

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

**L'articulation des méthodes de
l'épidémiologie et de la modélisation
mathématique pour l'évaluation de stratégies
de santé publique**

Kévin JEAN

Laboratoire MESuRS – Modélisation, Epidémiologie et Surveillance des Risques
Sanitaires

Soutenue le 20 janvier 2023

Jury :

- Antoine Flahault (Université de Genève, Président)
- Simon Cauchemez (Institut Pasteur, Rapporteur)
- Laurence Meyer (Université Paris Saclay, Rapporteur)
- Audrey Smargiassi (Université de Montréal, Rapporteur)
- Laura Temime (Cnam, Garante)
- Rémy Slama (Inserm, Examineur)
- William Dab (Cnam, Invité)

Remerciements

Une carrière scientifique se construit au gré d'innombrables rencontres : il serait bien ambitieux de vouloir faire ici la liste exhaustive de toutes les personnes qui ont contribué, par une collaboration soutenue ou une discussion de couloir, à me faire progresser dans cette formidable aventure.

Plusieurs personnes méritent toutefois une attention spéciale. En premier lieu Laura Temime, ma garante dans cet exercice d'HDR, ainsi que William Dab. Merci à vous deux pour vos précieux conseils tout au long de ces quelques années passées au sein de notre équipe MESuRS. Un très grand merci également aux étudiant.es, doctorant.es et post-doctorante que j'ai la chance d'encadrer ou d'avoir encadré : en particulier Pearl Ante, Hanifa Bouziri, Sofia Jijon Alban et Paul Henriot. Plus largement, je remercie enfin tous les membres de l'équipe MESuRS, qui contribuent, chacun.e à sa manière, à cette ambiance de travail si riche et agréable.

Je tiens à remercier enfin les membres de ma famille pour leur compréhension et leur soutien : ma compagne Anaïs, ma fille Margot, et tout particulièrement mon fils Félix, qui ces derniers mois m'a donné, nuit après nuit, de multiples occasions de repenser le plan de ce document.

Résumé

L'épidémiologie et la modélisation mathématique constituent deux types d'outils pour la quantification des risques sanitaires. Ces deux approches se distinguent notamment en termes de rapport aux données, de niveau de preuve et d'horizons spatio-temporelles pour les estimations produites. Ce mémoire présente mes travaux de recherche récents et à venir, qui articulent les approches de l'épidémiologie et de la modélisation pour l'évaluation de stratégies de prévention en santé publique.

Mes travaux de recherche récents ont largement porté sur l'évaluation de stratégies de prévention de maladies infectieuses en Afrique. Une partie de ces travaux a évalué les effets comportementaux et socio-économiques des programmes de prévention du VIH en Afrique subsaharienne. Ces travaux ont notamment permis une meilleure compréhension des dynamiques temporelles et spatiales dans les inégalités socio-économiques liées au recours à la prévention du VIH dans la région. Un autre volet de mes travaux a porté sur l'épidémiologie et la modélisation de la fièvre jaune en Afrique, ainsi que sur l'évaluation de stratégies de prévention vaccinale. En développant un modèle intégrant des données de natures variées (démographiques, environnementales, sérologiques, vaccinales), j'ai produit des estimations du fardeau de la maladie au sein de l'ensemble de la région africaine endémique ou à risque pour la maladie, et j'ai pu évaluer l'impact de stratégies vaccinales passées et futures. Enfin, une troisième partie de ces travaux, en cours de développement, porte sur la circulation d'agents infectieux dans les milieux de soins, en particulier le virus de l'hépatite C et le SRAS-CoV-2 au sein des hôpitaux égyptiens. Cet axe vise notamment à évaluer et à modéliser la circulation de ces pathogènes au sein des hôpitaux, ou à l'interface entre hôpitaux et communauté, afin de proposer et d'évaluer différentes stratégies de contrôle.

Au-delà de la prolongation de mes travaux récents, mes projets en perspective tendent à élargir cette articulation d'approches à des problématiques non infectieuses, en particulier aux pathologies d'origine professionnelle et aux co-bénéfices sanitaires de politiques d'atténuation du réchauffement climatique. Dans un premier axe, je vise à étudier la faisabilité et la pertinence de l'adaptation de différentes approches de modélisation des maladies infectieuses au champ des troubles musculo-squelettiques, dans l'optique d'obtenir des projections du fardeau lié à ces troubles à l'horizon 2040. Enfin, un dernier axe de mes travaux à venir vise à évaluer les implications en santé publique de différents scénarios de transition énergétique. En reposant sur l'approche de l'évaluation quantitative d'impact sanitaire, cet axe vise à quantifier les co-bénéfices attendus, en termes de mortalité et de morbidité évitées, aux évolutions de différents secteurs dans le sens d'une réduction des émissions de gaz à effets de serre. Ainsi, nous évaluerons les bénéfices liés à l'augmentation de l'activité physique en lien avec l'essor des transports actifs, ainsi que ceux liés à l'amélioration de la qualité de l'air du fait de l'évolution des émissions de polluants liés aux transports, à l'industrie et à l'agriculture.

Abstract

Epidemiology and mathematical modelling are two types of tools for the quantification of health risks. These two approaches especially differ by their relationship to the data, the level of confidence in the evidence they produce, and the space-time horizons for the estimates produced. This manuscript presents my recent and forthcoming research work, which articulates epidemiological and modelling approaches for the evaluation of public health prevention strategies.

My recent research has mostly focused on the evaluation of infectious disease prevention strategies in Africa. Part of this work has evaluated the behavioural and socio-economic effects of HIV prevention programmes in sub-Saharan Africa. In particular, this work has led to a better understanding of the temporal and spatial dynamics of socio-economic inequalities in the uptake of HIV prevention in the region. Another part of my work focused on the epidemiology and modelling of yellow fever in Africa, together with the evaluation of vaccination strategies. By developing a model integrating various kinds of data (demographic, environmental, serological, vaccine-related data), I was able to estimate the burden of disease across the African region endemic or at risk for yellow fever, and also to evaluate the impact of past and future vaccination strategies. Finally, a third part of this work, currently under development, focuses on the circulation of infectious agents in health care settings, in particular hepatitis C virus and SARS-CoV-2 within Egyptian hospitals. This research axis aims to evaluate and model the circulation of these pathogens within hospitals, or at the interface between hospitals and the community, in order to propose and evaluate different control strategies.

Beyond the prolongation of my recent work, I plan to extend this articulation of approaches to non-infectious conditions, particularly in relation with work-related diseases and with the health co-benefits of climate change mitigation policies. In a first axis, I aim to explore the feasibility and relevance of adapting different modelling approaches developed in the field of infectious diseases to the study of musculoskeletal disorders, in order to obtain projections of their burden by 2040. Finally, a last axis of my future work will aim at evaluating the public health implications of different energy transition scenarios. Based on the health impact assessment framework, this research aims to quantify the mortality and morbidity alleviated by changes in different sectors towards a reduction in greenhouse gas emissions. We will evaluate the benefits related to increased physical activity due to active transport, and those related to the improvement in air quality due to the evolution of pollutant emissions linked to transport, industry and agriculture.

Table des matières

Introduction	7
A – Travaux réalisés : De l'épidémiologie à la modélisation des maladies infectieuses	9
A-1 Epidémiologie et prévention du VIH en Afrique	9
A-1-1 Evaluation des bénéfices individuels et collectifs du traitement antirétroviral du VIH	9
A-1-2 Inégalités socio-économiques liées au VIH en Afrique subsaharienne	12
A-2 Apports de l'articulation de l'épidémiologie et de la modélisation pour la prévention des maladies infectieuses en Afrique	23
A-2-1 Bénéfices individuels et collectifs du traitement ARV précoce : prolongation de résultats	23
A-2-2 Epidémiologie et modélisation de la fièvre jaune en Afrique	25
A-2-2 Modélisation mathématique de l'épidémiologie sociale du VIH : l'exemple du Zimbabwe	38
Conclusion intermédiaire	41
B – Travaux en perspective : Des maladies infectieuses à la santé professionnelle et environnementale	42
B-1 : Prévention de la transmission d'agents infectieux en milieux de soins	42
B-1-1 : Prévention de la transmission du virus de l'hépatite C en hôpital égyptien	42
B-1-2 : Risque de transmission du Covid-19 chez les soignants d'hôpitaux de quarantaine égyptiens	45
B-2 Modélisation dynamique du fardeau des troubles musculo-squelettiques	47
B-2-1 Rôles respectifs du temps calendaire et de l'âge dans l'évolution des TMS.....	48
B-2-2 Importation des modèles sérocatalytiques au domaine des pathologies professionnelles	51
B-2-3 Modèles de micro-simulations pour la projection du fardeau des pathologies professionnelles	52
B-3 : Quantification des implications sur la santé des politiques de transition écologique	54
B-3-1 Co-bénéfices en santé des politiques d'atténuation du réchauffement climatique : le cas des transports actifs.....	55
B-3-2 Les scénarios de transition énergétique et leurs implications en santé.....	57
B-3-3 Les bénéfices sanitaires des transports actifs dans les scénarios de transition : premiers résultats.....	58
B-3-4 Vers une évaluation intégrée des bénéfices sanitaires des scénarios de transition	62
Conclusion	65
Références	67

ANNEXE : CV, titres et travaux	78
Curriculum vitae	78
Titres et travaux	82
Encadrements	90

Introduction

L'épidémiologie est classiquement définie comme la science de l'estimation des risques pour la santé à l'échelle de populations. On lui associe généralement trois objectifs : celui de décrire l'état de santé des populations (*épidémiologie descriptive*), celui d'identifier les causes, facteurs de risque ou facteurs protecteurs pour la santé (*épidémiologie étiologique*), et celui d'évaluer l'impact de politiques de santé publique (*épidémiologie d'évaluation*). Pour ce faire, l'épidémiologie repose sur l'analyse de données obtenues à des échelles individuelles ou agrégées selon des schémas d'études variés reposant sur une collecte de données rétrospective, transversale ou prospective, sur la base de données mesurées ou auto-rapportées. A partir des données collectées et par le biais de méthodes d'analyse bio-statistique plus ou moins poussées, et en veillant à prendre en compte les incertitudes liées à l'échantillonnage et les possibles biais résultant des processus de recueil des données ou d'interprétation des résultats, l'épidémiologiste tente d'estimer des paramètres tels que l'incidence ou la prévalence d'une pathologie, le risque relatif associé à un facteur de risque, ou l'impact sanitaire attribuable à une intervention de santé publique. Ces paramètres sont estimés pour la population d'étude et au moment de la collecte des données. De ce fait, une étape indispensable de la démarche épidémiologique est la discussion de la possibilité, des conditions et des limites de la généralisation de ces résultats au-delà de la population investiguée. L'épidémiologie procède ainsi d'une démarche essentiellement empirique : cette discipline est parfois même critiquée pour son manque d'effort de formalisation théorique, au-delà des théories statistiques sur lesquelles elle s'appuie [1]. Toutefois, le caractère empirique est également ce qui constitue la force de cette approche, dont les résultats peuvent être facilement communiqués et compris (« *cette étude a montré que les participants exposés au facteur X avaient un risque N fois supérieur de développer la maladie Y, toutes choses égales par ailleurs* »).

La modélisation mathématique des épidémies, que ce soit de maladies transmissibles ou non, peut être considérée comme une sous-discipline de l'épidémiologie. Elle en partage les trois objectifs principaux (descriptif, étiologique et évaluatif, même si la visée étiologique est peut-être moins courante dans la modélisation que dans l'épidémiologie classique). La modélisation mathématique en épidémiologie vise à décrire un phénomène de santé à l'aide d'équation mathématiques dépendant d'un certain nombre de paramètres qui peuvent être estimés à l'aide de données observées. Si cette définition peut s'appliquer également au domaine de l'épidémiologie classique, qui s'appuie sur des équations statistiques, les outils mathématiques sur lesquels reposent la modélisation épidémiologique sont plus variés, et permettent notamment de reproduire des phénomènes dynamiques et non-linéaires. Ce dernier point fait de la modélisation mathématique une approche particulièrement pertinente pour l'étude des maladies transmissibles. En outre, la modélisation mathématique permet, à partir de paramètres épidémiologiques estimés généralement par l'épidémiologie classique, d'extrapoler des résultats à des échelles spatiales et temporelles bien moins accessibles à cette dernière, tout en prenant en compte de possibles évolutions des populations, notamment dans leur démographie. Enfin, la modélisation parvient à comparer des situations effectives à des scénarios qui ne sont pas ou ne pourront pas advenir (on parle de scénarios *contrefactuels*). Ce faisant, elle peut aboutir à une comparaison de l'état de santé d'une population comparativement à un état de santé selon un scénario contrefactuel (par exemple, si une campagne de vaccination n'avait pas été conduite) et ainsi estimer l'impact d'une intervention donnée. Ces éléments font de la modélisation épidémiologique un outil pertinent d'aide à la décision en santé publique, particulièrement dans le contexte de données parcellaires ou face à des maladies

émergentes. Toutefois, le formalisme mathématique de cette démarche peut aussi en constituer son talon d'Achille : il est souvent difficile d'expliciter toutes les hypothèses retenues dans la conception d'un modèle et leurs impacts possibles sur les résultats obtenus, ce qui peut conduire à des mésinterprétations de ces résultats. De plus, un grand nombre d'hypothèses simplificatrices, parfois nécessaires à la conception ou la résolution d'un modèle (l'estimation de ces paramètres), peut atténuer le niveau de confiance à attribuer à ces résultats.

Dans ce mémoire, je m'efforcerai d'illustrer la façon dont les méthodes de l'épidémiologie dite classique et de la modélisation épidémiologique peuvent s'articuler pour l'évaluation de stratégies de santé publique, en tirant le meilleur profit des avantages de chacune des approches. En me basant sur mes travaux de recherche réalisés, en cours et en perspective, je montrerai également comment cette articulation peut être fructueuse pour l'étude des maladies transmissibles, objet d'étude historique de la modélisation épidémiologique, mais également pour les maladies non transmissibles, qui font l'objet d'un moindre intérêt dans le domaine de la modélisation. J'adopterai ici la définition d'une stratégie de santé publique comme l'ensemble des mesures et actions qui favorisent non seulement la faisabilité – sur les plans scientifiques, logistiques, juridiques, financiers, des ressources humaines – mais aussi l'acceptabilité – tenant essentiellement du domaine social – des mesures de prévention.

Dans une première partie de ce mémoire, je détaillerai mes travaux de recherches réalisés, principalement dans les domaines de la prévention du VIH et de la fièvre jaune en Afrique subsaharienne. La seconde partie de ce document détaillera mes projets en cours ou en perspectives, qui portent sur la prévention de la transmission nosocomiale de pathogènes transmissibles, la modélisation du fardeau des troubles musculo-squelettiques, et enfin sur l'évaluation des co-bénéfices sanitaires de mesures d'atténuation du changement climatique.

A – Travaux réalisés : De l'épidémiologie à la modélisation des maladies infectieuses

A-1 Epidémiologie et prévention du VIH en Afrique

A-1-1 Evaluation des bénéfices individuels et collectifs du traitement antirétroviral du VIH

Cette première partie décrit principalement mes activités de recherche en ligne directe avec mes travaux de doctorats, ainsi que ceux réalisés durant mon premier post-doctorat sous la supervision de Bertran Auvert (Inserm, CESP).

Essai Temprano et prolongation des résultats de doctorat

Mes travaux de doctorat, soutenu en 2013, ont porté sur l'évaluation des bénéfices collectifs du traitement ARV précoce. En effet, à partir des années 2010, de plus en plus d'éléments théoriques et empiriques suggéraient que le traitement antirétroviral initié précocement, en plus de bénéfices individuels en terme de réduction de la morbidité et de la mortalité, présentait des bénéfices collectifs en réduisant drastiquement le risque de transmission du VIH aux partenaires sexuels [2,3]. Dans ce contexte, l'essai contrôlé randomisé Temprano ANRS-12136 a été initié en 2009 afin de tester les bénéfices cliniques du traitement ARV initié précocement, comparativement aux recommandations internationales du moment [4]. L'essai se voulait un essai pragmatique, dans les conditions de prise en charge d'un pays d'Afrique de l'Ouest, la Côte d'Ivoire. L'idée de ma thèse était de profiter du contexte de cet essai clinique pour interroger les conséquences de l'initiation précoce du traitement ARV sur les comportements sexuels et, *in fine*, sur le risque de transmission du VIH. Les résultats de ma thèse montraient que l'initiation précoce du traitement antirétroviral n'engendrait par d'augmentation décelable dans les comportement sexuels à risque [5]. De plus, de par l'effet du traitement sur la réplication du virus, l'initiation précoce, en l'absence de modification sensible des comportements sexuels, conduisait à une réduction du risque de transmission sexuelle du VIH estimée à 90% [6]. Dans le contexte des connaissances du moment, et dans l'attente des résultats de plusieurs essais de

prévention randomisés en grappes qui étaient en cours [7], mes travaux de thèse soutenaient l'initiation précoce du traitement ARV à des fins de prévention de la transmission sexuelle du VIH. Ces résultats soulignaient de plus l'importance de l'élargissement du dépistage du VIH afin de pouvoir effectivement mettre largement en place un traitement ARV précoce [8].

J'ai pu prolonger ces résultats en questionnant les effets d'un traitement initié précocement sur la sphère sociale. En effet, dans un contexte de stigmatisation importante des personnes vivant avec le VIH, rendre plus visible une infection silencieuse par la prise d'un traitement qui, toute chose égale par ailleurs, aurait normalement débuté plus tardivement, peut-il se traduire par des répercussions négatives sur la vie domestique, le couple, l'activité économique, le dévoilement du statut sérologique ou encore l'expérience de discrimination ? Le volet socio-comportemental de l'essai Temprano, par le biais de questionnaires *ad hoc*, se proposait d'étudier ces questions. Dans le prolongement de mes travaux de thèses, et en mobilisant de méthodes d'analyses de données répétées, j'ai ainsi pu montrer que, sur ces différents aspects liés à la dimension sociale, les groupes traitement et contrôle de l'essai Temprano ne différaient pas significativement [9].

Les résultats principaux de l'essai Temprano ont été dévoilés en 2015 : l'essai avait permis de documenter des bénéfices cliniques importants à l'initiation précoce du traitement ARV, en réduisant de plus de 50% la mortalité ou la morbidité sévère [4]. Dans leur ensemble, les résultats de l'essai Temprano démontraient donc que, comparativement à une initiation différée telle qu'elle était pratiquée jusqu'en 2015 sur la base de critères cliniques ou immunologiques, l'initiation précoce du traitement présentait des bénéfices individuels importants, tout en confirmant des résultats précédents quant à ces bénéfices collectifs, et en ne mettant pas en lumière d'éventuels effets indésirables sur la sphère sociale. Tous les éléments semblaient donc en faveur de l'initiation précoce du traitement ARV. C'est finalement ce que recommanda l'OMS à partir de 2015, sur la base d'une littérature scientifique parmi laquelle celle produite par l'essai Temprano [10].

Cascade de soins du VIH à Orange Farm, Afrique du Sud

L'ensemble des résultats concernant les bénéfices individuels et collectifs du traitement ARV ont amené à la définition du concept de cascade de soins du VIH. Cette cascade représente les différentes étapes de soins par lesquels une personne infectée par le VIH doit passer afin de réaliser le potentiel préventif du traitement ARV. Si les étapes constituant cette cascade peuvent varier d'un auteur à l'autre, son acception la plus large comprend les étapes : i) de dépistage du VIH, ii) d'initiation du traitement ARV (et donc de liaison entre le diagnostic VIH et les soins, et de maintien dans les soins jusqu'à initiation du traitement), et iii) de contrôle de la charge virale (nécessitant une bonne observance du traitement) [11].

Mon premier post-doctorat a été réalisé dans le cadre des études concernant la circoncision, conduites dans le *township* Orange Farm, dans la périphérie de Johannesburg (Afrique du Sud) et coordonnées par Bertran Auvert (Inserm). Ces études ont porté sur l'évaluation clinique (étude de phase 3), puis l'évaluation en situation réelle (étude de phase 4) de la circoncision médicalisée comme méthode de prévention de l'acquisition du VIH chez les hommes, entre 2002 et 2014.

Le *township* d'Orange Farm est localisé dans un district enregistrant une épidémie de VIH parmi les plus sévères au monde, avec une prévalence estimée autour de 30% chez les femmes consultant en cliniques anténatales au début des années 2010. C'est dans cette communauté comptant environ 110 000 habitants adultes que le premier essai contrôlé randomisé, conduit entre 2002 et 2004, a démontré l'efficacité de la circoncision médicalisée dans la prévention du VIH [12]. Par la suite, un large programme d'accès à la circoncision y a été mis en place, incluant une intense mobilisation

communautaire et l'offre gratuite de circoncision médicalisée pour les homes adultes [13]. L'efficacité en vie réelle de ce programme d'intensification de la circoncision a été évalué sur la base d'études transversales répétées [14].

Par ailleurs, le traitement ARV est devenu accessible et gratuit dans les centre de santé du *township* à partir de 2005. Les études transversales conduites pour l'évaluation du programme de circoncision ont donc également couvert la période de diffusion des traitements ARV dans cette communauté. J'ai utilisé les données de l'enquête transversale conduite en 2012 à Orange Farm afin de documenter la cascade de soins du VIH, c'est-à-dire la proportion d'adultes infectés par le VIH étant effectivement diagnostiquée, parmi ceux-ci, la proportion étant traitée par ARV, et parmi ceux-ci la proportion ayant une infection contrôlée (charge virale indétectable). En 2014, l'Onusida avait défini l'objectif « 90-90-90 » à atteindre en 2020 pour ces trois proportions dans le but d'éradiquer l'épidémie de VIH en 2030 (Figure 1) [15]. Documenter ces proportions en 2012 dans une des régions les plus affectées par le VIH permettait de mesurer la diffusion du traitement, 7 ans après son introduction, d'évaluer les efforts nécessaires jusqu'à l'atteinte de l'objectif 90-90-90, et enfin d'identifier d'éventuelles goulots d'étranglement dans les étapes de la cascade de soins.

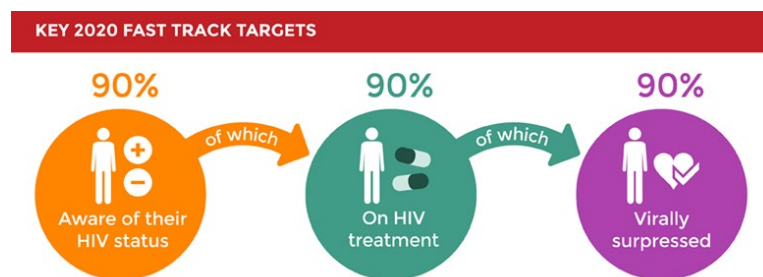


Figure 1 : Représentation schématique de l'objectif « 90-90-90 » adopté par l'ONUSIDA en 2014 pour l'éradication de l'épidémie de VIH en 2020.

Les données collectées au sein d'un échantillon représentatif de la population du *township* permettant en effet de renseigner les 3 étapes de la cascade de soins du VIH : les participants rapportaient s'ils avaient effectué ou non un test de dépistage du VIH au cours de leur vie, et un échantillon sanguin était prélevé. Cet échantillon était ensuite utilisé pour tester la présence d'anticorps anti-VIH, et donc pour déterminer le statut VIH (infecté ou non-infecté) des participants. Chez les personnes infectées, les échantillons étaient en plus testés afin d'identifier la présence ou l'absence des molécules antirétrovirales les plus couramment utilisées à l'époque en Afrique du Sud, et ainsi déterminer le statut traité ou non traité. Enfin, un test de charge virale était effectué sur les échantillons des participants testés positifs au VIH.

Les résultats obtenus montrèrent que, au sein des étapes de la cascade, l'initiation du traitement ARV était celle qui demeurait la plus critique en vue de l'objectifs 90-90-90 [16]. Ainsi, chez les personnes infectées par le VIH (17,0% des hommes et 30,1% des femmes de l'échantillon), 64,1% des hommes et 86,8% des femmes avaient déjà effectué un test de dépistage du VIH. En revanche, ils n'étaient respectivement que 21,0% et 30,5% à tester positivement pour la présence d'ARV, loin de l'objectif de 81% (90% parmi les 90% connaissant leur statut VIH). Enfin, parmi les personnes sous traitement ARV, 91,9% présentaient une charge virale indétectable au seuil de 400 copies/mL. Globalement, si l'objectif

« 90-90-90 » se traduit par un objectif de 73% des personnes infectées par le VIH avec une charge virale contrôlée, cette proportion n'était que de 17,8% à Orange Farm en 2012, avec l'étape d'initiation du traitement constituant le plus fort goulot d'étranglement dans la cascade de soins. L'étude a également permis de mettre à jour certaines inégalités sociales dans la cascade de soins. Ainsi, nous avons observé que les participants les plus éduqués rapportaient plus fréquemment un recours au dépistage du VIH.

Ce postdoctorat m'a permis de continuer à développer mes compétences à toutes les étapes de la recherche épidémiologique: conception de protocoles d'études, demande de financement, mise en place du recueil d'information, gestion et analyse des données et, toujours, communication de résultats scientifiques. J'ai également contribué à la mise en évidence d'un résultat très attendu à l'échelle internationale : l'effet protecteur indirect de la circoncision chez les femmes, via la baisse de la prévalence du VIH dans la population masculine. En effet, dans notre population d'étude, après prise en compte de multiples facteurs de confusion potentiels, les femmes ne rapportant avoir eu que des partenaires sexuels circoncis présentaient un risque significativement réduit d'être infecté par le VIH. Ces résultats ont été présentés en communication orale "*Late Breaker*" à la conférence AIDS 2014 (Melbourne, Australie) [17].

A-1-2 Inégalités socio-économiques liées au VIH en Afrique subsaharienne

Suite à mes expériences postdoctorales (dont la seconde est détaillée ci-après), j'ai souhaité m'intéresser à un domaine auquel j'avais pu être familiarisé au cours de ma thèse, de par les thématiques de recherche de mon équipe d'alors (équipe « Epidémiologie des déterminants sociaux de la santé au CESP, Villejuif) : celui de l'épidémiologie sociale du VIH, c'est-à-dire de l'étude de la distribution de la maladie en fonction de caractéristiques individuelles liées au statut social. En effet, au cours de mes travaux concernant l'épidémie de VIH en Afrique de l'Ouest ou Afrique du Sud, j'avais pu documenter des résultats suggérant l'existence d'inégalités sociales dans l'accès à la prévention et aux soins du VIH [8,16]. Or, ce domaine de recherche me semblait très peu investi dans le contexte de l'épidémie africaine du VIH.

J'ai pour cela développé un projet de recherche combinant épidémiologie sociale et modélisation, pour lequel j'ai obtenu un financement postdoctoral de 2 ans auprès de l'Anrs. Ayant obtenu au même moment le poste que j'occupe actuellement au Cnam, j'ai dû renoncer à ce financement. Néanmoins, j'ai pu reposer une partie de ce projet de recherche sous une forme différente et bénéficier d'abord d'un contrat d'initiation, puis d'une bourse doctorale de l'Anrs.

Cette thématique de recherche a fait l'objet de la thèse de doctorat de Pearl Ante Testard, soutenue en mars 2022, ainsi que du stage d'école d'ingénieur de Cécile Tran Kiem (Polytechnique, 2018) et du stage de mastère spécialisé en santé publique de Mohamed Hamidouche (Ecole Pasteur-Cnam de Santé publique, 2020).

Epidémiologie sociale du VIH en Afrique

Depuis le début de la documentation de l'épidémie de VIH en Afrique subsaharienne, la compréhension de sa relation avec le statut des individus dans la hiérarchie sociale a représenté un défi. Jusqu'au début des années 2000, de nombreuses études ont rapporté qu'un statut social plus élevé tendait à être associé à une plus forte prévalence de l'infection par le VIH, rendant cette distribution inhabituelle par rapport à de nombreuses conditions de santé [18]. Pour autant, il est essentiel d'interpréter avec prudence les tendances dans la prévalence du VIH, car cette dernière n'est pas seulement influencée par l'incidence de l'infection, mais aussi par la mortalité liée au SIDA ou encore la migration. Toutefois, compte tenu de ces limites, un nombre croissant de données montrent aujourd'hui que cette association pourrait avoir évolué dans le temps [19,20]. Ces tendances peuvent avoir été influencées par des dynamiques changeantes dans les réseaux sexuels, l'accès aux services de prévention, l'incidence du VIH, l'accès aux soins du VIH, la progression de la maladie et la survie, qui peuvent tous être associés de manière différentielle au statut social. Enfin, par rapport à d'autres maladies, le VIH est apparu récemment et a rapidement mobilisé une forte réponse de santé publique en termes de prévention et de diffusion des traitements ARV. L'effet que cette mobilisation a pu avoir sur la distribution sociale de la maladie reste très peu étudié.

La prévention du VIH a en effet connu des innovations régulières au cours des trois dernières décennies. Historiquement, les premières interventions conçues et mises en œuvre pour contrôler l'épidémie de VIH étaient des interventions comportementales ciblant les comportements sexuels à risque [21]. Plus récemment, il a été démontré que la circoncision médicalisée réduisait le risque d'acquisition du VIH chez les hommes, et son implémentation a été généralisée en Afrique australe et de l'Est [22,23]. Depuis le milieu des années 2000, les traitements ARV sont disponibles en Afrique subsaharienne pour prévenir la mortalité et la morbidité liées au VIH et pour la prévention de la transmission mère-enfant (PTME), avec plus récemment, et comme décrit plus haut, la démonstration de ses bénéfices préventifs.

Les inégalités sociales dans l'accès aux services de prévention du VIH ont déjà été documentées dans des contextes spécifiques, notamment pour le dépistage du VIH [8,24], la PTME [25] et la circoncision médicalisée [26]. Cependant, une évaluation complète à grande échelle de ces inégalités fait toujours défaut. Au moment où les appels internationaux recommandant d'accélérer le rythme de mise en œuvre des programmes de lutte contre le VIH, une telle évaluation semblait opportune.

En effet, dans les pays du Nord, les interventions de santé publique qui améliorent la santé de la population dans sa globalité peuvent, paradoxalement, contribuer à générer ou à accroître les inégalités de santé. C'est le cas lorsqu'une attention spécifique n'est pas accordée aux populations vulnérables ou lorsque les déterminants de la santé en amont ne sont pas pris en compte [27]. Ce phénomène a été bien décrit dans les pays du Nord, par exemple pour le dépistage universel du cancer ou les campagnes médiatiques ciblant les comportements à risque, et peut expliquer en partie la persistance d'un gradient social négatif dans les résultats de santé dans ces contextes. Les effets d'interventions de santé publique ont été bien moins documentés au Sud, mais certains éléments suggèrent que des tendances similaires pourraient être à l'œuvre.

L'objectif de ce projet de recherche était donc d'évaluer si les programmes de prévention du VIH mis en place depuis le milieu des années 2005 pouvait avoir eu un effet, positif ou négatif sur les inégalités socioéconomiques de santé. Ce projet s'inscrivait dans le cadre théorique de l'hypothèse de Victora, ou hypothèse de l'équité inverse [28]. Pendant dans le domaine de la prévention de la loi des soins inversés (traduction imparfaite de *l'inverse car law* en anglais) proposée par Hart en 1971 [29], la théorie de l'équité inverse en prévention suggère que, lorsqu'une intervention de prévention est proposée, les groupes sociaux les plus favorisés, qui sont aussi (sauf exception) les groupes les moins

touchés par les maladies, s'en saisissent plus rapidement que les groupes les moins favorisés. Ainsi, l'implémentation d'une intervention de santé publique peut se traduire par une augmentation, au moins temporaire, des inégalités sociales de santé. Avec le temps, les groupes les moins favorisés vont accéder à leur tour à l'intervention, et rattraper une partie du retard de prévention (mais rarement la totalité). Ce schéma général a été observé pour plusieurs interventions de santé [30]. Toutefois, son observation dans le domaine de la prévention du VIH en Afrique subsaharienne peut potentiellement être rendu complexe du fait de la distribution sociale initiale du VIH qui touchait préférentiellement les groupes favorisés [31].

Les données d'enquêtes en population pour l'étude des inégalités sociales en lien avec le VIH

Un premier axe de ce projet s'est spécifiquement intéressé aux inégalités socioéconomiques dans le dépistage du VIH. Il a permis d'abord d'évaluer la faisabilité de ce projet, de conceptualiser la méthodologie pertinente, et d'étudier plus dans le détail les mécanismes sous-jacents pouvant influencer les inégalités dans le recours au dépistage du VIH. Certains des résultats de cet axe ont ensuite été étendus au-delà du dépistage du VIH, à une plus large gamme d'indicateurs reflétant le continuum de prévention et de soins du VIH.

Nous avons conduit l'étude des inégalités socioéconomiques en lien avec le VIH en Afrique sur la base d'enquêtes transversales en population générale : les Enquêtes Démographiques et de Santé (EDS). Ces enquêtes constituent une source de données riche qui n'a pas été systématiquement utilisée pour évaluer les inégalités dans la prévention du VIH. Dans ces enquêtes transversales standardisées conduites dans plus de 90 pays, et représentatives à l'échelle nationale, les données collectées couvrent les caractéristiques sociodémographiques, les comportements sexuels et la santé reproductive, ainsi que des éléments axés sur les questions liées au VIH, dont un test sérologique du VIH sur échantillon sanguin [32].

Par ailleurs, les données des EDS comprennent également un indicateur de position socio-économique qui est très largement utilisé : l'indice de richesse. Cet indice mesure la richesse du foyer des participants, sur la base de ses caractéristiques (type de sol, accès à l'eau courante) et ses possessions (réfrigérateur, téléviseur), à partir d'une section spécifique du questionnaire de l'enquête. À partir d'analyse factorielle, un score de richesse est ensuite calculé au sein de chaque enquête, et les participants se voient attribuer le score calculé à l'échelle de leur foyer [33]. Cet indice est généralement utilisé tel quel ou discrétisé en quintiles sur la base de sa distribution.

Pour les différentes analyses composant le présent axe de recherche, nous avons utilisé cet indice de richesse pour quantifier les inégalités socio-économiques dans différents indicateurs de santé. Nous avons ainsi pu mesurer des inégalités absolues et relatives en estimant l'indice relatif et l'indice de pente des inégalités (respectivement *relative index of inequalities*, RII, et *slope index of inequalities*, SII, les abréviations que nous utiliserons par la suite) (Encadré 1).

Inégalités socioéconomiques dans le dépistage du VIH

Sur la base des données des EDS, le travail de stage de MPH (*Master of Public Health*), puis de doctorat de Pearl Ante Testard a apporté des éléments importants à la compréhension des inégalités socioéconomiques dans le dépistage du VIH, notamment dans leurs évolutions temporelles, leur distribution spatiale, et les mécanismes sous-jacents qui peuvent les générer.

Encadré 1 : Métriques pour la quantification d'inégalités de santé

Il existe une grande variété de métriques afin de quantifier les inégalités de santé [34]. Une méthode fréquemment employée consiste à comparer les niveaux de l'indicateur de santé étudié entre les groupes représentant les niveaux extrêmes d'une distribution, par exemple en comparant le niveau de recours au dépistage chez les individus du quintile le plus riche versus le moins riche (méthode de comparaison deux-à-deux). Une limite de cette méthode tient au fait qu'elle n'utilise pas toute l'information disponible : dans l'exemple précédent, l'information provenant des deuxième, troisième et quatrième quintiles de richesse est négligée. Des méthodes basées sur la régression ont ainsi été développées pour utiliser au mieux toute l'information disponible. En faisant l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'indicateur de santé et la position socio-économique, ces méthodes permettent de calculer une ou plusieurs métriques synthétiques.

Par ailleurs, des mesures d'inégalités peuvent être mesurées soit sur une échelle relative, en calculant le ratio d'un indicateur d'un groupe sur celui d'un autre, ou sur une échelle absolue, en calculant la différence entre les indicateurs de deux groupes. Cette distinction se rapproche de celle qui existe classiquement entre ratio de risque ou différence de risque en épidémiologie. Or, rapporter des niveaux d'inégalités sur l'une ou l'autre de ces deux échelles peut revenir à effectuer un jugement moral implicite dans le domaine de l'équité en santé, par exemple en mettant en avant une forme d'égalitarisme entre groupes sociaux (ce qui peut transparaître de l'interprétation de mesures relatives seules) ou au contraire l'efficacité globale de mesures de santé (ce qui peut transparaître de l'interprétation de mesures absolues seules) [35]. C'est pour cela que l'OMS recommande de rapporter les mesures d'inégalités de santé sur ces deux échelles simultanément [36].

Ces deux types de considérations nous ont fait opter pour le choix de l'utilisation de l'indice relatif et l'indice de pente des inégalités (respectivement *relative slope of inequalities*, RII, et *slope index of inequalities*). Pour ces indicateurs sont obtenus par régression (dans notre cas, régression de Poisson modifiée avec variance robuste [37]) entre l'indicateur de santé considéré et le classement relatif dans la distribution du score de richesse du foyer tel que mesuré dans les enquêtes EDS (ramené sur une échelle allant de 0, le minimum de la distribution, à 1, son maximum). Le coefficient β de cette régression permet ensuite le calcul du RII et du SII suivant les formules suivantes :

$$RII = e^{\beta} = \frac{e^{\beta+\beta_0}}{e^{\beta_0}}$$
$$SII = e^{\beta+\beta_0} - e^{\beta_0}$$

Ainsi, le RII estime le ratio entre de valeur prédite par la régression au maximum de la distribution ($e^{\beta+\beta_0}$) sur la valeur prédite au minimum de la distribution (e^{β_0}), alors que le SII correspond à la différence entre ces deux valeurs prédites.

