing number of environmental factors. There are few available evidences that allow to ground confidence in such results, besides they are not well known. When addressing complex models, the completeness of which is doubtful, the classical approaches for uncertainty analysis are insufficient and qualitative approaches are necessary. Such approaches are described. First the assessment can be based on direct or indirect census counts from death certificates; alternatively they can be acquired through surveys, or derive from predictive modelling. Confidence may be built up on a precise characterization of assessment steps and associated inferences : large to low doses, animal to man, a given human population to another population, a type of effect to another type of effect, a substance to an another substance, an exposure rank to another. Given such a characterization, it is possible to analyse uncertainty beyond the results of statistical analysis. A proper description of inference operations

* INERIS, Parc technologique ALATA, 60550 Verneuil en Halatte
Philippe.Hubert@ineris.fr

paves the way for discussing their importance, through ranking, and qualitative appreciation. Even though such appreciations may be subjective, the proposed approach allows to a systematic and documented judgement.

1. Introduction

La question de la confiance à accorder aux calculs de «risques attribuables», exprimés par des nombres de décès «évitables» au sens retenu par le Haut Comité de la Santé Publique (1996), ou en mortalités prématurées, revient régulièrement à l'ordre du jour, par exemple pour hiérarchiser des priorités en matière de politique de santé publique.

Les réponses que l'on peut y apporter aujourd'hui ne sont pas satisfaisantes. En particulier, l'analyse statistique de l'incertitude, même si elle était améliorée et généralisée, resterait intrinsèquement limitée car elle suppose la validité des modélisations appliquées. Or c'est sur ce point que se posent les questions les plus importantes.

Cet article examine quels sont les recours pour caractériser l'incertitude dans ces processus, en abordant deux séries de questions : Comment les estimations sont-elles construites ? Comment, selon le processus d'estimation mis en œuvre, juger de la plausibilité du résultat ?

2. Exemples d'estimations disponibles

De nombreuses estimations sont aujourd'hui publiées. Elles portent sur des nombres de «décès attribuables» très importants. En ce qui concerne la pollution atmosphérique due au transport et aux sources de pollution fixes, 31 700 décès par an ont été «attribués» à l'inhalation des particules fines (Küntzi *et al.*, 2000). Pour l'alcoolisme, on cite 23 400 «décès directs» en 1994 (Haut Comité de la Santé Publique, 1996), et entre 35 000 et 45 000 au total selon le Haut Comité de la Santé Publique (2002). Pour le tabac, on peut citer le chiffre de 60 000 morts par an élaboré par l'Alliance Française pour la Santé – Coalition contre le tabagisme (voir le site internet www.tabac-info.net), dont 40 000 cancers selon le récent rapport de la commission d'orientation sur le cancer (2003). Les accidents de la route (7 918 décès en 1999 d'après l'INSERM) ou de la vie courante chiffrés à 17 990 en 1994 (Haut Comité de la Santé Publique, 1996) puis à 18 817 en 1998 selon l'analyse du ministère de la Santé à partir des statistiques nationales de décès (Ministère de la Santé, 2000), et enfin les suicides (10 268 en 1999 selon l'INSERM) s'ajoutent à cette liste de décès évitables.

En ce qui concerne les substances cancérigènes, on retrouve des estimations sur la dioxine (1 400 à 2 400 décès attribuables par an selon une expertise collective de l'INSERM en 2000), ou l'amiante (1 950 décès par an en 1996 selon une autre expertise collective de l'INSERM de 1997). Les effets d'autres polluants comme le benzène, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, les composés organiques volatils, l'arsenic, le cadmium ou le chrome, ou l'ensemble des 66 agents cancérigènes identifiés par le Centre International

de Recherche sur le Cancer (CIRC ou, en anglais, IARC : voir IARC, 1971-1994) n'ont pas fait l'objet d'évaluations nationales, de même que les effets comparativement plus controversés des champs électromagnétiques ou des conséquences du réchauffement climatique.

L'étude des conséquences de l'exposition des Français aux rayonnements ionisants naturels et dus à l'homme est connue et l'on peut en déduire des décès attribuables en utilisant les coefficients de risque de la Commission Internationale de Protection Radiologique (ICRP, 1991). L'exposition moyenne de 4 mSv par an (Hubert, 1993) conduit à des décès attribuables de l'ordre de 12 000 par an (Zmirou *et al.*, 2000), dont une quinzaine (Dreicer *et al.*, 1995) dus au fonctionnement normal de la filière électronucléaire. Dans le domaine des expositions « naturelles », les rayonnements ionisants ne sont pas la seule nuisance, et la croissance des mélanomes (1200 décès par an en 1994) est aussi attribuée à des modifications de comportement face à l'exposition au soleil (Haut Comité de la Santé Publique, 1996).

Une enquête a permis d'estimer à 300 (Zmirou *et al.*, 2000) le nombre de décès annuels dus aux intoxications par le monoxyde de carbone, polluant de l'atmosphère intérieure. Les décès dus à des infections (généralement mal identifiées) causées par la consommation d'aliments ont été estimés à un peu plus de 600 par an (Nizard, 1999).

