



## La prévention

► Les progrès de la biologie laissent entrevoir que l'on saura, avec une précision toujours croissante, mesurer les risques de chacun, évaluer les susceptibilités individuelles et les prendre en compte dans les stratégies de prévention. L'équilibre à trouver entre bénéfices individuels et bénéfices collectifs reste un exercice bien difficile. C'est de cette équation que dépend le choix des stratégies de prévention sophistiquées, économiquement et industriellement viables – qu'elles soient réalisées à l'échelon individuel de la personne ou à l'échelon collectif –, reposant autant sur des choix éthiques que médicaux et biologiques. La prévention mérite davantage d'attention que ne lui portent pas nos sociétés trop médicalisées. ◀

Il est de plus en plus admis que les progrès de la biologie moléculaire, couplés au décryptage de l'ensemble du génome humain, permettront de modifier de façon radicale l'approche du risque de développement des maladies et donc la prévention.

### Vers le meilleur des mondes ?

Dans un récent supplément du Lancet consacré à la médecine moléculaire, G. van Ommen écrivait que « *le saut qualitatif dans la compréhension de notre constitution physique et génétique va rendre possible le développement de traitements à la carte et un passage du traitement à la prévention. La réalisation d'analyses d'expression génique à large échelle en même temps que d'études pharmacologiques et nutritionnelles permettra de classer les individus selon leur aptitude à métaboliser nutriments et médicaments. Des traitements sur mesure et des prescriptions de modes de vie permettront d'améliorer l'efficacité des traitements et de réduire les effets secondaires. Ceci concernera aussi bien les maladies monogéniques que les troubles des interactions complexes gènes-environnement, telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, l'hypertension, l'arthrose, la migraine, l'épilepsie, la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.*

### Alfred Spira

A. Spira : Inserm U. 292, Hôpital de Bicêtre, 82, rue du Général-Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.

*Même le contrôle des maladies infectieuses et la cicatrisation des plaies après chirurgie ou traumatisme seront améliorés par ces avancées de la connaissance* » [1].

Ainsi, non seulement la prévention sera-t-elle réalisée selon les besoins de l'individu mais en outre il n'y aura plus lieu de se soucier des expositions et facteurs de risque auxquels on est confronté, quelle qu'en soit l'origine.

### Les stratégies de prévention

La prévention a pour but d'empêcher ou d'enrayer le développement d'un processus pathologique, quelles qu'en soient les circonstances favorissantes. Si ce sont parfois les caractéristiques propres du sujet, génétiques en particulier, qui sont à l'origine de ce développement, il s'agit bien plus souvent d'expositions environnementales (physiques, chimiques ou microbiologiques), de modifications des comportements ou de conséquences d'un environnement social défavorable. Le système de santé lui-même, s'il concourt généralement au rétablissement d'une santé altérée, peut néanmoins être à l'origine de la survenue de pathologies iatrogènes, de plus en plus graves et fréquentes.

Deux stratégies de prévention de base peuvent être développées [2]. Soit, par analogie avec la démarche cli-

#### TIRÉS À PART

A. Spira.

nique, on choisit de se centrer sur la personne à risque et de tenter de réduire les risques auxquelles elle est exposée. Soit on essaye de mettre en place des stratégies de prévention collectives, pour soustraire tout ou partie de la population à des expositions très répandues. Les principales caractéristiques de ces deux stratégies sont résumées dans le *Tableau I* [3]. L'un des exemples de la première catégorie de stratégies fondées sur l'identification du haut risque est la voie actuellement développée dans la prévention des maladies cardio-vasculaires [4]. A partir des caractéristiques du sujet telles que, aujourd'hui, l'âge, le poids, la taille, la consommation de tabac, la tension artérielle, le cholestérol, les triglycérides, les antécédents familiaux et, demain, les marqueurs génétiques, on réalise une prescription de modification du régime et du mode de vie, ainsi que l'administration de médicaments pour corriger des troubles éventuels. L'évolution des différents paramètres permet de suivre l'évolution du risque individuel de la personne concernée, d'adapter les traitements, mais également de faire participer cette personne à l'évolution de sa prise en charge. Des logiciels informatiques sont développés pour aider ce type de démarche, dont l'efficacité est évaluée dans de très grands essais multicentriques. Il s'agit donc bien, à l'échelon individuel, d'une véritable stratégie d'évaluation puis de gestion du risque. Celle-ci se situe dans une perspective médicale classique. Si les succès qu'on peut lui attribuer sont importants, le principal obstacle auquel cette approche se heurte est