La première contribution de ce travail a consisté à quantifier, au niveau national et dans 16 pays d'Afrique subsaharienne, les inégalités absolues et relatives liées à la richesse dans le recours récent (dans les 12 derniers mois) au dépistage du VIH, et d'évaluer leurs tendances temporelles avant et après 2008 – c'est-à-dire un an après que le dépistage élargi du VIH à l'initiative du prestataire ait été recommandé par l'OMS [38]. En effet, cette recommandation est susceptible d'avoir accru le recours au dépistage mais aussi d'avoir modifié le profil des utilisateurs de ce service. Pour chaque enquête, nous avons estimés le RII et le SII du dépistage récent en lien avec la richesse, et mesuré leurs tendances temporelles respectives. Les estimations entre les pays ont été regroupées en appliquant la méthode de méta-analyse à effet aléatoire. Grâce à ce travail, nous avons constaté qu'il y a eu une forte augmentation du recours auto-déclaré au dépistage récent du VIH sur la période d'étude.

Cependant, cette augmentation n'a pas été la même au sein de tous les groupes de population. Avant 2008, les différences entre les hommes et les femmes en termes de recours récent au dépistage du VIH étaient mineures. Après 2008, il y a eu une augmentation plus importante du recours au dépistage du VIH chez les femmes dans la majorité des pays.

Globalement, nous avons observé des inégalités importantes dans le recours au dépistage en défaveur des plus pauvres, à la fois sur les échelles relatives et absolues, et ce avant comme après 2008. Sur l'échelle relative, ces inégalités ont décru dans le temps chez les hommes comme chez les femmes. En revanche, sur l'échelle absolue, les inégalités ont stagné chez les femmes, tandis qu'elles ont augmenté chez les hommes. Enfin, les inégalités présentaient des niveaux très variables en fonction des pays [39].

En conclusion, cette étude a montré que l'augmentation globale du recours au dépistage du VIH jusqu'en 2016 cachait des différences importantes entre les groupes socio-économiques. Sur la question de l'impact des programmes de prévention du VIH sur les inégalités de recours au dépistage, notre étude a montré que ces inégalités relatives avaient été réduites, même si les tendances dans les inégalités absolues étaient moins claires, et différentes entre les deux sexes. L'observation de résultats divergents entre indicateurs d'inégalités absolues et relatives est d'ailleurs assez fréquente, et en partie liée à l'arithmétique de leur calcul, les deux indicateurs se comportant différemment en fonction du niveau global de l'indicateur de santé étudié (ici, le recours au dépistage) [35,40,41].

Inégalités socioéconomiques dans le continuum de prévention du VIH

Le dépistage du VIH ne constitue qu'une étape parmi celles constituant le continuum de prévention et de soins du VIH. Il nous a semblé intéressant d'étendre l'analyse précédente à une plus large gamme d'indicateurs liés à la prévention du VIH. Ce travail a fait l'objet du stage de MPH de Mohamed Hamidouche, que j'ai co-encadré avec Laura Temime.

Parmi les données disponibles dans les enquêtes EDS, nous avons identifié et reconstruit un total de 8 indicateurs capturant les connaissances et les attitudes liées au VIH ainsi que le recours à la prévention. Ce travail a été réalisé au sein de 18 pays africains pour lesquelles une enquête EDS était disponible entre 2010 et 2018. Les indicateurs ont été construits de manière pragmatique, sur la base des données disponibles dans les EDS.

Nous avons quantifié les inégalités relatives et absolues (RII et SII, respectivement) liées à la richesse du foyer dans ces 8 indicateurs au sein des 18 pays sélectionnés, sur la base de données collectées chez un total de 358,591 adultes.

Les principaux résultats sont reproduits en Figure 2 [42]. Globalement, les estimations moyennées par des méthodes de méta-analyse ont montré des inégalités significatives, en absolu comme en relatif, pour six des huit indicateurs, à savoir le niveau de connaissances relatives au VIH, les attitudes vis-à-vis des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), l'utilisation du préservatif au dernier rapport sexuel, La circoncision médicale chez les hommes, la participation à des programmes de PTME chez les femmes, et le recours récent au dépistage du VIH. A l'inverse, nous n'avons pas observé d'inégalités liées à la richesse en ce qui concernant l'absence de multi-partenariat ou la séro-positivité chez les jeunes, utilisé comme proxy de l'infection récente au VIH (mais codée de manière à refléter la séro-négativité, et ce afin d'assurer un codage homogène entre indicateurs des conditions favorables pour la santé). Globalement, sur l'échelle relative comme sur l'échelle absolue, les inégalités observées étaient plus marquées en Afrique de l'Ouest et Centrale qu'en Afrique de l'Est et Australe.

Ces deux études venaient donc confirmer à la fois l'existence d'inégalités socioéconomiques, parfois très larges, dans le recours à la prévention du VIH, ainsi que la nécessité de surveiller plus précisément ces inégalités et leurs évolutions afin d'évaluer les programmes de prévention du VIH non seulement dans leur efficacité, mais également dans leur équité.

Si ces travaux ont permis de mettre en lumière les inégalités socioéconomiques existantes dans la prévention du VIH, ils ne nous disent rien, à ce stade, sur les mécanismes sous-jacents qui peuvent expliquer la distribution sociale observée dans l'accès à la prévention. Les travaux de thèse de Pearl Ante ont ainsi permis d'aller plus loin et d'étudier les possibles déterminants à ces inégalités, et ce à deux niveaux : au niveau contextuel, et au niveau individuel.

Facteurs contextuels dans les inégalités d'accès au dépistage

Pour étudier les déterminants contextuels de ces inégalités, nous nous sommes là encore basés sur les enquêtes EDS dans le même jeu de pays que celui analysé dans le premier article de ce projet [39]. Nous avons cette fois utilisé l'indice de concentration d'Erreyger pour quantifier les inégalités de dépistage liées à la richesse, couplée à une méthode de décomposition récemment développée, la décomposition par régression RIF [43]. Cette analyse nous a permis de mettre en évidence que, à l'échelle des pays, les inégalités dans le dépistage du VIH étaient plus fortement associées à la prévalence du VIH qu'au produit intérieur brut (PIB) [44]. Ce travail suggérerait donc que les inégalités socioéconomiques dans le dépistage du VIH pourraient être plus liées à l'épidémie elle-même qu'à des indicateurs macroéconomiques tels que le PIB. Ce résultat corrobore par ailleurs les résultats d'une étude précédente reliant la prévalence du VIH et les dépenses de santé liées à la maladie [45]. Par ailleurs, les programmes ambitieux de dépistage du VIH ont été prioritairement déployés dans les pays présentant la plus haute prévalence. Pris ensemble, ces éléments suggèrent que des efforts de dépistage faibles ou modérés pourraient contribuer à perpétuer des inégalités dans le dépistage, alors que des efforts importants, même s'ils ne sont pas spécifiquement orientés vers les groupes les plus défavorisés, pourraient permettre de réduire ces inégalités.

Facteurs individuels dans les inégalités d'accès au dépistage

Nous avons ensuite cherché à explorer les mécanismes pouvant mener à des inégalités dans le recours au VIH, mais cette fois-ci à l'échelle individuelle. Pour cela, et toujours sur la base des données des enquêtes EDS dans près de 20 pays africains, nous avons conduit une analyse de médiation dans le cadre théorique du modèle à résultats potentiels (*potential outcome model*). En effet, identifier des facteurs modifiables reliant le niveau socio-économique (toujours défini par l'indice de richesse du foyer) et le recours au dépistage pourrait permettre d'identifier des interventions possiblement pertinentes pour réduire ces inégalités.



Figure 2 : Inégalités socioéconomiques relatives (haut) et absolues (bas) pour différents indicateurs liés au VIH à travers 18 pays d'Afrique subsaharienne. Figure extraite de [42].

Nous avons préalablement identifié plusieurs caractéristiques individuelles candidates pour ce rôle de médiateur des inégalités socioéconomiques dans le dépistage. Ces médiateurs ont été classés en deux catégories : des médiateurs *internes* aux individus (niveau de connaissances relatives au VIH, attitudes envers les PVVIH) et des médiateurs *externes* aux individus (le fait de rapporter des problèmes liés à l'argent ou à la distance pour avoir recours aux soins, pour les femmes, le fait de devoir demander la permission à leurs maris pour consulter un médecin). Les premiers résultats montraient que les individus les plus riches présentaient des conditions plus favorables en ce qui concernait ces candidats médiateurs. Une analyse de médiation a permis de décomposer l'effet total liant la richesse au dépistage du VIH en un effet direct et un effet indirect, via ces médiateurs, tout en prenant en compte les variables d'ajustement classiques et les interaction exposition-médiateur quand elles étaient significatives.

L'analyse de médiation n'a pas permis d'identifier un médiateur unique et fort aux inégalités de santé [46]. La proportion médiée par chacun des candidats médiateurs était en outre très variable selon les pays et entre les sexes. Pour autant, les résultats montraient que les proportions médiées avaient tendance à être plus fortes pour les médiateurs *internes* par rapport aux médiateurs *externes*. L'hétérogénéité des résultats entre les pays suggère par ailleurs que les efforts pour réduire les inégalités socioéconomiques dans le recours au dépistage du VIH se devaient d'être adaptés au contexte.

Distribution géographique des inégalités dans le dépistage du VIH

Le premier article de la thèse de Pearl Ante Testard avait permis de quantifier les inégalités de recours au dépistage du VIH à l'échelle des pays [39]. Pour autant, ces estimations nationales peuvent cacher d'importantes disparités spatiales à l'intérieur des pays. Par ailleurs, au-delà des aspects d'inégalité, il nous semblait intéressant d'explorer si, à des échelles géographiques différentes (pays, province, district), les niveaux de dépistage du VIH correspondaient aux niveaux de l'épidémie, et ainsi évaluer si les efforts de prévention étaient déployés là où ils étaient potentiellement les plus nécessaires.

Nous avons donc conduit une analyse spatiale, toujours sur la base des données des enquêtes EDS, mais cette fois-ci étendues à 25 pays africains. En effet, les données EDS comprennent également des données de géolocalisation (même si celles-ci sont légèrement « bruitées » afin d'empêcher toute identification individuelle). Les mêmes indices d'inégalités socioéconomiques précédemment utilisés, à savoir le RII (métrique d'inégalités relatives) et le SII (métrique d'inégalités absolues) liés à la richesse du foyer ont été calculés à des échelles infranationales, à savoir la province (première subdivision infranationale) et à l'échelle de la grappe d'échantillonnage de l'enquête (variant approximativement entre 10 et 100 individus, en distinguant femmes et hommes). Une analyse basée sur l'indicateur local de corrélation spatiale (*Local Indicator of Spatial Association*, LISA) a permis d'identifier les points froids (coldspots) et points chauds (hotspots), reflétant des niveaux d'inégalités inférieurs ou supérieurs (respectivement) à la moyenne locale. Par ailleurs, aux différentes échelles étudiées, nous avons calculé la corrélation entre la prévalence du VIH et le recours récent au dépistage du VIH.

La figure 3 présente les résultats de l'identification de points chauds et froids dans les inégalités socioéconomiques de recours au dépistage. Les résultats étaient cohérents avec ceux précédemment observés à l'échelle nationale, à savoir des inégalités plus marquées en Afrique de l'Ouest et Centrale qu'en Afrique de l'Est et Australe. Pour autant, l'analyse conduite à une échelle géographique plus fine permettait d'identifier des variations infranationales et des patterns intéressants. Ainsi la présence de points chauds ou froids dans les inégalités pouvait varier en fonction de l'échelle utilisée (inégalité relative ou absolue, comme par exemple au Cameroun pour les femmes).

Enfin, les résultats de mise en relation, à des échelles géographiques variables, de la prévalence du VIH et des niveaux de dépistage nous a permis de mettre en évidence des résultats troublants. En effet, si, à l'échelle nationale, les niveaux de dépistages sont positivement corrélés au niveau de prévalence du VIH (ce qui est par ailleurs largement documenté dans les rapports internationaux), ce n'est plus toujours le cas à l'échelle infranationale, que ce soit au niveau des provinces ou au niveau des grappes d'échantillonnage des enquêtes. Ainsi, sur 50 tests de corrélations effectués (25 pays, stratification sur le sexe), seuls 11 détectaient une corrélation positive entre prévalence et dépistage à l'échelle de la province, et 8 (toujours sur 50) à l'échelle de la grappe d'échantillonnage [47].

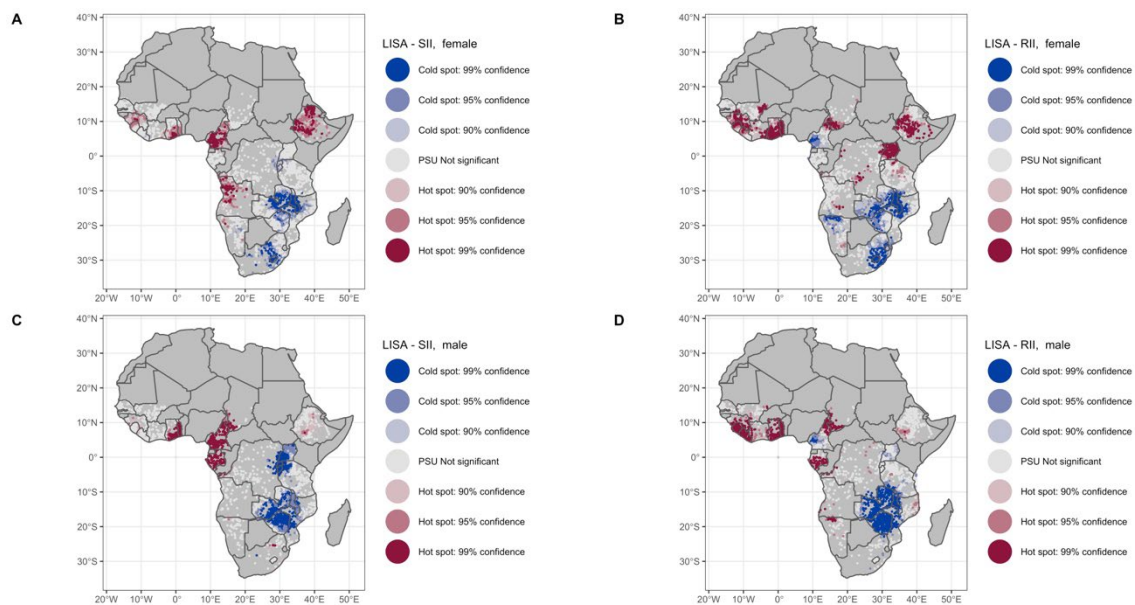


Figure 3 : Distribution spatiale des inégalités socioéconomiques dans le dépistage récent du VIH pour 25 pays d'Afrique subsaharienne (données collectées entre 2011 et 2019). Autocorrélations spatiales locales dans les indicateurs d'inégalité absolues (SII, A et C) et relatives (RII, B et D) à l'échelle de la grappe d'échantillonnage.

Ce dernier résultat est potentiellement préoccupant : en effet, le niveau local de prévalence du VIH est l'un des proxys les plus forts du risque de contamination. Cela suggérerait donc que les efforts de dépistage ne sont pas particulièrement ciblés sur les régions où le risque de contamination est le plus fort. Ce constat est préoccupant à la fois pour des aspects de prévention secondaire (entrée dans les soins et mise sous traitement de personnes infectées par le VIH) mais aussi de prévention primaire (réduction de l'incidence locale par la mise rapide sous traitement des personnes infectées).

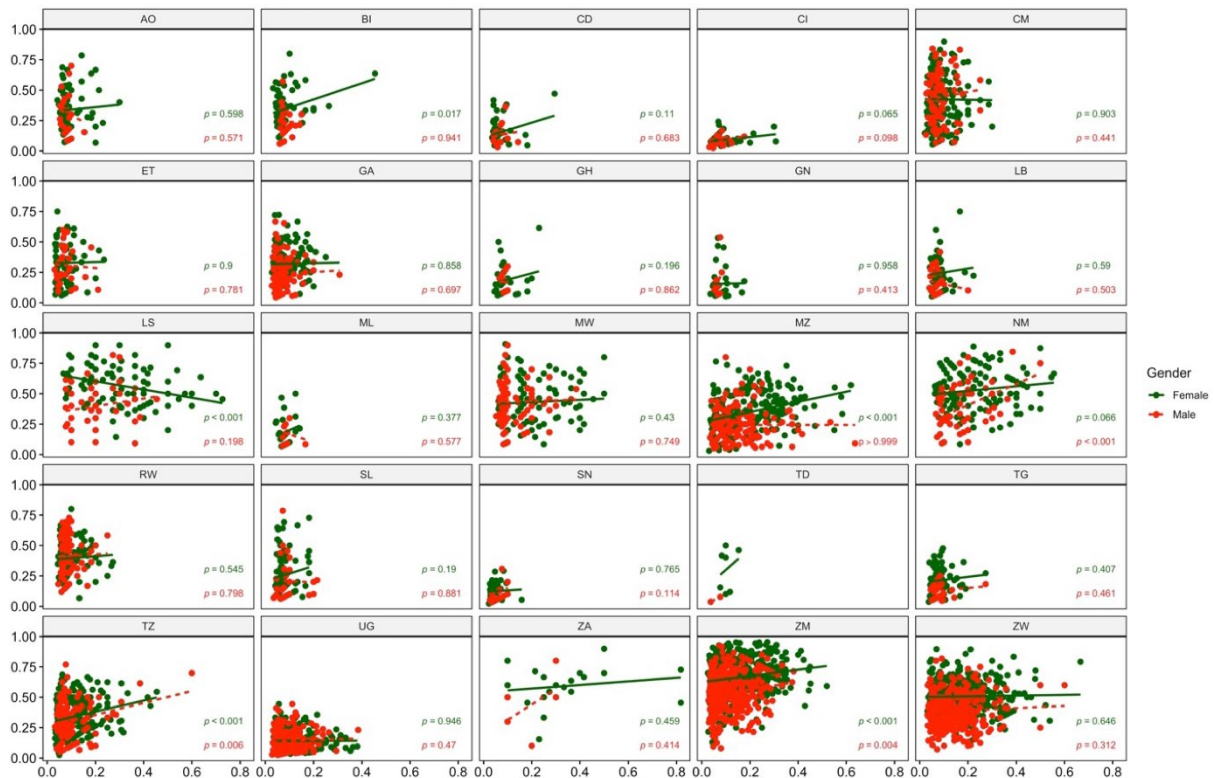


Figure 4 : Corrélation (coefficient rho de Pearson) entre la prévalence du VIH et le recours au dépistage récent mesurés à l'échelle de la grappe d'échantillonnage pour 25 pays d'Afrique subsaharienne, par sexe. Chaque point représente une grappe d'échantillonnage stratifiée sur le sexe.

Conclusion intermédiaire

Les travaux que j'ai conduit dans le domaine du VIH dans la continuité de mon doctorat ont permis de mieux documenter les bénéfices du traitement ARV précoce à des fins de prévention individuelle et collective, et de suivre l'élargissement du dépistage du VIH et du traitement ARV en Afrique de l'Ouest et du Sud. Au cours de mon premier encadrement de thèse, j'ai pu documenter l'existence d'inégalités sociales en particulier dans le recours au dépistage du VIH, leurs variations dans les dimensions spatiales et temporelles, et les déterminants individuels et contextuels qui peuvent expliquer ces inégalités.

Ces travaux ont été réalisés à partir d'une démarche empirique basée sur l'analyse d'observations. Toutefois, cette démarche ne permet pas d'étendre ces résultats dans deux dimensions. D'une part, la démarche empirique ne permet pas, ou de manière très limitée, d'étendre nos résultats au-delà des populations pour lesquelles les observations ont été effectuées. Or, plusieurs raisons nous conduisent à souhaiter étendre ces résultats à d'autres populations, ou à d'autres horizons temporels. Cela peut-être pour l'évaluation d'impact de généralisation du traitement ARV précoce : compte tenu de l'effet préventif documenté dans les études épidémiologiques, quel impact aurait cette généralisation sur l'évolution de l'épidémie ? L'extension des résultats épidémiologiques peut également, par un raisonnement contrefactuel, permettre d'étudier les conditions de succès d'une intervention. Dans notre cas, nous avons rapporté, au sein d'une population pour lesquels les comportements sexuels n'étaient pas modifiés, un effet préventif fort du traitement ARV précoce. Cet effet préventif

perdurera-t-il dans une population voyant ses comportements sexuels modifiés, par exemple sous l'effet d'un éventuel phénomène de compensation du risque ?

Enfin, la démarche empirique ne nous permet parfois pas de comprendre les mécanismes sous-jacents susceptibles de régir certains phénomènes. Nous avons introduit l'hypothèse de Cesar Victora concernant l'équité inverse dans les interventions de santé publique [28]. Celle-ci postule qu'un décalage temporel dans l'adoption d'une intervention par les groupes les moins favorisés, par rapport aux groupes les plus favorisés, peut expliquer les inégalités sociales de santé. Mais, pour l'exemple du VIH, cette hypothèse est-elle suffisante ? Ou doit-elle s'articuler avec des hypothèses d'endogamie, et donc d'amplification de l'épidémie au sein des groupes sociaux, pour expliquer les tendances temporelles dans les inégalités sociales dans la prévalence du VIH ?

Le sociologue Michel Setbon proposait cette définition des modèles utilisés en épidémiologie : « *une construction intellectuelle qui, à partir d'hypothèses jugées cohérentes avec un ensemble de faits observés, projette une représentation d'un état présent ou futur du monde qui n'est pas accessible aux outils épidémiologiques classiques. L'observation étant soit trop tardive, soit inaccessible, le modèle est perçu comme le seul substitut raisonnable à une réalité supposée et indémontrable* » [48]. Les exemples mentionnés plus hauts tiennent de cette état du monde futur - après la généralisation du traitement ARV précoce - ou inaccessible - en l'absence de données collectées sur l'endogamie des réseaux sexuels, ou *a fortiori* dans un état du monde contrefactuel.

C'est ainsi que, souhaitant acquérir les méthodes et les compétences pour pouvoir moi-même prolonger mes résultats, obtenus par des méthodes d'épidémiologie classique, j'ai souhaité, au cours d'un postdoctorat, me former aux méthodes de modélisation mathématique des épidémies.

A-2 Apports de l'articulation de l'épidémiologie et de la modélisation pour la prévention des maladies infectieuses en Afrique

Cette partie présente les travaux que j'ai pu réaliser dans le domaine de la modélisation mathématique des épidémies. J'y présenterai tout d'abord des résultats obtenus lors de ma première expérience postdoctorale dans le domaine du VIH, qui ont permis, par des approches de modélisation relativement simples et accessibles, de prolonger les résultats que j'avais jusque-là obtenus par des méthodes d'épidémiologie classique. Dans un second temps, j'y présenterai les résultats obtenus dans le domaine de la prévention de la fièvre jaune en Afrique, travaux que j'ai réalisés au sein d'une équipe de renommée internationale dans le domaine de la modélisation des épidémies (Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College, Londres).

A-2-1 Bénéfices individuels et collectifs du traitement ARV précoce : prolongation de résultats

Bénéfices préventifs des ARV précoce et compensation du risque

La partie A-1-1 a présenté ma contribution aux connaissances quant à l'effet préventif du traitement ARV précoce, à une période où les résultats de larges essais de prévention randomisés en grappes étaient encore en cours [7]. En effet, l'essai Temprano n'avait documenté aucune différence dans les comportements sexuels à risque entre des patients traités précocement et des patients traités selon les recommandations internationales d'avant 2015 (c'est-à-dire avant les recommandations de traiter toutes les personnes infectées par le VIH) [10]. Toutefois, ces résultats avaient été obtenus dans le cadre d'un essai clinique pour lequel le traitement était proposé aux patients pour ses bénéfices cliniques individuels, et non pour ses potentiels bénéfices de prévention. La question d'une éventuelle compensation du risque, c'est-à-dire une augmentation des comportements sexuels à risques (rapports non protégés) due à la perception d'un risque de transmission réduit, se posait alors [49]. En effet, dans le cadre d'un traitement proposé aussi pour ses vertus préventives, il peut être redouté qu'une perception d'un risque réduit de transmission sexuelle se traduise par une augmentation des pratiques sexuelles à risque.

L'utilisation de simulations numériques basées sur une équation de transmission intégrant les données virologiques, cliniques et comportementales observées dans l'essai Temprano nous ont permis d'aborder la question d'une éventuelle compensation du risque liée au traitement ARV précoce. En effet, nous avons précédemment développé une méthode pour estimer, au sein de cet essai, le risque de transmission du VIH de chacun des participants sur la base, des comportements sexuels rapportés (activité sexuelle, statut VIH du partenaire, utilisation du préservatif) d'une part ; et d'autre part, de la charge virale des participants, qui est un fort prédicteur de la probabilité de transmission sexuelle du VIH [50]. En nous basant sur les distributions des charges virales observées au sein des deux bras de l'essai (traité précocement versus traité selon les recommandations du moment), nous avons pu simuler une augmentation des comportements sexuels à risques dans le bras intervention, en termes d'augmentation de la fréquence des rapports sexuels et de diminution de l'usage du préservatif. Les

résultats ont permis de montrer qu'un phénomène de compensation du risque, le cas échéant, ne parviendrait à annuler l'effet préventif du traitement ARV précoce que s'il se traduisait par des augmentations drastiques et simultanées dans différents comportements (Figure 3) [51].

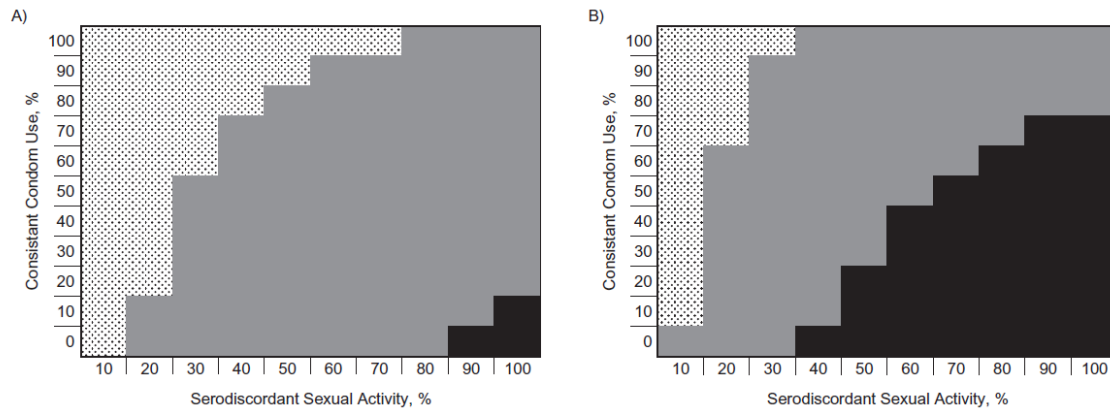


Figure 3. Multivariate variations in the estimated preventive effect of early antiretroviral therapy (ART) in response to changes in different sexual behaviors, TEMPRANO Social, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2009–2012. Shown are results from multivariate analysis in which we simultaneously varied the group-level serodiscordant sexual activity and condom use and considered a cumulated risk of human immunodeficiency virus transmission over a 1-month period, assuming a monthly frequency of sexual intercourse in the early ART group equal to ($\bar{k}_{j=1} = \bar{k}_{j=2} = 8$) (A) or doubled ($\bar{k}_{j=1} = \bar{k}_{j=2} = 16$) (B) that in the deferred ART group. The light gray region indicates a significant ($\geq 90\%$) preventive effect of early ART; dark gray region, significant (45%–90%) preventive effect of early ART; black region, nonsignificant preventive effect of early ART. Results rely on comparison with 467 patients from the standard ART group. Among them, 152 (32.5%) reported serodiscordant sexual activity, including 92 (60.5%) who reported condom use.

Figure 5 : Variations de l'effet préventif estimé du traitement antirétroviral précoce en réponse à des augmentations simulées dans les comportements sexuels pour le groupe intervention de l'étude TEMPRANO (2009-2012). Figure tirée de [51].

Bénéfices du traitement ARV sur la mortalité liée au VIH

La partie A-1-1 a également présenté les travaux que j'ai conduits afin de documenter la cascade de soins du VIH à Orange Farm, en Afrique de l'Ouest. Au-delà de la seule documentation de cette cascade, nous avons cherché à mesurer l'efficacité du déploiement du traitement ARV dans la prévention de la mortalité liée au SIDA à Orange Farm entre 2005, date de la mise à disposition des traitement ARV, et 2012, année de l'enquête.

Pour ce faire, nous nous sommes reposés sur un modèle déterministe SI (Suceptibles – Infectés) reposant sur des hypothèses très simplificatrices (taille de population, incidence et prévalence du VIH stables au cours du temps, pas de variabilité individuelle dans la survie avec et sans traitement ARV, etc). Ce modèle considérait un scénario optimal (compte tenu des recommandations de l'époque) dans lequel chaque personne infectée par le VIH et passant sous le seuil de 200 CD4/ μ L (critère principal d'initiation du traitement ARV sur une grande partie de la période considérée) initiait effectivement un traitement ARV. Ce modèle nous a permis d'estimer le ratio des personnes sous traitement ARV sur la taille de population séronégative (ce dernier indicateur ne dépendant pas directement des programmes de traitement). Ce ratio, obtenu sous une hypothèse d'efficacité en vie réelle maximale, a pu être comparé au ratio observé dans l'enquête de 2012. La comparaison de ces deux ratios suggérait que les programmes de traitements ARV avait prévenu 46% des décès liés au VIH-SIDA au cours de la période 2005-2012 [16].

Comme mentionné, ce dernier résultat était issu d'un modèle très basique issu d'hypothèses simplificatrices. Mon sentiment était alors qu'avec des compétences plus développées en modélisation, un modèle plus avancé aurait permis d'estimer d'autres grandeurs particulièrement

pertinentes, notamment la contribution relative de la circoncision et du traitement ARV dans l'évolution de l'incidence du VIH sur la période d'étude.

Ces deux premières incursions dans le domaine de la modélisation (partie A-2-1) m'ont convaincu de la pertinence de me former de manière plus poussée à ces méthodes, ce que j'ai eu l'occasion de faire au cours d'un postdoctorat au sein d'une équipe de référence dans le domaine, le *Department of Infectious Disease Modeling* de l'Imperial College de Londres, dirigé par le Pr. Neil Ferguson. Ce postdoctorat a également été l'opportunité de m'ouvrir à l'étude d'autres maladies, notamment les arboviroses comme la fièvre jaune.

A-2-2 Epidémiologie et modélisation de la fièvre jaune en Afrique

Etat des connaissances sur la fièvre jaune

La fièvre jaune est une maladie infectieuse virale transmise par certaines espèces de moustiques, et qui sévit dans les régions intertropicales de l'Afrique et de l'Amérique. L'infection à ce virus de la famille des *flavivirus* peut causer des symptômes dont la sévérité varie grandement, allant de l'infection asymptomatique, en passant par des syndromes légers de types grippaux, et pouvant aller jusqu'à des syndromes sévères incluant la jaunisse, la fièvre hémorragique, et pour une certaine fraction des cas le décès. La surveillance de la fièvre jaune est rendue difficile par la variété de ces symptômes, largement non-spécifiques, et dont le tableau clinique peut évoquer une leptospirose, une hépatite virale ou encore un accès palustre [52]. C'est ce qui explique en partie la grande incertitude entourant les estimations du fardeau de la maladie. En effet, jusqu'en 2015, le nombre de cas confirmés et détectés par les systèmes de santé était de l'ordre d'environ 2 000 ou 3 000 cas par an, alors que les estimations du nombre de cas annuel global sont plutôt de l'ordre d'environ 200 000 cas, dont 90% surviendraient sur le continent africain [53–55]. Par ailleurs, il existe une incertitude assez large sur le taux de létalité de la maladie, avec des estimations variant entre 20% et 50% de létalité parmi les cas sévères [56,57].

Du fait de l'existence d'un réservoir animal, les primates non humains, la maladie ne peut être éradiquée. Pour autant, il existe un vaccin sûr, efficace, et conférant une immunité de longue durée après une injection unique, ce qui en fait un moyen de prévention remarquablement performant [58]. Il s'agit du premier vaccin vivant atténué à avoir été mis au point, dans les années 1930 [59]. Suite à sa mise au point, il a été largement utilisé, notamment dans les colonies d'Afrique francophone, jusque dans les années 1960. Le renouvellement de générations et la perte d'immunité collective qui en a résulté ont été avancés pour expliquer la résurgence des épidémies de fièvre jaune dans les années 1990-2000 [60]. En réponse à ces épidémies, l'OMS a coordonné de larges campagnes de vaccinations à partir de 2006 dans 12 des pays africains les plus touchés [61]. Compte tenu de la durée de l'immunité procurée par le vaccin, il résulte de ces activités historiques hétérogènes une couverture vaccinale variable dans l'espace et dans le temps. Or, la prise en compte de cette couverture vaccinale est indispensable pour évaluer l'intensité de la transmission du virus.

Enfin, un troisième aspect rend l'épidémiologie de la fièvre jaune particulièrement complexe : il s'agit de la coexistence de deux cycles de transmission (Figure 4). Dans son cycle selvatique, le virus circule au sein de son réservoir naturel, les primates non humains, par le biais de moustiques arboricoles. Cependant, ces moustiques peuvent accidentellement transmettre le virus à un humain évoluant dans l'habitat selvatique et ainsi le contaminer. Un humain contaminé peut à son tour initier un cycle de

transmission urbain, car le moustique domestique *Aedes aegypti*, très largement répandu dans les milieux anthropisés, est un vecteur compétent du virus. Ce cycle urbain peut déclencher des flambées épidémiques potentiellement larges. Si chacun de ces deux cycles de transmission est considéré comme contribuant à la transmission globale de la maladie, leurs contributions respectives ne sont pas connues. Dans l'optique de la modélisation d'impact de la vaccination contre la fièvre jaune, considérer l'un ou l'autre de ces cycles de transmission a une importance non négligeable. En effet, la vaccination confère une protection seulement à titre individuel au sein du cycle selvatique, alors qu'au sein du cycle urbain, la vaccination procure une protection individuelle et potentiellement collective, par le mécanisme d'immunité de groupe. Les hypothèses du modélisateur sur le cycle de transmission prépondérant peuvent donc avoir une influence non négligeable sur les estimations d'impact de la vaccination.

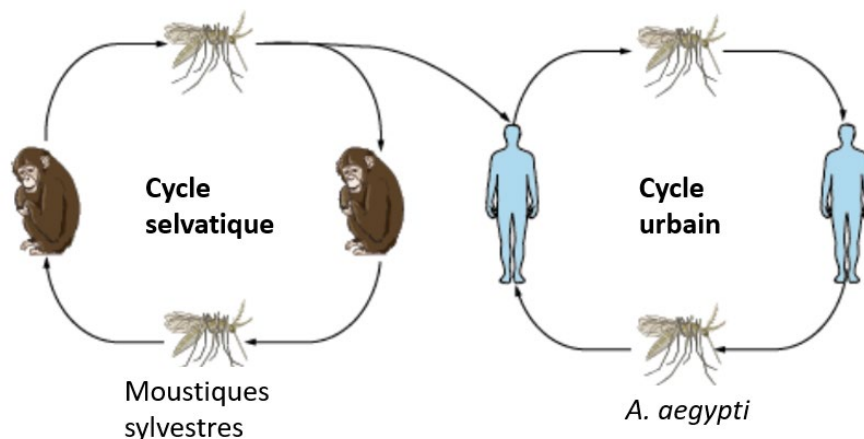


Figure 6 : Représentation schématique des cycles de transmission selvatiques et urbain du virus de la fièvre jaune.

En résumé, l'épidémiologie de la fièvre jaune et l'estimation du fardeau de la maladie sont rendues complexes par plusieurs facteurs : le manque de données de surveillance, en particulier en ce qui concerne l'incidence de la maladie, une couverture vaccinale très hétérogène, et la coexistence de deux cycles de transmission. Ces différents facteurs constituent autant de défis pour qui veut apporter de nouvelles connaissances sur la circulation de la maladie, son risque de propagation et les stratégies pour y faire face.

C'est précisément dans ce contexte de connaissances limitées dans la maladie que la modélisation, en intégrant des données de nature diverses (données de surveillance, de sérologie, de relevés entomologiques, de variables environnementales...) au sein d'un cadre mathématiquement cohérent, peut apporter des éléments précieux pour la décision en matières de stratégies de prévention et de stratégies de santé publique. C'est à ce travail que j'ai participé depuis 2015, au sein d'une équipe co-supervisée par Tini Garske et Neil Ferguson, et qui comprenait entre autres Arran Hamlet et Katy Gaythorpe.

Efficacité et couverture vaccinale

Une première tâche à laquelle j'ai contribué a été de synthétiser les études concernant la réponse sérologique associée au vaccin contre la fièvre jaune. En effet, si ce vaccin était considéré de longue date comme très efficace, aucune valeur de synthèse n'était disponible pour évaluer cette efficacité.

Nous avons ainsi réalisé une méta-analyse de 11 études sérologiques conduites entre 1965 et 2011, représentant 4 868 participants. Nous avons estimé une valeur groupée de réponse sérologique de 97,5% (Intervalle de confiance, IC 95%: 82,9-99,7%), avec une forte hétérogénéité parmi les études (Figure 5) [62].