Enfin, lors de son analyse des expositions professionnelles, le Haut Comité de la Santé Publique cite un recensement d'environ 500 décès en 2002, mais évoque des estimations de l'ordre de plusieurs milliers (Haut Comité de la Santé Publique, 1996).

Alors même qu'elle est incomplète, l'addition est impressionnante. Une telle addition est cependant impossible, car ces « risques attribuables » ne s'ajoutent pas. Il existe des « doubles comptes ». Par exemple, les décès par accident de la route en état d'ivresse sont comptés deux fois (accident de la route, alcool). Dans d'autres exemples, les facteurs de risque interagissent de façon non additive. Ainsi, en ce qui concerne le radon, une étude pour la région Bretagne (Pirard et Hubert, 2001) peut estimer simultanément que les cancers du poumon sont « attribuables » pour 90 % au tabac et pour 20 % au radon, mais que ces deux facteurs de risque pris ensemble contribuent à 92 % du risque (National Academy of Sciences, 1998).

En tout état de cause l'importance des chiffres évoqués ici rend nécessaire l'élaboration d'éléments permettant d'en décrire l'incertitude. Une première étape consiste à bien décrire la façon dont ils sont construits pour comprendre quelles inférences sont faites.

3. Les processus d'estimation

Très globalement, on peut distinguer deux familles d'estimation, celles basées sur des observations directes et celles construites à partir de modélisations. Une description plus précise est cependant nécessaire, surtout en ce qui concerne les modélisations, pour lesquelles la question de l'inférence doit être traitée de façon très complète.

3.1. L'utilisation directe d'observations

Certaines estimations sont fondées sur des observations issues directement de recueils systématiques comme pour les « causes médicales de décès » dont le recensement est assuré par l'INSERM. Le recours aux observations est encore possible quand les données ne sont pas enregistrées dans des systèmes statistiques. Il repose alors sur des sondages et enquêtes, dont la représentativité doit être discutée : par exemple l'estimation des décès dus au monoxyde de carbone provient d'une enquête dans quelques départements.

Le recours à des décomptes de décès n'est pas toujours aussi direct qu'il peut sembler. Dans les cas les plus simples, il faut néanmoins considérer les règles comptables, comme le délai de six jours pour attribuer un décès à un accident de la circulation. Il faut discuter aussi la fiabilité des déclarations : le cas des suicides est ainsi sujet à débat. Il faut examiner les règles d'attribution d'un décès à une cause. Pour déduire un risque attribuable de décomptes sur les décès, le lien doit être univoque entre le facteur de risque incriminé et le type de décès observé. Ceci est loin d'être toujours le cas. Pour les cancers, l'association très directe entre mésothéliome et amiante est pratiquement la seule exception. De plus, les associations peuvent être remises en question. Ainsi, alors que tous les décès par cirrhose du foie étaient attribués à l'alcoolisme à une époque, il n'en va pas de même aujourd'hui. Les règles d'attribution font en fait appel à une analyse de la causalité, semblable à celle qui peut être effectuée au début d'une évaluation de risque. *In fine*, une part de modélisation peut donc entrer en jeu dans ce que l'on appelle « observation ».

3.2. Le recours à une démarche d'évaluation par étapes

Toute estimation ne saurait reposer sur des observations dans la population concernée. Une menace qui s'est réalisée n'est pas forcément décelable car l'épidémiologie descriptive est un outil d'observation aux possibilités limitées, particulièrement quand il s'agit de capturer des excès pour des causes de décès qui ne sont pas spécifiques du facteur étudié, et qui sont diffuses dans de vastes populations. De façon plus radicale, il se peut que la population n'ait pas encore été exposée à une nuisance et une évaluation prévisionnelle est nécessaire (par exemple décision sur une politique de vaccination).

Pour ces « risques non observables », la démarche d'évaluation repose sur un processus à plusieurs étapes que l'on peut formaliser ainsi :

- identification des dangers ;
- estimation (par mesure ou par modélisation) des expositions ;
- construction d'une relation exposition-effet ;
- enfin caractérisation du risque.

Le travail effectué en 1983 par le Comité National pour la Recherche de l'Académie Nationale des Sciences des États-Unis d'Amérique (NRC 1983) est considéré comme la première formalisation de cette démarche. Au cours des vingt années qui ont suivi, organisations internationales et nationales se sont rapprochées de ce formalisme. On peut ainsi citer l'OMS (1999) ou l'Europe

(1996) ou, en France, l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) (2000), l'INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et l'Évaluation des Risques) (2000), et l'IPSN (devenu depuis IRSN, Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire) (Oudiz *et al.*, 2000). Divergentes sur certains aspects, ces approches ont en commun la différenciation des quatre étapes distinguées ici.

La première étape est l'identification des dangers. C'est une démarche très qualitative, qui peut porter sur l'identification de voies d'exposition, sur l'éventualité de phénomènes chimiques lors de transferts dans l'atmosphère, aussi bien que sur la discussion du rôle causal d'un agent dans l'apparition d'une pathologie. Tous les éléments disponibles sur le facteur de risque y sont rassemblés, y compris ceux qui ne seront pas utilisés pour quantifier le risque.

