



## Comment passer du niveau de preuve aux recommandations de santé publique ?



**Paule Latino-Martel, Nathalie Druesne-Pecollo et Serge Hercberg**

Unité de Recherche en Epidémiologie Nutritionnelle (UMR INRA 1125, INSERM U 557, Cnam, Université Paris 13).

Réseau National Cancer Recherche (réseau NACRe : [www.inra.fr/nacre](http://www.inra.fr/nacre) <<http://www.inra.fr/nacre>> )

La Santé publique a pour objet de préserver, protéger et promouvoir l'état de santé des personnes. Elle s'adresse à la population générale ou à des sous-populations. Elle se distingue de la médecine qui a pour objet les pathologies et leur traitement et s'adresse aux patients. Elle implique l'étude de l'étiologie des maladies et l'identification des facteurs de risque et de protection. Par définition, un facteur de risque ou de protection est un facteur qui augmente ou diminue la probabilité de survenue d'un événement de santé. C'est une variable statistiquement liée à une maladie et présentant un lien causal avec celle-ci. Néanmoins la mise en évidence de la causalité est complexe puisqu'une maladie multifactorielle est due à un ensemble de facteurs, chacun représentant une part de la cause c'est-à-dire étant un « facteur de risque ». Ainsi, la plupart des maladies chroniques ont des origines multifactorielles impliquant des facteurs individuels (âge, genre, terrain génétique et épigénétique, statut hormonal, microbiote...), comportementaux (tabagisme, nutrition...) et environnementaux (air, eau, contaminants chimiques, agents infectieux, précarité...). La nutrition, qui comprend l'alimentation, le statut nutritionnel et l'activité physique, est importante pour la santé publique parce qu'elle fait partie des facteurs modifiables. Ses effets sur la santé sont multiples et complexes (interactions gènes/nutrition, effets additifs, multiplicatifs ou antagonistes) et parfois difficiles à étudier et à mettre en évidence.



FONDS FRANÇAIS  
**ALIMENTATION  
& SANTÉ**



## Plusieurs types d'études ayant des avantages et des limites

L'interprétation de l'observation d'une association entre un facteur de risque présumé et une maladie doit être prudente : on doit s'assurer que la relation est bien de type causal et non liée à une causalité inverse, au hasard (erreur aléatoire), à un biais (erreur systématique), ou à un effet de confusion (dû à une autre variable non prise en compte). Plusieurs types d'études épidémiologiques peuvent être mis en œuvre, chacun présentant des avantages et des limites. Par exemple,

- les études cas-témoins ont l'avantage de pouvoir s'appliquer aux maladies rares, de permettre l'étude simultanée de plusieurs facteurs de risque pour une maladie, d'être adaptées aux maladies dont les périodes de latence sont longues, de requérir un échantillon de taille limitée, de fournir des résultats rapides et représenter un coût faible. Elles ont pour limites de ne pas être adaptées aux expositions rares et à l'étude simultanée de plusieurs maladies, de fixer la proportion de malades et non-malades (impliquant l'estimation du risque par un odds ratio), et d'être susceptibles de présenter des biais de sélection ou de mémoire (pour le recueil des données d'exposition aux facteurs étudiés) ;

- les études de cohorte permettent d'étudier le risque de plusieurs maladies et les expositions rares, elles garantissent la séquence chronologique exposition-maladie, elles mesurent l'incidence de la maladie et permettent une meilleure estimation du risque. En revanche, elles sont peu performantes pour les maladies rares ou à temps de latence long, elles peuvent présenter des biais de sélection, un changement de statut vis-à-vis de l'exposition au cours du suivi, et de perdus de vue. Elles sont souvent coûteuses et longues ;

- Les études d'intervention ont l'avantage de vérifier chez l'Homme l'association suspectée entre un facteur protecteur et le risque de cancer, de contrôler le facteur étudié ainsi que les facteurs de confusion (par randomisation). Cependant ces études sont impossibles avec les facteurs de risque pour de raisons éthiques, et sont généralement impossibles à mettre en œuvre en nutrition (complexité de l'alimentation, difficulté d'expérimenter en double aveugle et sur de longues durées). Elles requièrent bien souvent l'utilisation de biomarqueurs d'exposition ou d'effet pertinents et validés et représentent un coût très important.