Au-delà de la l'estimation synthétique de la réponse sérologique, cette étude a été utile sur deux autres points. Du point de vue du modélisateur, elle nous a permis d'estimer une distribution a priori de l'efficacité vaccinale, que nous avons utilisé par la suite pour la modélisation de la fièvre jaune dans un cadre bayésien. D'un point de vue de santé publique, cette méta-analyse a été conduite à une période où les discussions étaient intenses sur la pertinence et l'efficacité de l'utilisation des dose fractionnées de vaccin dans un contexte de flambée épidémique (l'épidémie d'Angola-RDC de 2015-2016) et de stocks de vaccins limités pour y faire face [63]. Cette étude a ainsi permis de définir une valeur de référence, à laquelle a pu être comparée la réponse sérologique associée à une dose fractionnée en analyse de non-infériorité [64].

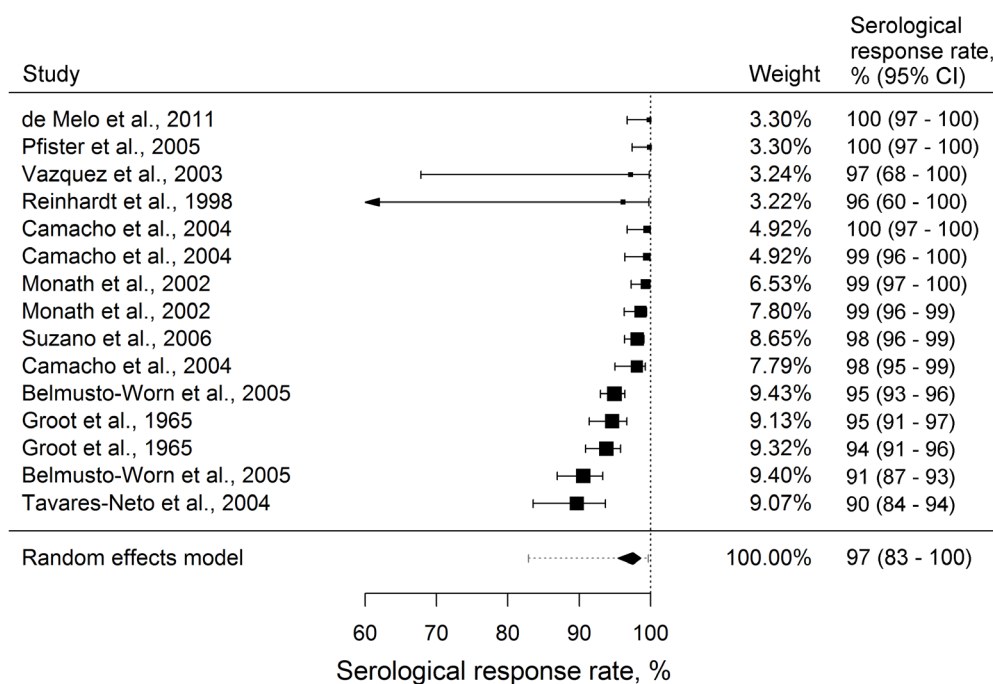


Figure 7 : Forest plot de la réponse sérologique suite à la vaccination contre la fièvre jaune. Figure extraite de [62].

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à évaluer la couverture vaccinale et ses variations spatio-temporelles sur le continent Africain. Cela s'est fait à partir d'un modèle démographique simple qui tendait à prendre en compte toutes les activités vaccinales qui avaient pu être documentées dans la littérature, depuis les années 1940 jusqu'à la période contemporaine. Les activités vaccinales identifiées comprenaient ainsi les campagnes historiques conduites en contexte coloniales des années 1940 aux années 1960, les campagnes réactives conduites suites à des épidémies depuis les années 1970, la vaccination infantile en routine telle que rapportée par les estimations de l'OMS et de l'UNICEF, et les campagnes préventives de masse conduites depuis les années 2000 [56]. Les informations pour ces différentes activités comprenaient généralement leur périmètre géographique et une estimation de la couverture atteinte (ou à défaut un nombre de doses rapporté à la taille de la population cible). Ces activités étaient ensuite implémentées *in silico* dans un modèle démographique

relativement simple, reproduisant les tailles et l'évolution des structures de populations au premier échelon infranational (la province). Il a ainsi été possible d'estimer les couvertures vaccinales passées et futures (sous des hypothèses que nous détaillerons plus loin) pour 34 pays africains à l'échelle de la province, de 1940 à 2050 [65].

Ces résultats ont été diffusés publiquement sous la forme de application R Shiny POLICI (*Population Level Immunization Coverage - Imperial*; <https://shiny.dide.imperial.ac.uk/polici/>), qui permet à l'utilisateur de visualiser et télécharger les estimations provinciales de couverture vaccinale pour la zone géographique et la période donnée (Figure 6). La méthode et les estimations ont été plus tard élargies au continent sud-américain.

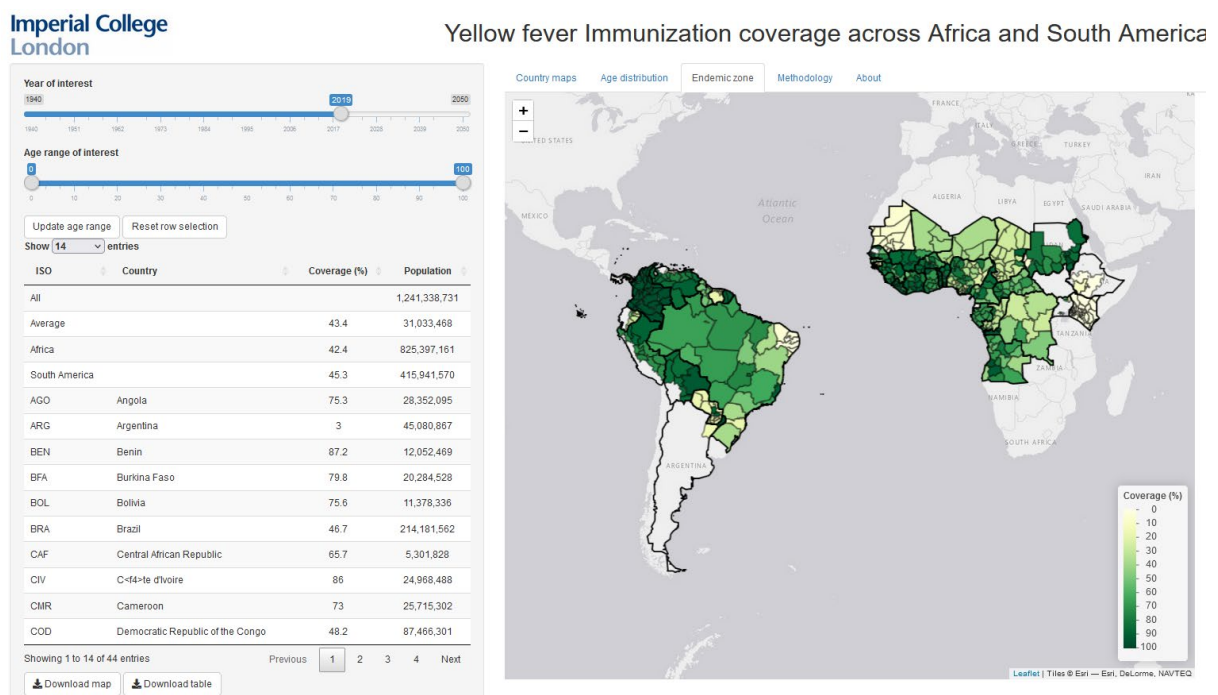


Figure 8 : Capture écran de l'application « POLICI : POpulation-Level Immunization Coverage – Imperial » permettant de visualiser et télécharger les estimations de couverture vaccinale pour la fièvre jaune pour les régions et les périodes choisies (<https://shiny.dide.imperial.ac.uk/polici/>) [38]

Modèle de niche écologique du virus de la fièvre jaune

L'infection au virus de la fièvre jaune revêt une spécificité que les autres maladies auxquelles je m'étais intéressé jusqu'alors (principalement le VIH) ne présentaient pas : de par l'existence d'un réservoir animal et sa transmission vectorielle, la distribution géographique du virus dépend fortement de facteurs environnementaux et climatiques. Pour ce type de pathologies, une approche fréquemment utilisée pour mieux appréhender la distribution géographique et obtenir des cartes de risques est l'utilisation de modèles de niche écologique [66].

Cette approche consiste d'abord à cartographier la distribution géographique de la présence ou de l'absence de notification de cas, pour la maladie d'intérêt, sur la base de données internationales comme les *Disease Outbreak News* ou les *Weekly Epidemiological Records* de l'OMS, ou encore sur la base des notifications du réseau ProMED (<https://promedmail.org/>). Cette distribution géographique est ensuite modélisée à partir de variables environnementales, climatiques, démographiques, ou encore des variables approximant l'effort de surveillance épidémiologique, et ce sur la base de méthode de régressions classiques tels que les modèles linéaires généralisés, ou encore des méthodes de *machine learning* telles que les *boosted regression trees*. Les données environnementales et climatiques utilisées sont généralement des données de systèmes de télédétection, comme par exemple des données satellitaires de températures ou d'indices de végétation. Ces modèles permettent ainsi d'obtenir une probabilité locale de présence de la maladie pour l'ensemble de la région étudiée (ici, les 34 pays africains considérés comme endémique ou à risque de transmission pour la fièvre jaune), et à une échelle géographique pouvant aller à la première ou deuxième division infranationales (province ou district) (Figure 7) [67].

Pour autant, si cette approche permet de cartographier le risque de présence ou d'absence d'une maladie à une échelle géographique variable, elle ne permet pas, à elle seule, d'estimer l'intensité de la transmission. Pour cette dernière estimation, il est nécessaire de combiner la cartographie du risque avec des données d'autres natures.

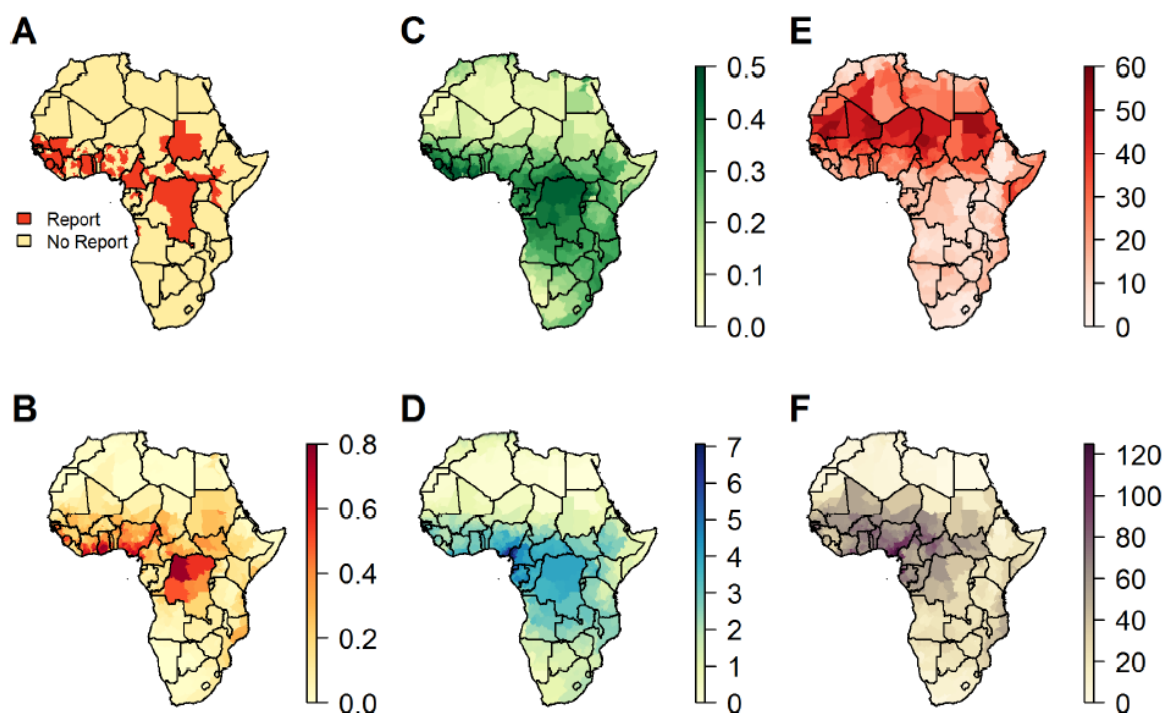


Fig 2. Annual covariates and report predictions. A) Presence/absence of YF reports (1971–2015) that fit inclusion criteria, B) model predictions from the annual model showing the probability of YF report from 1971–2015, C) mean annual EVI, D) mean annual rainfall, E) mean annual temperature suitability index and F) mean annual interaction of temperature suitability and rainfall.

Figure 9 : Illustration d'un modèle de niche écologique pour la distribution de la fièvre jaune en Afrique. A : Présence/absence de notification de cas entre 1971 et 2015. B : Prédiction du modèle de niche écologique, en terme de probabilité de présence. C à F : variables environnementales utilisées dans le modèle : indice de végétation amélioré (C), précipitations annuelles (D), indice d'adéquation des températures annuelles à la biologie du vecteur (E), interaction entre (D) et (E). Figure extraite de [67].

Modélisation du fardeau de la fièvre jaune

Afin de passer d'une distribution géographique de la probabilité de présence de la maladie à une estimation locale d'incidence, il est indispensable de relier formellement ces deux grandeurs par des données indépendantes permettant de quantifier l'intensité de la transmission du virus. Nous l'avons mentionné, les données de nombre de cas rapportés de fièvre jaune sont d'une qualité très insuffisante. Ainsi, le nombre de cas rapportés semble très sous-estimé (1-2% des cas captés par les systèmes de santé). Par ailleurs, le système de surveillance mis en place sur le continent africain en 2006 sous l'égide du Bureau régional Africain de l'OMS, la Base de Données de Surveillance de la fièvre jaune (*Yellow Fever Surveillance Database*) souffre également d'un manque de spécificité : la définition des cas suspectés de fièvre jaune y est volontairement large, et au final, seul un très faible pourcentage des cas suspectés sont finalement confirmés comme effectivement dus au virus de la fièvre jaune.

Pour autant, des données d'une autre nature sont disponibles sur le continent africain et permettent d'évaluer l'intensité de la circulation du virus de la fièvre jaune : il s'agit de données d'enquêtes sérologiques. En effet, depuis le début des années 2000, ce type d'enquête est conduit dans le contexte du processus d'évaluation du risque lié à la fièvre jaune coordonné par l'OMS, et qui est notamment utilisé pour évaluer le niveau de priorité des pays pour la mise en place de campagnes de vaccination préventive ou de la vaccination infantile en routine. Ce type d'enquête permet donc, pour l'entité géographique couverte et au moment de l'enquête, d'obtenir le profil sérologique de la population. Ce profil renseigne la proportion d'individus, par tranches d'âges, présentant une immunité protectrice contre le virus de la fièvre jaune telle que mesurée par un test de neutralisation. Combinée à l'estimation de la couverture vaccinale locale, ce profil sérologique permet de reconstruire, sous différentes hypothèses, l'historique de la circulation locale du virus dans la population (à noter que ces études sérologiques sont principalement conduites au sein de populations pour lesquelles la couverture vaccinale est considérée comme négligeable).

Une façon classique d'estimer l'incidence d'une maladie sur la base d'un profil sérologique en population est de faire l'hypothèse d'une force d'infection stationnaire, c'est-à-dire constante dans le temps et pour tous les âges. Cette hypothèse a été retenue pour une version du modèle dite *statique*. C'est le modèle séro-catalytique classique, la proportion d'immunisés pour l'âge a , $P(a)$, vaut :

$$P(a) = 1 - e^{-\lambda a}$$

où λ représente la force d'infection c'est-à-dire la probabilité pour un individu susceptible d'être infecté au cours d'une année. Dès lors, λ peut être estimé à partir du profil de séro-prévalence, et ainsi permettre de déterminer le nombre de nouveaux cas annuel dans une province donnée, $n(t)$, grâce à la relation suivante où $P(a, t)$ est le nombre d'individus de l'âge a à l'année t , $v(a, t)$ est la proportion de vaccinés parmi la population d'âge a à l'année t (estimée grâce au modèle POLICI décrit plus haut) et v_{eff} est l'efficacité vaccinale (estimée grâce à la méta-analyse présentée plus haut) :

$$n(t) = \lambda \sum_a e^{-\lambda a} P(a, t) (1 - v_{eff} v(a, t))$$

Ce modèle ne prend néanmoins pas en compte un éventuel phénomène d'immunité collective. Nous l'avons donc utilisé pour modéliser la fièvre jaune sous une hypothèse extrême selon laquelle 100% des transmissions provenaient du cycle selvatique.

Nous avons également souhaité modéliser l'autre hypothèse extrême, selon laquelle 100% des transmissions proviendraient du cycle urbain, et donc d'une transmission d'humain à humain médiée

par le moustique. En l'absence d'estimation de la contribution de chacun des deux cycles à la transmission globale du virus, ces deux hypothèses permettraient ainsi de parvenir à une estimation négligeant totalement, ou au contraire maximisant, les bénéfices collectifs de la vaccination.

Afin de parvenir à un modèle maximisant les bénéfices collectifs de la vaccination, nous nous sommes appuyés sur les équations d'un modèle classique Susceptibles-Infectés-Retirés (SIR) structuré en âge afin de concevoir une version dite dynamique de notre modèle. Sous l'hypothèse d'équilibre endémique, une valeur du nombre de reproduction de base R_0 peut être estimée aisément [68]. C'est ce taux de reproduction de base que nous avons estimé sur la base des profils de séroprévalence par un système d'équations qui permettait de répondre non linéairement aux variations temporelles de couvertures vaccinales, à la différence du modèle statique. Ainsi, si pour une année donnée les activités vaccinales augmentent la proportion de vaccinés au-dessus du seuil d'immunité de groupe $1-1/R_0$ (aussi appelé couverture vaccinale critique), alors le modèle ne prédit aucune nouvelle transmission pour l'année. Dans ce cas, la fraction non vaccinée de la population est protégée indirectement mais totalement par le phénomène d'immunité de groupe. Par un système d'équations pouvant être résolu par récurrence, il est possible, sur la base des données de sérologie, d'estimer une valeur locale du paramètre R_0 et, en prenant en compte la démographie et l'évolution de la couverture vaccinale, un nombre d'infections pour une période choisie.

En estimant, sur la base des données de sérologie collectées dans 11 pays africains, des paramètres de transmission indépendants (λ dans le cas du modèle statique, R_0 dans le cas du modèle dynamique), il devient possible de calibrer un paramètre de sous-notification des cas, paramètre variable entre les pays. Sachant que le modèle de niche écologique nous permet d'estimer la probabilité locale d'avoir au moins un cas notifié de fièvre jaune, notée q , ce paramètre de sous-notification noté θ nous permet maintenant d'estimer une incidence locale de la maladie, n_{inf} , grâce à la relation :

$$q = 1 - (1 - \theta)^{n_{inf}}$$

La Figure 8 résume les données utilisées pour ce modèle de fardeau de la maladie, ainsi que les étapes principales de la modélisation, qui a été conduite dans un cadre bayésien et reposait sur la méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov pour estimer les paramètres assurant la meilleure adéquation aux données, ainsi que l'incertitude entourant ces estimations.

Les estimations de fardeau des deux versions du modèle (statique et dynamique) convergent bien pour des périodes où la couverture vaccinale était globalement faible : environ 100 000 décès annuels causés par le virus de la fièvre jaune en 1995 par exemple. En revanche, pour la période récente, du fait d'une couverture vaccinale en très forte hausse pour les régions au plus haut risque, le modèle dynamique prédit environ trois fois moins de cas (pour 2017 : 30 000, IC 95% : 4 000 – 120 000) que le modèle statique (pour 2017 : 110 000, IC 95% : 40 000 – 270 000). Un exercice de validation sur la base de données sérologiques (non utilisées pour ajuster le modèle) a montré que les deux versions du modèle produisaient des prédictions raisonnables [69].

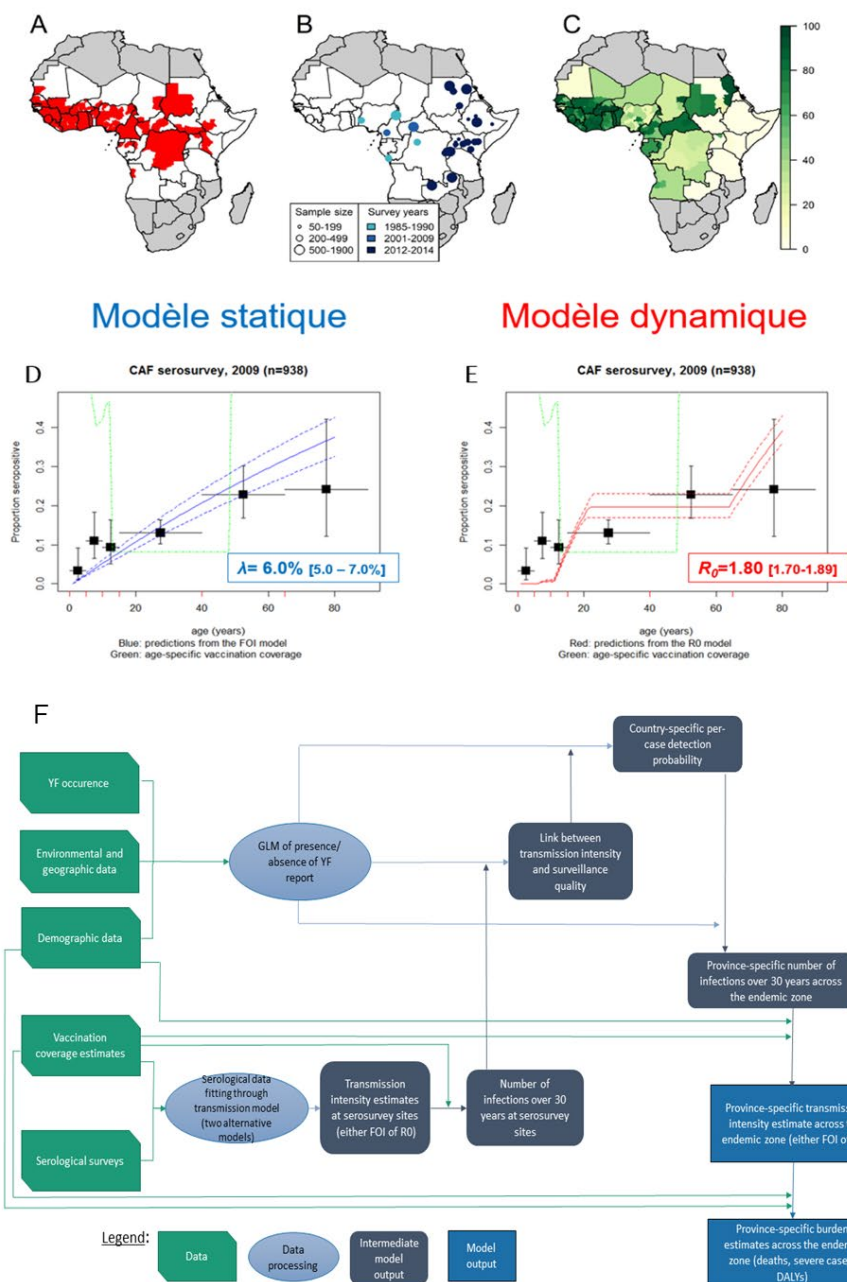


Figure 10 : Représentation schématique des données utilisées et de l'architecture du modèle de fardeau de la fièvre jaune. A : présence/absence de cas notifié de fièvre jaune entre 1984 et 2013, B : Localisation des enquêtes sérologiques, C : couverture vaccinale estimée en 2017, D : exemple d'ajustement du modèle statique sur les données d'une enquête sérologique pour l'estimation de la force d'infection λ , E : exemple d'ajustement du modèle dynamique sur les données d'une enquête sérologique pour l'estimation du nombre de reproduction de base R_0 , F : représentation schématique de la structure du modèle. Figures extraites de [69].

Par la suite, un exercice plus formalisé de pondération bayésienne de modèle donnait assez largement la faveur au modèle statique par rapport au modèle dynamique, tout en permettant d'identifier les données manquantes et pourtant nécessaires pour quantifier plus précisément la contribution respective des différents cycle de transmission [70]. Enfin, il est à noter que ce modèle de fardeau de la maladie a récemment été développé plus avant afin notamment d'étendre ses estimation à la région sud-américaine endémique pour le virus [55].

Estimation de l'impact de la vaccination

Les paramètres du modèle du fardeau de la fièvre jaune sont calculés sur la base des meilleures estimations disponibles de la couverture vaccinale (en l'occurrence, celles de l'application POLICI [65]). Il est ensuite possible de faire tourner ce modèle sous d'autres hypothèses de couverture vaccinale afin d'évaluer l'impact des activités de vaccination. Il est notamment possible de le faire sous un scénario contrefactuel « zéro vaccination » : la différence de fardeau entre ce scénario contrefactuel et le scénario basé sur les meilleures estimations de couverture vaccinal permet ainsi d'estimer l'impact des activités vaccinales conduites dans le passé proche et/ou lointain. Le même exercice peut être réalisé de manière prospective afin de prédire l'impact d'activités vaccinales futures, que ce soient des campagnes préventives de masse ou la mise en place de la vaccination infantile en routine dans de nouveaux pays. Enfin, il est également possible de partir d'objectifs de réduction du fardeau de la maladie et d'évaluer comment ces objectifs se traduisent en terme de nombre de doses de vaccins nécessaire. C'est à ces trois types d'évaluations que notre modèle a contribué, en partenariat avec l'OMS, dans le contexte la mise en place de sa stratégie intitulée « *Eliminate Yellow fever Epidemics* » (EYE) 2017-2026 [69,71].

Ainsi, l'utilisation de ce modèle et l'analyse de ses résultats a permis d'obtenir des estimations pertinentes pour la mise en place de stratégies de prévention basées sur la vaccination. En déployant les campagnes de vaccination selon une séquence basée sur un score de risque de transmission urbaine du virus, l'utilisation d'un nombre annuel de 37.7 millions de doses sur huit ans permettrait de prévenir un nombre d'infection estimé à 9,9 millions (IC 95% : 7,0 – 13,4 millions), ce qui réduirait d'autant le risque de transmission internationale, et permettrait de prévenir 480 000 décès (IC 95% : 180 000–1 140 000). Cela correspondrait à 1,7 (IC 95% : 0.7–4.1) décès évité pour 1,000 doses de vaccin utilisées [69].

Enfin, ce modèle de fardeau de la fièvre jaune a également été utilisé dans le contexte d'une évaluation plus globale de l'impact de la vaccination contre 10 pathogènes, évaluation conduite au sein du « *Vaccine impact modelling consortium* » (VIMC), en partenariat avec la *Bill and Melinda Gates Foundation* et la GAVI, l'Alliance du Vaccin. Ce consortium réuni 16 groupes de modélisation et se propose d'évaluer l'impact des programmes de vaccination dans les pays à niveaux de revenus faibles et intermédiaires, et en particulier dans les 73 pays éligibles au soutien financier de la GAVI. Cette évaluation est conduite sur la base de données standardisées communes à tous les modèles, notamment en ce qui concerne la démographie. Les premiers résultats du consortium ont évalué que la vaccination contre ces 10 pathogènes (virus de l'hépatite B, *Haemophilus influenzae* type B, papillomavirus, encéphalite japonaise, rougeole, *Neisseria meningitidis* serogroupe A, *Streptococcus pneumoniae*, rotavirus, rubéole, et fièvre jaune) avait évité 69 millions de décès (IC 95% : 52 – 88) entre 2000 et 2030, dont 37 millions (30 – 48) sur la période 2000-2019. Cela représentait une réduction de 45% (36 – 58%) de la mortalité par rapport à un scénario contrefactuel sans vaccination [72]. Ces résultats confirmaient donc que la vaccination représente l'une des interventions de santé publique les plus efficaces en termes de réduction de la mortalité, en particulier de la mortalité infantile. De manière plus inattendue, cet exercice a également permis de montrer que le vaccin contre la fièvre jaune faisait partie des vaccins les plus coût-efficaces, avec les vaccins ciblant le papillomavirus et le virus de l'hépatite B, sur la base du nombre de décès évités rapporté au nombre de personnes vaccinées.

Impact de la vaccination de masse sur le risque de flambée épidémique

La modélisation mathématique, nous l'avons vu, s'avère être un outil particulièrement puissant pour relier entre elles des données de nature différentes et ainsi obtenir, sur des échelles de temps variées, des estimations de grandeurs jusque-là mal évaluées, tout en prenant en compte le niveau de preuve des différents éléments d'entrée et en permettant de quantifier l'incertitude en sortie. C'est particulièrement vrai en ce qui concerne l'incidence des cas sévères ou des décès liés à la fièvre jaune en Afrique. Pour autant, la modélisation a elle aussi ses propres limites. Ainsi, si les modèles tel que le modèle de fardeau de la fièvre jaune permettent d'obtenir des estimations d'incidence ou de mortalité spécifique moyennées sur des échelles spatio-temporelles assez larges, ils sont plus limités en ce qui concerne la prédiction d'événements de nature éminemment stochastique, comme la survenue de flambées épidémiques locales.

Or, l'anticipation d'événements comme les flambées épidémiques, tout comme l'évaluation de l'impact de stratégies de prévention sur leur survenue, présentent un intérêt évident pour les autorités de santé. En effet, indépendamment du nombre de cas ou de décès qu'elles peuvent générer, ces flambées épidémiques peuvent conduire à déstabiliser profondément les systèmes de santé, l'économie et l'organisation sociale de régions entières. On pense par exemple à l'épidémie ouest-africaine d'Ebola, en 2013-2016, qui a généré une telle pression sur le système de santé que les efforts de contrôle du paludisme ont été très perturbés, ce qui a généré une large surmortalité [73]. Plus récemment, la pandémie de Covid-19 a permis d'observer une fois encore ce phénomène [74].

Par ailleurs, la prévention d'événements de flambées épidémiques est précisément l'un des objectifs de la récente stratégie « *Eliminate Yellow fever Epidemics* ». En effet, l'une des conséquences possibles des flambées épidémiques, et plus spécialement dans des zones urbaines bien connectées, est celui de propager internationalement la maladie. Une épidémie survenant dans une ville reliée par des infrastructures aéroportuaires pourrait par exemple « exporter » des individus infectieux dans des régions où le vecteur compétent pour la maladie est présent et où la couverture vaccinale est quasi inexistante, notamment vers l'Asie du Sud-Est. Pourraient ainsi y être initiés des cycles épidémiques urbains aux conséquences potentiellement dramatiques. Dans ce contexte, l'une des interventions à la base de la stratégie EYE consiste en des campagnes de vaccination préventive de masse, qui cible sur une période assez courte (quelques semaines) tous les groupes d'âge ou presque dans une zone géographique déterminée. Ces campagnes sont dites préventives en opposition aux campagnes vaccinales dites réactives, où la vaccination est proposée dans ou autour d'une zone géographique dans laquelle une flambée épidémique est en cours.

Documenter l'impact de stratégies de préventions de la fièvre jaune, et notamment des campagnes de vaccination préventive de masse, est donc primordial, à la fois pour assurer l'adhérence des populations à ces campagnes, mais aussi pour sécuriser les financements domestiques et internationaux dédiés à la vaccination. En complément de la modélisation mathématique, qui comme nous l'avons évoqué est limitée pour prendre en compte le caractère stochastique des flambées épidémiques, la méthode épidémiologique peut s'avérer fructueuse.

En effet, en se plaçant à l'échelle populationnelle, l'association entre activité vaccinale et flambée épidémique peut être conceptualisée dans la perspective épidémiologique classique. De la même façon que des individus sont suivis dans des études de cohorte, des populations (par exemples celles vivant dans des régions administratives définies) peuvent être suivies dans le temps en observant à la fois, au niveau de la population, l'exposition, ici l'implémentation de campagnes de vaccination de masse, et l'événement de santé d'intérêt, ici la survenue d'une flambée épidémique. Dans ce schéma d'étude observationnelle, un risque de confusion existe quand l'exposition et l'événement partagent une cause commune. Ce risque de confusion est particulièrement important dans la relation entre

campagnes de vaccination et flambée épidémiques, car ces campagnes sont généralement conduites dans des zones identifiées, sur la base d'opinions d'experts ou d'évaluation des risques, comme étant à risque important de circulation du virus. Ce biais s'apparente au biais d'indication généralement retrouvé dans les études cliniques où les patients les plus à risques sont choisis plus fréquemment que les patients à moindre risque pour recevoir un traitement à évaluer.

La méthode épidémiologique propose généralement de contrôler un tel potentiel biais de confusion en conditionnant l'analyse sur cette cause commune, par exemple par ajustement statistique. Cependant, dans le cas de la fièvre jaune, comme les déterminants environnementaux et démographiques de la circulation du virus restent imparfaitement compris, le risque de confusion résiduelle est particulièrement fort.

Pour faire face à ce risque de biais de confusion résiduelle, nous avons adapté une méthodologie d'étude afin de l'appliquer à l'échelle populationnelle : la méthode des séries de cas autocontrôlés [75]. Dans ce schéma d'étude, les individus sont utilisés comme leurs propres contrôles, ce qui permet de contrôler implicitement pour tous les facteurs de confusion potentiels invariants dans le temps. Elle est ainsi fréquemment utilisée en recherche clinique ou pharmaco-épidémiologique pour comparer, au sein des mêmes participants, des fenêtres de temps exposées ou non-exposées à un traitement ou à un facteur de risque. Pour autant, cette méthode n'avait pas été utilisée à l'échelle populationnelle.

En prenant la province comme unité d'analyse, nous avons ainsi réutilisé, pour la période 2005-2018, des données précédemment compilées concernant, d'une part, l'implémentation de campagnes de vaccinations préventives de masses (variable d'exposition), et d'autre part la notification de survenue de flambée épidémique (variable d'événement), et nous avons comparé le risque de survenue de flambée épidémique entre les périodes pré- et post-campagne au sein de chaque province prise individuellement (Figure 9).

L'échantillon d'étude était composé de 33 provinces au sein de 11 pays : ces provinces étaient celles ayant connue au cours de la période d'étude à la fois l'événement et l'exposition. Nous avons estimé que le risque de flambée épidémique était réduit de 86% (IC95% : 66 – 94%) au cours de la période post-campagne, par rapport à la période pré-campagne [76]. Ce résultat était observé de manière cohérente au sein d'une gamme large d'analyses de sensibilité, en particulier en considérant non plus une variable d'exposition binaire (exposé/non-exposé) mais quantitative : la couverture vaccinale locale telle qu'estimée par le modèle de couverture vaccinale POLICI (Figure 6). Nous avons par ailleurs montré que cette analyse par séries de cas autocontrôlés produisait des résultats bien plus robustes que ceux produits par une analyse de type cohorte avec ajustement sur de potentiels facteurs d'ajustement.

Enfin, l'un des apports de ce travail a également été de proposer une formule de fraction prévenue pour ce schéma d'étude, c'est-à-dire la proportion d'événements prévenus par l'exposition en comparaison d'un scénario contrefactuel dans lequel aucune unité d'analyse n'aurait rencontré l'exposition. Nous avons ainsi estimé que les campagnes de vaccination de masse conduites en Afrique sur la période 2005-2018 auraient réduit de 34% (IC 95% : 22 – 45%) le nombre de flambées épidémiques de fièvre jaune, correspondant à un nombre absolu de flambées épidémiques évitées de 50 (IC 95% : 28 – 80).

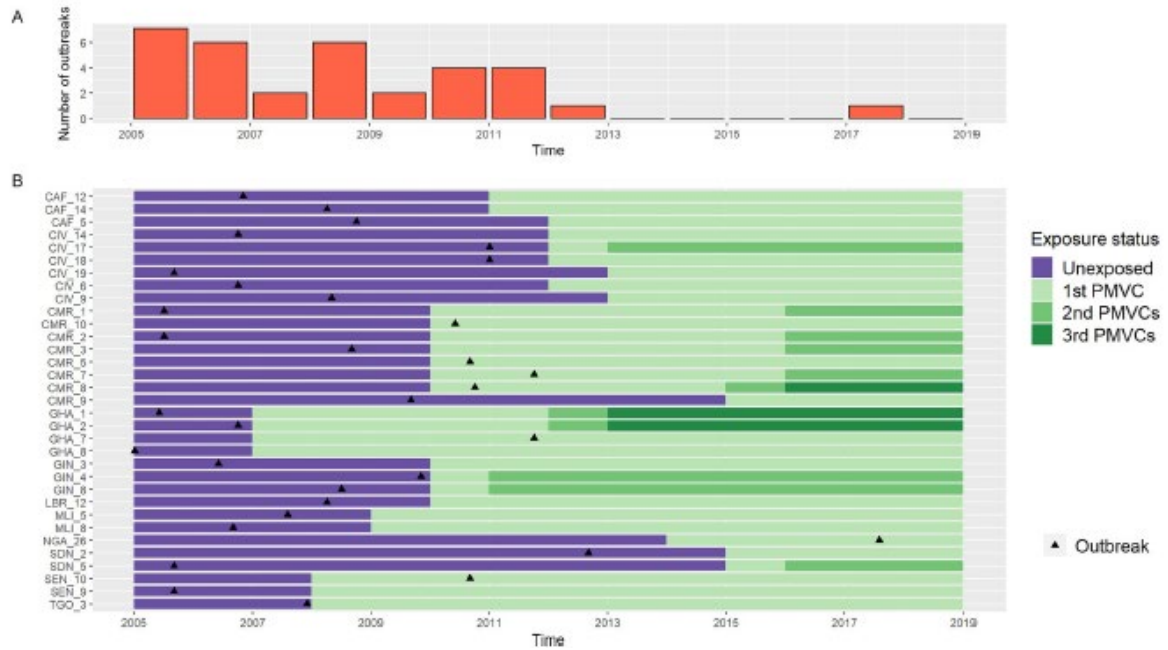


Figure 11 : Chronologie de l'exposition à une campagne préventive de vaccination de masse (PMVC) et flambée épidémique de fièvre jaune pour 33 provinces africaines affectées par les deux événements (2005-2018). Figure extraite de [76].