S'agissant de l'étape d'estimation des expositions, l'alternative entre recours à l'observation et modélisation est ouverte à nouveau. À nouveau aussi, la plus grande confiance accordée aux mesures de terrain par rapport aux résultats de calcul est un *a priori* répandu. Il peut cependant arriver que ces mesures de terrain soient peu pertinentes (mauvaise échelle de temps ou d'espace), qu'elles soient effectuées sur un « traceur » peu sûr d'un polluant ou réalisées en des endroits inadaptés. L'analyse effectuée ici ne se focalise pas sur les aspects relatifs à l'estimation des expositions (Haut Comité de la Santé Publique, 1996), mais il est nécessaire d'en souligner l'importance.

3.3. Les inférences dans l'établissement d'une relation exposition-effet

L'étape suivante est la construction d'une relation exposition-effet, avec un coefficient de risque qui permettra de déduire le risque à partir des expositions et que l'on peut considérer comme une VTR (Valeur Toxicologique de Référence) particulière (Bonvallot et Dor, 2002). Elle peut être déduite de données animales. Elle peut provenir d'études sur l'homme. Les études épidémiologiques utilisées portent sur des groupes humains très spécifiques et exposés dans des conditions bien particulières : travailleurs avant la mise en place de mesures de prévention ; pour l'étude des rayonnements ionisants, victimes des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. Ainsi, la relation est établie dans des conditions très précises, en général bien distinctes des conditions dans lesquelles elle est utilisée pour estimer un risque.

Des hypothèses sont faites et des opérations sont effectuées pour proposer des coefficients de risque utilisables pour une population générale exposée à des niveaux ambiants. Cette opération d'inférence est souvent qualifiée d'« extrapolation aux faibles doses », par exemple quand il s'agit des effets des rayonnements ionisants, des dioxines, de la pollution atmosphérique par les particules fines.

Bien que le terme d'« extrapolation » soit devenu d'usage fréquent, il masque la variété des opérations faites, et c'est une source de confusion que de l'utiliser pour tous les types d'inférences. Ici, extrapolation, transposition et analogies ont été distinguées (*cf.* figure 1). L'unité WLM (« Working Level »-Months) est un produit concentration \times temps. C'est une unité traditionnelle en milieu professionnel (mois passés à la concentration admissible).

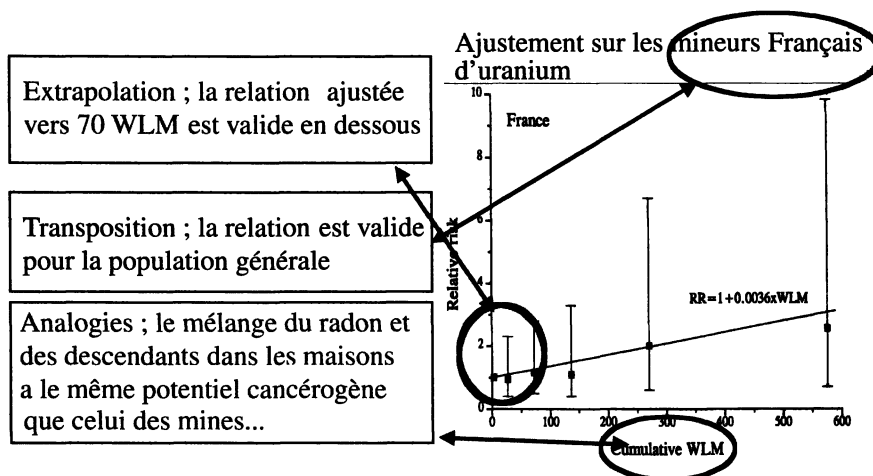


FIG 1. — Extrapolation, transposition et analogies pour l'établissement d'une relation dose-effet applicable à l'exposition domestique au radon.

La confiance à accorder aux estimations dépend de la plus ou moins grande pertinence des inférences effectuées. Là, une caractérisation plus précise de la démarche est nécessaire.

- L'extrapolation proprement dite s'applique quand un paramètre prend une valeur éloignée de celle des observations utilisées pour établir une relation dose-effet. On extrapole ainsi des fortes vers les faibles doses, des fortes vers les faibles concentrations, des forts débits vers les faibles débits de doses, des faibles durées de suivi vers les longues durées. L'extrapolation porte sur les paramètres qui décrivent la relation ajustée sur les données de base.
- La transposition est l'opération qui consiste à tenir pour valides, pour une population, des relations ajustées sur d'autres. Cela se pratique quand on applique à la population générale française des coefficients de risque déduits d'études sur les habitants de Londres soumis à la pollution des années cinquante, sur les travailleurs exposés à l'amiante, sur les mineurs exposés au radon, ou bien sûr quand on utilise des résultats d'expérimentations animales.
- Enfin, l'analogie est le raisonnement par lequel on considère que des facteurs de risque différents (divers types de rayonnements, de dioxines, de fibres d'amiante...) ont la même action, ou que différents types d'effets (tumeurs malignes et bénignes, tumeurs et marqueurs...) répondent de la même façon à une exposition. Considérer que les effets mis en évidence pour une voie d'exposition se retrouveraient pour une autre (par exemple voie orale et inhalation) est aussi classé ici parmi les analogies.