- Les méta-analyses d'études épidémiologiques permettent de réaliser une synthèse quantitative des données issues des études. Elles permettent une meilleure estimation de la taille de l'effet que les études individuelles et sont utiles lorsqu'il existe une variabilité inter-études. Elles suivent une méthodologie rigoureuse suivant un protocole établi a priori. Elles apportent une garantie de reproductibilité et d'exhaustivité. Leur qualité dépend du nombre et de la qualité intrinsèque des études disponibles.

Par ailleurs, l'approche expérimentale peut être réalisée sur des modèles animaux ou cellulaires. Les modèles cellulaires permettent de simplifier l'approche et d'étudier les mécanismes cellulaires et moléculaires. Néanmoins ces modèles utilisent souvent des doses élevées et ne prennent pas en compte la totalité des paramètres physiologiques, biochimiques et hormonaux, ce qui limite les possibilités de transposition à l'échelle de l'organisme. Les modèles animaux offrent la possibilité d'expérimenter in vivo mais l'extrapolation à l'organisme humain n'est pas toujours possible en raison de l'existence de différences anatomiques, physiologiques ou de comportement alimentaire, de la non prise en compte des polymorphismes génétiques existant dans l'espèce humaine, et des conditions particulières de l'expérimentation animale.

Ainsi, plusieurs types d'études sont utilisés pour étudier la relation entre les facteurs de risque ou de protection et le développement des pathologies et leurs mécanismes d'action, mais aucune étude, quelle qu'en soit la méthodologie, ne suffit à établir l'existence d'une relation causale.

## Evaluation du niveau de preuve

Dans le domaine médical, depuis plusieurs décennies, la médecine traditionnelle fondée sur l'expérience personnelle (avec transmission passive de l'information, basée principalement sur les observations de physiopathologie et l'expérience personnelle) a fait place à un nouveau paradigme : l'« evidence-based medicine », ou médecine fondée sur des preuves, encore appelée médecine factuelle. Celle-ci s'appuie désormais sur la lecture critique de la littérature scientifique, la prise en compte du « niveau de preuve » et prévoit une remise en cause permanente des connaissances (1). Différents documents ont été produits à l'échelle internationale. En France, un guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations a été élaboré à des fins de diagnostic, pronostic et dépistage (2). Selon cette grille,

- les essais comparatifs randomisés de forte puissance ou les méta-analyses de ces essais sont classés dans les études de niveau 1, auxquelles correspondent des recommandations de grade A (preuve scientifique établie) ;

- les essais comparatifs randomisés de faible puissance, les essais non randomisés et les études de cohorte font partie du niveau 2, auquel correspondent des recommandations de niveau B (présomption scientifique) ;

- les études cas-témoins (niveau 3) et autres études épidémiologiques présentant des biais importants (niveau 4), correspondent à des recommandations de grade C (faible niveau de preuve scientifique).

Cette méthode établie pour le domaine médical, part du principe que des essais randomisés contrôlés sont réalisables. Dans le domaine nutritionnel, elle est applicable à la nutrition clinique.

En santé publique, pour les facteurs de risque et les domaines non cliniques, la démonstration d'un effet chez l'Homme avec un essai randomisé contrôlé est généralement impossible. Dans ce cas, pour établir ou approcher une relation de causalité, l'argumentation est basée sur un faisceau de critères, les critères de Hill. En effet, en 1947, le Medical Research Council au Royaume-Uni a demandé au célèbre épidémiologiste Austin Bradford Hill, si le tabac pouvait expliquer « l'épidémie » de cancers du poumon observée (avec une incidence multipliée par 14 en 25 ans). Quelques années plus tard, Hill proposait une série de 9 critères (3). Quatre critères sont internes à l'étude épidémiologique (force de l'association, gradient biologique, spécificité, temporalité), cinq sont externes à l'étude et donc issus de la bibliographie (constance, plausibilité, évidence expérimentale, cohérence, analogie). Certains de ces critères continuent à être utilisés dans l'évaluation du niveau de preuve : force de l'association, dose-réponse, temporalité, absence d'hétérogénéité inter-études, plausibilité biologique ou évidence expérimentale (4). Cette approche portfolio prend donc en compte l'ensemble de la littérature disponible. Elle est généralement réalisée par un groupe d'experts selon une méthodologie rigoureuse prédéfinie. Elle est applicable à la prévention nutritionnelle et à l'établissement de recommandations de santé publique (5). Ainsi, par exemple, cette approche

- a présidé à l'établissement des « 2010 dietary guidelines for americans » (6) ;

- est celle des rapports d'expertise collective internationale de qualité considérés comme rapports de référence pour les relations nutrition-santé par l'EFSA pour l'établissement des « food-based dietary guidelines » (7) ;

- est celle qui est recommandée par l'EFSA pour les dossiers de demande d'allégation (8).