Cette étude aura pour moi été une illustration toute particulière de la façon dont les résultats issus de la démarche épidémiologique et ceux issus de la modélisation mathématique peuvent très judicieusement s'articuler. S'ils sont particulièrement performants pour combiner différentes sources de données entre elles et produire des estimations sur des échelles spatio-temporelles diverses, les modèles mathématiques, de par leur structure et leurs hypothèses, peuvent conduire à des résultats potentiellement difficiles à appréhender pour une audience non experte. A l'inverse, si les méthodes épidémiologiques plus classiques souffrent de difficultés à extrapoler des résultats sur des échelles de temps ou d'espace qui dépassent celles de la collecte des données utilisées, elles peuvent permettre d'étudier des événements plus difficilement appréhendables pour les modèles mathématiques de par leur nature aléatoire, comme les flambées épidémiques. La méthode épidémiologique repose en outre sur une approche empirique plus intuitive et vraisemblablement plus aisée à appréhender pour un public non expert, c'est particulièrement vrai pour la méthode des séries de cas autocontrôlés. L'articulation de ces deux approches, épidémiologique et mathématique, peut donc judicieusement permettre une triangulation de méthodes pour documenter les effets bénéfiques de stratégies de santé publique.

Comme déjà mentionné, cette étude a constitué ce qui est vraisemblablement la première adaptation de la méthode des séries de cas autocontrôlés à l'échelle populationnelle. Cette méthode pourrait être utilisés dans différents contextes où les expositions et les événements d'intérêt sont mesurés à l'échelle de zone administrative. En lien avec mes collègues de l'Imperial College, nous l'avons par exemple appliquée pour mettre en évidence l'association entre conflits armés et survenue de flambées épidémiques de choléra en Afrique [77].

L'approche de l'évaluation du risque en situation chaude

Le formalisme mathématique exigeant nécessaire à la prise en compte de la dynamique des phénomènes de propagation infectieuse est parfois difficile à mettre en œuvre sur un temps court. C'est particulièrement vrai dans le contexte d'une urgence sanitaire, où des éléments scientifiques d'évaluation de risque sont en général attendus par les décideurs sur des échéances rarement plus longues que quelques jours.

Jusqu'en 2016, notre groupe de l'Imperial College était l'un des seuls à travailler à la modélisation de la fièvre jaune en Afrique. Cette situation a fait de notre groupe un interlocuteur privilégié pour l'OMS au moment où a été rapporté la flambée épidémique de fièvre jaune en Angola et en République Démocratique du Congo (RDC), début 2016 [78]. Nous avons donc, avec Arran Hamlet et Tini Garske, participé à une mission d'appui méthodologique pour la gestion de cette urgence sanitaire.

Au moment où l'épidémie, qui avait débuté en Angola, commençait à se propager en RDC, et en particulier à sa capitale Kinshasa, l'OMS était confrontée à une prise de décision complexe : comment utiliser au mieux le stock international de vaccins contre la fièvre jaune dédié à la réponse aux épidémies ? Ce stock s'élevait alors à 6 millions de doses, là où les populations vivant dans l'ensemble des régions concernées par l'épidémie représentaient potentiellement plus de 25 millions de personnes. Dans un exercice s'apparentant à une évaluation quantitative du risque sanitaire, et se basant sur des éléments issus des modèles POLICI et du modèle de fardeau de la fièvre jaune, nous avons donc tenté de quantifier, pour chaque province angolaise ou congolaise, le risque d'exportation de cas vers la capitale congolaise Kinshasa. Le choix de protéger préférentiellement la capitale se justifiait par le fait qu'elle est bien connectée à l'internationale, et donc potentiellement à risque de diffusion de la maladie, en particulier vers l'Asie du Sud-Est. Nous avons également chiffré le nombre de doses de vaccins correspondant à différents niveaux de priorité des provinces à vacciner en fonction de ce risque d'exportation. Tout en restant modeste sur l'influence de ces éléments scientifiques, qui étaient évidemment à prendre en compte au milieu d'autres éléments d'ordres logistique, diplomatique, économique, etc., cet exercice a apporté sa contribution au choix qui a été fait par l'OMS de vacciner la capitale, Kinshasa, ainsi que les populations urbaines de part et d'autres de la frontière entre l'Angola et la RDC, à l'été 2016.

Cet exercice d'évaluation des risques en situation chaude a été conduit à nouveau dans le contexte d'une flambée épidémique touchant le Nigeria, en 2018. Sur la base de données agrégées d'incidence locale et de données de déplacement de population, nous avons développé une méthode d'évaluation quantitative du risque de fièvre jaune à l'échelle de la province, sur la base des données d'incidence, de la couverture vaccinale estimée, et de données de déplacements de populations entre les provinces, tout en prenant en compte l'histoire naturelle de la maladie. Le score de risque dépendait néanmoins d'un facteur arbitraire, déterminant le poids à accorder aux risques locaux versus importés. Afin de permettre à l'utilisateur de faire varier ce paramètre selon son choix et de visualiser aisément les estimations résultantes, nous avons développé une application internet dédiée, l'application RAPTOR (*Risk Assessment for Prioritising Targeted Outbreak Response*, <https://shiny.dide.imperial.ac.uk/raptor/>). La Figure 10 présente une capture d'écran de l'utilisation de cette application.

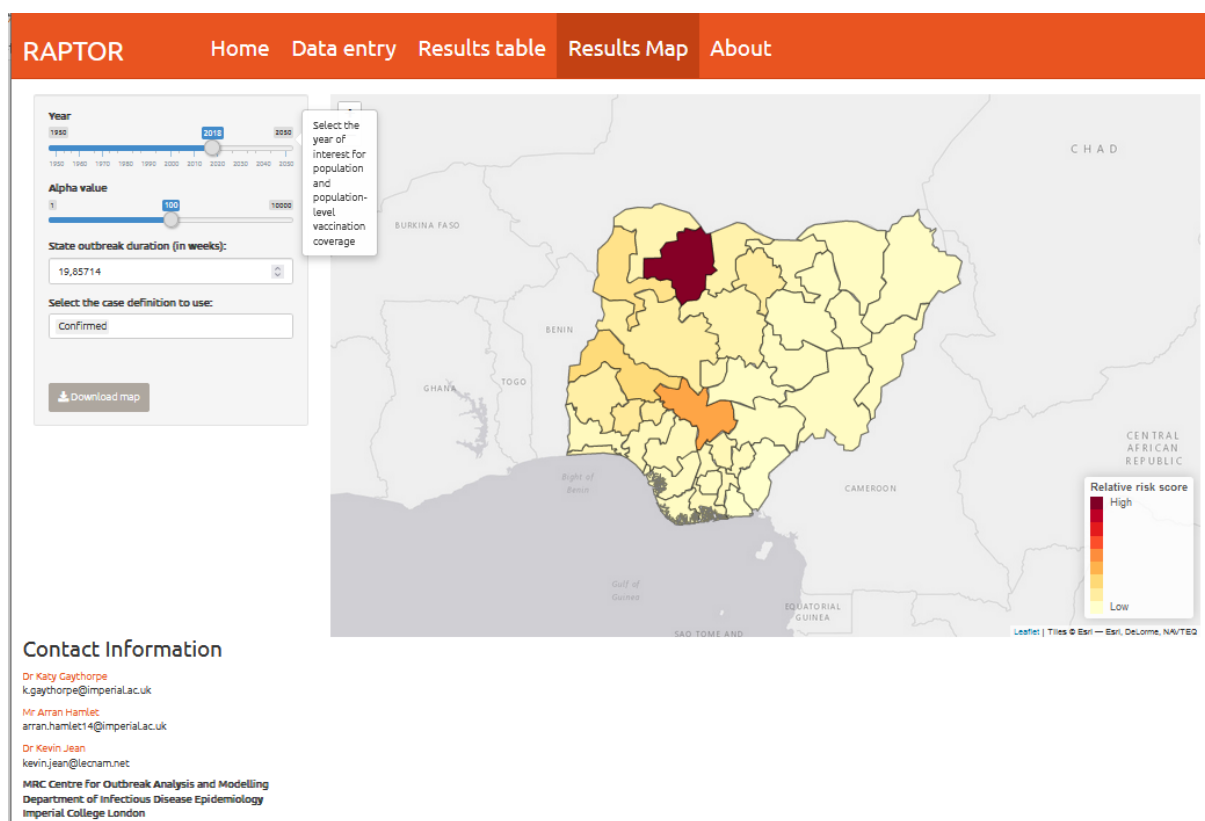


Figure 12 : Capture d'écran de l'application RAPTOR (Risk Assessment for Prioritising Targeted Outbreak Response, <https://shiny.dide.imperial.ac.uk/raptor/>) estimant un risque de fièvre jaune en considérant à la fois le risque local (incidence récente) et le risque d'importation de cas, au cours de l'épidémie de fièvre jaune au Nigéria, 2018.

A-2-2 Modélisation mathématique de l'épidémiologie sociale du VIH : l'exemple du Zimbabwe

Les compétences que j'ai acquises en modélisation m'ont permis d'aborder mes thématiques de recherche initiales, notamment celles des inégalités sociales dans le VIH, avec une approche nouvelle. Comme déjà évoqué, en complément de l'utilisation qui peut en être faite pour estimer l'impact possible d'interventions futures, la modélisation mathématique peut aussi regarder en arrière, et s'intéresser aux données collectées dans le passé, non plus pour obtenir des projections sous des scénarios futurs, mais pour tenter de décrypter des mécanismes non accessibles à l'approche épidémiologique classique. C'est avec cet objectif, celui de mettre au jour des mécanismes sous-jacents de progression différentielle de l'infection à VIH entre les groupes sociaux, que j'ai co-encadré un stage de 4^{ème} année de l'école Polytechnique de Cécile Tran Kiem, et sous la co-direction de Laura Temime. Ce travail, non finalisé à ce jour, a néanmoins abouti à des résultats préliminaires prometteurs.

Comme évoqué dans la partie A-1-2, on observe dans de nombreux pays africains des inégalités dans la prévalence du VIH parmi entre des groupes qui diffèrent par des aspects socioéconomiques tels que

le niveau de richesse ou d'éducation, avec des prévalences plus hautes parmi les groupes les plus défavorisés [19,20]. Or, d'un point de vue théorique, ces inégalités de prévalence pourraient être expliquées par différents mécanismes, non exclusifs, comme un accès inégalement distribué à la prévention du VIH, ou encore aux soins et au traitement antirétroviral. L'accès au traitement, qui constitue un moyen de prévention en réduisant le risque de transmission, peut également théoriquement influencer le risque de mortalité, qui lui aussi peut affecter la distribution sociale de la prévalence. Enfin, une éventuelle endogamie sociale dans les réseaux sexuels, c'est-à-dire le fait de choisir préférentiellement des partenaires sexuels au sein de son groupe socioéconomique, peut engendrer des boucles de rétroaction qui pourraient, selon ces niveaux d'endogamie, conduire à des tendances épidémiques divergentes entre groupes sociaux.

Nous avons donc conduit un travail exploratoire afin de chercher à quels niveaux (accès à la prévention ou accès au traitement) des inégalités sociales devaient être introduites dans un modèle d'épidémie de VIH afin de pouvoir reproduire la distribution sociale de la maladie. De plus, nous avons cherché à évaluer si des inégalités dans les niveaux d'accès à la prévention et au traitement étaient suffisantes à expliquer les inégalités de prévalence du VIH observées, ou s'il fallait en plus ajouter une dynamique dans ces inégalités d'accès, afin de reproduire les inégalités observées dans la prévalence du VIH. Cette notion de dynamique d'inégalité fait référence à la différence de temporalité proposée par Cesar Victora (hypothèse d'équité inverse, voir partie A-1-2), selon laquelle les inégalités d'accès entre groupes sociaux s'égalisent, du moins partiellement, avec le temps.

Nous avons pour cela cherché à concevoir un modèle mathématique reproduisant l'épidémie de VIH du Zimbabwe, pour laquelle les enquêtes DHS nous donnaient trois points d'observation (2005, 2010 et 2015) pour lesquelles la prévalence du VIH était disponible pour des groupes définis par leurs niveaux d'éducation. Nous avons construit un modèle SIA (Susceptibles – Infectés – traités par Antirétroviraux) déterministe avec une stratification sociale (définie par le niveau d'éducation) sous différentes hypothèses d'endogamie. Ce modèle, dans sa structure et ses hypothèses, s'inspirait du modèle de Granich (2009) qui avait exploré les conditions de dépistage et traitement universel du VIH permettant l'élimination de l'épidémie (sans pour autant que ce dernier n'intègre une stratification sociale) [2].

Ce modèle explorait différentes combinaisons d'inégalités sociales dans l'accès à la prévention et au traitement du VIH, à savoir un retard temporel à l'accès à la prévention et/ou au traitement entre les groupes sociaux, combiné (ou non selon les scénarios) à une couverture différente de la prévention et du traitement selon les groupes (Figure 10). Une comparaison de modèles selon le critère Bayésien d'information (*Bayesian Information Criteria*, BIC) permettait d'identifier les hypothèses assurant la meilleure adéquation aux données, en particulier aux données de distribution de la prévalence du VIH entre groupes sociaux. Cette comparaison tendait à favoriser le modèle faisant l'hypothèse de temporalité similaire d'accès à la prévention entre les groupes, mais de couverture différente, et ce quelle que soit l'hypothèse faite en matière de niveau d'endogamie. Ce résultat ne semblait donc pas soutenir l'hypothèse de Cesar Victora d'une dynamique des inégalités dans l'accès à des interventions (de prévention ou de traitement), mais soutenait donc plus des niveaux d'inégalité stationnaires. Pour autant les différences selon le critère choisi restaient modestes et ne permettaient donc pas de tirer des conclusions fortes.

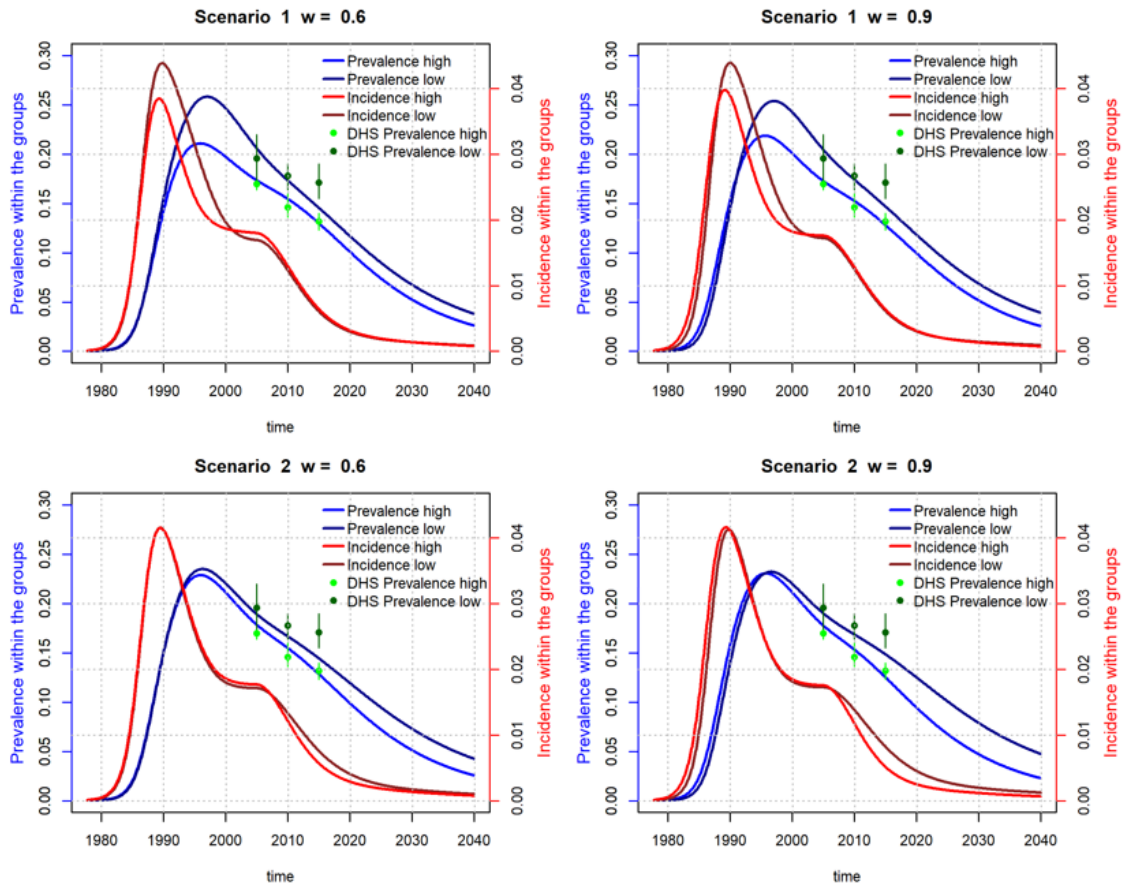


Figure 13 : Projections de modèles épidémiques du VIH au Zimbabwe, avec stratification sociale. « High » et « Low » font référence aux groupes définis par le niveau d'éducation. Les scénarios 1 et 2 reposent respectivement sur l'hypothèse de différences dans le timing d'adoption de mesures préventives ou dans la montée en puissance du traitement antirétroviral. W : paramètre d'endogamie sociale. Les points représentent les niveaux de prévalences estimées dans les études DHS.

Ce travail n'a malheureusement pas pu aboutir à des résultats communiqués sous forme d'article scientifique, du fait de la durée courte du stage de Cécile Tran Kiem, puis de la pandémie de Covid-19. Néanmoins, ce travail pourrait être repris aujourd'hui, en y intégrant des résultats que nous avons obtenus depuis concernant les inégalités sociales tout au long du continuum de prévention et de soins du VIH [42]. En effet, dans le travail de stage de Mohamed Hamidouche, nous avons quantifié, et notamment au Zimbabwe, les niveaux d'inégalité sociale dans l'accès à différents moyens de prévention primaire ou secondaire, notamment le préservatif, la circoncision médicalisée et le dépistage du VIH (Partie A-1-2). Là où nous explorions des paysages d'inégalités assez vastes, ces niveaux observés d'inégalités pourraient maintenant être utilisés comme données d'entrée dans le modèle, ce qui permettrait d'évaluer si des inégalités sont nécessaires à d'autres niveaux afin de reproduire la distribution sociale du VIH, ou encore pour estimer les niveaux d'endogamie nécessaires pour reproduire les données observées.

Conclusion intermédiaire

Les travaux de recherche que j'ai conduits dans la continuité de mon activité de doctorat m'ont permis de développer mes expertises dans deux dimensions, thématique et méthodologique. Thématique d'abord, en me permettant de traiter des problématiques infectieuses aux caractéristiques variées. En m'intéressant de manière poussée à une maladie sexuellement transmissible, le VIH, et une arbovirose, la fièvre jaune, j'ai pu aborder des enjeux très diversifiés en termes de mécanismes de transmission, mais aussi d'enjeux socio-économiques dans les déterminants et les répercussions des maladies. Méthodologique ensuite, en développant et consolidant mes compétences dans le domaine de la modélisation des maladies infectieuses.

Ces deux élargissements, thématique et méthodologique, auront été déterminants au moment de développer mes propres projets de recherche, une fois en poste au Cnam au sein du laboratoire MESuRS. J'ai ainsi pu, dans un premier temps, m'intégrer à l'un des deux axes thématiques de l'équipe: l'épidémiologie et la modélisation des infections liées aux soins, que cela concerne des pathologies historiques, telles que le virus de l'hépatite C (VHC) ou des maladies émergentes, notamment le Covid-19.

Ayant eu l'opportunité d'articuler les approches d'épidémiologie et de modélisation pour l'étude de différentes pathologies à l'histoire naturelle très contrastées, de l'infection aiguë engageant le pronostic vital à court terme (fièvre jaune) à des infections pouvant causer des pathologies chroniques (VHC). Cela a stimulé ma curiosité et m'a donné l'envie d'explorer le potentiel de cette articulation d'outils pour des pathologies qui font l'objet du deuxième axe thématique du laboratoire, les pathologies d'origine professionnelle. Bien que représentant un fardeau considérable sur la santé des populations, à l'échelle nationale et internationale, la recherche en prévention dans ce domaine est relativement sous-investie. Par ailleurs, l'épidémiologie des maladies d'origines professionnelles repose essentiellement sur l'approche épidémiologique classique, qui consiste, dans une démarche étiologique, à identifier de potentiels facteurs de risque. Il m'a donc semblé intéressant d'explorer le potentiel des outils de modélisation mathématiques, issus du champ des maladies infectieuses, pour l'étude et les projections futures dans le domaine d'une grande famille de maladies professionnelles : les troubles musculo-squelettiques (TMS).

Enfin, cette même articulation des outils de l'épidémiologie et de la modélisation m'ont permis d'aborder un thème de recherche nouveau pour moi, mais faisant écho à mes thématiques d'enseignements, à des intérêts développés de longues dates dans le contexte associatif, et à une démarche réflexive interrogeant mes propres pratiques de recherche. Il s'agit de la thématique de la transition écologique, que j'ai abordée il y a peu sous l'angle de la recherche en m'intéressant à l'évaluation des bénéfices pour la santé de politiques de transition.

B – Travaux en perspective : Des maladies infectieuses à la santé professionnelle et environnementale

B-1 : Prévention de la transmission d'agents infectieux en milieux de soins

L'un des deux axes de recherche qui structurent le laboratoire MESuRS, que j'ai rejoint à l'automne 2016, est la modélisation et la prévention de la propagation des agents infectieux en milieux de soins. C'est donc assez naturellement que je me suis penché sur cette thématique, en collaboration avec ma collègue et directrice de laboratoire, Laura Temime. J'ai notamment rejoint l'équipe MESuRS au moment de son rapprochement avec l'Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes (direction : Arnaud Fontanet) de l'Institut Pasteur, rapprochement concrétisé sous la forme d'une Unité associée Pasteur-Cnam sur le risque infectieux (PACRI). Ce rapprochement a été pour moi l'opportunité de mobiliser mon expérience de recherche au Sud au service d'un projet de recherche en lien avec le risque de transmission infectieuse nosocomiale.

B-1-1 : Prévention de la transmission du virus de l'hépatite C en hôpital égyptien

L'Egypte est le pays le plus touché au monde par le VHC : en 2018, la proportion de la population adulte infectée a été estimée à 12%, contre seulement 1% au niveau mondial [79]. L'origine de cette épidémie est attribuée à une campagne de traitement massif de la bilharziose dans les années 1960-70, au cours de laquelle une part importante de la population a été contaminée suite à l'utilisation de matériel médical insuffisamment stérilisé [80]. Aujourd'hui encore, le contrôle de cette épidémie constitue un enjeu majeur de santé publique pour les pouvoirs publics égyptien.

Compte tenu de la fréquence des procédures invasives (à risque élevé de transmission du VHC) au sein des hôpitaux et de la surreprésentation des personnes infectées parmi les patients hospitalisés, les hôpitaux sont suspectés de jouer un rôle majeur dans la dynamique épidémique en Egypte. Ceci est d'autant plus vraisemblable que l'adhérence aux recommandations d'hygiène et de contrôle infectieux n'y est pas toujours optimale. Une étude antérieure a ainsi démontré une prévalence très élevée du

VHC chez les patients hospitalisés au Caire, ainsi qu'un risque important d'exposition au virus du personnel hospitalier [81].

Dans le cadre du projet ANRS 12320 IMMHoTHep ("Investigative Mathematical Modeling of Hospital Transmission of Hepatitis C"), une collecte de données épidémiologiques a été réalisée entre février et juillet 2017 au sein des départements de médecine interne et de chirurgie de l'hôpital Ain Shams du Caire. Au cours de cette étude observationnelle, 500 patients ont été suivis de leur admission jusqu'à leur sortie de l'hôpital, et leur statut VHC a été évalué à l'admission [82]. A partir de ces données qui n'avaient fait l'objet que d'analyses basiques, dans le cadre du projet doctoral de Paul Henriot (financement Anrs) co-encadré par Laura Temime et moi-même, nous nous proposons de quantifier le risque d'acquisition de VHC pour les patients des hôpitaux égyptiens, de modéliser la diffusion du virus en contexte hospitalier, et de proposer et d'évaluer des stratégies de contrôles.

Dans un premier temps, une revue systématique de la littérature ainsi qu'une méta-analyse a été conduite afin d'obtenir des estimations groupées du risque d'acquisition du VHC associé à l'exposition à différentes procédures invasives. A partir de 71 études incluses dans la méta-analyse, des mesures d'association groupées ont été estimées pour 10 groupes de procédures invasives constitués sur opinion d'experts [83]. En plus de la synthèse des connaissances ainsi obtenue, notamment en terme de classement des groupes de procédures en termes de risque d'acquisition du VHC, ces résultats seront directement utilisés pour la quantification du risque, second volet du projet.

En effet, il a été précédemment estimé que le risque d'acquisition du VHC suite à une injection avec du matériel contaminé était de 2,2%, avec un intervalle de plausibilité allant de 1% à 9.2% [84]. En utilisant ce risque absolu comme référence, et sur la base des mesures d'associations estimées dans la méta-analyse, il est ainsi possible d'estimer un risque d'acquisition du VHC pour chacun des groupes de procédures invasives. Sur la base des trajectoires individuelles et des procédures invasives subies par chacun des 500 patients suivis dans l'étude IMMHoTHep, nous avons développé une méthode d'évaluation quantitative du risque d'acquisition du VHC. Cette méthode repose sur une équation de risque cumulé qui prend en compte, en plus de la séquence des procédures subies et des risques d'acquisition associées, la prévalence du VHC dans le service dans lequel la procédure était réalisée. Cette prévalence reflétait le risque de contamination du matériel médical. Ce risque a ensuite été agrégé au niveau du service hospitalier afin d'identifier de possibles points chauds de transmission du VHC (Figure 11). Une prochaine étape de cette évaluation des risques, en cours de finalisation, consistera à évaluer l'impact de stratégies de contrôles du VHC au niveau individuel, en ciblant des patients à haut risque du fait de leur parcours de soins attendu, ou au niveau des services hospitaliers.

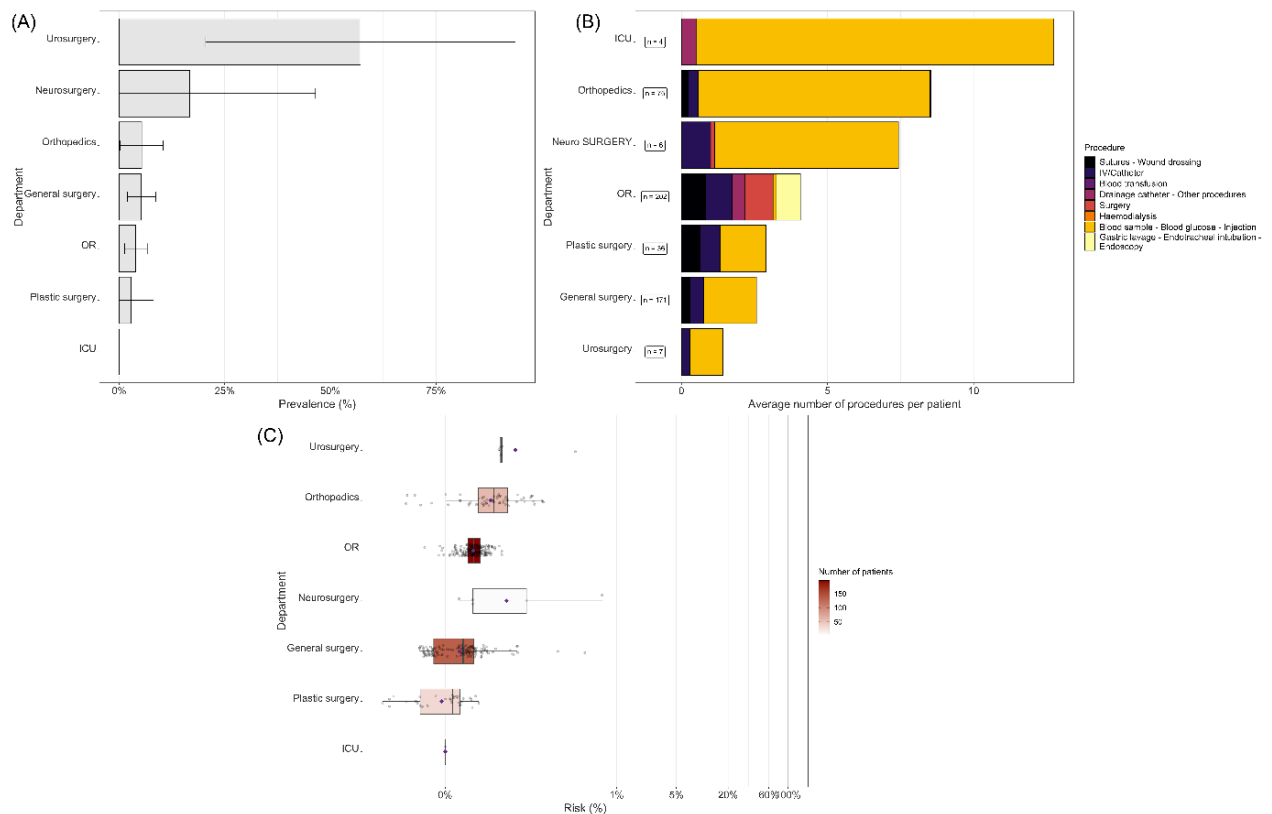


Figure 14 : Panel des caractéristiques des services hospitaliers dans un hôpital égyptien. A) Prévalence du VHC dans le service et intervalle de confiance à 95%, B) Nombre moyen, par patient, de procédures subies, C) Boîte à moustaches du risque moyen, par service, d'acquisition du VHC.

Enfin, le dernier chantier de ce projet doctoral consistera à développer un modèle dynamique de la diffusion du VHC au sein de l'hôpital. Deux processus seront explicitement modélisés, supposant que le VHC est acquis dans l'hôpital au cours d'une procédure invasive réalisée avec un matériel contaminé. Tout d'abord, le modèle reproduira l'exposition quotidienne des patients hospitalisés aux différents types de procédures à risque (insertion d'un cathéter, dialyse, etc.). Pour chaque procédure, la fréquence d'exposition dépendra du service hospitalier. Ensuite, le risque de réutilisation du matériel médical chez des patients différents sera explicitement modélisé, en fonction de la proximité géographique des patients, des affectations du personnel soignant et de la nature du matériel ou des procédures concernées. Un cadre stochastique sera utilisé pour tenir compte de l'aléatoire dans les processus modélisés. Une version compartimentale du modèle, structurée par département au sein de l'hôpital, sera développée, dans laquelle les patients seront répartis en fonction de leur statut VHC (susceptibles, infectieux, infectés mais non infectieux). Si nécessaire, une version individu-centrée du modèle pourra par la suite être proposée afin de mieux tenir compte de l'hétérogénéité interindividuelle.

B-1-2 : Risque de transmission du Covid-19 chez les soignants d'hôpitaux de quarantaine égyptiens

Depuis le début de la pandémie de Covid-19, les établissements de santé ont été confrontés à des défis majeurs. Tout d'abord, la propagation communautaire du SARS-Cov-2 entraîne une forte pression sur les lits d'hôpitaux disponibles et une saturation des services dédiés aux patients Covid-19, notamment dans les unités de soins intensifs. Deuxièmement, l'épidémie, sa gestion et le fait que les soignants sont particulièrement exposés au virus provoquent une désorganisation à grande échelle de l'ensemble du système de santé. Troisièmement, il a été démontré que les établissements de santé sont des hauts lieux de transmission du SARS-Cov-2, notamment en raison de la forte densité de contacts.

Aux premiers stades de la pandémie, l'Égypte a été identifiée comme l'un des pays africains les plus vulnérables à l'importation du SRAS-CoV-2 [85]. Le 14 février 2020, l'Égypte a signalé le premier cas confirmé de Covid-19 en Afrique et est restée parmi les cinq pays africains les plus affectés par l'épidémie de Covid-19 jusqu'à la fin de 2020 [86]. Pour faire face au risque élevé de propagation du SRAS-CoV-2, l'Égypte a mis en place un modèle de soins unique sous la supervision de l'OMS, dans lequel des hôpitaux spécifiques ont été désignés comme hôpitaux de quarantaine pour les patients atteints du Covid-19, et où des équipes médicales restaient en poste à l'hôpital jour et nuit pendant des shifts de travail de durées variables [87]. À la fin de ces shifts, les soignants étaient systématiquement testés pour l'infection à SRAS-CoV-2, puis partaient en repos avec consignes d'isolation à domicile pour plusieurs jours, ou, en cas de positivité, restaient à l'hôpital pour surveillance et, si nécessaire, prise en charge.

Si l'organisation des soins basée sur des hôpitaux de quarantaine peut s'avérer très efficace en termes de soins aux patients et de limitation de la propagation potentielle du virus des hôpitaux vers la communauté, son impact sur le risque d'infection pour le personnel soignant reste peu étudié. Pourtant, cette stratégie a de nouveau été adoptée en Égypte pour faire face à la deuxième vague de l'épidémie de Covid-19, et pourrait possiblement être adoptée pour de futures vagues épidémiques, de SRAS-CoV-2 ou d'autres pathogènes, en Égypte et/ou dans d'autres pays. Il nous a donc semblé pertinent d'évaluer ce dispositif, ce que nous avons pu faire dans le cadre d'un projet de recherche financé par l'Anrs-MIE (Projet NOSOCOVID-Egypt), et avec la collaboration de Sofia Jijon Alban, postdoctorante que j'ai co-encadrée avec Laura Temime.

Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Dr. M. El Kassas, de l'université d'Helwan (Égypte), sur la base de données collectées dans 3 hôpitaux de quarantaine. Dans ces hôpitaux de quarantaines, les soignants étaient testés en PCR pour l'infection à SARS-CoV-2 : i) en cas de symptômes, ii) en cas de suspicion d'outbreak, iii) systématiquement à la fin des shifts de travail. On peut donc penser que, avec cette couverture des tests PCR et à partir des méthodes épidémiologiques classiques, l'estimation de l'incidence de l'infection à SRAS-CoV-2 est aisée. Pourtant, un tel calcul d'incidence basé sur l'analyse brute des données d'infections détectées serait biaisé. En effet, les tests de PCR présentent une sensibilité imparfaite, et cette sensibilité varie dans le temps à partir de l'infection. En particulier, la sensibilité de ces tests est proche de zéro dans les 2 premiers jours après l'infection. Or dans notre contexte d'étude, les observations sont censurées à droite par la fin du shift. Cela signifie que les infections survenant chez les soignants dans les quelques jours précédant la fin du shift seront très probablement non capturées, ce qui reviendra à sous-estimer l'incidence.

Nous avons donc estimé l'incidence de l'infection à SRAS-CoV-2 chez les soignants en utilisant une approche bayésienne basée sur un modèle mathématique. Ce modèle prenait en compte la variation

de la sensibilité de la RT-PCR en fonction du temps écoulé depuis l'infection et la nature censurée à droite de nos données (Figure 12).

Modeling SARS-CoV-2 infection

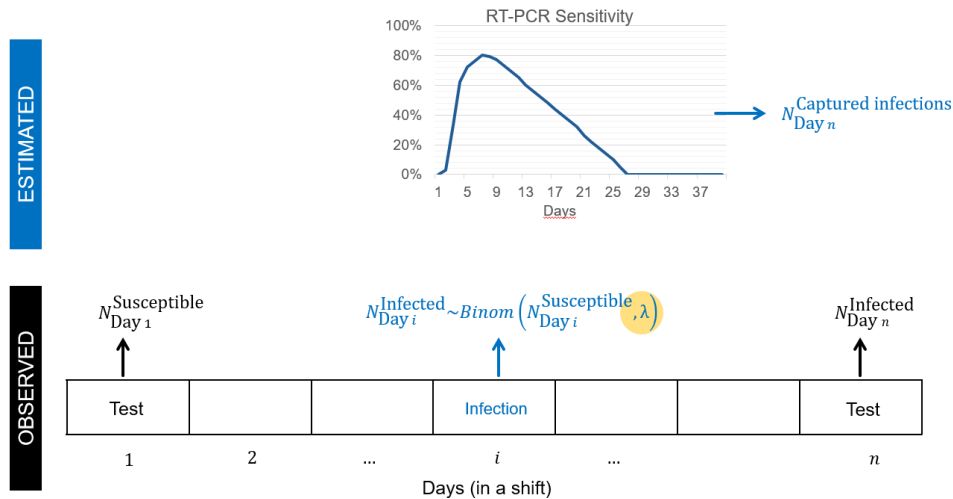


Figure 15 : Représentation schématique du modèle utilisé pour estimer le risque journalier λ d'infection à SARS-Cov-2 chez les soignants d'hôpitaux de quarantaine égyptiens.