Ces trois modes d'inférence font partie du processus d'estimation des cancers du poumon attribuables au radon dans l'habitat : Bretagne (Pirard et Hubert, 2001), France (Pirard, 2000), États-Unis (National Academy of Sciences,

1998), monde (ICRP, 1993) (*cf.* figure 1). La relation « exposition-effet » initiale a été ajustée sur l'observation de populations de mineurs d'uranium, de fer et d'étain, et elle est finalement utilisée pour l'exposition domestique de la population générale. Elle est donc appliquée à des niveaux et durées d'exposition différents (extrapolation), d'une population d'hommes adultes à une population générale comprenant des femmes et des enfants (transposition). On estime que la nocivité du mélange de radon, de ses descendants et des autres polluants de l'atmosphère des mines, est la même que celle de ce même mélange avec les polluants domestiques (analogie).

Ces mêmes types d'inférence se retrouvent dans d'autres exemples, comme pour l'estimation des effets de l'exposition des Français à l'amiante (INSERM, 1997). Le collectif d'expertise a posé la question de l'extrapolation : utilisation de relations observées à des expositions chroniques en dessous de 1 fibre par ml pour des situations d'exposition discontinues ; stabilité dans le long terme de coefficients ajustés sur des durées de suivi plus courtes qu'une vie entière. Le collectif a aussi discuté des transpositions : en quoi les caractéristiques spécifiques (par exemple tabagisme, sex-ratio et âge) des populations de travailleurs dont l'observation a permis l'établissement d'une relation peuvent influencer sur le caractère général des résultats. Il a discuté enfin des analogies effectuées : efficacités comparatives des types de fibre (chrysolite, amosite et chrysolite-amosite), selon qu'il s'agit de mésothéliome ou de cancer du poumon. Bien que la logique en soit différente, on peut considérer que l'estimation du nombre de cas de cancers du poumon attribués à l'amiante relève d'une démarche par analogie. Ils ont été déduits du nombre de cas de mésothéliomes observés grâce à l'application d'un ratio observé sur les populations initialement étudiées.

Des facteurs correctifs sont parfois utilisés à l'occasion des opérations d'extrapolation, transposition et analogies. Dans d'autres cas aucune valeur n'est modifiée, et seul reste le postulat d'une similitude. Il arrive aussi que ce postulat ne soit pas même formulé.

4. Les outils disponibles pour apprécier l'incertitude globale

Une bonne identification de la démarche utilisée pour estimer un risque attribuable précisant les étapes nécessaires et les raisonnements appliqués est déjà un élément d'appréciation, mais il est possible de discuter plus avant du degré de confiance en s'appuyant sur une série d'outils. Certains sont d'usage courant, comme l'analyse de l'incertitude statistique, d'autres restent moins utilisés bien que connus depuis longtemps, comme la discussion de la plausibilité d'un lien causal. D'autres enfin ont été jusqu'alors peu explorés, comme la caractérisation de l'ampleur des inférences sur laquelle cet article met l'accent.

4.1. Évaluation de la qualité des systèmes de recueil des observations

Plus simple en tant que processus, le recours direct à des données observables n'est pas une garantie en soi, car les observations dépendent de la qualité des enregistrements. Solides pour les accidents de la route, les chiffres peuvent être modifiés par un biais de déclaration (suicides, overdoses), ou des difficultés d'identification de la cause (accidents d'anesthésie, affections nosocomiales, infections alimentaires). Pour les enquêtes se pose la question de la représentativité de l'échantillon. Ainsi, si un recueil exhaustif de causes déclarées sans ambiguïtés est plus fiable qu'une enquête pour une cause mal enregistrée, de nombreuses situations intermédiaires existent. La question des affections nosocomiales montre que la « simple observation » n'est pas si dénuée de difficultés. Par exemple le chiffre de 10 000 décès évoqué par certains pour les maladies contractées à l'hôpital (Bouffechoux, 1997), n'est pas directement lisible dans les systèmes de surveillance. Enquêtes spécifiquement dédiées à la validation, confrontation des sources, techniques de « capture recapture » sont autant d'outils à appliquer.

4.2. La place des analyses statistiques

Le plus classique de ces outils est l'analyse statistique de l'incertitude. Elle s'applique assez simplement aux données d'observation, et elle peut être conduite sur chaque étape de la modélisation. Schwartz (1999) plaide pour son emploi systématique. Il en décrit l'efficacité et les limites pour l'analyse des essais thérapeutiques et les enquêtes épidémiologiques. L'analyse statistique de l'incertitude accompagne ainsi depuis longtemps l'estimation du coefficient de risque (évalué à partir de données animales ou humaines) d'un intervalle de confiance statistique ou relevant d'une approche similaire (Rommens *et al.*, 2002). Deux développements, sinon moins classiques, du moins nettement moins usuels sont à signaler.