Il faut souligner que cette démarche implique une revue systématique (exhaustive) de la littérature publiée. La revue systématique passe par l'élaboration de requêtes bibliographiques, la définition de critères d'inclusion, la sélection des articles pertinents quel que soit la nature de l'effet rapporté (augmentation ou diminution du risque, absence d'effet significatif) et l'évaluation de la qualité de chaque étude. Certaines organisations réalisent des méta-analyses à la suite des revues systématiques afin de faciliter l'évaluation du niveau de preuve (9). En effet, les méta-analyses sont souvent utiles :

- pour réaliser des analyses par sous-groupe : ex. exposition fœtale à l'alcool et risque de leucémie chez l'enfant (10) ;

- ou pour comparer les résultats provenant d'études non biaisées à ceux obtenus à partir d'études présentant un risque élevé de biais : ex. mortalité dans les essais randomisés avec des suppléments antioxydants pour la prévention primaire et secondaire (11).

## Du niveau de preuve aux recommandations de santé publique

Si l'on prend l'exemple du domaine nutrition-cancer, une expertise collective internationale est réalisée par le Fonds mondial de recherche contre le cancer (WCRF) et l'Institut américain de recherche sur le cancer (AICR). Un premier rapport a été publié en 1997, le second en 2007 et depuis des actualisations sont réalisées par localisation de cancer. Pour le rapport 2007 (9), l'évaluation a comporté deux étapes : 1) la revue systématique des études publiées jusqu'en 2006 et la réalisation de méta-analyses à partir des études éligibles ; 2) l'évaluation indépendante par un panel d'experts du niveau de preuve à partir des données épidémiologiques (résultats des méta-analyses, réponses-doses, qualité des études, hétérogénéité inter-études) ainsi que de la plausibilité biologique. A partir des niveaux de preuve jugés convaincants ou probables, le WCRF et l'AICR ont proposé des recommandations pour la population mondiale.

Pour les populations des différents pays, il reste ensuite à examiner parmi ces facteurs ceux qui sont pertinents en termes d'exposition (surexposition aux facteurs de risque ou sous-exposition aux facteurs de protection). Dans le cas de la population française, huit facteurs se sont avérés pertinents (12,13). La pertinence des facteurs nutritionnels est d'autant plus importante qu'ils cumulent plusieurs des critères suivants :

- niveau de preuve de la relation avec le cancer élevé (convaincant),

- plusieurs localisations de cancers concernées,

- incidence des cancers concernés élevée,

- amplitude élevée de l'effet pour la localisation de cancer considérée,

- exposition au facteur dans la population élevée,

- effets indirects s'ajoutant aux effets directs.

Ainsi, prises dans leur globalité, les recommandations élaborées pour chacun des huit facteurs permettent d'identifier trois objectifs prioritaires. Il s'agit en l'occurrence de réduire la consommation de boissons alcoolisées, promouvoir une alimentation équilibrée et diversifiée et promouvoir la pratique d'activité physique (13).

## Estimation de l'impact potentiel de mesures de prévention

En santé publique, il est important d'évaluer le poids relatif de différents facteurs de risque intervenant dans l'incidence d'une maladie, afin de définir des objectifs de prévention prioritaires. En pratique, l'impact dans la population d'un facteur de risque nutritionnel, associé au risque de cancer avec un niveau de preuve convaincant ou probable, est mesuré par le

calcul de la part (ou fraction) de cancers attribuable à ce facteur. La part attribuable est la proportion de cas attribuables à une exposition (passée) sur l'ensemble des cas dans la population. Pour un cancer donné, la part attribuable dépendra de la force de l'association entre le cancer et le facteur de risque nutritionnel et de la prévalence de l'exposition au facteur de risque nutritionnel dans la population. Si le risque relatif est faible ou modéré mais associé à une forte proportion de personnes exposées dans la population, le risque attribuable peut être non négligeable. L'impact potentiel d'un facteur de risque à l'égard de plusieurs cancers tient compte de l'incidence relative des différents cancers dans la population.