Cette méthode nous a permis d'estimer que, malgré un test PCR systématique en fin de shift, entre 45 et 60% des infections à SRAS-CoV-2 restaient non capturées [88]. Les résultats obtenus dans les trois hôpitaux présentaient une forte hétérogénéité : pour deux de ces hôpitaux, le risque d'infection était proche de celui rapporté chez des soignants d'hôpitaux standards. En revanche, dans le troisième hôpital, que nous avons identifié comme celui ayant eu le moins de temps pour préparer son organisation de quarantaine, le risque était près de trois fois plus important. Ces résultats suggèrent donc que les soignants des hôpitaux de quarantaine peuvent être confrontés à un risque professionnel élevé d'infection, mais que, avec des mesures suffisantes de contrôle de l'infection, ce risque peut être ramené à des niveaux similaires à ceux observés dans les établissements de santé standards.

Ces résultats ont donc permis de modérer, d'une certaine façon, la crainte d'un sur-risque d'infection à SRAS-CoV-2 chez les soignants d'hôpitaux de quarantaine, du moins dans de bonnes conditions de préparation et avec des mesures de contrôle suffisantes. D'autres résultats montrent néanmoins que ces soignants font face à des sur-risques pour d'autres types de problèmes, notamment de santé mentale [89]. Pour autant, les bénéfices ou risques de cette stratégie n'ont pas encore été évalués au-delà de la population des soignants. En effet, par la surveillance renforcée des soignants que le dispositif de quarantaine permet, on peut s'attendre à ce que cette stratégie réduise le risque de transmission en communauté des soignants vers la population générale. C'est à cette évaluation que nous travaillons actuellement, toujours avec Laura Temime, et avec Théo Pinettes, stagiaire de l'école Polytechnique. Pour ce faire, nous développons un modèle compartimental SEIR couplant deux populations, la population générale (modèle déterministe) et la population de soignants (modèle stochastique) (Figure 13). Dans un scénario de quarantaine, la population de soignants se répartit entre un hôpital de quarantaine et un hôpital standard référant ses cas Covid-19 vers l'hôpital de quarantaine ; dans le scénario contrefactuel, ces deux hôpitaux traitent des cas Covid et non-Covid.

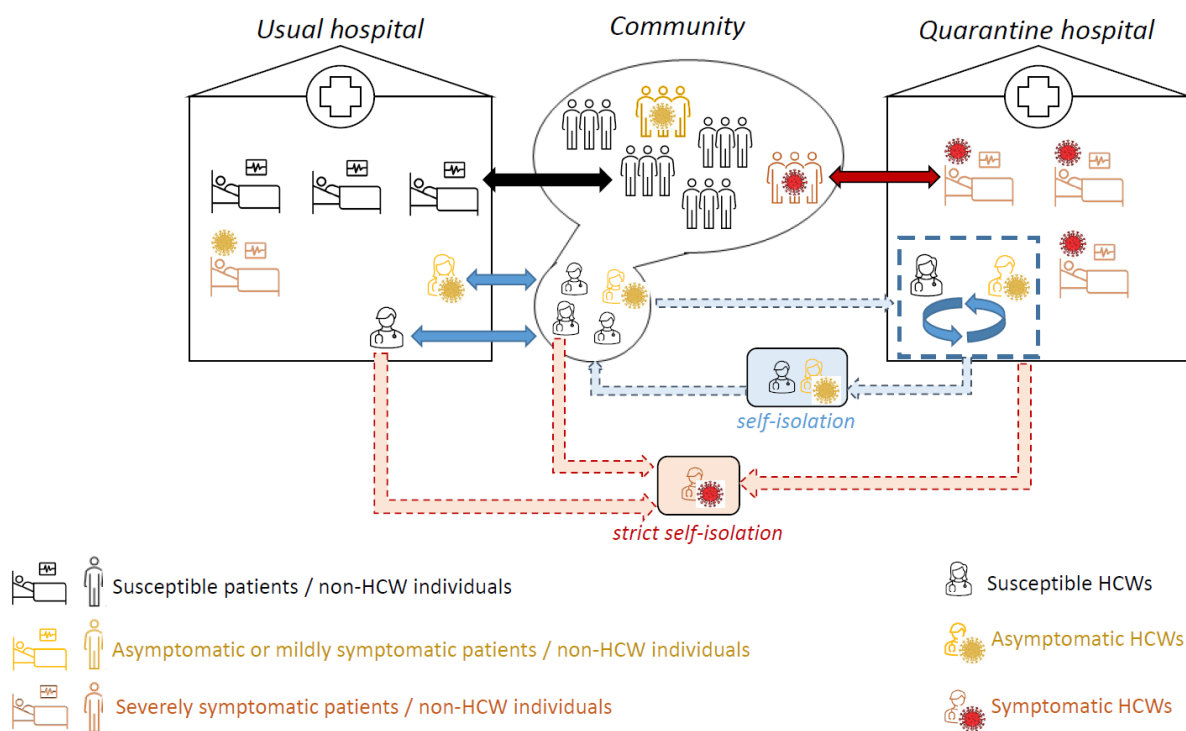


Figure 26 : Schéma du modèle compartimental dynamique de transmission du SRAS-CoV-2 couplant les hôpitaux standard et de quarantaine et la communauté.

L'ensemble de ces travaux sur le risque de transmission nosocomiale a été réalisé au sein de la collaboration entre le laboratoire MESuRS et l'équipe EMAE (*Epidemiology and Modelling of Antibiotic Evasion*) de l'institut Pasteur. Cette collaboration a produit plusieurs résultats auxquels j'ai été associé, notamment sur l'utilisation de tests antigéniques pour le contrôle d'épidémies nosocomiales ou sur la mesure du taux de reproduction de base du SARS-Cov-2 à en milieu de soins [90,91].

B-2 Modélisation dynamique du fardeau des troubles musculo-squelettiques

Les troubles musculosquelettiques (TMS) représentent la première cause de maladies professionnelles en France [92]. Le plus souvent, leur prévention relève d'une démarche réactive à la suite d'accidents ou d'incidence élevée. Ils constituent une priorité répétée des plans santé-travail qui se sont succédés depuis 2005. Disposer d'une prévision de leur évolution temporelle pourrait aider les entreprises et les pouvoirs publics à mieux se mobiliser, de façon proactive, pour leur prévention.

En France, une vieillissement de la population active est attendue dans les décennies à venir du fait d'une activité en hausse chez les personnes de plus de 55 ans, conséquences des réformes des retraites, et de l'arrivée de générations nombreuses dans ces tranches d'âge [93]. Ce vieillissement aura des implications évidentes sur le risque de maladies chroniques en général, et de TMS en

particulier. Il est documenté que l'incidence des arrêts de travail de longue durée comme celle des affections longue durée et des incapacités de travail augmentent avec l'âge [94,95]. On sait également qu'environ un tiers des salariés français de plus de 50 ans souffrent d'au moins une maladie chronique, facteur de risque de l'absence au travail [96]. Ainsi, la production de projections fiables concernant l'absentéisme ou les incapacités de travail en lien avec le vieillissement de la population active constitue un enjeu important pour la prévention des risques et leur prise en charge.

Une façon simple et rapide permettant d'obtenir des projections d'absentéisme ou d'incapacités de travail dans la population active consiste à appliquer des taux d'incidence et de prévalence constants à des projections démographiques. Toutefois, une telle méthode reviendrait à ne prendre en compte que le vieillissement de la population, en ignorant les variations temporelles dans l'exposition des populations à des facteurs de risque pour la santé. Or, au cours des dernières années, il a été observé des diminutions dans l'exposition à certains facteurs de risques de maladies chroniques, notamment l'alcool et le tabac [97], ou à certaines exposition professionnelles comme les expositions aux cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) [98]. A l'inverse, d'autres facteurs de risque professionnels, notamment les facteurs de risque psycho-sociaux (FRPS), ont connu des augmentations dans les dernières années [99,100]. On s'attend aussi à ce que les expositions à de nombreux facteurs de risque professionnels soient amplifiées par le changement climatique [101,102]. Ces tendances temporelles dans l'exposition à des facteurs de risque sont susceptibles de modifier les taux d'incidence par âge des maladies chroniques, en général, et des TMS en particulier, affectant par conséquent l'incidence par âge de l'absentéisme ou de l'incapacité de travail. Des travaux récents conduits dans le domaine de l'épidémiologie de la démence ont ainsi montré comment la prise en compte, ou non, des variations temporelles dans certains facteurs de risque pouvait modifier drastiquement les projections du fardeau de la maladie à l'horizon 2030 [103].

L'objectif de ce projet doctoral est de développer une méthode de projection de l'état de santé de la population au travail à l'horizon 2040 à l'aide d'une approche dynamique prenant en compte le vieillissement de la population active et les tendances temporelles dans les principaux déterminants des TMS et des arrêts et incapacités de travail qui y sont liés. Le choix des TMS se justifie par l'importance de ces pathologies, la connaissance de leurs facteurs de risques et la disponibilité de données pour la modélisation.

Ce projet fait l'objet de la thèse de doctorat en cours d'Hanifa Bouziri, que je co-encadre avec William Dab, et dont l'objectif est d'étudier la faisabilité de l'utilisation de méthodes issues de la modélisation des maladies infectieuses pour l'obtention de projections populationnelles du fardeau des TMS (thèse débuté en décembre 2019, financement doctoral du Cnam).

B-2-1 Rôles respectifs du temps calendaire et de l'âge dans l'évolution des TMS

Une première partie du doctorat d'Hanifa Bouziri consiste à distinguer les rôles respectifs du vieillissement de la population et du temps calendaire dans l'évolution des TMS. En effet, comme déjà évoqué, du fait du vieillissement de la population active, une augmentation de ces pathologies est attendues. Cependant, les évolutions temporelles dans les facteurs de risques, notamment les expositions professionnelles, ou dans le diagnostic de ces troubles peuvent également affectées ces tendances.

Répondre à cette question préliminaire est primordiale pour l'obtention de projections populationnelles du fardeau des TMS. En effet, s'il s'avère que, à âge constant, l'incidence des TMS n'a pas changé au cours des dernières décennies, alors l'obtention de projections de leur fardeau s'avèrerait assez directe, en appliquant à des projections démographiques des taux d'incidences spécifiques aux différentes classes d'âge, mais constants dans le temps.

De manière surprenante compte tenu de l'importance de ces pathologies, nous n'avions pas trouvé au début de ce projet d'éléments scientifiques tranchés permettant de déterminer si, indépendamment du vieillissement de la population, l'incidence des TMS avait varié au cours du temps. Nous avons donc entrepris une revue systématique des articles scientifiques rapportant des tendances temporelles dans l'incidence et/ou la prévalence des TMS, tout en contrôlant le facteur âge dans les analyses. Sur 966 articles identifiés, 16 remplissaient les critères d'inclusion, représentant un total de 23 résultats (certaines études présentant des résultats en incidence ou prévalence, ou concernant différents TMS). Après prise en compte du facteur âge, les évolutions temporelles dans les TMS étaient variables selon les études. Cependant, la majorité de celles-ci rapportaient soit des tendances temporelles non monotones, soit des augmentations dans l'incidence et/ou la prévalence des TMS (Figure 14). Ces études suggéraient plusieurs explications possibles et non mutuellement exclusives pour expliquer ces tendances, notamment l'évolution de la prévalence de l'obésité, les évolutions des expositions professionnelles, et l'évolution de facteurs culturels comme la tolérance à la douleur [104].

Ce travail souffre de ses limitations propres, notamment la prise en compte de la seule littérature scientifique et l'exclusion de la littérature grise. Cependant, il a mis en lumière d'importantes lacunes dans les connaissances disponibles. La principale est d'ordre géographique : l'ensemble des études incluses dans notre revue provenait des pays à hauts niveaux de revenus (en l'occurrence l'Europe, les Etats-Unis et l'Australie), alors même qu'aucun élément ne permet de penser que les pays à niveaux de revenus intermédiaires ou faibles sont épargnés par le fardeau des TMS. Nous avons donc souhaité étendre notre recherche sur les rôles respectifs de l'âge et du temps calendaire à des données d'une autre nature, couvrant plus de pays : celle du *Global Burden of Disease* (GBD).

Temporal trend of MSD prevalence after considering for age



Figure 2. Temporal trends of the incidence and prevalence of MSD according to their location and severity.

2A. Temporal trend of the prevalence of MSD inducing repercussions on work or social life with age considerations.

2B. Temporal trend of the prevalence of pain with age considerations.

2C. Temporal trend of the incidence of MSD inducing repercussions on work or social life with age considerations.

Unspecified location refers to MSD that were not associated with a specified body site.

Temporal trend of MSD incidence after considering for age

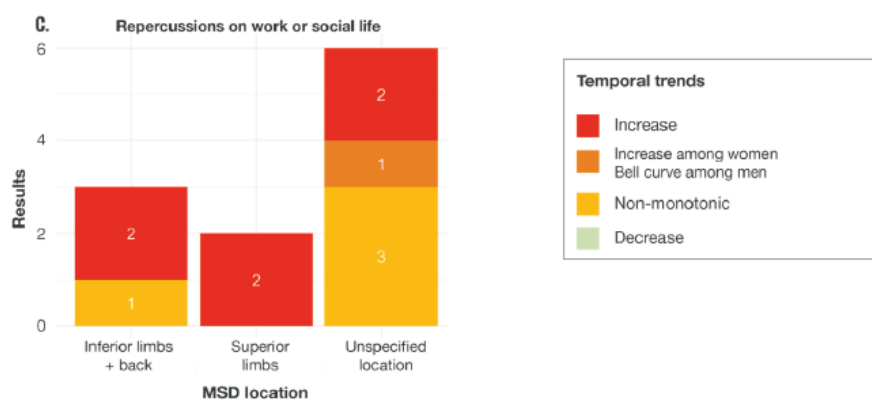


Figure 37 : Principaux résultats de la revue systématique sur le tendances temporelles dans l'incidence et la prévalence des troubles musculo-squelettiques en fonction de leur localisation et de leur sévérité. Figure extraite de [104].

Les résultats de ce travail en cours suggèrent que, pour la grande partie des TMS et des régions étudiées, les évolutions démographiques expliquent en fait une grande partie des variations dans la prévalence des TMS, à quelques exceptions près (les douleurs aux épaules en Asie, par exemple) (Figure 15). Ce travail, en cours de finalisation notamment dans l'interprétation des résultats, apporte des résultats qui sont en apparence contradiction avec ceux décrits dans notre revue systématique, dans laquelle une partie importante des études rapportaient des tendances temporelles à l'augmentation dans l'incidence et/ou la prévalence des TMS, et ce après contrôle pour le facteur âge. Ces résultats en apparence divergeant pourraient s'expliquer par la nature des données utilisées ou encore par les populations considérées dans les différentes études. Toujours est-il que cette analyse des données de TMS disponibles dans le GBD ont permis de faire ressortir d'autres résultats important. Nos résultats mettent par exemple en évidence le fait que la démographie seule ne permet pas d'expliquer la variabilité inter-pays dans les niveaux de prévalence des TMS. Ces niveaux sont par ailleurs corrélés positivement au niveau de revenu du pays, qui peuvent refléter au moins partiellement le marché de l'emploi et donc des expositions professionnelles, ainsi qu'à la densité médicale, qui peut capturer au moins partiellement la probabilité de diagnostic d'un TMS.

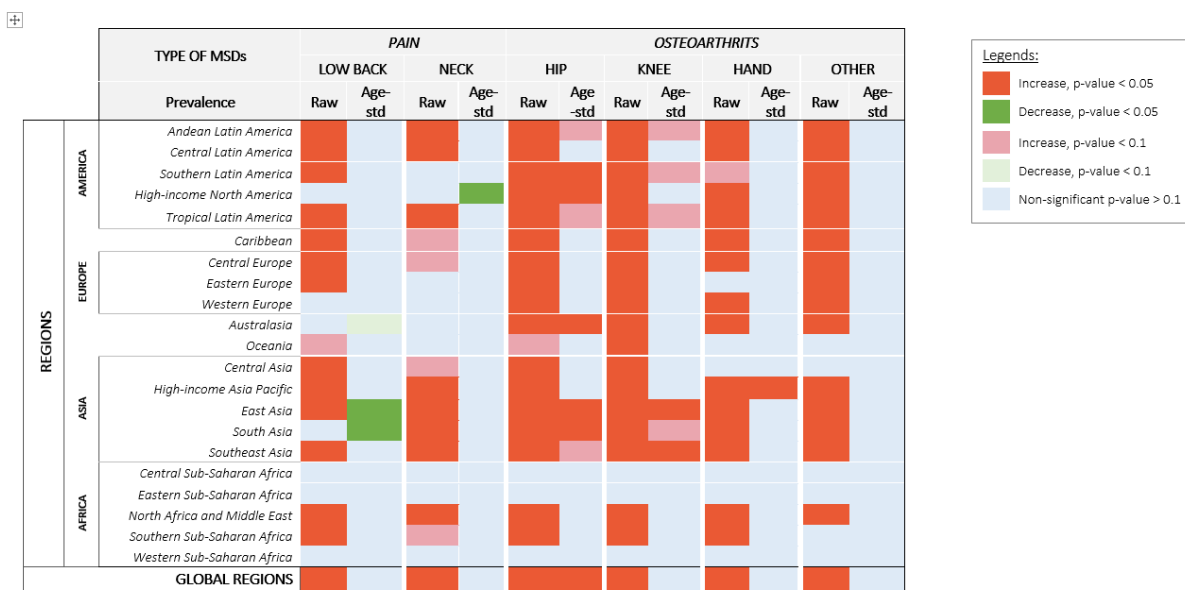


Figure 48 : Test de tendance de Cochrane-Armitage pour l'évolution temporelle entre 1990 et 2019 de la prévalence brute et standardisée sur l'âge des troubles musculo-squelettiques, par région et sous-région, à partir des données du Global Burden of Disease 2019.

B-2-2 Importation des modèles sérocatalytiques au domaine des pathologies professionnelles

L'un des défis pour qui souhaite étudier les évolutions temporelles des TMS repose sur le fait que la plupart des données disponibles sont des données relatives à la prévalence de ces troubles. Or, la dynamique de la prévalence d'une pathologie ne reflète pas seulement celle de son incidence, mais aussi celle de la guérison ou du risque de décès des personnes affectées. Dès lors, l'interprétation hâtive de variations temporelles dans la prévalence peut être fallacieuse.

Or, cette question de la reconstruction de la dynamique de certaines pathologies sur la base de données de prévalence a fait l'objet de nombreux travaux dans le champ des maladies infectieuses, pour lesquelles des données biologiques ou sérologiques (la présence d'anticorps spécifiques à certains pathogènes dans les prélèvements sanguins de participants aux études) sont fréquemment disponibles. Ainsi, les modèles d'acquisition d'anticorps, aussi appelés modèles séro-catalytiques, ont été développés pour permettre l'étude des dynamiques passées dans l'incidence de certains pathogènes, comme le toxoplasme ou l'agent du paludisme [105,106]. Ainsi, des modèles comportementaux de types SI (Susceptibles-Infectés) ont pu être développés sur la base de données transversales répétées de séro-prévalence afin de tester différentes hypothèses quant à l'incidence de l'infection, notamment quant à d'éventuels changements dans l'incidence en fonction du temps ou quant à une variation du risque individuel en fonction de l'âge des individus [106].

Par certains aspects, les données de prévalence de certains TMS peuvent s'apparenter à des données pour lesquelles ces modèles séro-catalytiques ont été développés. Ainsi, on peut se représenter la prévalence d'un TMS, par exemple la lombalgie, comme un état Infecté auquel des Susceptibles

peuvent passer, mais aussi duquel il est possible de repasser au stade Susceptible. Cette représentation s'apparente à un méthode d'acquisition et de perte d'anticorps comme fréquemment utilisé dans le domaine du paludisme [106]. Ainsi, à partir de données transversales répétées collectant de l'information quant aux statuts de santé (participants atteints de lombalgie ou non) et des facteurs individuels, notamment l'âge, il est possible d'utiliser des modèles séro-catalytiques afin de tester différentes hypothèses quant à l'incidence de l'affection étudiée, et notamment : i) le risque individuel de lombalgie est-il variant ou invariant dans le temps ? ii) le risque individuel de lombalgie est-il variant ou invariant avec l'âge ? Ces hypothèses vont être testées à partir des données transversales répétées des enquêtes européennes EU Labour Force Survey (EU-LFS) conduites dans 28 pays membres de l'UE en 1999, 2007 et 2013. Ce travail s'inscrit dans le cadre du doctorat d'Hanifa Bouziri, et en collaboration avec Nathanaël Hozé (Institut Pasteur, Paris) qui a développé des modèles séro-catalytiques pour l'études de pathogènes émergents [107].

Le principal objectif de cette étude est de réaliser une preuve de concept de l'application de modèles séro-catalytiques au champ des TMS afin d'en tirer des éléments quant à leurs dynamiques. Les résultats peuvent en outre apporter des éléments pertinents pour la projection du fardeau des TMS dans le futur.

B-2-3 Modèles de micro-simulations pour la projection du fardeau des pathologies professionnelles

Dans le cas de pathologies pour lesquelles l'incidence est connue, il est possible d'obtenir des projections du fardeau des maladies sur la base de modèles probabilistes de Markov à temps discret. Ces modèles sont semblables aux modèles compartimentaux stochastiques utilisés pour l'étude des maladies infectieuses, à la différence que les modèles utilisés pour les maladies non transmissibles n'incluent pas de phénomènes de rétroaction ou d'action de masse selon lesquels le risque pour les susceptibles dépend entre autres de la fréquence de la maladie dans la population.

Un tel modèle a récemment été proposé pour projeter le fardeau liés à la démence au Royaume-Uni [103]. Dans ce modèle, la probabilité de passages du statut susceptible au statut affecté est considérée comme fixes pour les individus au sein de strates d'exposition unique ou multiple aux facteurs de risques considérés (principalement l'âge et la présence ou non de pathologie cardiovasculaire). Dans un dernier axe du travail de doctorat d'Hanifa Bouziri, nous visons de développer un tel modèle probabiliste à temps discret pour l'étude et la projection d'un TMS en particulier : le syndrome du canal carpien (SCC), 2^{ème} pathologie reconnue en maladie professionnelle en France.

Un élément en particulier fait du SCC un TMS pertinent pour la démonstration de la faisabilité d'une telle approche : en effet, à partir du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et plus particulièrement de la surveillance des cas chirurgicaux du SCC, Santé Publique France a pu reconstituer les tendances dans l'incidence par âge de la pathologie dans la population générale entre 2004 et 2018 [108]. Les principaux facteurs de risques documentés pour le SCC sont le surpoids et les expositions aux facteurs biomécaniques tels que les gestes répétés ou la force manuelle élevée.

A partir de la distribution de l'exposition aux principaux facteurs de risque connus du SCC en population générale, les taux de transition pour chaque strate d'exposition unique et multiple seront estimés. Les estimations permettant la meilleure adéquation du modèle aux données d'incidence en population

générale seront dérivées d'un modèle de simulation par MCMC schématisé en Figure 16. Une fois ces taux de transition estimés, des projections pourront être obtenue selon différents scénarios d'exposition de la population générale aux principaux différents facteurs de risque.

Modèle de prédiction bayésien (MCMC)

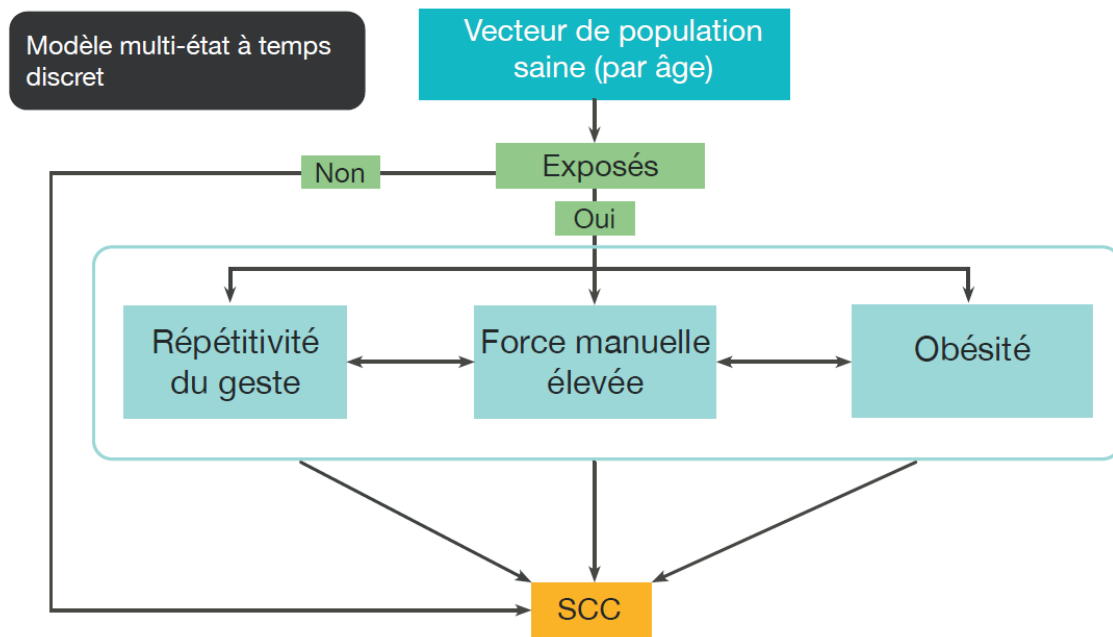


Figure 19 : Représentation schématique d'un modèle multi-état à temps discret pour la modélisation de la survenue du syndrome du canal carpien en population générale.

Un point méthodologique important à aborder relève de la nature du modèle utilisé. Les modèles de Markov à temps discrets utilisés pour l'étude des maladies chroniques modélisent souvent des cohortes d'individus, sans que la trajectoire des événements pour chacun de ces individus ne soit explicitement modélisée. Or, nous nous permettons, si le temps le permet, d'explorer l'utilisation de modèles de micro-simulations, ou modèles individu centrés. Dans ce dernier type de modèle, la trajectoire de chaque individu est simulée à partir des probabilités de transition entre chacun des états, ce qui permet de garder la trace de toute la trajectoire des individus. Ce point est pertinent quand l'historique des expositions est susceptible d'influer sur un événement de santé, et en particulier la durée d'exposition. L'utilisation de ce type de modèle pourrait permettre d'explorer le rôle d'expositions cumulées dans le temps pour certains facteurs biomécaniques dans la survenue du SCC. Ce rôle possible d'une exposition cumulée n'a pour l'instant été que peu étudié.

B-3 : Quantification des implications sur la santé des politiques de transition écologique

Le dernier projet de recherche que je décrirai ici s'inscrit dans une thématique à laquelle je m'intéresse depuis plusieurs années, mais que je n'avais pas encore abordée dans ma carrière dans le cadre de mes activités de recherche : il s'agit de la thématique de la transition écologique.

Je me suis tout d'abord formé à cette thématique dans un cadre associatif, au moment de la COP21 (Conférence des Parties, 2015) ayant conduit à la signature de l'Accord de Paris sur le climat, en réalisant entre autres des travaux de vulgarisation scientifique avec l'association *Sciences Citoyennes*. J'étais par ailleurs convaincu que les enjeux de transition, enseignés jusqu'à aujourd'hui de manière très marginale, auraient un impact majeur pour tous les secteurs d'activité dans les décennies à venir. J'ai donc monté au Cnam en 2018 le premier enseignement transdisciplinaire portant sur cette thématique. Cet enseignement d'un volume de 30h, et qui touche aux domaines de la physico-chimie, des sciences du climat, de l'histoire, de la sociologie, a été déployé de manière optionnelle dans les 16 filières de spécialité de l'Ecole d'Ingénieur.es du Cnam. A la rentrée 2022, le volume horaire consacré à cette thématique sera dédoublé, permettant ainsi de constituer deux modules de 30h chacun, l'un initial et l'autre avancé. Ces deux modules seront regroupés dans un certificat d'établissement qui pourra prochainement être proposé via le Compte Personnel de Formation, en faisant vraisemblablement le premier enseignement sur cette thématique à être proposé en formation professionnelle.

La rencontre de collègues également mobilisés par la thématique de la transition au sein du collectif *Labos1point5* m'a également invité à questionner mes propres activités de recherche au regard de leur impact environnemental. J'ai ainsi pu porter au sein du Cnam une démarche d'évaluation du bilan carbone de différents laboratoires de recherche, et j'ai également contribué publiquement aux réflexions dans ce domaine par plusieurs articles d'opinions [109,110], dont un publié dans la revue *Science* [111].

C'est donc assez naturellement que j'ai cherché à aborder cette thématique de la transition écologique dans mes activités de recherche, sous un angle cohérent avec mon parcours – celui de la santé – et avec les approches qui sont les miennes – l'épidémiologie et la modélisation. J'ai notamment choisi d'aborder cette thématique sous l'angle de la documentation des co-bénéfices en termes de santé de l'action climatique.

L'impact du changement climatique sur la santé a récemment pris une place de premier plan dans les négociations internationales sur le changement climatique, comme en témoignent l'engagement de l'OMS au cours de la COP26 et la publication conjointe par 200 revues spécialisées dans le domaine de la santé d'un appel à une action climatique urgente pour protéger la santé [112,113]. Pour atténuer les effets du changement climatique sur les générations actuelles et futures, les états doivent réduire leurs émissions de gaz à effet de serre (GES) et atteindre l'objectif mondial de neutralité carbone à l'horizon 2050. Ces efforts pourraient potentiellement se traduire par d'importants bénéfices pour la santé à court terme, notamment en améliorant la qualité de l'air, la qualité des logements et des régimes alimentaires, et en augmentant les niveaux d'activité physique [114]. Démontrer les co-bénéfices pour la santé des actions d'atténuation du changement climatique par une évaluation rigoureuse pourrait aider à promouvoir des stratégies transformatrices et jouer un rôle clé pour accroître l'adhésion et l'engagement des populations et de leurs gouvernements à réduire les émissions de GES [115].

B-3-1 Co-bénéfices en santé des politiques d'atténuation du réchauffement climatique : le cas des transports actifs

En Europe, le transport représente le deuxième secteur contribuant le plus aux émissions de GES [116]. En France en particulier, le transport contribue à 31% des émissions nationales de GES, ce qui en fait le premier poste d'émissions. La moitié environ de ces émissions étant imputable aux véhicules motorisés individuels, les transferts modaux vers des modes de transport à faible émission de GES, tels que les transports publics ou actifs, constituent un élément important des trajectoires nationales visant la neutralité carbone [117].

Par ailleurs, un récent rapport publié par l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) estime que 95 % de la population adulte française risque de voir sa santé se détériorer en raison d'un manque d'activité physique [118]. L'agence souligne l'importance, entre autres, des choix de mobilité collective dans cet état de fait. Parmi ceux-ci, le vélo peut représenter une option de transport actif particulièrement pertinente, puisqu'on estime qu'en France 60% des déplacements domicile-travail de moins de 5 km sont encore effectués en voiture [119]. Cependant, les politiques de promotion du vélo nécessitent des investissements publics, tels que l'amélioration des infrastructures et des aménagements cyclables.

Dans les pays où la pratique du vélo est répandue, il a été évalué que l'activité physique pratiquée à vélo génère des gains de santé substantiels à l'échelle populationnelle [120]. En France, en raison d'un certain manque de données de mobilités représentatives au niveau national, la contribution de la pratique actuelle du vélo est encore inconnue. Jusqu'à récemment, la dernière enquête de mobilité représentative au niveau national avait été réalisée en 2008. Au début de l'année 2022, les données de la dernière vague de cette enquête de mobilité (*Enquête sur la mobilité des personnes – EMP 2019*), menée en 2018-2019, ont été publiées [121]. Nous avons utilisé ces données actualisées pour évaluer les bénéfices sanitaires liés à l'activité physique générée par les niveaux d'utilisation du vélo observés en France en 2018-2019, ainsi que les bénéfices économiques associés sur la base de la valeur d'une vie ou d'une année de vie statistique (coûts intangibles évités). Notre analyse a reposé sur le cadre général de l'évaluation quantitative de l'impact sanitaire de l'activité physique (Encadré 2).

Ainsi, dans un article de format court, nous avons estimé que les niveaux de pratique du vélo en France métropolitaine en 2018-2019 généraient un gain d'espérance de vie dans la population d'un peu moins d'un mois (0.8 mois) et permettaient d'éviter un peu moins de 3 000 décès prématurés par an et une valorisation économique de ces bénéfices de l'ordre de 5 milliard d'euros annuels [122]. Ces gains de santé semblent faibles par rapport à ceux estimés dans d'autres pays : ainsi, aux Pays-Bas, les niveaux de pratique du vélo rapportés en 2012-2013 correspondaient à un gain d'espérance de vie d'environ 6 mois pour la population, et une valorisation économique de 19 milliards d'euros, pour une population environ quatre fois moins nombreuse que celle de la France.

Ce travail de quantification des bénéfices sanitaires de la mobilité active, et en particulier du vélo, fait l'objet du stage de Master 1 d'Emilie Schwarz (Master of Public Health, EHESP), travail réalisé en collaboration avec Philippe Quirion, économiste au CIREN (Centre international de recherche sur l'environnement et le développement, Cnrs). Au cours de ce stage et au-delà, deux directions de recherche vont être parallèlement suivies, tout en intégrant des développements méthodologiques dans l'estimation des bénéfices sanitaires de la pratique du vélo.

Encadré 2 : Méthode d'évaluation quantitative de l'impact sanitaire de l'activité physique associée au vélo.

Notre méthodologie de quantification des bénéfices sanitaire liés à la pratique du vélo reproduit les étapes principales de l'évaluation quantitative d'impact sanitaire (EQIS) [123].

La première étape consiste à déterminer la relation dose-réponse la plus fiable pour l'exposition considérée. Dans une méta-analyse publiée en 2014, il a été estimé qu'une exposition à la pratique du vélo de 100 minutes par semaine réduisait le risque de mortalité toute cause de 10% (IC 95% : 6-13%), avec une relation dose-réponse pouvant être considérée comme linéaire jusqu'à un certain seuil [124]. La deuxième étape consiste à évaluer les niveaux d'exposition. A partir de l'enquête EMP 2019, nous avons pu estimer pour chaque tranche d'âge la distance hebdomadaire moyenne parcourue en vélo. Cette distance a été converti en temps sous l'hypothèse d'une vitesse moyenne de 14,9 km.h⁻¹ [125]. Dans une troisième étape, nous avons ainsi appliqué la relation dose-réponse pour chaque sous-groupe d'âge, que nous avons appliquée aux taux de mortalités documentés par l'Insee pour l'année 2019 [126]. Nous avons ainsi pu calculer le nombre de décès évités par la pratique du vélo pour chaque tranche d'âge. A partir de l'espérance de vie calculée en 2019, nous avons également pu calculer le nombre d'années de vie perdues. Nous avons enfin estimé le gain d'espérance de vie attribuable à la pratique du vélo sur la base des taux de mortalité par âge.

Cette même méthodologie peut aisément être étendue à d'autres types de transports actifs, tels que la marche ou encore le vélo à assistance électrique (VAE), en adaptant les relations dose-réponse et la vitesse moyenne pour chaque type de transport.

D'une part, nous allons continuer le travail de quantification des bénéfices sanitaires liés aux niveaux observés de pratique de vélo, afin de mieux documenter la distribution géographique et sociale de ces bénéfices. Les données de l'enquête EMP 2019 comprennent des indicateurs socio-économiques, comme la position au sein de la distribution des revenus (en déciles) ou le niveau d'éducation, qu'il sera intéressant de croiser avec les bénéfices individuels de la pratique du vélo, afin d'obtenir la distribution socio-économique empirique de ces bénéfices. De même, l'enquête comporte des éléments relatifs à l'habitat des participants, notamment la classification de cet habitat selon les catégories *urbain*, *péri-urbain* ou *rural*, qui permettra de documenter la distribution des bénéfices sanitaires en fonction de la typologie d'habitat.

D'autre part, en nous basant sur les comportements de mobilité observés dans l'enquête EMP-2019, nous pourrions simuler différents scénarios de transports et évaluer les impacts sanitaires correspondant. Nous prévoyons par exemple de simuler plusieurs scénarios de report modal des transports, au sein desquels une proportion donnée (par exemple 20 ou 50%) des trajets courts (par exemple <10 km) et réalisés actuellement en voiture seraient reportés vers le vélo.

Ces deux directions de recherche, la distribution socio-économique des bénéfices sanitaires du vélo et l'évaluation sanitaire de différents scénarios de report modal, seront poursuivies tout en continuant à développer notre méthode de quantification des bénéfices sanitaires pour inclure une estimation des incertitudes liées d'une part à la précision des estimations de distances parcourues, et d'autre part à l'incertitude relative à la fonction dose réponse reliant activité physique et réduction de la mortalité. Enfin, les estimations des impacts sanitaires seront étendues, au-delà des effets sur la mortalité, aux effets sur la morbidité. En effet, il existe des bénéfices documentés de l'activité physique ainsi que des

fonctions dose-réponse pour différentes pathologies, comme les cancer (cancers du sein et du colon), les maladies cardio-vasculaires, la démence ou encore le diabète de type 2 [127]. Un avantage important de l'estimation de la morbidité évitée par le vélo repose sur le fait qu'elle peut aboutir à une estimation des dépenses de santé évitées, sur la base des dépenses moyennes de l'Assurance maladie pour un cas d'une des pathologies retenues. Ceci permet ainsi une valorisation économique des bénéfices sanitaires plus directe et empirique que celle basée sur des coûts intangibles comme la valeur d'une vie ou d'une année de vie statistique, utilisés pour valoriser les bénéfices sanitaires exprimés en termes de mortalité évitée.

Cet exercice de quantification des co-bénéfices des transports actifs donne un niveau de base, pour l'année 2019, de l'impact sanitaire du vélo. Le même exercice peut être reproduit, cette fois de manière prospective, afin d'évaluer les bénéfices à attendre de la hausse des transports actifs sous différents scénarios.