L'incertitude des estimations individuelles de l'exposition commence à être incluse dès l'ajustement de coefficients sur les données épidémiologiques, par exemple sur Hiroshima et Nagasaki (Pierce *et al.*, 1990). L'analyse de la propagation des incertitudes au sein de l'enchaînement des modèles d'une évaluation, autrefois réservée à des cas relativement simples, commence à s'appliquer à une échelle importante. Elle a ainsi été mise en œuvre dans le cadre d'un travail d'équipe multidisciplinaire pour estimer le risque de leucémies autour de La Hague, en partant d'un modèle à plusieurs centaines de milliers de paramètres (Rommens *et al.*, 2002).

In fine le calcul d'intervalles de confiance peut être impossible pour des raisons théoriques mais surtout pratiques. Quand il s'agit d'étudier la propagation des incertitudes, les bases sont bien établies (Morgan *et al.*, 1990). Mais les approches (de type Monte Carlo par exemple) peuvent être pratiquement inapplicables à cause de la taille des modèles, du nombre de paramètres ou des déficiences dans la caractérisation de l'incertitude sur les variables mesurées et plus souvent encore sur les liaisons entre variables.

Reprenant le long parcours de la modélisation en statistique médicale et en sciences sociales, Freedman (1999) montre que les chercheurs tendent à négliger les difficultés à établir une relation causale et que les méthodes statistiques usuelles (intervalle de confiance, régression, etc...) sont bien souvent mises en œuvre sans se poser de question quant à leur réelle pertinence et les hypothèses qui devraient soutenir la construction intellectuelle. Cependant la limitation de l'analyse statistique de l'incertitude nous semble encore plus radicale. En effet, l'analyse est effectuée dans le cadre d'une modélisation, et ne saurait refléter le fait qu'un modèle peut être incomplet. Par exemple, une voie d'atteinte (ingestion directe du sol par les enfants, consommation d'algues marines) peut être oubliée. Pour la même raison, l'analyse statistique de l'incertitude ne rend pas compte des erreurs cachées derrière les inférences. Dans son article sur la causalité, Sir Bradford Hill (1966) décrivait le test statistique comme «un bon serviteur et un mauvais maître». Cela s'applique aussi à l'intervalle de confiance – toujours conditionnel à la modélisation choisie –, mais d'autres outils sont heureusement disponibles.

4.3. Éléments de discussion de plausibilité du lien causal

Avant de quantifier par un nombre de décès l'effet d'un facteur de risque, il faut se demander si ce facteur est susceptible d'avoir un effet. Depuis les premières formalisations des approches de quantification des risques (*cf.* USEPA, 1976), il est recommandé de bien traiter chacune des deux questions :

- Est-il possible que le facteur de risque incriminé ait un effet ?
- Si oui, quel est l'ordre de grandeur de l'effet attendu en termes de santé publique ?

Ces questions sont bien différentes. Par exemple, les nombreuses études épidémiologiques réalisées chez l'adulte rendent très plausible qu'un très jeune enfant qui fumerait un paquet de cigarettes par jour soit exposé à un risque de cancer du poumon, bien que l'on puisse affirmer, selon la formulation usuelle, qu'« aucune étude n'a mis en évidence un excès » au sein de cette population particulière. En revanche, il est assez improbable que le même coefficient de risque s'applique. La confusion entre ces deux discussions obscurcit souvent le débat sur les effets des polluants.

Pour répondre à la première question, des règles avaient été proposées par Sir Bradford Hill dès les années cinquante, dans son article sur l'établissement de la causalité pour les facteurs de risque en milieu professionnel (1966). La série de critères développés (force du lien, relation dose effet, pas d'ambiguïté sur la chronologie, constance des résultats au travers des études, plausibilité de l'hypothèse, cohérence des résultats, spécificité de l'association) est toujours actuelle. Elle semble trop peu utilisée. En revanche, des institutions comme le CIRC et l'EPA (IARC, 1971-1994 ; USEPA, 1986, 1999) regroupent les cancérogènes suspectés dans des catégories qui sont des échelles de plausibilité : cancérogène avéré chez l'homme, probable chez l'homme, avéré chez l'animal, suspecté chez l'homme, etc.

Cette approche de la causalité a le défaut de poser la question de la plausibilité dans l'absolu, en dehors du contexte de l'exposition. En particulier, la discus-

sion menée n'est pas fonction du niveau d'exposition, ni des caractéristiques des populations. Elle ignore les inférences, à l'exception de la transposition de l'animal à l'homme.

4.4. Éléments sur l'ampleur des inférences

Toute inférence ne véhicule pas la même incertitude. En dépit du caractère essentiellement qualitatif des raisonnements, il est possible d'objectiver, et ce parfois par des paramètres quantitatifs, l'« ampleur » des inférences.

L'extrapolation peut ainsi être caractérisée par une « distance d'extrapolation ». Quand un facteur deux ou trois seulement sépare les valeurs relatives au domaine sur lequel on prédit le risque de celles sur lesquelles une relation a été mise en évidence, il est raisonnable de supposer une continuité. Quand il s'agit de quatre ou cinq ordres de grandeur, l'extrapolation est plus difficile à fonder. L'ordre de grandeur sur lequel porte l'extrapolation est un bon indicateur de l'incertitude potentiellement liée à une extrapolation.