De même, la proportion de cas évitables, si on supprime l'exposition aux facteurs de risque ou améliore l'exposition aux facteurs protecteurs, peut être évaluée à partir des données d'exposition récentes. C'est ce qui a été fait récemment par le WCRF et l'AICR pour 4 pays, deux pays développés (USA et Royaume-Uni) et deux pays en voie de développement (Brésil et Chine) (14). Il est ainsi estimé que la mise en œuvre des recommandations nutritionnelles permettrait d'éviter environ 1/3 des 12 cancers les plus communs dans les pays développés et 1/4 dans les pays en voie de développement.

## Autres considérations

Une attention particulière doit être apportée au libellé des recommandations. En effet, les expressions « il est recommandé de... », « il est conseillé de... », « il est recommandé de ne pas... », « il n'est pas recommandé de... », ne revêtent pas le même sens pour tous. La formulation de la recommandation devra refléter et autant que possible mentionner le niveau de certitude ou le niveau de preuve scientifique (ex : grade A ou B ou niveau de preuve convaincant ou probable).

Enfin, entre l'élaboration et la formulation de recommandations et la mise en œuvre d'actions de santé publique (ou leur absence), il peut y avoir des arbitrages liés à la prise en compte de rapports coût-efficacité ou coût-utilité, de la faisabilité, de l'impact sociétal et d'implications juridiques ou médico-légales.

## Références

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268(17):2420-2425.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Grille d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. ANAES 2000. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

3. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
4. Potischman N, Weed DL. Causal criteria in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1999;69(suppl):1309S-14S.
5. Navia JL, Byers T, Djordjevic D, Hentges E, King J, Klurfeld D, Llewellyn C, Milner J, Skrypec D, Weed D. Integrating the totality of food and nutrition evidence for public health decision making and communication. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:1-8.
6. Spahn JM, Lyon JMG, Altman JM, Blum-Kemelor DM, Essery EV, Fungwe TV, MacNeil PC, McGrane MM, Obbagy JE, Wong YP. The systematic review methodology used to support the 2010 dietary guidelines advisory committee. *J Am Diet Assoc* 2011;111(4):520-523.
7. EFSA Panel on dietetic products, nutrition, and allergies. Scientific opinion on establishing food-based dietary guidelines. *EFSA Journal* 2010;8(3):1460. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1460.pdf>
8. EFSA Panel on dietetic products, nutrition, and allergies. Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of an application for authorisation of a health claim (revision 1). *EFSA Journal* 2011;9(5):2170. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2170.pdf>
9. World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007. Disponible sur : <http://www.dietandcancerreport.org/>
10. Latino-Martel P, Chan DSM, Druetne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1238-1260.
11. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297(8):842-857.
12. Réseau National Alimentation Cancer Recherche (NACRe)/Institut National du Cancer (INCa)/Direction Générale de la Santé (DGS). Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations. Synthèse PNNS pour les professionnels de santé. [http://www.inra.fr/nacre/le\\_reseau\\_nacre/publications/synthese\\_pnns\\_nutrition\\_prevention\\_des\\_cancers](http://www.inra.fr/nacre/le_reseau_nacre/publications/synthese_pnns_nutrition_prevention_des_cancers) ; <http://www.e-cancer.fr/prevention/facteurs-de-risque-et-de-protection/alimentation-activite-physique-et-cancers> ; [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese\\_cancer.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese_cancer.pdf).
13. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire Alimentation, Environnement, Travail (ANSES). Nutrition et cancer. Légitimité de recommandations nutritionnelles dans le cadre de la prévention des cancers. 2011. <http://www.anses.fr/Documents/NUT2007sa0095Ra.pdf>
14. World Cancer Research Fund (WCRF) / American Institute for Cancer Research (AICR). Policy and Action for Cancer Prevention. Food, Nutrition, and Physical Activity: a Global Perspective. Washington DC: AICR, 2009. Disponible sur : <http://www.dietandcancerreport.org/>