B-3-2 Les scénarios de transition énergétique et leurs implications en santé

Afin de limiter l'ampleur et les impacts du dérèglement climatique, les états doivent, comme mentionné plus haut, atteindre la neutralité carbone, c'est-à-dire l'équilibre entre les émissions de GES anthropiques et leur absorption par les puits de carbone naturels ou technologiques, à l'horizon 2050 [128]. D'importants efforts de prospective sont nécessaires pour identifier les trajectoires souhaitables vers la neutralité carbone. Les agences gouvernementales, les groupes d'experts et les organisations à but non lucratif développent et mettent régulièrement à jour des scénarios de transition énergétique, qui décrivent diverses combinaisons de changements dans les systèmes socio-économiques qui sont compatibles avec la réalisation d'un objectif climatique. Ces scénarios de transition décrivent l'ampleur et la répartition des efforts de réduction au cours du temps et entre les secteurs (principalement : transport, logement, tertiaire, industrie et agriculture). En outre, ils explicitent les types de solutions d'atténuation déployées et leurs contributions, comme la réduction de la demande en énergie (mesures de sobriété) ou les réductions d'émissions à attendre de développements technologiques (solutions techniques).

Les évolutions des différents secteurs d'activité – transports, habitat, alimentation, industrie – pour tendre vers la neutralité carbone peuvent potentiellement générer des bénéfices de santé de court terme. La quantification des implications sanitaires de scénarios de transition peut apporter une clé de décision nouvelle quant au choix à faire entre différentes trajectoires possibles : ainsi, si les différents scénarios visent un même objectif climatique, les moyens employés peuvent se traduire par des impacts en santé très contrastés. En ce sens, l'évaluation sanitaire peut apporter un élément d'arbitrage important dans le choix des scénarios conduisant vers la neutralité carbone.

Les évaluations quantitatives d'impact sur la santé (EQIS) constituent un outil pertinent pour estimer les conséquences potentielles sur la santé des politiques mises en œuvre en dehors du secteur de la santé, telles que les politiques d'atténuation du changement climatique [129]. Elles fournissent donc des informations aux décideurs, aux planificateurs et aux défenseurs de la promotion du climat et de la santé. De précédents exercices d'EQIS ont déjà estimé les co-bénéfices sanitaires à attendre de politiques climatiques, en considérant des actions d'atténuation isolées ou, moins fréquemment, des

transformations globales [114,130,131]. Toutefois, les évaluations existantes n'ont évalué que les implications d'objectifs climatiques dans lesquels les mesures d'atténuation sont pleinement mises en œuvre dans un avenir proche ou lointain, sans tenir compte des trajectoires menant à ces objectifs. Or, il serait utile d'évaluer les effets sur la santé parallèlement aux trajectoires d'intensification des mesures d'atténuation, notamment pour permettre une évaluation dynamique des coûts et des avantages qui y sont associés. C'est l'objectif du projet de recherche multidisciplinaire PHILoCTET (*Public Health Implications of Low Carbon Trajectories and Energy Transition*), que je conduis actuellement avec Philippe Quirion, directeur de recherche en économie au Cnrs, et Audey de Nazelle, *senior lecturer* en analyse des risques et expologie à l'Imperial College de Londres.

B-3-3 Les bénéfices sanitaires des transports actifs dans les scénarios de transition : premiers résultats

Les impacts des transports actifs dans le scénario négaWatt

Une première dimension de l'évaluation sanitaire de scénarios de transition concerne les bénéfices relatifs à l'augmentation de l'activité physique liée à l'essor des transports actifs (marche et vélo). Ce premier volet repose sur la même méthodologie que celle présentée plus haut pour l'évaluation des impacts sanitaires des niveaux actuels de pratique du vélo. Elle a cependant été élargie à deux autres modes de transports actifs, la marche et le vélo à assistance électrique (VAE). Dans un premier temps, nous avons conduit une telle évaluation dans le cadre d'un scénario de neutralité carbone, le scénario *négaWatt* 2021-2050. Ce travail a fait l'objet du stage de Master 2 de Pierre Barban (AgroParisTech), que j'ai co-encadré avec Philippe Quirion.

Depuis 2003, l'association *négaWatt* développe des scénarios de transition énergétique pour la France métropolitaine. Ces scénarios reposent sur des flux énergétiques cohérents et un haut niveau de détail sectoriel tout en fournissant des données explicites sur les principaux déterminants physiques de la consommation d'énergie (surfaces chauffées, km-passagers). Le pas de temps adopté dans ce scénario est annuel. Le dernier scénario *négaWatt* a été publié fin 2021. Afin d'atteindre la neutralité carbone en 2050, l'approche *négaWatt* combine la sobriété énergétique (en favorisant les comportements et les activités intrinsèquement peu énergivores, aux niveaux individuel et collectif) [132], l'efficacité énergétique et les sources renouvelables. Pour le secteur des transports, le scénario classe les déplacements en fonction de leurs motifs (déplacements domicile-travail, loisirs occasionnels, professionnels, etc.), de leur durée et de leur localisation (centres urbains, zones rurales, etc.). Le nombre total de km-passagers, ainsi que la part modale, évoluent au fil des années, tandis que dans l'ensemble, les distances parcourues ont tendance à diminuer avec le temps (principalement en raison du télétravail et de la diminution des déplacements sur de longues distances). Il convient de noter que le scénario suppose un important transfert modal des véhicules motorisés individuels vers les transports publics et les transports actifs, tels que la marche et le vélo.

L'évolution du kilométrage parcouru à pied et à vélo dans les projections du scénario *négaWatt* pour 2021-2050 est présentée dans la Figure 17. Il est à noter que l'augmentation du recours aux transports actifs dans ces scénarios n'est pas irréaliste, car les niveaux atteints en 2050 (environ 80 minutes de marche et 60 minutes de vélo par semaine et par personne) restent en deçà de ceux observés aux Pays-Bas en 2010-2013 [120].

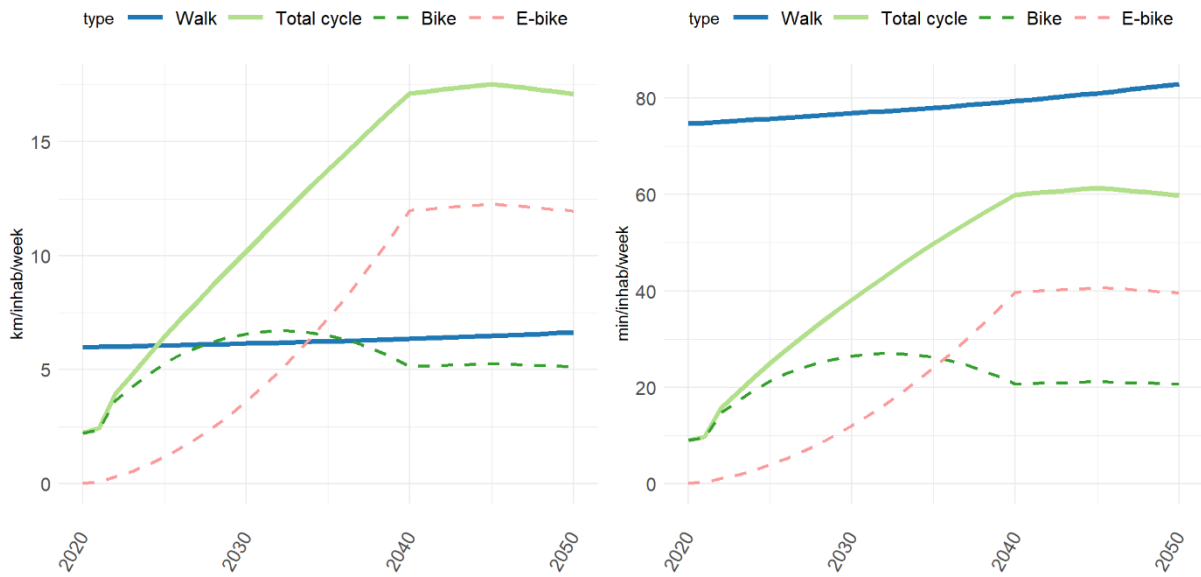


Figure 20 : Evolution des moyennes hebdomadaires de pratique de la marche et du vélo en distance parcourue (gauche) et en durée d'exposition (droite), d'après le scénario négaWatt (2020-2050).

En nous basant sur l'approche d'EQIS de l'activité physique décrite dans l'encadré 2, nous avons estimé les gains de santé liés à la pratique de la marche, du vélo et VAE dans le scénario *négaWatt* pour la France métropolitaine sur la période 2020-2050.

Sur la base de différentes hypothèses sur la ventilation au sein des classes d'âge des différents modes de transports actifs, nous avons estimé que, comparativement à un scénario de référence où les niveaux de transports actifs resteraient constants entre 2021 et 2050, le scénario *négaWatt* pourrait éviter plus de 200 000 décès prématurés en cumulé sur la période, avec un nombre annuel approchant les 10 000 décès évités par an en 2045 [133]. Sur la base de la valeur statistique d'une année de vie (139 000€ en 2019 [134]), ces gains pourraient être valorisés à hauteur de 37,6 milliard d'€ annuels en 2045, et près de 750 milliard d'€ en cumulé sur la période 2021-2050 (Figure 18). De plus, ces bénéfices se traduiraient par un gain d'espérance de vie de plus de 3 mois pour l'ensemble de la population. Ces gains de santé publique sont comparables à ceux qui pourraient être attendus d'interventions de prévention de grande ampleur.

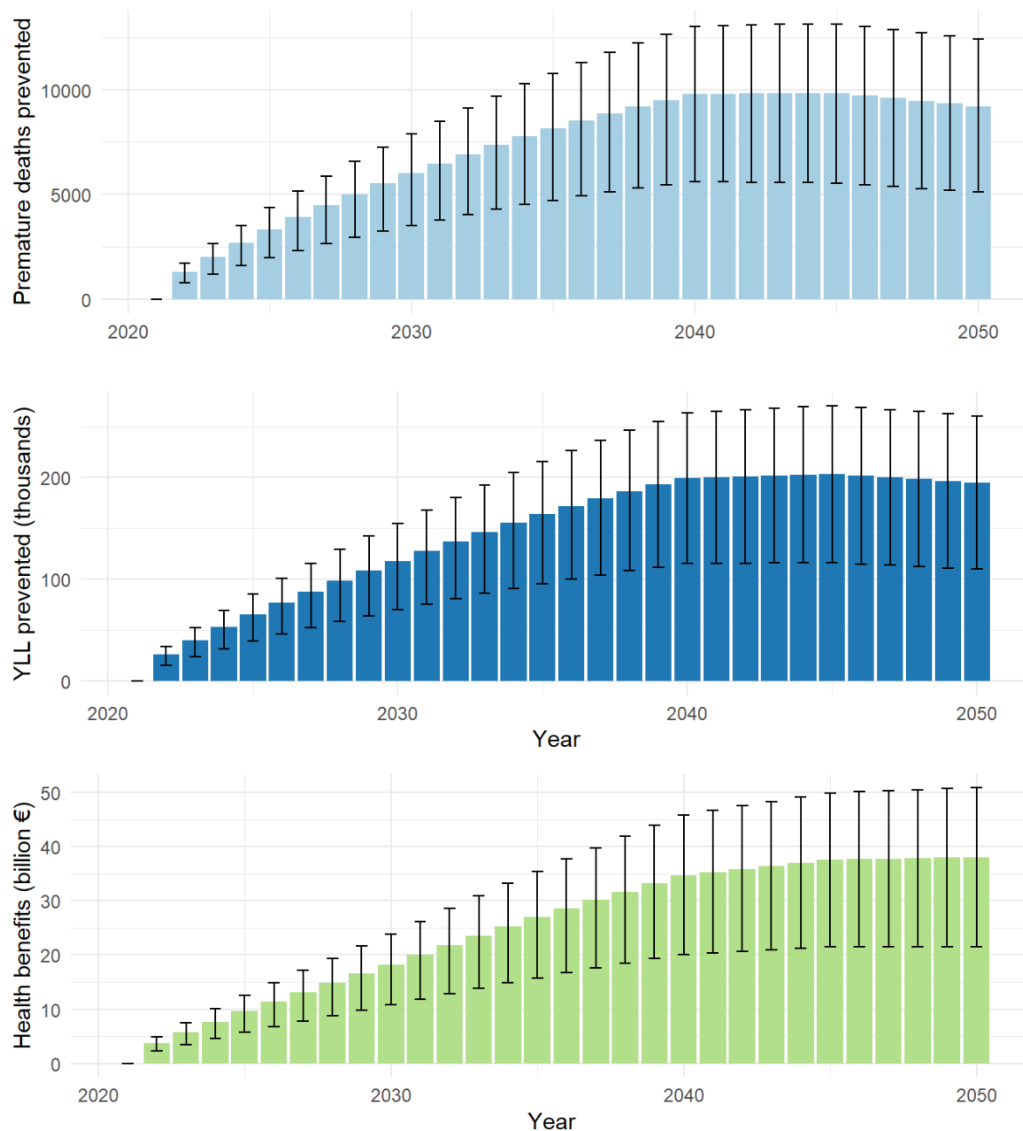


Figure 21 : Nombre de décès prématurés évités (haut), nombre d'années de vie gagnées (milieu), et bénéfices économiques calculés sur la base de la valeur statistique d'une année de vie (bas) attribuables à l'augmentation des transports actifs dans le scénario négaWatt (2020-2050). Figure issue de [133]

Extension des scénarios évalués

Dans le cadre du projet PHILoCTET, nous proposons d'étendre l'analyse initiée plus haut dans différentes directions.

L'analyse des impacts sanitaires des transports actifs dans les scénarios de transition pourra tout d'abord être étendue géographiquement. En effet, l'association *négaWatt* participe à un réseau regroupant 23 partenaires dans 19 pays européens. Le but principal de ce réseau est de traduire des scénarios nationaux sous la forme de résultats standardisés, ce qui permettra d'établir un scénario européen de transition. Ce scénario européen sera utilisé comme support pour une EQIS.

D'autre part, l'analyse sera étendue à des scénarios de transition alternatifs. En effet, au-delà de l'association *négaWatt*, d'autres institutions ont récemment développé des scénarios de transition vers la neutralité carbone. C'est notamment le cas de l'Agence française pour la transition écologique (Ademe), qui a rendu public fin 2021 son dernier projet de prospective énergétique. Ce projet vise à

produire différents scénarios de transition, visant tous la neutralité carbone en 2050, mais de manière contrastée. Plus précisément, quatre scénarios de transition différents (S1 à S4) sont explorés. Ils vont d'un scénario reposant principalement sur la sobriété (S1), c'est-à-dire supposant des réductions importantes de la demande d'énergie et de ressources, à un scénario misant principalement sur des solutions technologiques afin de ne pas affecter les modes de vie (S4) [135] (Figure 19). En complément, le projet décrit également un scénario de maintien du statu quo (S0), dans lequel les tendances actuelles sont prolongées.

LA SOCIÉTÉ EN 2050		S1 GÉNÉRATION FRUGALE	S2 COOPÉRATIONS TERRITORIALES	S3 TECHNOLOGIES VERTES	S4 PARI RÉPARATEUR
MODÈS DE VIE	Société	<ul style="list-style-type: none"> Recherche de sens Frugalité choisie mais aussi contrainte Préférence pour le local Nature sanctuarisée 	<ul style="list-style-type: none"> Évolution soutenable des modes de vie Économie du partage Équité Préservation de la nature inscrite dans le droit 	<ul style="list-style-type: none"> Plus de nouvelles technologies que de sobriété Consommérisme « vert » au profit des populations solvables, société connectée Les services rendus par la nature sont optimisés 	<ul style="list-style-type: none"> Sauvegarde des modes de vie de consommation de masse La nature est une ressource à exploiter Confiance dans la capacité à réparer les dégâts causés aux écosystèmes
	Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> Division par 3 de la consommation de viande Part du bio: 70 % 	<ul style="list-style-type: none"> Division par 2 de la consommation de viande Part du bio: 50 % 	<ul style="list-style-type: none"> Baisse de 30 % de la consommation de viande Part du bio: 30 % 	<ul style="list-style-type: none"> Consommation de viande quasi-stable (baisse de 10 %), complétée par des protéines de synthèse ou végétales
	Habitat	<ul style="list-style-type: none"> Rénovation massive et rapide Limitation forte de la construction neuve (transformation de logements vacants et résidences secondaires en résidences principales) 	<ul style="list-style-type: none"> Rénovation massive, évolutions graduelles mais profondes des modes de vie (cohabitation plus développée et adaptation de la taille des logements à celle des ménages) 	<ul style="list-style-type: none"> Déconstruction-reconstruction à grande échelle de logements Ensemble des logements rénovés mais de façon peu performante: la moitié seulement au niveau Bâtiment Basse Consommation (BBC) 	<ul style="list-style-type: none"> Maintien de la construction neuve La moitié des logements seulement est rénovée au niveau BBC Les équipements se multiplient, alliant innovations technologiques et efficacité énergétique
	Mobilité des personnes	<ul style="list-style-type: none"> Réduction forte de la mobilité Réduction d'un tiers des km parcourus par personne La moitié des trajets à pied ou à vélo 	<ul style="list-style-type: none"> Mobilité maîtrisée -17 % de km parcourus par personne Près de la moitié des trajets à pied ou à vélo 	<ul style="list-style-type: none"> Mobilités accompagnées par l'État pour les maîtriser: infrastructures, télétravail massif, covoiturage +13 % de km parcourus par personne 30 % des trajets à pied ou à vélo 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation forte des mobilités +28 % de km parcourus par personne Recherche de vitesse 20 % des trajets à pied ou à vélo
ÉCONOMIE	Technique	<ul style="list-style-type: none"> Innovation autant organisationnelle que technique Règne des low-tech, réutilisation et réparation Numérique collaboratif Consommation des data centers stable grâce à la stabilisation des flux 	<ul style="list-style-type: none"> Investissement massif (efficacité énergétique, ENR et infrastructures) Numérique au service du développement territorial Consommation des data centers stable grâce à la stabilisation des flux 	<ul style="list-style-type: none"> Ciblage sur les technologies les plus compétitives pour décarboner Numérique au service de l'optimisation Les data centers consomment 10 fois plus d'énergie qu'en 2020 	<ul style="list-style-type: none"> Innovations tout azimut Captage, stockage ou usage du carbone capté indispensable Internet des objets et intelligence artificielle omniprésents Les data centers consomment 15 fois plus d'énergie qu'en 2020
	Gouvernance	<ul style="list-style-type: none"> Décision locale, faible coopération internationale Règlementation, interdiction et rationnement via des quotas 	<ul style="list-style-type: none"> Gouvernance partagée Fiscalité environnementale et redistribution Décisions nationales et coopération européenne 	<ul style="list-style-type: none"> Cadre de régulation minimale pour les acteurs privés État planificateur Fiscalité carbone ciblée 	<ul style="list-style-type: none"> Soutien de l'offre Coopération internationale forte et ciblée sur quelques filières clés Planification centralisée du système énergétique
	Territoire	<ul style="list-style-type: none"> Rôle important du territoire pour les ressources et l'action « Démétropolisation » en faveur des villes moyennes et des zones rurales 	<ul style="list-style-type: none"> Reconquête démographique des villes moyennes Coopération entre territoires Planification énergétique territoriale et politiques foncières 	<ul style="list-style-type: none"> Métropolisation, mise en concurrence des territoires, villes fonctionnelles 	<ul style="list-style-type: none"> Faible dimension territoriale, étalement urbain, agriculture intensive
	Macro-économie	<ul style="list-style-type: none"> Nouveaux indicateurs de prospérité (écarts de revenus, qualité de la vie...) Commerce international contracté 	<ul style="list-style-type: none"> Croissance qualitative, « réindustrialisation » de secteurs clés en lien avec territoires Commerce international régulé 	<ul style="list-style-type: none"> Croissance verte, innovation poussée par la technologie Spécialisation régionale Concurrence internationale et échanges mondialisés 	<ul style="list-style-type: none"> Croissance économique carbonée Fiscalité carbone minimaliste et ciblée Économie mondialisée
	Industrie	<ul style="list-style-type: none"> Production au plus près des besoins 70 % de l'acier, mais aussi de l'aluminium, du verre, du papier-carton et des plastiques viennent du recyclage 	<ul style="list-style-type: none"> Production en valeur plutôt qu'en volume Dynamisme des marchés locaux 80 % de l'acier, mais aussi de l'aluminium, du verre, du papier-carton et des plastiques viennent du recyclage 	<ul style="list-style-type: none"> Décarbonation de l'énergie 60 % de l'acier, mais aussi de l'aluminium, du verre, du papier-carton et des plastiques viennent du recyclage 	<ul style="list-style-type: none"> Décarbonation de l'industrie partant sur le captage et stockage géologique de CO₂ 45 % de l'acier, mais aussi de l'aluminium, du verre, du papier-carton et des plastiques viennent du recyclage

Figure 22 : Schéma synthétique présentant les quatre scénarios de transition vers la neutralité carbone développés par l'Agence nationale de la transition écologique (Ademe). Source : <https://transitions2050.ademe.fr/>

L'évaluation des bénéfices sanitaires liés à chacun des scénarios décrit par l'Ademe pourrait apporter des éléments très importants dans la décision collective de préférer une trajectoire parmi l'éventail des possibles. En effet, ces trajectoires ont été construites pour aboutir au même objectif climatique, la neutralité carbone en 2050. Pour autant, les différentes modalités pour y parvenir pourraient se traduire par des impacts sanitaires très différents. Pour ne reprendre que la dimension des transports, donner la priorité aux transports actifs ou à l'électrification du parc automobile pour décarboner les transports peut se traduire par des conséquences sanitaires très différentes.

B-3-4 Vers une évaluation intégrée des bénéfices sanitaires des scénarios de transition

Au-delà de l'activité physique : les bénéfices liés à l'amélioration de la qualité de l'air

Les évaluations d'impact sanitaire des différents scénarios de transition (*négaWatt* et Ademe) seront étendues pour intégrer les bénéfices sanitaires au-delà de l'activité physique. Un premier chantier consistera à inclure les bénéfices sanitaires liés à l'amélioration de la qualité de l'air. En effet, les évolutions des secteurs des transports, mais aussi de l'agriculture et de l'industrie, sont susceptibles d'engendrer des gains importants en termes de qualité de l'air.

En France, un fardeau important de morbidité et de mortalité est attribuable à la pollution atmosphérique : on estime ainsi que près de 50 000 décès annuels sont attribuables à l'exposition aux particules (PM_{2,5}, principalement dues au trafic routier, à l'industrie, au chauffage domestique et à l'agriculture) et au dioxyde d'azote (NO₂, principalement dû au trafic routier) [136]. Les scénarios de transition énergétique que nous souhaitons évaluer, notamment ceux de l'Ademe, sont associés à des inventaires d'émissions variant dans le temps et provenant de diverses sources de polluants atmosphériques, telles que les transports, l'industrie, l'agriculture et le chauffage. Nous nous proposons donc de quantifier l'impact sanitaire de l'amélioration de la qualité de l'air associée aux différents scénarios de transition de l'Ademe, toujours en reposant sur la méthode de l'EQIS (encadré 2).

L'EQIS liée à des problématiques de qualité de l'air nécessite, pour l'étape d'estimation des expositions, deux phases : 1) traduire des mesures politiques ou techniques en termes de flux d'émissions de polluants ou de leurs précurseurs, et 2) traduire ces émissions en termes de concentrations atmosphériques spatialisées.

La 1^{ère} étape sera réalisée par l'Ademe, qui publiera dans les prochains mois la traduction de ses scénarios en termes d'évolution d'émissions de polluants. Un enjeu de ce travail consistera à spatialiser, à l'échelle des régions ou des départements, ces évolutions que l'Ademe communiquera sous forme de moyennes nationales. Cette étape de spatialisation sera réalisée en lien étroit avec l'Ademe, sur la base des connaissances dans la localisation des grandes sources de polluants atmosphériques et des évolutions scénarisées.

La 2^{ème} étape nécessite l'utilisation de modèles de chimie-transport de polluants, qui reposent eux-mêmes sur des flux d'émissions et des données météorologiques pour estimer des concentrations atmosphériques avec une résolution spatiale variable. Ces modèles sont généralement très intensifs en calcul informatique. Toutefois, une équipe de la Commission européenne a récemment développé le modèle SHERPA, qui s'appuie sur des relations source-récepteur pour approximer des modèles de chimie-transport complexes tout en permettant de relier les émissions et les concentrations de manière spatialement explicite (Figure 20) [137]. Ces estimations reposent sur des approximations linéaires entre des variations d'émissions et de concentrations, approximations qui ont été validées pour des échelles géographiques variées (allant de régions à des pays à travers l'Europe), dès lors que l'échelle de temps considérée était suffisamment longue (moyenne annuelle notamment) [138].

Les concentrations atmosphériques de polluants seront ensuite appliquées à des données de population spatialisées, disponibles via l'Insee à l'échelle de la commune ou du département. Les gains sanitaires attendus en mortalité et en morbidité (principalement, maladies cardio-vasculaires) seront

estimés à partir des taux de décès et de survenues de pathologie par âge calculés par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm), en appliquant les relations concentration-réponse les plus pertinentes identifiés dans la littérature, les évolutions attendues seront estimées.

Ce travail fera l'objet du doctorat de Léo Moutet (co-direction avec Laura Temime), pour lequel un financement doctoral du Cnam a été obtenu en juin 2022.

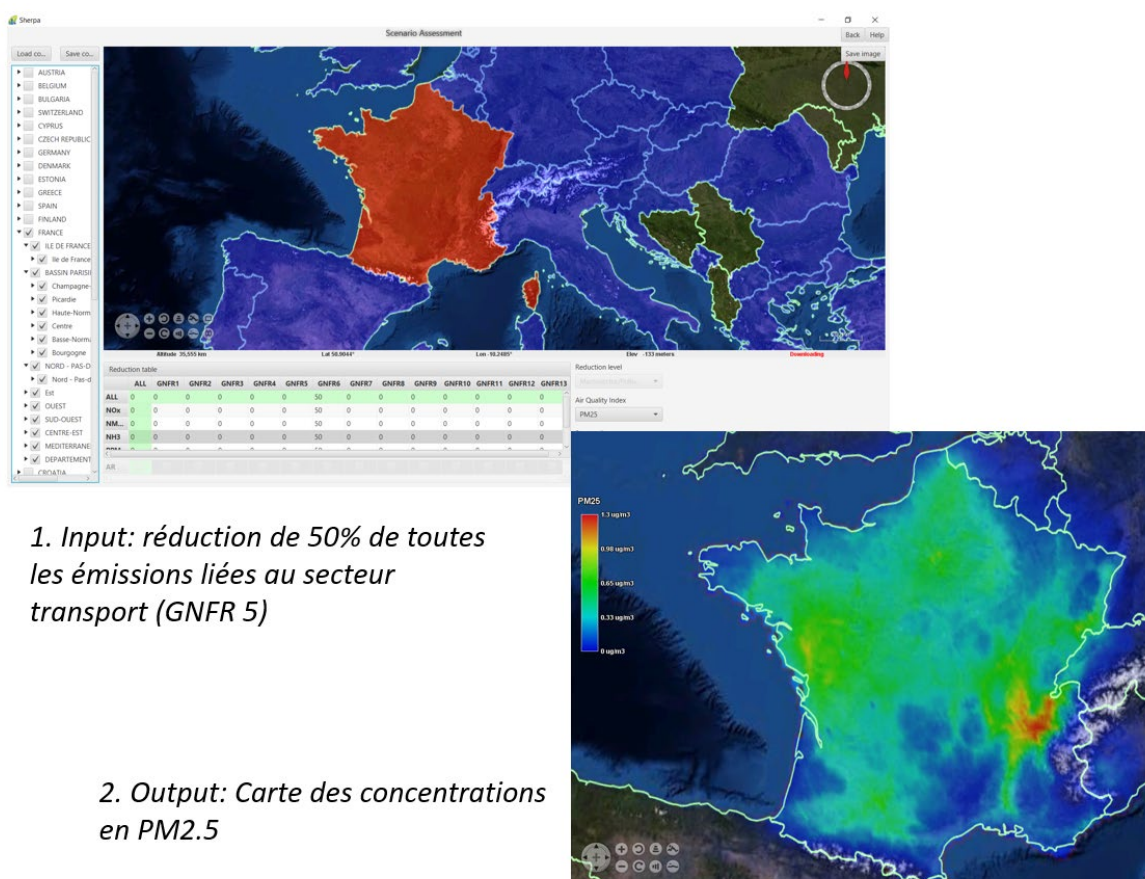


Figure 53 : Captures d'écran du logiciel SHERPA. Haut : hypothèse de 50% des émissions de polluants liés aux transports, bas : concentrations atmosphériques en PM_{2,5} correspondantes.

Extension de l'évaluation sanitaire à l'alimentation, au bruit et au logement

Nous avons initié l'évaluation des co-bénéfices sanitaires des scénarios de transition par l'évaluation des bénéfices liés à l'activité physique (méthodologie déjà développée et premiers résultats obtenus), et l'évaluation de ceux liés à l'amélioration de la qualité de l'air débutera à l'automne 2022. Le choix de cette séquence repose sur le fait que, pour ces deux aspects, des relations doses-réponse ou concentration-effet robustes ont été documentées. Pour autant, des bénéfices sanitaires de la transition écologique sont également à attendre dans d'autres domaines, c'est le cas notamment pour l'alimentation, le bruit ou encore la qualité du logement. Ces trois autres dimensions sanitaires seront explorées sous la forme de projets en collaboration.

Concernant l'alimentation, une étude visant à évaluer les bénéfices sanitaires de l'atteinte de l'Accord de Paris a récemment décrit une méthodologie et produit les premiers résultats en lien avec les

bénéfices sanitaires à attendre de régimes alimentaires soutenables pour la planète, et ce dans plusieurs pays dont l'Allemagne et l'Angleterre [114]. Ces premiers résultats suggèrent que les bénéfices sanitaires à attendre d'une alimentation soutenable pourraient excéder d'un facteur 5 à 10 ceux à attendre de l'amélioration de la qualité de l'air ou ceux liés à l'augmentation de l'activité physique. En nous basant sur cette méthodologie, nous étendons nos analyses aux impacts sanitaires des modifications du régime alimentaire projetés dans les différents scénarios de transition. Cela pourrait se faire en lien avec l'équipe de l'étude BioNutrinet (coordination : Emmanuelle Kesse-Guyot), qui a produit de premiers résultats sur les co-bénéfices santé-climat dans l'alimentation [139–141].

Une autre dimension sanitaire émergente en lien avec de potentielles mesures de transition concerne les gains de santé liés à l'atténuation des nuisances sonore. En effet, une étude récente de l'Ademe a récemment révélé que les coûts sanitaires attribuables à ces nuisances sonores pourraient représenter plus de 126 milliards d'€ par an en France [142]. Près des deux-tiers de ces coûts seraient liés aux transports. Or, les scénarios de transition évoqués plus haut explicitent justement les transformations nécessaires dans ce secteur. La plupart des évolutions possibles dans le secteur des transports selon les différents scénarios iront vraisemblablement dans le sens d'une réduction du bruit, notamment via la réduction des distances parcourues (par des personnes ou des marchandises) effectués avec des véhicules à moteurs thermiques, que ce soit par substitution par des véhicules à moteurs électriques ou par report modal vers des transports en commun ou des transports actifs. Un volet d'EQIS liée au bruit dans les scénarios de transition pourrait se faire directement en lien avec l'Ademe et/ou avec les agences en charge des questions liées au bruit (Bruitparif par exemple).

Enfin, une dimension supplémentaire qu'il serait pertinent d'intégrer dans une EQIS de scénarios de transition est celle liée à la rénovation énergétique des logements. En France, il a récemment été estimé que 1,3 million de logements étaient catégorisables comme inefficaces énergétiquement, et qu'ils pouvaient présenter un risque significatif pour la santé de leurs occupants. Dans ce type de logement, la probabilité moyenne qu'un occupant souffre d'un problème de santé dans l'année à venir est estimée à 1/18. Cet événement sur la santé peut être un syndrome coronaire aigu, suivi ou non du décès, une infection sévère de l'appareil respiratoire ou une pneumonie traitée en ville [143,144]. Ainsi, la rénovation énergétique des logements pourrait représenter des gains de santé considérables à l'échelle populationnelle.

Retombées attendues du projet

La principale nouveauté du projet PHILoCTET repose sur le fait que les estimations seraient basées sur des scénarios détaillés et cohérents, détaillant de manière explicite différentes trajectoires vers la neutralité carbone à l'échelle de la France métropolitaine. Les précédentes évaluations similaires de l'impact sur la santé d'objectifs climatiques ambitieux consistaient à évaluer les co-bénéfices de ces objectifs une fois qu'ils étaient atteints, sans tenir compte de la trajectoire suivie. Ce projet pourrait constituer une démonstration que des scénarios réalistes pour atteindre la neutralité carbone peuvent générer des bénéfices bien au-delà des seules réductions de GES. Ce type d'élément pourrait contribuer à créer des alliances entre différents champs et ainsi contribuer à obtenir une adhésion pour des transitions indispensables [115]. Ainsi, ce projet peut contribuer à engager les communautés scientifiques des domaines de la santé publique et du climat, ainsi que la société civile au sens large, à promouvoir des voies d'amélioration de la santé qui tendraient également vers des sociétés durables.

Conclusion

Reprenons ici le constat proposé en introduction : d'un côté l'épidémiologie permet, par une démarche empirique, d'estimer des paramètres qui peuvent être d'une grande importance pour la décision en santé. Les résultats obtenus par cette démarche, quand ils le sont sur la base d'études bien conçues, peuvent être associés à de hauts niveaux de preuve. Pour autant, il est délicat par cette démarche d'extrapoler des résultats au-delà de la population d'étude, autrement que de manière qualitative. La démarche de modélisation épidémiologique est plus à même d'effectuer cette extrapolation des résultats à des échelles géographiques ou temporelles plus larges, mais aussi d'explorer les mécanismes généralement inobservables qui déterminent la distribution de certaines caractéristiques de santé au sein d'une population. Toutefois, un formalisme mathématique potentiellement complexe combiné à un nombre d'hypothèses parfois élevé peut conférer à ces modèles un caractère « boîte noire », ce qui peut dès lors compliquer le dialogue entre scientifiques et décideurs ou grand public. Dans ce mémoire, j'ai tenté d'illustrer, à travers des exemples issus de mes travaux de recherche, comment une articulation pertinente pouvait jouer sur les forces de chacune de ces deux approches afin de contribuer au mieux à la décision publique.

L'étude des inégalités socioéconomiques du VIH en Afrique a permis d'illustrer les apports de l'approche épidémiologique pour quantifier les inégalités d'accès à la prévention. Pour autant, documenter ces inégalités ne suffit pas à dévoiler les mécanismes qui les génèrent. Par un exercice d'analyse de médiation, nous avons pu explorer les potentiels facteurs médiateurs entre le statut socioéconomique et l'accès à la prévention. En complément, l'approche de modélisation mathématique a permis d'explorer le rôle d'autres éléments, notamment les conditions d'endogamie, dans la génération d'inégalité sociales, et a également permis d'explorer ces inégalités dans leur dimension temporelle.

Mes travaux portant sur la fièvre jaune en Afrique ont illustré l'intérêt de la modélisation mathématique pour combiner des données de natures variées afin d'évaluer des stratégies de vaccination passées et futures. Les résultats de notre modèle suggéraient que le vaccin contre la fièvre jaune pouvait compter parmi les vaccins les plus efficaces en termes de nombre de décès évités rapporté au nombre de doses utilisées. Ce résultat a parfois été accueilli avec une certaine circonspection – j'ai pu en faire directement l'expérience lors de diverses interactions avec les équipes de l'OMS ou de la GAVI. La complexité de notre modèle, reposant sur de multiples composantes et hypothèses, n'y a vraisemblablement pas été étrangère. Dès lors, le fait de compléter ces résultats avec l'approche empirique des séries de cas autocontrôlés, plus abordable intuitivement, a permis d'apporter un élément nouveau sur cette question, en démontrant qu'à l'échelle populationnelle, les campagnes de vaccination avaient prévenu un nombre important de flambées épidémiques. L'articulation de ces deux approches a ainsi contribué à faire reconnaître le vaccin contre la fièvre jaune comme l'une des interventions de santé à prioriser par les autorités de santé internationales pour la région africaine.

Toujours dans le domaine des maladies infectieuses, mais cette fois-ci dans le contexte de la pandémie de COVID-19, l'approche épidémiologique a permis d'identifier certaines des caractéristiques associées à un risque relatif plus élevé d'infection au SRAS-CoV-2 parmi les soignants d'hôpitaux de quarantaine égyptiens. Cependant, c'est l'utilisation d'une approche de modélisation mathématique qui a permis de montrer que, au sein des hôpitaux de quarantaine les mieux préparés, le risque absolu

pour ces soignants était vraisemblablement du même ordre de grandeur que celui observé dans des hôpitaux classiques.

Cette articulation des méthodes de l'épidémiologie et de la modélisation peut également s'avérer pertinente pour des problématiques non infectieuses, c'est ce que j'ai tenté de démontrer dans la suite de ce mémoire. En effet, suite à mon recrutement au sein du laboratoire MESuRS, j'ai souhaité diversifier mes activités de recherche, jusque-là essentiellement axées sur des thématiques infectieuses au Sud. En lien avec les thématiques de mon laboratoire d'accueil, j'ai développé un projet visant à adapter des méthodes de modélisation issues des maladies infectieuses pour l'étude de pathologies chroniques d'origine professionnelle. La démarche et les premiers résultats ont pour l'heure suscité l'enthousiasme de nos collaborateurs du projet, tant du côté des modélisateurs que des spécialistes de santé au travail, mais à ce jour, ces premiers résultats n'ont pas encore connu de répercussions en termes de santé publique.