L'extrapolation en termes de dose ou d'exposition cumulée est souvent assez faible au regard de l'extrapolation sur les durées d'exposition. Entre données de base et expositions environnementales, l'écart des niveaux d'exposition peut être fort par rapport aux valeurs de l'expérimentation animale ou de l'épidémiologie de travailleurs, mais ce n'est pas toujours le cas, comme par exemple pour la pollution atmosphérique particulière ou le radon.

Un facteur limitant l'ampleur de l'extrapolation est que la question de l'« extrapolation vers zéro » ne se pose pas toujours. Quand un bruit de fond existe (irradiation naturelle par exemple, métaux dans les sols...) les expositions des individus préexistent à un éventuel incrément associé à l'activité humaine. Il y a ainsi un « plancher d'exposition » et, quand on estime l'effet d'un ajout, l'extrapolation se fait entre le niveau d'exposition où une relation a été ajustée et celui de ce plancher. À partir du moment où il est petit par rapport au bruit de fond, le niveau d'un incrément n'influe plus sur l'ampleur de l'extrapolation. Autrement dit, dans le cas des rayonnements ionisants, pour lesquels 2 à 4 mSv sont reçus annuellement par les Français, que l'on veuille estimer l'effet d'un ajout de 0,1 mSv, ou de 0,0001 mSv, l'ampleur de l'extrapolation est inchangée. Il s'agit toujours de se demander si des coefficients ajustés autour de 100 mSv en exposition aiguë sont applicables pour des expositions chroniques de l'ordre de quelques mSv par an se cumulant à 300 mSv environ sur la vie.

Toujours sur l'exemple des rayonnements ionisants, il est possible d'illustrer la façon de décrire des « distances d'extrapolation ». Ici, les jeux de données épidémiologiques sur lesquels ont été ajustés des coefficients (Hiroshima et Nagasaki, habitants des Iles Marshall victimes de retombées d'essais nucléaires, malades traités pour spondylarthrite ankylosante, teigne...) et les situations pour lesquelles il peut être judicieux d'estimer des risques (patients soumis à des examens de radiodiagnostic, travailleurs en situation normale ou exerçant des travaux en « ambiance chaude », « bruit de fond naturel », et donc tout ajout inférieur à cet ordre de grandeur) ont été représentées en fonction du niveau d'exposition (la dose) et de l'étalement de ces expositions (inverse

du débit de dose). Les études mettant en évidence un effet, mais non utilisées pour quantifier, ont été aussi mentionnées (par exemple : enfants de Biélorussie après Tchernobyl; travailleurs de l'ancienne Union Soviétique, d'Europe et des États-Unis; riverains de la rivière Techa en Oural...). Il apparaît ici que la «distance» est faible ou nulle pour le niveau de dose, tandis qu'elle est de plusieurs ordres de grandeur pour le débit de dose.

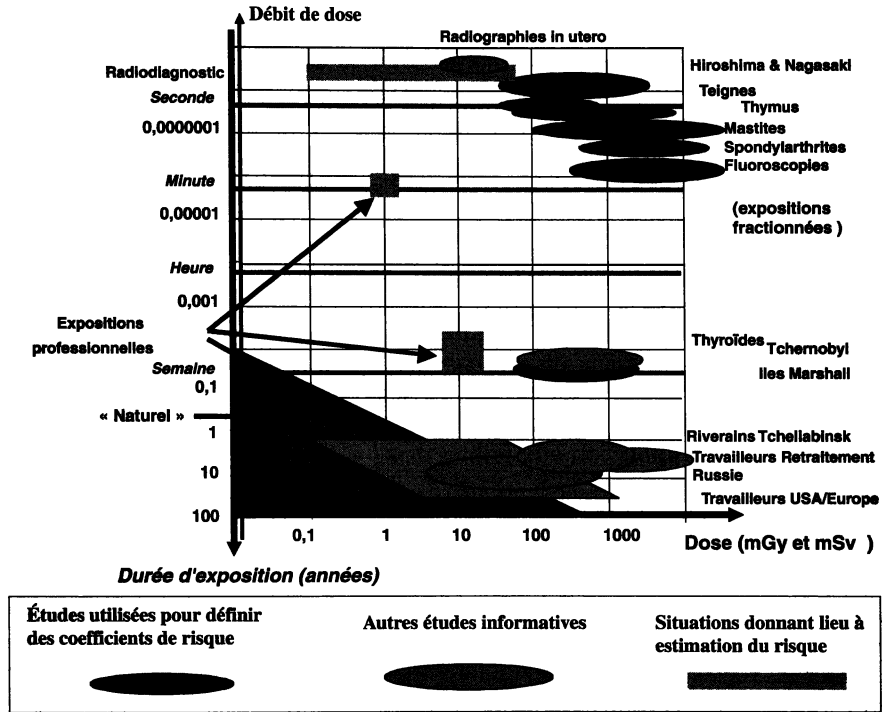


FIG 2. — Distances d'extrapolation pour les rayonnements ionisants.

L'ampleur des transpositions se quantifie plus difficilement mais peut assez bien être hiérarchisée. Plus la population d'où proviennent les données est spécifique (âge, sexe, catégorie professionnelle, mode de vie, critères ethniques...) plus la transposition est porteuse d'incertitudes. Le saut est bien sûr plus important quand la donnée de base est une expérimentation animale. Une hiérarchie se dessine donc assez facilement. Quand on travaille sur un type de cancer, la proximité des taux de base est un critère qui paraît naturel. En revanche, cette hiérarchie reste intuitive, car la majorité des facteurs qui expliquent les incidences des pathologies cancéreuses restent à identifier.