Enfin, le dernier de mes projets de recherche présentés ici, le projet PHILoCTET, combine une approche d'épidémiologie et de modélisation, dans l'esprit de l'approche d'évaluation quantitative d'impact sanitaire. Ce projet diffère sensiblement des autres projets que j'ai présentés ici et qui visaient à évaluer l'impact de stratégies de prévention. En effet, la différence du projet PHILoCTET tient au fait qu'il vise à évaluer l'impact sanitaire de politiques publiques prises au-delà du domaine de la santé, en l'occurrence les politiques climatiques. Ce projet vise donc à intégrer les considérations de santé publique dans des arbitrages qui dépassent les seules considérations sanitaires, ce qui le rattache de l'approche « la santé dans toutes les politiques ». La modélisation des impacts sanitaires a la capacité de quantifier les bénéfices ou les risques pour la santé (nombre de cas induits ou évités, coûts de santé tangibles et intangibles induits ou évités, etc.) et de les mettre en regard des coûts induits par une politique publique. En ceci, la modélisation constitue un outil précieux pour l'aide à la décision. Une perspective importante de recherche reste toutefois de rendre explicites les dimensions souvent invisibilisées par de telles approches coûts-bénéfices, en premier lieu desquelles les coûts environnementaux ou les questions de justice sociale.

Références

1. Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *International Journal of Epidemiology*. 2001;30: 668–677. doi:10.1093/ije/30.4.668
2. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*. 2009;373: 48–57. doi:10.1016/S0140-6736(08)61697-9
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365: 493–505. doi:10.1056/NEJMoa1105243
4. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015;373: 808–822. doi:10.1056/NEJMoa1507198
5. Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Desgrées-du-Loû A, N'takpe J-B, et al. Decrease in sexual risk behaviours after early initiation of antiretroviral therapy: a 24-month prospective study in Côte d'Ivoire. *J Int AIDS Soc*. 2014;17: 18977.
6. Jean K, Gabillard D, Moh R, Danel C, Fassassi R, Desgrees-du-Lou A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on sexual behaviors and HIV-1 transmission risk in adults with diverse heterosexual partnership status in Côte d'Ivoire. *J Infect Dis*. 2013. doi:10.1093/infdis/jit470
7. Perriat D, Balzer L, Hayes R, Lockman S, Walsh F, Ayles H, et al. Comparative assessment of five trials of universal HIV testing and treatment in sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc*. 2018;21. doi:10.1002/jia2.25048
8. Jean K, Anglaret X, Moh R, Lert F, Dray-Spira R. Barriers to HIV Testing in Côte d'Ivoire: The Role of Individual Characteristics and Testing Modalities. *PLoS ONE*. 2012;7: e41353. doi:10.1371/journal.pone.0041353
9. Jean K, Niangoran S, Danel C, Moh R, Kouamé GM, Badjé A, et al. Early antiretroviral therapy initiation in west Africa has no adverse social consequences: a 24-month prospective study. *AIDS*. 2016;30: 1677–1682. doi:10.1097/QAD.0000000000001100
10. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, Switzerland: WHO; 2015. Available: <http://www.who.int/entity/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>
11. Hallett TB, Eaton JW. A Side Door Into Care Cascade for HIV-Infected Patients? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63 Suppl 2: S228-232. doi:10.1097/QAI.0b013e318298721b
12. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*. 2005;2: e298. doi:10.1371/journal.pmed.0020298
13. Lissouba P, Taljaard D, Rech D, Doyle S, Shabangu D, Nhlapo C, et al. A Model for the Roll-Out of Comprehensive Adult Male Circumcision Services in African Low-Income Settings of High HIV Incidence: The ANRS 12126 Bophelo Pele Project. *PLoS Med*. 2010;7: e1000309. doi:10.1371/journal.pmed.1000309

14. Auvert B, Taljaard D, Rech D, Lissouba P, Singh B, Bouscaillou J, et al. Association of the ANRS-12126 male circumcision project with HIV levels among men in a South African township: evaluation of effectiveness using cross-sectional surveys. *PLoS Med.* 2013;10: e1001509. doi:10.1371/journal.pmed.1001509
15. UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2014.
16. Jean K, Puren A, Cutler E, Singh B, Bouscaillou J, Rain-Taljaard R, et al. Level of viral suppression and the cascade of HIV care in a South African semi-urban setting in 2012. *AIDS.* 2016;30: 2107–2116. doi:10.1097/QAD.0000000000001155
17. Jean K, Lissouba P, Taljaard D, Taljaard R, Singh B, Bouscaillou J, et al. HIV incidence among women is associated with their partners' circumcision status in the township of Orange Farm (South Africa) where the male circumcision roll-out is ongoing (ANRS-12126). Melbourne, Australia; 2014.
18. Hargreaves JR, Glynn JR. Educational attainment and HIV-1 infection in developing countries: a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2002;7: 489–498.
19. Hargreaves JR, Bonell CP, Boler T, Boccia D, Birdthistle I, Fletcher A, et al. Systematic review exploring time trends in the association between educational attainment and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa. *AIDS.* 2008;22: 403–414. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f2aac3
20. Hargreaves JR, Davey C, Fearon E, Hensen B, Krishnaratne S. Trends in Socioeconomic Inequalities in HIV Prevalence among Young People in Seven Countries in Eastern and Southern Africa. *PLoS ONE.* 2015;10: e0121775. doi:10.1371/journal.pone.0121775
21. Merson MH, O'Malley J, Serwadda D, Apisuk C. The history and challenge of HIV prevention. *Lancet.* 2008;372: 475–488. doi:10.1016/S0140-6736(08)60884-3
22. Mills E, Cooper C, Anema A, Guyatt G. Male circumcision for the prevention of heterosexually acquired HIV infection: a meta-analysis of randomized trials involving 11,050 men. *HIV Med.* 2008;9: 332–335. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00596.x
23. Sgaier SK, Reed JB, Thomas A, Njeuhmeli E. Achieving the HIV Prevention Impact of Voluntary Medical Male Circumcision: Lessons and Challenges for Managing Programs. *PLoS Med.* 2014;11: e1001641. doi:10.1371/journal.pmed.1001641
24. Cremin I, Cauchemez S, Garnett GP, Gregson S. Patterns of uptake of HIV testing in sub-Saharan Africa in the pre-treatment era. *Tropical Medicine & International Health.* 2012;17: e26–e37. doi:10.1111/j.1365-3156.2011.02937.x
25. Hiarlaithe MO, Grede N, de Pee S, Bloem M. Economic and Social Factors are Some of the Most Common Barriers Preventing Women from Accessing Maternal and Newborn Child Health (MNCH) and Prevention of Mother-to-Child Transmission (PMTCT) Services: A Literature Review. *AIDS Behav.* 2014;18: 516–530. doi:10.1007/s10461-014-0756-5
26. Gummerson E, Maughan-Brown B, Venkataramani A. Who is taking up voluntary medical male circumcision? Early evidence from Tanzania. *AIDS.* 2013;27: 2657–2659. doi:10.1097/01.aids.0000433235.55937.10
27. Lorenc T, Petticrew M, Welch V, Tugwell P. What types of interventions generate inequalities? Evidence from systematic reviews. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67: 190–193. doi:10.1136/jech-2012-201257

28. Victora CG, Vaughan JP, Barros FC, Silva AC, Tomasi E. Explaining trends in inequities: evidence from Brazilian child health studies. *Lancet*. 2000;356: 1093–1098. doi:10.1016/S0140-6736(00)02741-0
29. Hart JT. The inverse care law. *Lancet*. 1971;1: 405–412. doi:10.1016/s0140-6736(71)92410-x
30. Victora CG, Joseph G, Silva ICM, Maia FS, Vaughan JP, Barros FC, et al. The Inverse Equity Hypothesis: Analyses of Institutional Deliveries in 286 National Surveys. *Am J Public Health*. 2018;108: 464–471. doi:10.2105/AJPH.2017.304277
31. Hargreaves JR, Davey C, White RG. Does the “inverse equity hypothesis” explain how both poverty and wealth can be associated with HIV prevalence in sub-Saharan Africa? *J Epidemiol Community Health*. 2013;67: 526–529. doi:10.1136/jech-2012-201876
32. Corsi DJ, Neuman M, Finlay JE, Subramanian SV. Demographic and health surveys: a profile. *Int J Epidemiol*. 2012;41: 1602–1613. doi:10.1093/ije/dys184
33. Rutstein SO, Johnson K. The DHS wealth index. 2004 [cited 7 Nov 2020]. Available: <https://dhsprogram.com/publications/publication-cr6-comparative-reports.cfm>
34. Harper S, Lynch J. Measuring health inequalities. *Methods in social epidemiology* (Ed J Michael Oakes & Jay S Kaufman). Wiley; 2006.
35. Harper S, King NB, Meersman SC, Reichman ME, Breen N, Lynch J. Implicit Value Judgments in the Measurement of Health Inequalities. *Milbank Q*. 2010;88: 4–29. doi:10.1111/j.1468-0009.2010.00587.x
36. Hosseinpoor AR, Bergen N, Schlottheuber A, Grove J. Measuring health inequalities in the context of sustainable development goals. *Bull World Health Organ*. 2018;96: 654–659. doi:10.2471/BLT.18.210401
37. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol*. 2004;159: 702–706. doi:10.1093/aje/kwh090
38. WHO-UNAIDS. Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Geneva; 2007.
39. Ante-Testard PA, Benmarhnia T, Bekelync A, Baggaley R, Ouattara E, Temime L, et al. Temporal trends in socioeconomic inequalities in HIV testing: an analysis of cross-sectional surveys from 16 sub-Saharan African countries. *The Lancet Global Health*. 2020;8: e808–e818. doi:10.1016/S2214-109X(20)30108-X
40. Houweling TA, Kunst AE, Huisman M, Mackenbach JP. Using relative and absolute measures for monitoring health inequalities: experiences from cross-national analyses on maternal and child health. *Int J Equity Health*. 2007;6: 15. doi:10.1186/1475-9276-6-15
41. Mackenbach JP, Martikainen P, Menvielle G, Gelder R de. The arithmetic of reducing relative and absolute inequalities in health: a theoretical analysis illustrated with European mortality data. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70: 730–736. doi:10.1136/jech-2015-207018
42. Hamidouche M, Ante-Testard PA, Baggaley R, Temime L, Jean K. Monitoring socioeconomic inequalities across HIV knowledge, attitudes, behaviours and prevention in 18 sub-Saharan African countries. *AIDS*. 2022; 10.1097/QAD.0000000000003191. doi:10.1097/QAD.0000000000003191

43. Heckley G, Gerdtham U-G, Kjellsson G. A general method for decomposing the causes of socioeconomic inequality in health. *J Health Econ.* 2016;48: 89–106. doi:10.1016/j.jhealeco.2016.03.006
44. Ante-Testard PA, Temime L, Jean K. Epidemiological rather than macro-economic factors correlate with socioeconomic inequalities in HIV testing in 16 sub-Saharan African countries. medRxiv. 2021; 2021.09.22.21263940. doi:10.1101/2021.09.22.21263940
45. Amico P, Aran C, Avila C. HIV Spending as a Share of Total Health Expenditure: An Analysis of Regional Variation in a Multi-Country Study. *PLoS One.* 2010;5. doi:10.1371/journal.pone.0012997
46. Ante-Testard PA, Hamidouche M, Apouey B, Baggaley R, Larmarange J, Benmarhnia T, et al. Understanding the pathways leading to socioeconomic inequalities in HIV testing uptake in 18 sub-Saharan African countries. *AIDS.* 2022;36: 1707–1716. doi:10.1097/QAD.0000000000003316
47. Ante-Testard PA, Carrasco-Escobar G, Benmarhnia T, Temime L, Jean K. Investigating inequalities in HIV testing in sub-Saharan Africa: insights from a spatial analysis of 25 countries. medRxiv. 2022. doi:10.1101/2022.10.20.22281320
48. Hejblum G, Setbon M, Temime L, Lesieur S, Valleron A-J. Modelers' perception of mathematical modeling in epidemiology: a web-based survey. *PLoS One.* 2011;6: e16531. doi:10.1371/journal.pone.0016531
49. Cassell MM, Halperin DT, Shelton JD, Stanton D. Risk compensation: the Achilles' heel of innovations in HIV prevention? *BMJ.* 2006;332: 605–607. doi:10.1136/bmj.332.7541.605
50. Hughes JP, Baeten JM, Lingappa JR, Magaret AS, Wald A, de Bruyn G, et al. Determinants of per-coital-act HIV-1 infectivity among African HIV-1-serodiscordant couples. *J Infect Dis.* 2012;205: 358–365. doi:10.1093/infdis/jir747
51. Jean K, Boily M-C, Danel C, Moh R, Badjé A, Desgrées-du-Loû A, et al. What Level of Risk Compensation Would Offset the Preventive Effect of Early Antiretroviral Therapy? Simulations From the TEMPRANO Trial. *Am J Epidemiol.* 2016;184: 755–760. doi:10.1093/aje/kww127
52. Monath TP. Yellow fever: an update. *The Lancet Infectious Diseases.* 2001;1: 11–20. doi:10.1016/S1473-3099(01)00016-0
53. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *Journal of Clinical Virology.* 2015;64: 160–173. doi:10.1016/j.jcv.2014.08.030
54. Jentes ES, Pomeroy G, Gershman MD, Hill DR, Lemarchand J, Lewis RF, et al. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever. *The Lancet Infectious Diseases.* 2011;11: 622–632. doi:10.1016/S1473-3099(11)70147-5
55. Gaythorpe KA, Hamlet A, Jean K, Garkauskas Ramos D, Cibrelus L, Garske T, et al. The global burden of yellow fever. Davenport MP, Flegg J, Flegg J, Perkins AT, editors. *eLife.* 2021;10: e64670. doi:10.7554/eLife.64670
56. Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, Ronveaux O, Lewis RF, Staples JE, et al. Yellow Fever in Africa: estimating the burden of disease and impact of mass vaccination from outbreak and serological data. *PLoS Med.* 2014;11: e1001638. doi:10.1371/journal.pmed.1001638

57. Johansson MA, Vasconcelos PFC, Staples JE. The whole iceberg: estimating the incidence of yellow fever virus infection from the number of severe cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014;108: 482–487. doi:10.1093/trstmh/tru092
58. Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89: 434–444. doi:10.4269/ajtmh.13-0264
59. Frierson JG. The Yellow Fever Vaccine: A History. *Yale J Biol Med.* 2010;83: 77–85.
60. Robertson SE, Hull BP, Tomori O, Bele O, LeDuc JW, Esteves K. Yellow fever: a decade of reemergence. *JAMA.* 1996;276: 1157–1162.
61. World Health Organization. The Yellow fever initiative: an introduction. 2016.
62. Jean K, Donnelly CA, Ferguson NM, Garske T. A Meta-Analysis of Serological Response Associated with Yellow Fever Vaccination. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2016;95: 1435–1439. doi:10.4269/ajtmh.16-0401
63. World Health Organization null. WHO position on the use of fractional doses - June 2017, addendum to vaccines and vaccination against yellow fever WHO: Position paper - June 2013. *Vaccine.* 2017. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.087
64. Ahuka-Mundeke S, Casey RM, Harris JB, Dixon MG, Nsele PM, Kizito GM, et al. Immunogenicity of Fractional-Dose Vaccine during a Yellow Fever Outbreak - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2018. doi:10.1056/NEJMoa1710430
65. Hamlet A, Jean K, Yactayo S, Benzler J, Cibrelus L, Ferguson N, et al. POLICI: A web application for visualising and extracting yellow fever vaccination coverage in Africa. *Vaccine.* 2019;37: 1384–1388. doi:10.1016/j.vaccine.2019.01.074
66. Hay SI, Battle KE, Pigott DM, Smith DL, Moyes CL, Bhatt S, et al. Global mapping of infectious disease. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.* 2013;368: 20120250. doi:10.1098/rstb.2012.0250
67. Hamlet A, Jean K, Perea W, Yactayo S, Biey J, Kerkhove MV, et al. The seasonal influence of climate and environment on yellow fever transmission across Africa. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2018;12: e0006284. doi:10.1371/journal.pntd.0006284
68. Anderson R, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control.* 2nd edn. Oxford University Press; 1991.
69. Jean K, Hamlet A, Benzler J, Cibrelus L, Gaythorpe KAM, Sall A, et al. Eliminating yellow fever epidemics in Africa: Vaccine demand forecast and impact modelling. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14: e0008304. doi:10.1371/journal.pntd.0008304
70. Gaythorpe KAM, Jean K, Cibrelus L, Garske T. Quantifying model evidence for yellow fever transmission routes in Africa. *PLOS Computational Biology.* 2019;15: e1007355. doi:10.1371/journal.pcbi.1007355
71. World Health Organization. Eliminate Yellow fever Epidemics (EYE): a global strategy, 2017–2026. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92: 193–204.
72. Li X, Mukandavire C, Cucunubá ZM, Echeverria Londono S, Abbas K, Clapham HE, et al. Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030: a modelling study. *Lancet.* 2021;397: 398–408. doi:10.1016/S0140-6736(20)32657-X

73. Walker PGT, White MT, Griffin JT, Reynolds A, Ferguson NM, Ghani AC. Malaria morbidity and mortality in Ebola-affected countries caused by decreased health-care capacity, and the potential effect of mitigation strategies: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15: 825–832. doi:10.1016/S1473-3099(15)70124-6
74. Gaythorpe KA, Abbas K, Huber J, Karachaliou A, Thakkar N, Woodruff K, et al. Impact of COVID-19-related disruptions to measles, meningococcal A, and yellow fever vaccination in 10 countries. *Elife.* 2021;10: e67023. doi:10.7554/eLife.67023
75. Petersen I, Douglas I, Whitaker H. Self controlled case series methods: an alternative to standard epidemiological study designs. *BMJ.* 2016;354: i4515. doi:10.1136/bmj.i4515
76. Jean K, Raad H, Gaythorpe KAM, Hamlet A, Mueller JE, Hogan D, et al. Assessing the impact of preventive mass vaccination campaigns on yellow fever outbreaks in Africa: A population-level self-controlled case series study. *PLoS Med.* 2021;18: e1003523. doi:10.1371/journal.pmed.1003523
77. Charnley GEC, Jean K, Kelman I, Gaythorpe KAM, Murray KA. Association between Conflict and Cholera in Nigeria and the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis.* 2022;28: 2472–2481. doi:10.3201/eid2812.212398
78. WHO. The yellow fever outbreak in Angola and Democratic Republic of the Congo ends. 2017. Available: <http://www.afro.who.int/media-centre/pressreleases/item/9377-the-yellow-fever-outbreak-in-angola-and-democratic-republic-of-the-congo-ends.html?lang=en>
79. Kouyoumjian SP, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Characterizing hepatitis C virus epidemiology in Egypt: systematic reviews, meta-analyses, and meta-regressions. *Sci Rep.* 2018;8: 1661. doi:10.1038/s41598-017-17936-4
80. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet.* 2000;355: 887–891.
81. Munier A, Marzouk D, Abravanel F, El-Daly M, Taylor S, Mamdouh R, et al. Frequent transient hepatitis C viremia without seroconversion among healthcare workers in Cairo, Egypt. *PLoS One.* 2013;8: e57835. doi:10.1371/journal.pone.0057835
82. Anwar WA, El Gaafary M, Girgis SA, Rafik M, Hussein WM, Sos D, et al. Hepatitis C virus infection and risk factors among patients and health-care workers of Ain Shams University hospitals, Cairo, Egypt. *PLoS One.* 2021;16: e0246836. doi:10.1371/journal.pone.0246836
83. Henriot P, Castry M, Luong Nguyen LB, Shimakawa Y, Jean K, Temime L. Meta-analysis: Risk of hepatitis C virus infection associated with hospital-based invasive procedures. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2022;n/a. doi:10.1111/apt.17106
84. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients: model-based calculations for surgical settings. *Arch Intern Med.* 2000;160: 2313–2316. doi:10.1001/archinte.160.15.2313
85. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Poletto C, Boëlle P-Y, et al. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *The Lancet.* 2020;395: 871–877. doi:10.1016/S0140-6736(20)30411-6

86. Salyer SJ, Maeda J, Sembuche S, Kebede Y, Tshangela A, Moussif M, et al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. *Lancet*. 2021;397: 1265–1275. doi:10.1016/S0140-6736(21)00632-2
87. Medhat MA, El Kassas M. COVID-19 in Egypt: Uncovered figures or a different situation? *J Glob Health*. 10. doi:10.7189/jogh.10.010368
88. Jijón S, Al Shafie A, Hassan E, Temime L, Jean K, El-Kassas M. Estimating the risk of incident SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in quarantine hospitals: the Egyptian example. *Sci Rep*. 2022;12: 19773. doi:10.1038/s41598-022-23428-x
89. Youssef N, Mostafa A, Ezzat R, Yosef M, El Kassas M. Mental health status of health-care professionals working in quarantine and non-quarantine Egyptian hospitals during the COVID-19 pandemic. *East Mediterr Health J*. 2020;26: 1155–1164. doi:10.26719/emhj.20.116
90. Smith DRM, Duval A, Zahar JR, EMAE-MESuRS Working Group on Nosocomial SARS-CoV-2 Modelling, Opatowski L, Temime L. Rapid antigen testing as a reactive response to surges in nosocomial SARS-CoV-2 outbreak risk. *Nat Commun*. 2022;13: 236. doi:10.1038/s41467-021-27845-w
91. Shirreff G, Zahar J-R, Cauchemez S, Temime L, Opatowski L, EMEA-MESuRS Working Group on the Nosocomial Modelling of SARS-CoV-2. Measuring Basic Reproduction Number to Assess Effects of Nonpharmaceutical Interventions on Nosocomial SARS-CoV-2 Transmission. *Emerg Infect Dis*. 2022;28. doi:10.3201/eid2807.212339
92. DARES Résultats. L'exposition des salariés aux maladies professionnelles. Paris, France: DARES; 2016. Report No.: 081. Available: <https://dares.travail-emploi.gouv.fr/dares-etudes-et-statistiques/etudes-et-syntheses/dares-analyses-da-res-indicateurs-da-res-resultats/article/l-exposition-des-salaries-aux-maladies-professionnelles-en-2012>
93. Filatriau O. Projections à l'horizon 2060 - Des actifs plus nombreux et plus âgés. INSEE Première. 2011.
94. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2019. *L'Assurance Maladie*; 2018.
95. Boot CRL, van Drongelen A, Wolbers I, Hlobil H, van der Beek AJ, Smid T. Prediction of long-term and frequent sickness absence using company data. *Occup Med (Lond)*. 2017;67: 176–181. doi:10.1093/occmed/kqx014
96. Airaksinen J, Jokela M, Virtanen M, Oksanen T, Koskenvuo M, Pentti J, et al. Prediction of long-term absence due to sickness in employees: development and validation of a multifactorial risk score in two cohort studies. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44: 274–282. doi:10.5271/sjweh.3713
97. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392: 1923–1994. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
98. Havet N, Penot A, Morelle M, Perrier L, Charbotel B, Fervers B. Trends in occupational disparities for exposure to carcinogenic, mutagenic and reprotoxic chemicals in France 2003-10. *Eur J Public Health*. 2017;27: 425–432. doi:10.1093/eurpub/ckx036

99. Bouffartigue P, Bouteiller J. Santé mentale au travail et genre. Intérêt et limites d'une approche statistique au travers de l'enquête Sumer en France. 2016. Available: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01440179/document>
100. Niedhammer I, Milner A, LaMontagne AD, Chastang J-F. Study of the validity of a job-exposure matrix for the job strain model factors: an update and a study of changes over time. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018;91: 523–536. doi:10.1007/s00420-018-1299-2
101. Effets sanitaires induits par le changement climatique sur la santé des travailleurs - Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort, France: ANSES; 2017. Available: <https://www.anses.fr/fr/content/effets-du-changement-climatique-en-milieu-de-travail-des-risques-professionnels-augment%C3%A9s-et>
102. Andrews O, Quéré CL, Kjellstrom T, Lemke B, Haines A. Implications for workability and survivability in populations exposed to extreme heat under climate change: a modelling study. *The Lancet Planetary Health*. 2018;2: e540–e547. doi:10.1016/S2542-5196(18)30240-7
103. Ahmadi-Abhari S, Guzman-Castillo M, Bandosz P, Shipley MJ, Muniz-Terrera G, Singh-Manoux A, et al. Temporal trend in dementia incidence since 2002 and projections for prevalence in England and Wales to 2040: modelling study. *BMJ*. 2017;358. doi:10.1136/bmj.j2856
104. Bouziri H, Descatha A, Roquelaure Y, Dab W, Jean K. Can we distinguish the roles of demographic and temporal changes in the incidence and prevalence of musculoskeletal disorders? A systematic review. *Scand J Work Environ Health*. 2022; 4018. doi:10.5271/sjweh.4018
105. Ades AE, Nokes DJ. Modeling Age- and Time-Specific Incidence from Seroprevalence: Toxoplasmosis. *Am J Epidemiol*. 1993;137: 1022–1034. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116758
106. Yman V, White MT, Rono J, Arcà B, Osier FH, Troye-Blomberg M, et al. Antibody acquisition models: A new tool for serological surveillance of malaria transmission intensity. *Sci Rep*. 2016;6: 19472. doi:10.1038/srep19472
107. Hozé N, Salje H, Rousset D, Fritzell C, Vanhomwegen J, Bailly S, et al. Reconstructing Mayaro virus circulation in French Guiana shows frequent spillovers. *Nat Commun*. 2020;11: 2842. doi:10.1038/s41467-020-16516-x
108. Le syndrome du canal carpien. In: Dossiers thématiques : Syndrome du canal carpien [Internet]. 2019 [cited 2 May 2022]. Available: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/troubles-musculo-squelettiques/donnees/le-syndrome-du-canal-carprien>
109. Anglaret X, Wymant C, Jean K. Chercheurs, donnez l'exemple, prenez moins l'avion ! In: *The Conversation* [Internet]. 2019 [cited 28 Jan 2020]. Available: <http://theconversation.com/chercheurs-donnez-lexemple-prenez-moins-lavion-110613>
110. Jean K, Carrey J, Foujols M-A, Blanc G. Pour un enseignement de la transition écologique. In: *AOC media - Analyse Opinion Critique* [Internet]. 28 Oct 2021 [cited 1 Nov 2021]. Available: <https://aoc.media/opinion/2021/10/28/pour-un-enseignement-de-la-transition-ecologique/>
111. Jean K, Wymant C. Airborne in the era of climate change. *Science*. 2019;363: 240–240. doi:10.1126/science.aaw1145
112. World Health Organization. COP26 Health Programme. 2021. Available: <https://www.who.int/initiatives/cop26-health-programme>

113. Atwoli L, Baqui AH, Benfield T, Bosurgi R, Godlee F, Hancocks S, et al. Call for emergency action to limit global temperature increases, restore biodiversity, and protect health. *BMJ*. 2021;374:n1734. doi:10.1136/bmj.n1734
114. Hamilton I, Kennard H, McGushin A, Höglund-Isaksson L, Kieseewetter G, Lott M, et al. The public health implications of the Paris Agreement: a modelling study. *The Lancet Planetary Health*. 2021;5: e74–e83. doi:10.1016/S2542-5196(20)30249-7
115. Negev M, Zea-Reyes L, Caputo L, Weinmayr G, Potter C, de Nazelle A. Barriers and Enablers for Integrating Public Health Cobenefits in Urban Climate Policy. *Annu Rev Public Health*. 2021. doi:10.1146/annurev-publhealth-052020-010820
116. European Environment Agency. Annual European Union greenhouse gas inventory 1990–2018 and inventory report 2020. Copenhagen, Denmark: European Environment Agency; 2020. Available: <https://www.eea.europa.eu/publications/european-union-greenhouse-gas-inventory-2020>
117. The High Council on Climate (HCC). Renforcer l'atténuation, engager l'adaptation [Reinforce mitigation, engage adaptation]. Paris, France; 2021. Available: <https://www.hautconseilclimat.fr/publications/rapport-annuel-2021-renforcer-lattenuation-engager-ladaptation/>
118. ANSES. Avis relatif à l'évaluation des risques liés aux niveaux d'activité physique et de sédentarité de la population des adultes de 18 à 65 ans, hors femmes enceintes et ménopausées. (saisine 2017-SA-0064_b). Maisons-Alfort, France: ANSES; 2022. Available: <https://www.anses.fr/fr/content/manque-d%E2%80%99activit%C3%A9-physique-et-exc%C3%A8s-de-s%C3%A9dentarit%C3%A9-une-priorit%C3%A9-de-sant%C3%A9-publique>
119. Brutel C, Pages J. La voiture reste majoritaire pour les déplacements domicile-travail, même pour de courtes distances. *INSEE Première*. 2021.
120. Fishman E, Schepers P, Kamphuis CBM. Dutch Cycling: Quantifying the Health and Related Economic Benefits. *Am J Public Health*. 2015;105: e13-15. doi:10.2105/AJPH.2015.302724
121. Service de la donnée et des études statistiques (SDES). Résultats détaillés de l'enquête mobilité des personnes 2019. In: Données et études statistiques pour le changement climatique, l'énergie, l'environnement, le logement, et les transports [Internet]. [cited 17 Mar 2022]. Available: <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/resultats-detailles-de-lenquete-mobilite-des-personnes-de-2019>
122. Schwarz E, Leroutier M, Quirion P, Jean K. Cycling for climate and public health: a missed opportunity for France. *medRxiv*. 2022; 2022.04.14.22273838. doi:10.1101/2022.04.14.22273838
123. Blanchard M, Host S, Medina S. Pollution atmosphérique. Guide pour la réalisation d'une évaluation quantitative des impacts sur la santé (EQIS). EQIS d'une intervention. Saint-Maurice: Santé Publique France; 2019. Available: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/documents/guide/pollution-atmospherique.-guide-pour-la-realisation-d-une-evaluation-quantitative-des-impacts-sur-la-sante-eqis-.eqis-d-une-intervention>
124. Kelly P, Kahlmeier S, Götschi T, Orsini N, Richards J, Roberts N, et al. Systematic review and meta-analysis of reduction in all-cause mortality from walking and cycling and shape of dose response relationship. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11: 132. doi:10.1186/s12966-014-0132-x

125. Egiguren J, Nieuwenhuijsen MJ, Rojas-Rueda D. Premature Mortality of 2050 High Bike Use Scenarios in 17 Countries. *Environ Health Perspect*. 2021;129: 127002. doi:10.1289/EHP9073
126. National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE). Projections de population 2007-2060 pour la France métropolitaine. Insee Résultats. 2010. Available: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281151?sommaire=2020101>
127. Rojas-Rueda D, de Nazelle A, Teixidó O, Nieuwenhuijsen MJ. Health impact assessment of increasing public transport and cycling use in Barcelona: a morbidity and burden of disease approach. *Prev Med*. 2013;57: 573–579. doi:10.1016/j.ypmed.2013.07.021
128. Change IP on C. Global warming of 1.5° C: an IPCC special report on the impacts of global warming of 1.5° C above pre-industrial levels and related global greenhouse gas emission pathways, in the context of strengthening the global response to the threat of climate change, sustainable development, and efforts to eradicate poverty. Intergovernmental Panel on Climate Change; 2018. Available: https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/sites/2/2019/05/SR15_SPM_version_report_LR.pdf
129. Mindell J, Ison E, Joffe M. A glossary for health impact assessment. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57: 647–651. doi:10.1136/jech.57.9.647
130. Woodcock J, Edwards P, Tonne C, Armstrong BG, Ashiru O, Banister D, et al. Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: urban land transport. *Lancet*. 2009;374: 1930–1943. doi:10.1016/S0140-6736(09)61714-1
131. Wilkinson P, Smith KR, Davies M, Adair H, Armstrong BG, Barrett M, et al. Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: household energy. *Lancet*. 2009;374: 1917–1929. doi:10.1016/S0140-6736(09)61713-X
132. Toulouse E, Le Dû M, Gorge H, Semal L. Stimulating energy sufficiency: Barriers and opportunities. ECEEE Summer Study. ECEEE Toulon; 2017. pp. 59–70.
133. Barban P, Nazelle A de, Chatelin S, Quirion P, Jean K. Quantifying the health benefits of physical activity due to active commuting in a French transition scenario : a health impact assessment of the negaWatt scenario. medRxiv. 2022; 2022.02.17.22271146. doi:10.1101/2022.02.17.22271146
134. Commissariat général à la stratégie et à la prospective. L'évaluation socioéconomique des investissements publics - Rapport de la mission présidée par Émile Quinet. Available: https://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/archives/CGSP_Evaluation_socioeconomique_17092013.pdf
135. ADEME - Agence de la transition écologique. Le Projet Prospective Energies Ressources 2050. 2020. Available: <https://www.ademe.fr/sites/default/files/assets/documents/projet-energies-ressources-ademe-decembre-2020.pdf>
136. Adélaïde L, Medina S, Wagner V, de Crouy-Chanel P, Real E, Colette A, et al. Covid-19 Lockdown in Spring 2020 in France Provided Unexpected Opportunity to Assess Health Impacts of Falls in Air Pollution. *Frontiers in Sustainable Cities*. 2021;3: 34. doi:10.3389/frsc.2021.643821
137. Thunis P, Degraeuwe B, Pisoni E, Ferrari F, Clappier A. On the design and assessment of regional air quality plans: The SHERPA approach. *Journal of Environmental Management*. 2016;183: 952–958. doi:10.1016/j.jenvman.2016.09.049

138. Thunis P, Clappier A, Pisoni E, Degraeuwe B. Quantification of non-linearities as a function of time averaging in regional air quality modeling applications. *Atmospheric Environment*. 2015;103: 263–275. doi:10.1016/j.atmosenv.2014.12.057
139. Baudry J, Pointereau P, Seconda L, Vidal R, Taupier-Letage B, Langevin B, et al. Improvement of diet sustainability with increased level of organic food in the diet: findings from the BioNutriNet cohort. *Am J Clin Nutr*. 2019;109: 1173–1188. doi:10.1093/ajcn/nqy361
140. Laine JE, Huybrechts I, Gunter MJ, Ferrari P, Weiderpass E, Tsilidis K, et al. Co-benefits from sustainable dietary shifts for population and environmental health: an assessment from a large European cohort study. *The Lancet Planetary Health*. 2021;0. doi:10.1016/S2542-5196(21)00250-3
141. Mie A, Andersen HR, Gunnarsson S, Kahl J, Kesse-Guyot E, Rembiałkowska E, et al. Human health implications of organic food and organic agriculture: a comprehensive review. *Environmental Health*. 2017;16: 111. doi:10.1186/s12940-017-0315-4
142. ADEME - Agence de la transition écologique. Le coût social du bruit en France. Estimation du coût social du bruit en France et analyse de mesures d'évitement simultané du coût social du bruit et de la pollution de l'air. France: Ademe; 2021. Available: <https://librairie.ademe.fr/air-et-bruit/4815-cout-social-du-bruit-en-france.html>
143. Ezratty V, Ormandy D, Laurent M-H, Boutière F, Duburcq A, Courouve L, et al. Évaluation des coûts et des bénéfices pour la santé de la rénovation énergétique en France. *Environnement, Risques & Santé*. 2018;17: 401–410. doi:10.1684/ers.2018.1200
144. Domergue S, Meynard C-L, Meurisse B, Robinet A. Rénovation énergétique des logements : des bénéfices de santé significatifs. *THEMA Essentiel - Ministère de la transition écologique*. 2022. Available: https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/thema_essentiel_19_renovation_energetique_des_logements_des_benefices_de_sante_significatifs_mars2022.pdf

ANNEXE : CV, titres et travaux

Curriculum vitae

Etat civil

Kévin JEAN
Né le 16 octobre 1986
2 enfants
18 rue de Vanves, 92140 Clamart
tel : 07 77 07 13 98
e-mail : kevin.jean@lecnam.net

Situation professionnelle

Maître de conférences
Conservatoire national des Arts et Métiers (Cnam), Paris
Laboratoire « Modélisation, Epidémiologie et Surveillance des Risques Sanitaires », MESuRS

et

Unité Pasteur-Cnam sur le Risque Infectieux (PACRI), Institut Pasteur, Conservatoire national des arts et métiers, Paris, France

Visiting lecturer
MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Department of Infectious Disease Epidemiology, Imperial College London, United Kingdom

Section CNU 26 : Mathématiques appliquées et applications des mathématiques

Laboratoires d'affectation

Sept 2016- Laboratoire « Modélisation, Epidémiologie et Surveillance des Risques Sanitaires », MESuRS, dirigé par Laura Temime, Conservatoire national des Arts et Métiers (Cnam), Paris

- 2015-2016** MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis, Department of Infectious Disease Epidemiology, dirigé par Neil Ferguson. Imperial College, Londres, Royaume Uni.
- 2014-2015** CESP Inserm U1018, Equipe « Épidémiologie du VIH et des infections sexuellement transmissibles », dirigée par Laurence Meyer, INSERM-UVSQ
- 2011-2013** CESP Inserm U1018, Equipe « Épidémiologie des déterminants sociaux et professionnels de la santé », dirigée par France Lert, INSERM-UVSQ

Diplômes et titres universitaires

- 2011-2013** Doctorat en Épidémiologie, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
- 2009-2010** Master spécialisé « Ingénieur du Génie Sanitaire », École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP), Rennes
- 2008-2009** Master 2 Recherche « Écologie, Évolution, Biométrie », Université Lyon I
- 2004-2009** Diplôme d'Ingénieur, spécialité Biosciences, Institut National des Sciences Appliquées (INSA), Lyon, France

Enseignement

- Depuis 2016** Conservatoire national des arts et métiers, équipe « Risque, santé, sécurité », Paris (de 200 à 300h/an)
- Prévention des risques biologiques (responsable pédagogique national)
 - Gestion de crises sanitaires (responsable pédagogique national)
 - Épidémiologie,
 - Sécurité sanitaire,
 - Création d'un enseignement intitulé « Intégrer les enjeux climat dans les pratiques professionnelles » (30h, responsable pédagogique national)
 - Responsable national de la Licence Professionnelle Évaluation et gestion des risques pour la santé/sécurité dans les entreprises
- 2015** Formation « Introduction to Mathematical Models of the Epidemiology and Control of Infectious Diseases », Imperial College, Londres, Royaume-Uni (Phénomènes Stochastiques)
- 2014** Première Année Commune Aux Etudes De Santé (PACES), Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines (Biostatistiques)
 École d'été de Santé Publique et d'Épidémiologie de Bicêtre (Introduction à R)
 Master 1 "Méthodes en Santé Publique", Université Paris-Sud 11 (Traitement de l'information en Santé Publique)
- 2011-2013** Master 1 "Méthodes en Santé Publique", Université Paris-Sud 11 (Épidémiologie quantitative)

Responsabilités scientifiques, administratives et collectives

2022-2026 Membre élu au Conseil Scientifique du Cnam en tant que représentant des personnels

2022 Co-organisateur, avec l'association Sciences Citoyenne, de l'initiative #MandatClimatBiodiversité : du 20 au 22 juin 2022, formation des député.es nouvellement élu.es sur les enjeux climat et biodiversité par des scientifiques français de rang international (GIEC, IPBES...) ; participation de 154 député.es à l'initiative.