Les analogies sont plus difficiles à hiérarchiser. La «dose» est souvent une grandeur construite en assimilant par analogie diverses substances (ou rayonnements) à celle sur laquelle l'effet a été mesuré. Plus large est cette assimilation et plus importante est l'incertitude. Elle est par exemple assez étroite pour le radon et plutôt large pour les dioxines ou les fibres d'amiante (par exemple, assimilation pour le risque de cancer du poumon de la crocidolite

et de la chrysolite). Elle peut varier, par exemple, selon les conditions locales pour les divers constituants des particules fines. La biophysique ou la biochimie permettent parfois d'établir des proximités plus ou moins grandes entre agents. L'expérimentation animale et les données *in vitro* donnent aussi des mesures de l'écart entre les propriétés des substances que l'on assimile. L'assimilation des effets produits après incorporation par des voies d'exposition différentes est un autre mode d'analogie. Les modèles pharmacocinétiques peuvent aider à quantifier des différences (cinétique, fraction disponible pour l'organe cible...) pertinentes, voire à éliminer la nécessité de recourir à des analogies (Bois, 1997 ; Micallef et Bois, 2004).

5. Conclusion

L'analyse qui précède montre que, face à des modélisations complexes et faisant appel à des opérations d'inférence nombreuses, les outils traditionnels de l'analyse de l'incertitude doivent, et peuvent, être complétés par d'autres éléments d'appréciation plus qualitatifs. Bien qu'elle soit loin d'être suffisante, la panoplie d'outils disponibles est importante et elle apporte des informations précieuses. Notamment, la mise en évidence des « distances d'extrapolation » permet de rendre plus objectif le débat, souvent passionnel, quant à « l'extrapolation aux faibles doses ».

Ces outils d'appréciation précédents méritent d'être inclus dans une démarche systématique, qui devrait s'intégrer à l'effort de systématisation du processus entamé par la quasi totalité des institutions (OMS, 1999 ; EC, 1996 ; InVS, 2000 ; INERIS, 2000 ; Oudiz *et al.*, 2000 ; USEPA, 1976 ; USEPA, 1999 ; Groupe Technique National, 2003 ; OMS, 1999 ; Tukker, 2002). Les étapes suggérées ici sont les suivantes : identifier le type de processus d'estimation ; identifier les règles appliquées à l'analyse des données de base ; rassembler les éléments sur la description statistique de l'incertitude ; recenser et caractériser les opérations d'inférence ; rassembler les éléments qualifiant l'ampleur des inférences ; réexaminer la plausibilité en fonction des conditions d'exposition.

La mise en œuvre de cette démarche reste difficile dans la mesure où ceux qui effectuent les évaluations ne documentent pas toujours ces éléments, même quand il s'agit d'institutions importantes comme l'académie des sciences des Etats-Unis. Certaines inférences ne sont parfois même pas identifiées. Souvent elles ne sont pas discutées. Une première démarche est donc d'intégrer la description de l'ensemble des opérations de modélisation dans le manuel des « bonnes pratiques » de l'évaluation.

Références

- BOIS F.Y. (1997). Les modèles physiologiques de pharmacocinétique. Science et décision en santé environnementale. *Société Française de Santé Publique*. Collection Santé et Société n° 6.
- BONVALLOT N. et DOR F. (2002). *Valeurs Toxicologiques de référence ; Méthodes d'élaboration*. Institut de Veille Sanitaire, Paris.