2021 Organisateur et animateur d'un cycle de 3 webinaires sur l'empreinte environnementale de la recherche au Cnam : « *Pourquoi prendre en compte l'impact environnemental de la recherche au Cnam* » (14/01/2021) ; « *Prise en main du logiciel GES 1point5* » (26/03/2021) ; « *Premiers résultats de bilans GES au Cnam* » (10/12/2021).

2019-. Membre du collectif (2019-2021), puis du groupement de recherche (GDR, 2021-présent) « [Labos 1point5](#) », visant à réduire l'empreinte des activités de recherche sur l'environnement. A ce titre, initiateur au sein du Cnam d'une démarche de bilan de gaz à effets de serre des laboratoires de recherche. Egalement responsable du groupe de travail sur l'enseignement doctoral des enjeux de la transition écologique.

2017-. Co-organisateur du workshop « *Issues and challenges of multidisciplinary research in HIV/AIDS* », événement affilié à la 9th IAS Conference on HIV Science, Paris, France (juillet 2017)

2014-. Membre du conseil d'administration de l'association (loi 1901) *Sciences Citoyennes*, dont l'objet principal est la réappropriation citoyenne et démocratique des sciences (membre du bureau de l'association depuis 2017, dont président de 2018 à 2021)

Activités d'évaluation scientifique et d'expertise

2022-2024 Membre du comité d'évaluation de l'Anrs-MIE au sein du CSS14 « Recherches en santé publique et en sciences de l'homme et de la société »

2022 Auditionné par la mission d'information sénatoriale sur le thème "*Protéger et accompagner les individus en construisant la sécurité sociale écologique du XXIème siècle*" [[rapport accessible en ligne](#)]

2021 Membre du comité d'évaluation de l'Anrs-MIE pour l'AAP flash « Covid LMIC »

2018-. Expert scientifique pour l'action coordonnée 47 « *Dynamique et contrôle des épidémies de VIH et d'hépatites* » de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS)

2017-. Partenaire et expert scientifique pour la stratégie OMS « *Éliminer les épidémies de fièvre jaune, 2017-2026* » (*Eliminating Yellow fever Epidemics, EYE*)

2016-2018 Membre du "*WHO Collaborating Center for Infectious Disease Modelling*" Imperial College London : missions d'appui méthodologique à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans l'analyse de données en situation d'urgence épidémique durant l'épidémie de fièvre jaune en Angola et République Démocratique du Congo (2016) et l'épidémie de fièvre jaune au Nigéria (2018)

Activités de relecture (peer-reviewing) et d'édition

Relecteur dans les journaux internationaux à comité de lecture : *BMJ Global Health, Social Science & Medicine, BMJ Open, Journal of the International AIDS Society (JIAS), Journal of AIDS (JAIDS), Tropical Medicine & International Health, Medicine, World Development, PLOS Neglected Tropical Diseases, PLOS ONE, International Journal of Environmental Research and Public Health (IJERPH), Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement, Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique (RESP)*

Editeur associé pour le journal international à comité de lecture : *PLOS Global Public Health* (2021 – présent)

Activités de recherche : projets, contrats et responsabilités

2020-2021 Co-investigateur principal du projet de recherche **NOSOCOVID - ANRS Cov19** : projet de modélisation visant à étudier et prévenir la circulation du SRAS-Cov-2 en milieu de soins égyptien, en collaboration avec l'Université Helwan (Le Caire, Egypte). Financement Flash ANRS-MIE (86k€)

2019-. Membre du projet **ATLAS (AutoTest VIH, Libre d'Accéder à la connaissance de son Statut VIH)** visant à l'évaluer l'impact d'auto-tests VIH en Afrique de l'Ouest, financé par UNITAIDS (12,8M€) – collaboration sur 2 work packages (« modélisation » et « enquête en population »)

2018-2021 Responsable de l'axe « **Épidémiologie** » d'une cohorte rétrospective sur les **carcinomes hépato-cellulaires**, en collaboration avec l'Institut Pasteur (Paris) et l'Université Helwan du Caire (Égypte). Financé par la Fondation Pasteur US (23k€).

2017-2022 Co-investigateur principal du projet de recherche **TESLA** (Tendances dans l'Épidémiologie Sociale du VIH en Afrique subsaharienne) – ANRS 12377, en collaboration avec le centre PACCI (Abidjan, Côte d'Ivoire). Contrat d'initiation (20k€) financé par l'ANRS et ayant débouché sur un financement doctoral (110k€, doctorat de Pearl ANTE)

2017-2022 Membre du **Vaccine Impact Modelling Consortium** (vaccineimpact.org), consortium international dont l'objectif est d'estimer l'impact sanitaire dans plus de 90 pays de vaccins pour 10 maladies différentes, production d'estimation d'impact pour le vaccin contre la fièvre jaune.

Prix et distinctions

2021-2025 Lauréat de la Prime d'Encadrement Doctoral et de Recherche (PEDR)

2014 Premier prix de de thèse de l'Université du Val de Marne (2500€)

Titres et travaux

A ce jour, je suis le co-auteur de 41 articles scientifiques publiés dans des journaux internationaux à comités de lecture, et parmi ceux-ci 11 en tant que premier auteur et 8 en tant que dernier auteur.

Articles publiés dans des journaux internationaux à comité de lecture ou sous presse :

[A41] Charnley GEC, **Jean K**, Kelman I, Gaythorpe KAM, Murray KA (2022) Association between Conflict and Cholera in Nigeria and the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis*. 28: 2472–2481. doi:10.3201/eid2812.212398

[A40] Jijón S, Al Shafie A, Hassan E, Temime L, **Jean K***, El-Kassas M* (2022) Estimating the risk of incident SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in quarantine hospitals: the Egyptian example. *Scientific Reports*. 2022;12: 19773. doi:10.1038/s41598-022-23428-x

* *Contributed equally to the work*

[A39] Ante-Testard PA, Hamidouche M, Apouey B, Baggaley R, Larmarange J, Benmarhnia T, Temime L, **Jean K** (2022) Understanding the pathways leading to socioeconomic inequalities in HIV testing uptake in 18 sub-Saharan African countries: a mediation analysis. *AIDS*. doi: 10.1097/QAD.0000000000003316

[A38] Barban P, Nazelle A de, Chatelin S, Quirion P, **Jean K** (2022) Assessing the Health Benefits of Physical Activity Due to Active Commuting in a French Energy Transition Scenario. *Int J Public Health*. doi: 10.3389/ijph.2022.1605012

[A37] Henriot P, Castry M, Nguyen LBL, Shimakawa Y, **Jean K**, Temime L (2022) Meta-analysis: Risk of hepatitis C virus infection associated with hospital-based invasive procedures. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* (online first). doi: 10.1111/apt.17106

[A36] Shirreff G, Zahar J-R, Cauchemez S, Temime L, Opatowski L, EMEA-MESuRS Working Group on the Nosocomial Modelling of SARS-CoV-2 (**Jean K**: group member) (2022) Measuring Basic Reproduction Number to Assess Effects of Nonpharmaceutical Interventions on Nosocomial SARS-CoV-2 Transmission. *Emerg Infect Dis*. doi:10.3201/eid2807.212339.

[A35] Velardo F, Prudhomme J, Temime L, **Jean K** (2022) [Dual-use research on modified pathogens in the laboratory: What framework for what issue?]. *Medicine Sciences: M/S*. 38:303–308. <https://doi.org/10.1051/medsci/2022026>

[A34] Bouziri H, Descatha A, Roquelaure Y, Dab W, **Jean K** (2022) Can we distinguish the roles of demographic and temporal changes in the incidence and prevalence of musculoskeletal disorders? A systematic review. *Scand J Work Environ Health* (online first) doi: 10.5271/sjweh.4018

[A33] Hamidouche M, Ante Testard PA, Baggaley R, Temime L, **Jean K** (2022) Monitoring socioeconomic inequalities across HIV knowledge, attitudes, behaviours and prevention in 18 sub-Saharan African countries. *AIDS* (online first) doi: 10.1097/QAD.0000000000003191

[A32] Smith DRM, Duval A, Zahar JR, EMAE-MESuRS Working Group on Nosocomial SARS-CoV-2 Modelling (**Jean K**: group member), Opatowski L, Temime L (2022). Rapid antigen testing as a reactive

response to surges in nosocomial SARS-CoV-2 outbreak risk. *Nat Commun.* 2022;13(1):236. doi: 10.1038/s41467-021-27845-w

[A31] Echeverria-Londono S, Li X, Toor J, de Villiers MJ, Nayagam S, Hallett TB, [...] **Jean K et al.** (2021). How can the public health impact of vaccination be estimated? *BMC Public Health.* 2021;21: 2049. doi:10.1186/s12889-021-12040-9

[A30] Gabillard D, N'Takpé J-B, Chaix M-L, Kouame GM, Moh R, Toni T, et al on behalf of the Temprano ANRS 12136 Study Group (**Jean K**: group member) (2021) Virological failure and drug resistance in West African HIV-infected adults who started ART immediately or deferred ART initiation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2021;76: 2666–2674. doi:10.1093/jac/dkab225

[A29] Hocine MN, Perozziello A, **Jean K**, Godon A-S, Temime L, Dab W (2021) Measuring the involvement of companies in prevention: Setting a conceptual framework [Mesurer l'implication en prévention des entreprises : élaboration d'un cadre conceptuel]. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* doi: 10.1016/j.admp.2021.07.005

[A28] Toor J, Echeverria-Londono S, Li X, Abbas K, Carter ED, Clapham HE, [...] **Jean K et al.** (2021) Lives saved with vaccination for 10 pathogens across 112 countries in a pre-COVID-19 world. *eLife.* 2021;10: e67635. doi:10.7554/eLife.67635

[A27] Sapena, V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, Nahon P, [...] **Jean K et al.** (2021) Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Direct-Acting Antiviral Therapy: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Gut.* doi: 10.1136/gutjnl-2020-323663

[A26] Gaythorpe KAM, Hamlet A, **Jean K**, Garkauskas Ramos D, Cibrelus L, Garske T, Ferguson NM (2021) The global burden of yellow fever. *eLife.* 10:e64670.

[A25] **Jean K**, Raad H, Gaythorpe KAM, Hamlet A, Mueller JE, Hogan D, Mengistu T, Whitaker HJ, Garske T, Hocine MN (2021) Assessing the Impact of Preventive Mass Vaccination Campaigns on Yellow Fever Outbreaks in Africa : A Population-Level Self-Controlled Case-Series Study. *PLOS Medicine.* 18(2):e1003523.

[A24] Li X, Mukandavire C, Cucunubá ZM, Abbas K, Clapham HE, Jit M, Johnson HL, [...] **Jean K et al.** (2021) Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030: a modelling study. *The Lancet.* 30;397(10272):398–408.

[A23] Rouveau N, Ky-Zerbo O, Boye S, Fotso AS, d'Elbée M, Maheu-Giroux M, et al. and the ATLAS team (**Jean K**: group member) (2021) Describing, analysing and understanding the effects of the introduction of HIV self-testing in West Africa through the ATLAS programme in Côte d'Ivoire, Mali and Senegal. *BMC Public Health.* 21(1):181.

[A22] Duchemin T, Bastard J, Ante-Testard PA, Assab R, Daouda OS, Duval A, [...] **Jean K**, Temime L, Hocine MN (2021) Monitoring sick leave data for early detection of influenza outbreaks. *BMC Infectious Diseases.* 21(1):1-8.

[A21] Ante-Testard PA, Benmarhnia T, Bekelync A, Baggaley R, Ouattara E, Temime L, **Jean K** (2020) Temporal trends in socioeconomic inequalities in HIV testing: an analysis of cross-sectional surveys from 16 sub-Saharan African countries. *The Lancet Global Health.* 8(6):e808-18.

[A20] Bouziri H, Smith DRM, Descatha A, Dab W, **Jean K** (2020) Working from home in the time of Covid-19: how to best preserve occupational health? *Occupational and Environmental Medicine.* doi: 10.1136/oemed-2020-106599.

- [A19] **Jean K**, Hamlet A, Benzler J, Cibrelus L, Gaythorpe KAM, Sall A, Ferguson NM, Garske T (2020) Eliminating Yellow Fever Epidemics in Africa: Vaccine Demand Forecast and Impact Modelling. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. doi: 10.1371/journal.pntd.0008304.
- [A18] Gaytrorpe KAM, **Jean K**, Cibrelus L, Garske T (2019) Quantifying model evidence for yellow fever transmission routes in Africa. *PLOS Computational Biology*. 15(9):e1007355. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007355.
- [A17] Hamlet A, **Jean K**, Yactayo S, Benzler J, Cibrelus L, Ferguson NM, Garske T (2019) POLICI: A web application for visualising and extracting yellow fever vaccination coverage in Africa. *Vaccine*, 379(11):1384:88.
- [A16] **Jean K**, Wymant C (2019) Airborne in the era of climate change. *Science*. 363(6424):240. doi: 10.1126/science.aaw1145.
- [A15] Hamlet A, **Jean K**, Pereira W, Yactayo S, Biey J, Van Kerkhove M, Ferguson NM, Garske T (2018) The seasonal influence of climate on yellow fever transmission. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 15;12(3):e0006284. doi: 10.1371/journal.pntd.0006284.
- [A14] Chang AY, Riumallo-Herl C, Perales NA, Clark S, Clark A, Costenla D, Garske T, Jackson ML, **Jean K**, Jit M, Jones EO, Li X, Suraratdecha C, Bullock O, Johnson H, Brenzel L, Verguet S (2018) The Equity Impact Vaccines May Have On Averting Deaths And Medical Impoverishment In Developing Countries. *Health Affairs*. 37(2):316-324. doi: 10.1377/hlthaff.2017.0861.
- [A13] El Kassas M, Funk A, Salaheldin M, Shimakawa Y, Eltabbakh M, **Jean K**, El Tahan A, Sweedy A, Afify S, Youssef N, Esmat G, Fontanet A (2017) Increased recurrence rates of hepatocellular carcinoma after DAA therapy in a hepatitis C infected Egyptian cohort: a comparative analysis. *Journal of Viral Hepatitis*, doi: 10.1111/jvh.12854.
- [A12] Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé JB, et al. on behalf of the Temprano ANRS 12136 Study Group (**Jean K**: group member) (2017) Effect of Isoniazid Preventive Therapy on Risk of Death in West African, HIV-Infected Adults with High CD4 Cell Counts: Long-Term Follow-up of the Temprano ANRS 12136 Trial. *The Lancet Global Health* 5(11):e1080–e1089, doi:10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
- [A11] Kirakoya-Samadoulougou F, **Jean K**, Maheu-Giroux M (2017) Uptake of HIV Testing in Burkina Faso: An Assessment of Individual and Community-level Determinants. *BMC Public Health*. 17:486.
- [A10] **Jean K**, Boily MC, Danel C, Moh R, Badje A, Desgrées-du-Loû A, Eholié S, Lert F, Dray-Spira R, Anglaret X, Ouattara E (2016) What level of risk compensation would offset the preventive effect of early antiretroviral treatment? Simulations from the Temprano Trial (Abidjan, Côte d'Ivoire). *American Journal of Epidemiology*.184(10):755-60.
- [A9] **Jean K**, Donnelly CA, Ferguson NM, Garske T (2016) A Meta-Analysis of Serological Response Associated with Yellow Fever Vaccination. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 95(6):1435-1439.
- [A8] **Jean K**, Puren A, Cutler E, Singh B, Bouscaillou J, Rain-Taljaard R, Taljaard D, Gouws E, Lissouba P, Lewis D, Peytavin G, Auvert B (2016) Level of viral suppression and the cascade of HIV care in a South African semi-urban setting in 2012. *AIDS*. 30(13):2107-16.
- [A7] **Jean K**, Niangoran S, Danel C, Moh R, Kouame GM, Badjé A, Gabillard D, Eholié S, Dray-Spira R, Lert F, Anglaret X, Desgrées-du-Loû A (2016) Early ART Initiation in West Africa has no Adverse Social

Consequences: The TEMPRANO Social study (ANRS 12239, Abidjan, Côte d'Ivoire). *AIDS* 30(10):1677-82.

[A6] **Jean K**, Burnside WR, Carlson L, Smith KF, Guégan JF (2016) An "equilibrium theory" signature in the island biogeography of human parasites and pathogens. *Global Ecology and Biogeography* 25(1):107-16.

[A5] Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Ouassa T, et al on behalf of the Temprano ANRS 12136 Study Group (**Jean K**: group member) (2015) A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* 373(9):808-822, doi:10.1056/NEJMoa1507198.

[A4] **Jean K**, Gabillard D, Moh R, Danel C, Desgrées-du-Loû A, N'takpé JB, Le Carrou J, Badje A, Eholié S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R (2014) Decrease in sexual risk behaviors after early initiation of antiretroviral therapy: a 24-month prospective study in Côte d'Ivoire. *J Int AIDS Soc* 17:18977.

[A3] Kouamé G, Danel C, Moh R, Badje A, **Jean K**, N'takpé JB, Gabillard D, Le Carrou J, Desgrées-du-Loû A, Deschamps N, Lert F, Eholié S, Anglaret X (2014) WHO Guidelines for ART in serodiscordant couples in sub-Saharan Africa: how many fit? *AIDS* 28(10):1533-35.

[A2] **Jean K**, Gabillard D, Moh R, Danel C, Fassassi R, Desgrées-du-Loû A, Eholié S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R (2014) Effect of Early Antiretroviral Therapy on Sexual Behaviors and HIV-1 Transmission Risk Among Adults With Diverse Heterosexual Partnership Statuses in Côte d'Ivoire. *Journal of Infectious Diseases* 209(3):431-440.

[A1] **Jean K**, Anglaret X, Moh R, Lert F, Dray-Spira R (2012) Barriers to HIV Testing in Côte d'Ivoire: The Role of Individual Characteristics and Testing Modalities. *PLOS ONE* 7: e41353. doi:10.1371/journal.pone.0041353.

Publications en soumission et disponibles en lignes (pre-print):

[S5] Schwarz E, Leroutier M, Quirion P, **Jean K** (2022) Cycling for climate and public health: a missed opportunity for France. *medRxiv*. doi:2022.04.14.22273838.

[S4] **Jean K**, Tawheed A, Nguye LBL, Heikal T, Eldaly U, Elhadidy N, et al. Changes in presentation, treatment, and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Damietta, Egypt, 2007-2019: a retrospective monocentric cohort study. *medRxiv*. 2022.

[S3] Bouziri H, Roquelaure Y, Descatha A, Dab W, **Jean K**. The spatio-temporal distribution of musculoskeletal disorders: results of the Global Burden of Disease in 204 countries and 21 subregions between 1990 and 2019. *medRxiv*. 2022.

[S2] Henriot P, Anwar W, El Gaafary M, Abdo S, Rafik M, Hussein W, Sos D, Magdy I, **Jean K**, Temime L. Preventing iatrogenic HCV infection: A quantitative risk assessment based on observational data in an Egyptian hospital. *medRxiv*. 2022.

[S1] Ante-Testard PA, Carrasco-Escobar G, Benmarhnia T, Temime L, **Jean K**. Investigating inequalities in HIV testing in sub-Saharan Africa: insights from a spatial analysis of 25 countries. *medRxiv*. 2022. doi:10.1101/2022.10.20.22281320

Chapitre d'ouvrage

[O1] **Jean K.** Les leçons climatiques et environnementales de la crise Covid-19. In *Crises de la connaissance et connaissance de la crise. Les points de vue du Conservatoire national des arts et métiers* (dir. Cappelletti L., Heurtel P, Lefebvre S), 2022, Ed. Management & Société.

Communications dans des conférences internationales (2014-2022)

Seules les communications dont je suis premier, avant-dernier ou dernier auteur sont listées ici.

[C26] Bouziri H, Descatha A, Roquelaure Y, Dab W, **Jean K.** Analyse spatio-temporelles des TMS à partir du Global Burden of Disease, 1990 à 2019. Congrès International d'Épidémiologie Épiter-Adelf 2022 (à venir), Quebec, Canada, Poster.

[C25] Ante-Testard PA, Carrasco-Escobar G, Benmarhnia T, Temime L, **Jean K.** Investigating inequalities in HIV testing in sub-Saharan Africa: insights from a spatial analysis of 25 countries. *Journées scientifiques de l'Anrs-MIE*, 2022, Paris, France, Poster

[C24] Henriot P, Anwar W, Hussein WM, Mossad IM, **Jean K.**, Temime L. Risk assessment of iatrogenic HCV infection in patients of an Egyptian hospital. *Journées scientifiques de l'Anrs-MIE*, 2022, Paris, France, Poster

[C23] Bouziri H, Descatha A, Dab W, **Jean K.** The respective role of demographic and temporal changes in the incidence and prevalence of musculoskeletal disorders: a systematic review. 14th European Public Health conference, 2021 (Virtual), E-poster

[C22] Hamidouche M, Ante-Testard PA, **Jean K.** Monitoring socioeconomic inequalities across HIV knowledge, attitudes, behaviours and prevention: results from cross-sectional surveys in 18 sub-Saharan African countries. *11th IAS Conference on HIV Science*, 2021, Berlin, Germany (Virtual), E-poster

[C21] Ante-Testard PA, Hamidouche M, Temime L, Benmarhnia T, **Jean K.** Understanding the pathways leading to socioeconomic inequalities in HIV testing uptake among women in 18 sub-Saharan African countries: a mediation analysis. *11th IAS Conference on HIV Science*, 2021, Berlin, Germany (Virtual), E-poster

[C20] Jijón S, Al Shafie A, Temime L, El Kassas M, **Jean K.** Estimating the risk of incident risk of SARS-CoV-2 infection and the contribution of different transmission routes among healthcare workers residing in Egyptian quarantine hospitals. *Epidemics8 - 8th International Conference on Infectious Disease Dynamics 2021* (Virtual), Poster presentation

[C19] Raad H, Hocine M, Gaythorpe K, Hamlet A, Mueller J, Hogan D, Mengistu T, Whitaker H, Garske T, **Jean K.** Assessing the number of yellow fever outbreaks averted by mass vaccination campaigns: an application of the Self Controlled Case Series method at the population level. *Epidemics8 - 8th International Conference on Infectious Disease Dynamics 2021* (Virtual), Poster presentation

[C18] Jijón S, Al Shafie A, Temime L, El Kassas M, **Jean K.** Risk of incident SARS-CoV-2 infection among healthcare workers residing in Egyptian quarantine hospitals. *6th International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC) 2021*, Geneva, Switzerland. Poster.

- [C17] Henriot P, Castry M, Luong Nguyen LB, Shimakawa Y, **Jean K**, Temime L. Risk of HCV infection associated with hospital-based invasive procedures: a systematic review and meta-analysis. *6th International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC) 2021*, Geneva, Switzerland. Poster.
- [C16] Ante-Testard PA, Benmarhnia T, Bekelynck A, Baggaley R, Ouattara E, Temime L, **Jean K**. Evolution des inégalités socio-économiques dans l'accès au dépistage du VIH chez les femmes: résultats tirés d'enquêtes des populations dans 16 pays d'Afrique subsaharienne. *10th Conférence Internationale Francophone VIH, Hépatites, Santé Sexuelle, COVID-19 (AFRAVIH) 2020*, Dakar, Senegal (Virtual). Oral presentation.
- [C15] Ante-Testard PA, Benmarhnia T, Bekelynck A, Baggaley R, Ouattara E, Temime L, **Jean K**. Decomposing socioeconomic inequalities in HIV testing in 16 sub-Saharan African countries: The role of epidemiological and macro-economic factors. *23rd International AIDS Conference, 2020*, San Francisco and Oakland, USA (Virtual), E-Poster.
- [C14] **Jean K**, Enseigner l'urgence climatique dans la formation professionnelle : enjeux et défis (2020) Colloque *Climat et Impacts*, Université Paris-Saclay (Virtual)
- [C13] Raad H, Hocine MN, Gaythorpe KAM, Hamlet A, Mueller JE, Whitaker HJ, Garske T, **Jean K** (2020) Applying the Self-Controlled Case Series method at the population level: Assessment of vaccination campaigns impact on yellow fever outbreaks in Africa. *30th International Biometric Conference (IBC 2020)*, Seoul, Korea (Virtual)
- [C12] Ante-Testard PA, Benmarhnia T, Bekelynck A, Baggaley R, Ouattara E, Temime L, **Jean K**. Évolution des inégalités socioéconomiques dans l'accès au dépistage du VIH chez les femmes : résultats tirés d'enquêtes en population dans 16 pays d'Afrique subsaharienne. *AFRAVIH - 10ème Conf. Internationale Francophone VIH-Hépatites 2020* Dakar, Sénégal (Virtual).
- [C11] Ante-Testard PA, Benmarhnia T, Bekelynck A, Baggaley R, Ouattara E, Temime L, **Jean K**. Time trends in socio-economic inequalities in HIV testing: insights from population-based surveys in 16 sub-Saharan African countries. *20th ICASA International Conference on AIDS and STIs in Africa, 2019*, Kigali, Rwanda. Poster
- [C10] Ante-Testard PA, Benmarhnia T, Bekelynck A, Baggaley R, Ouattara E, Temime L, **Jean K**. Time trends in socio-economic inequalities in HIV testing: insights from population-based surveys in 16 sub-Saharan African countries. *Journées scientifiques de l'Anrs, 2019*, Paris, France. Poster.
- [C9] **Jean K**, Hamlet A, Dorigatti I, Gaythorpe K, Imai N, Cibrelus N, Benzler J, Garske T. Responding to yellow fever outbreaks in West and Central Africa : Rapid prioritization assessment for the pre-emptive vaccination campaigns. EuroEpi 2018, European Congress of Epidemiology, 2018, Lyon, France. Poster.
- [C8] **Jean K**, Hamlet A, Ronveaux O, Perea W, Nishino K, Biey J, Benzler J, Cibrelus L, Yactayo S, Ferguson NM, Garske T. Evaluating vaccines demands for the elimination of yellow fever epidemics in Africa. Epidemics6: International Conference on Infectious Disease Dynamics, 2017, Sitges, Spain. Poster.
- [C7] **Jean K**, Ferguson NM, Van Kerkhove MD, Yactayo S, Perea W, Biey J, Shibeshi ME, Garske T. The differential impact of Yellow Fever vaccine across transmission cycles: accounting for herd immunity in the face of zoonotic transmission. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 65th Annual Meeting, 2016, Atlanta, USA. Poster.
- [C6] **Jean K**, Niangoran S, Danel C, Moh R, Gabillard D, Ouattara E, Eholié S, Lert F, Anglaret X, Dray-Spira R, Desgrées-du-Loû A. Les conséquences sociales et comportementales de l'initiation précoce du

traitement ARV en Afrique : l'étude TEMPRANO Social (Abidjan, Côte d'Ivoire, ANRS 12239). *AFRAVIH - 8ème Conf. Francophone VIH/SIDA*, 2016, Bruxelles, Belgium. Présentation orale.

[C5] **Jean K**, Ferguson NM, Van Kerkhove MD, Yactayo S, Perea W, Biey J, Shibeshi ME, Garske T. Integrating transmission dynamics in the modelling of vaccination against Yellow Fever in Africa. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 64th Annual Meeting*, 2015, Philadelphia, USA. Présentation orale.

[C4] **Jean K**, Ferguson NM, Van Kerkhove MD, Yactayo S, Perea W, Biey J, Shibeshi ME, Garske T. Yellow fever vaccine impact in Africa: Accounting for human herd immunity in the face of zoonotic transmission. *Epidemics5: Fifth International Conference on Infectious Disease Dynamics*, 2015, Clearwater Beach, FL, USA, présentation orale.

[C3] **Jean K**, Burnside WR, Carlson L, Smith KF, Guégan JF. Do infectious diseases follow a classical ecological theory? The island biogeography of human parasites and pathogens. *Epidemics5: Fifth International Conference on Infectious Disease Dynamics*, 2015, Clearwater Beach, FL, USA. Poster.

[C2] **Jean K**, Puren A, Cutler E, Singh B, Bouscaillou J, Rain-Taljaard R, Taljaard D, Lissouba P, Peytavin G, Auvert B. Level of viral suppression and cascade of HIV care in a South-African semi-urban setting in 2012. *8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 2015*, Vancouver, Canada. Présentation orale.

[C1] **Jean K**, Lissouba P, Taljaard D, Taljaard R, Singh B, Bouscaillou J, Peytavin G, Sitta, R, Mahiane SG, Lewis D, Puren A, Auvert B. HIV incidence among women is associated with their partners' circumcision status in the township of Orange Farm (South Africa) where the male circumcision roll-out is ongoing (ANRS-12126). *20th International AIDS Conference, 2014*, Melbourne, Australia. Présentation orale (*Late Breaker Session*).

Conférences invitées (2014-2022)

[I13] Table ronde : La responsabilité de la recherche, une autre facette de la soutenabilité (2022). Journées doctorales de l'ED Abbé-Grégoire : Soutenabilité et recherche. Paris, France.

[I12] Etat des lieux du dérèglement climatique : impacts, causes et leviers d'action (2022). Journée de formation des cadres et élus du conseil départemental de la Manche. Saint Lô, France.

[I11] Réchauffement climatique et santé au travail : Quels outils pour évaluer et prévenir? (2022). Webinaire de l'Association des Journalistes de l'environnement (AJE), 3 mars 2022. Online.

[I10] Masterclass : La transition écologique : quels outils pour quels niveaux d'action ? (2021). Remise des diplômes PÉPITE HESAM Entreprendre et Centre Michel Serres, Paris, France.

[I9] Environmental responsibility in the academic sector. (2020) Planetary Health Webinar Series, 2nd Semester 2020. Planetary Health Network (PlaHNet). Online.

[I8] Quel rôle pour les institutions de recherche dans la lutte contre le changement climatique? Quelques pistes pour une stratégie bas carbone à l'ANRS. (2019) Séminaire Les Midis de l'ANRS, Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), Paris, France.

[I7] Des indicateurs épidémiologiques pour les sciences humaines et sociales ? (2019) Séminaires MetSEM, Sciences Po – CEVIPOF, Paris, France.

[I6] Modelling Yellow Fever in Africa: insights for short- and long-term control strategies (2017) Seminars of the MRC Center of disease outbreaks analysis, Imperial College, London, UK.

[I5] Modelling Yellow Fever burden in Africa: insights for short- and long-term control strategies (2017) Statistical and Mathematical Modeling in Biological Applications (SaMMBA) seminar series, Institut Pasteur, Paris, France.

[I4] Modélisation de la fièvre jaune et impact des stratégies vaccinales en Afrique (2016) Séminaires Recherche et Pratique en Santé Publique, ISPED-Inserm 1219, Bordeaux, France.

[I3] Social and behavioural consequences of early ART initiation in West Africa: the TEMPRANO SOCIAL study (Abidjan, Côte d'Ivoire, ANRS 12239) (2016). London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK.

[I2] La généralisation de la circoncision et les femmes (Orange Farm, Afrique du Sud): connaissances, attitudes, préférences et association avec le risque d'infection à VIH (2015) 1ères Journées Scientifiques de Sidaction, Sidaction, Paris, France.

[I1] Quels impacts sociaux et comportementaux à l'initiation précoce du traitement ARV en Afrique ? L'étude Temprano Social (Abidjan, Côte d'Ivoire, ANRS 12239) (2015) *Séminaire de Recherche de l'ANRS. VIH: Traitement Universel, traitement précoce, de la théorie à la pratique*, Paris, France.

Articles grand public, débat et vulgarisation (2014-2022)

[V6] **Jean K**, Carrey J, Foujols MA, Blanc G (2021) Pour un enseignement de la transition écologique. *AOC - Analyse Opinion Critique*, 29/10/2021.

[V5] **Jean K**, Dab W (2020) Ce que le dérèglement climatique fait à la santé des travailleurs. *The Conversation*, 10/02/2020.

[V4] Anglaret X, Wymant C, **Jean K** (2019) Chercheurs, donnez l'exemple, prenez moins l'avion ! *The Conversation*, 31/01/2019 – [article traduit en anglais, espagnol et allemand]

[V3] **Jean K** (2015) Quels impacts sociaux et comportementaux à l'initiation précoce du traitement ARV en Afrique? L'étude Temprano Social. *Vih.org*, 30/09/2015.

[V2] **Jean K** (2015) Dossier: Améliorer la cascade de soins VIH en Afrique? *Vih.org*, 28/05/2015.

1/3: Vers un dépistage plus précoce.

2/3: Vers une meilleure liaison entre dépistage et entrée dans les soins.

3/3: Le maintien dans les soins et l'observance au traitement.

[V1] **Jean K** (2014) Les transmissions dues aux infections récentes menacent-elles l'impact du TasP? *Vih.org*, 18/11/2014.

Encadrements

Depuis 2018, j'ai eu l'occasion d'encadrer ou co-encadrer 1 post-doctorante, 3 doctorant.es, et 8 étudiant.es de niveau Master 1, Master 2 ou Mastère spécialisé.

Etudiant.es en doctorat

2020-. Paul Henriot. Ecole Doctorale Sciences des Métiers de l'Ingénieur (SMI), Cnam.

Sujet : Modélisation de la transmission du VHC en milieu hospitalier : de l'évaluation au contrôle, application au contexte égyptien. Allocation doctorale de l'Anrs-MIE. Co-supervision (taux d'encadrement ~30%) avec Laura Temime (Cnam) Publications : 1 article publié, 1 article soumis. Conférences : 2 communications affichées (ICPIC2021, Journées scientifiques de l'Anrs-MIE 2022).

2019-. Hanifa Bouziri. Ecole Doctorale Sciences des Métiers de l'Ingénieur (SMI), Cnam.

Sujet : Evaluation du fardeau des troubles musculosquelettiques à l'horizon 2040 par modélisation dynamique. Allocation doctorale du Cnam. Co-supervision (taux d'encadrement ~60%) avec William Dab (Cnam). Publications : 2 articles publiés, 1 article soumis, 1 article en finalisation. Conférences : 2 communications orales (EPH conf 2021, Adelf-Epiter 2022).

2019-2022 Pearl Ante Testard. Ecole Doctorale Sciences des Métiers de l'Ingénieur (SMI), Cnam.

Sujet : Socioeconomic inequalities in HIV testing in sub-Saharan Africa : a multi-country analysis of population-based surveys. Allocation doctorale de l'Anrs-MIE. Co-supervision (taux d'encadrement ~70%) avec Laura Temime (Cnam). Publications : 2 articles publiés, 1 article soumis. Conférences : 4 communications affichées (ICASA 2019, AIDS 2020, IAS 2021, Journées scientifiques de l'Anrs-MIE 2022) et 1 communication orale (AFRAVIH 2020).

Post doctorante

2020-21 Sofia Jijon-Alban. Financement Anrs-MIE.

Sujet : Modélisation et prévention de la transmission du SRAS-CoV-2 dans les hôpitaux Egyptiens. Co-supervision (taux d'encadrement ~70%) avec Laura Temime (Cnam). Publications 1 article publié. Conférences : 2 communication affichée (ICPIC 2021, Epidemics 2021), 1 communication orale (AC Modélisation de l'Anrs-MIE)

Etudiant.es de Master 2

2022 Théo Pinettes (Ecole Polytechnique, Saclay), co-encadrement

2021 Pierre Barban (AgroParisTech, Univ. Paris-Saclay) co-encadrement

2020 Mohamed Hamidouche (Mastère Pasteur-Cnam de santé publique, Paris)

2019 Hanaya Raad (Master of Public Health, EHESP, Paris)

2018 Pearl Ante (Master of Public Health, EHESP, Paris)

2018 Cécile Tran Kiem (Ecole Polytechnique, Saclay), co-encadrement

Etudiantes de Master 1

2022 Emilie Schwarz (Master of Public Health, EHESP, Paris)

2018 Marine Bourhis (Master “Méthodes en santé publique”, Paris 11)