- BOUFFECHOUX T. (1997). *La santé en France. Le malade, le médecin et l'État*. Le Monde Éditions, Paris.
- BRADFORD-HILL A. (1966). The environment and disease : association or causation ? *Proc. Royal Soc. Med.* **58**, 295.
- Commission d'orientation sur le cancer (2003). *Rapport remis au gouvernement le 16 Janvier 2003*. www.sante.gouv.fr/htm/actu/rapp_cancer/index.htm.
- Commission Internationale de Protection Radiologique (1991). *Recommandations de 1990*. Publication 60. Pergamon Press, Paris.
- DREICER M., TORT V. and MANEN P. (1995) Nuclear Fuel Cycle. Estimation of physical impacts and monetary valuation for priority Pathways. Prepared for DG XII in the framework of the ExterneE project. CEPN Report 234, Paris.
- EC (European Community) (1996). *Technical Guidance Document (TGD) in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) N° 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances*. Office for Official Publication of the European Community, Luxembourg.
- FREEDMAN D. (1999). From association to causation : some remarks on the history of statistics. *Journal de la Société Française de Statistique*, **140**, 3, 5-32.
- Groupe Technique National (2003). *Guide d'analyse d'un problème de santé publique et de ses déterminants*, Paris.
- Haut Comité de la Santé Publique (2002). *Recueil des principaux problèmes de santé en France d'après les rapports de 1994, 1998 et 2002*. Contribution du Haut Comité de la Santé Publique à l'élaboration de la loi de programmation en Santé Publique. Paris.
- Haut Comité de la Santé Publique (1996). *La santé en France en 1996*. La Documentation Française, Paris.
- HUBERT P. (1993). *Exposition de la population française à l'irradiation naturelle*. Actes de la 4e Conférence Acomen : Radioprotection et Santé Publique, 6-7 Mai 1993, Grenoble : 69-83.
- IARC (1971-1994). *Monographs Programme on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1-60*, IARC, Lyon.
- ICRP (International Commission of Radiation Protection) (1993). *Protection against radon-222 at home and at work*. ICRP Publication 65. Elsevier science Ed, Amsterdam.
- INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) (2000). Référentiel : Évaluation des Risques Sanitaires liés aux Substances Chimiques dans l'Étude d'Impact des Installations Classées pour la Protection de l'Environnement. Verneuil en Halatte.
- INSERM Service Commun 8 (1999). *Service d'information sur les causes médicales de décès, statistiques*. <http://sc8.vesinet.inserm.fr>.
- INSERM (1997). *Rapport d'expertise collective. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante*. Éditions INSERM, Paris.
- INSERM (2000). *Rapport d'expertise collective : Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ?* Éditions INSERM, Paris.
- InVS (Institut de Veille Sanitaire) (2000). *Guide pour l'analyse du volet sanitaire des études d'impact*.
- KÜNTZI N., KAISER R., MEDINA S., STUDNIKA M., CHANEL O., FILLIGER P., HERRY M., HORAK F., PUYBONNIEUX-TEXIER V., QUENEL P., SCHNEIDER J., SEETHALER R., VERGNAUD J.C. and SOMMER H. (2000). Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution : a European assessment. *The Lancet* **356**, 782-3.

- MINISTÈRE DE LA SANTÉ (2000). *Les dossiers : accidents de la vie courante*. http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/acc_dom/index.htm.
- MICALLEF S. et BOIS F. (2004). Application des modèles physiologiques à l'analyse des données toxicocinétiques. *Journal de la Société Française de Statistique*, **145**, 3, 15-32.
- MORGAN M.G., HENRION M. and SMALL M. (1990). *Uncertainty : A guide to dealing with uncertainty in quantitative risk and policy analysis*. University Press, New York Cambridge.
- National Academy of Sciences (1998). Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI Report. *The Health Effects of Exposure to Radon*. National Academy Press, Washington.
- NIZARD A. (1999). Du Sida et d'autres risques émergents. *Population et Société. Bulletin Mensuel d'information de l'INED* **349**, 2.
- NRC (National Research Council) (1983). *Risk assessment in the federal government : managing the process, NAS-NRC committee on the institutional means for assessment of the risk to public health*. Washington.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (1999). Update and revision of WHO air quality guidelines for Europe.
- ODUZ A., HUBERT Ph. et BRENOT J. (2000). La gestion des risques, présentation au Comité Scientifique de l'IPSN du 6 juin 2000, *Note Technique SEGR/00-84*, Fontenay aux Roses.
- PIERCE D.A, STRAM D.O and VAETH M. (1990). Allowing for random errors in radiation dose estimates for the atomic bomb survivor data. *Radiat. Res.* **123**, 275-84.
- PIRARD P. (2000). L'évaluation du risque dû au radon. In « Exposition au radon dans les habitations, évaluation et gestion du risque ». Actes du colloque de la Société Française de Santé Publique, Paris 2 et 3 Février 1998. *Collection Santé & Société* **8**, 15-7.
- PIRARD P. et HUBERT P. (2001). Le Radon en Bretagne; évaluation de l'exposition et du risque associé. *Note Technique SEGR/00-79*. Institut de Protection et de Sécurité Nucléaire. Fontenay aux Roses
- ROMMENS C., CHOJNACKI E., MERLE-SZEREMETA A., BRENOT J., et SUGIER A. (2002). La nécessaire prise en compte de l'incertitude dans l'évaluation du risque : l'exemple du Groupe radio-écologie Nord Cotentin. *Environnement Risques et Santé* **1**, 276-81.
- SCHWARTZ D. (1999). Les essais thérapeutiques et les enquêtes épidémiologiques. *Journal de la Société Française de Statistique*, **140**, 3, 33-43.
- TUKKER A. (2002). Risk analysis, life cycle assessment – the common challenge of dealing with the precautionary frame (based on the toxicity controversy in Sweden and the Netherlands). *Risk Anal.* **22**, 821-32.
- USEPA (US Environmental Protection Agency) (1976). Guidelines for carcinogenic risk assessment. *Federal Registry* **41**.
- USEPA (US Environmental Protection Agency) (1986). Guidelines for carcinogenic risk assessment. *Federal Registry* **51**.
- USEPA (US Environmental Protection Agency) (1999). Guidelines for carcinogenic risk assessment. Risk assessment forum. NCEA-F-0644. Washington.
- ZMIROU D., DAB W., POTELOU F., QUENEL P., BARD D. et HUBERT P. (2000). *Pollution, air, eau aliments, bruit, nucléaire. Quels risques pour notre santé ?* Éditions La Découverte Syros, Paris.