celui de l'adhésion des personnes, en particulier sur le moyen et le long terme. La raison principale est que l'on connaît mal, voire pas du tout, les déterminants des comportements individuels (nutrition, alcool, tabac, etc.) et les facteurs qui sont susceptibles de les modifier. On sait de plus d'expérience que le maintien des modifications de comportements au cours du temps est particulièrement difficile à obtenir. Il est donc facile d'imaginer que ce type de prévention nécessite des « réactions » régulières, induisant une dépendance importante vis-à-vis du système de santé, alors qu'on sait que les premiers déterminants de l'exposition aux facteurs de risque sont plus souvent sociaux et psychologiques que médicaux. En effet, les facteurs biologiques, spécialement d'ordre génétique, ne constituent généralement que des facteurs de susceptibilité à des modifications de l'environnement ou des comportements dont l'effet délétère ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants. Ils ne semblent pas suffisants, par eux-mêmes, pour induire la survenue de pathologies. On peut donc dire que l'un des inconvénients de cette approche est de renforcer la médicalisation de la société, dont les conséquences sociales, comportementales et économiques vont à contre-courant des tendances que l'on tente de favoriser dans nos sociétés. Au-delà des problèmes de coût que cette attitude représente, des problèmes de survenue de pathologies iatrogènes induites par la prise chronique de médicaments, la dépendance vis-à-vis du système de santé et la diminution de l'importance de la prise en charge

des problèmes de santé par les individus eux-mêmes constituent des difficultés qui doivent être mises en balance avec les avantages attendus de ce type de prévention. Les stratégies de prévention collectives, qui ne constituent parfois que la seule solution possible, permettent en partie d'éviter certains de ces obstacles. Il est en effet parfois possible, mais également préférable, d'administrer les interventions à visée préventive à des collectivités plutôt qu'à des individus [5]. Si ceci est évident par exemple en ce qui concerne l'adjonction de fluor dans l'eau de boisson pour prévenir la survenue des caries dentaires chez les enfants, ce qui ne peut être réalisé que par une supplémentation dans les circuits d'adduction d'eau, il peut également s'agir de toutes les stratégies médicales, comportementales et/ou sociales qui ne sont applicables qu'à l'échelon des communautés. Il en va ainsi de la réalisation de programmes de dépistage des cancers dans des zones géographiques déterminées, de campagnes d'information et d'éducation pour la santé réalisées dans le système scolaire, ou de modifications de la prise en charge de certaines expositions en milieu professionnel [6]. L'un des exemples le plus connu de ce type d'interventions est celui de la prévention de la transmission sexuelle de l'infection à VIH par la prise en charge et le traitement adéquat des « autres » MST dans des dispensaires anti-vénériens implantés dans six villages de Tanzanie [7]. La démonstration de la preuve de l'efficacité d'interventions à visée préventive par ce type de méthodologie nécessite le recours à des protocoles particuliers, reposant sur la randomisation de collectivités (des *clusters*) plutôt que d'individus. En plus des problèmes éthiques ou de sensibilité que ceci peut poser, la difficulté majeure rencontrée alors est celle de la « contamination » d'un groupe d'intervention par un autre. La circulation de l'information entre les sujets appartenant à des *clusters* devant recevoir des interventions différentes entraîne une dilution des effets, qui peut aller jusqu'à totalement masquer l'éventuelle supériorité d'une intervention sur l'autre [8]. Les stratégies de prévention de la survenue des maladies reposent de plus en plus

**Tableau I.** Approches de base des stratégies de prévention.

Stratégie du « Haut risque »	Stratégie en population générale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifier les sujets à risque</li> <li>• Appliquer les mesures de prévention uniquement aux sujets à risque</li> <li>• Réduit le risque de survenue de la maladie chez une personne</li> <li>• Le bénéfice est limité à la personne à risque</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifier la population « cible »</li> <li>• Appliquer les mesures de prévention à l'ensemble de la population</li> <li>• Réduit le risque de survenue de la maladie pour l'ensemble de la population</li> <li>• Le bénéfice est étendu à l'ensemble de la population</li> </ul>

souvent sur des bases biologiques, génétiques en particulier, qui permettent théoriquement de les adapter aux caractéristiques personnelles des individus. Elles appartiennent dans ce cas au premier type de stratégie du « haut risque » que nous avons évoqué ci-dessus. Cependant, l'appartenance sociale des personnes les rend de moins en moins indépendantes les unes des autres, en particulier en ce qui concerne leur environnement et leurs comportements. Il est donc logique de tenter de considérer ces personnes par groupes plutôt que prises de façon isolée.

Les stratégies de prévention fondées sur le « haut risque » peuvent également concerner soit des individus considérés isolément, soit des groupes d'individus. Dans ce dernier cas, tous les membres d'une communauté recevront la même intervention à visée préventive, quel que soit leur niveau de risque. Cette approche, qui ne nécessite pas l'évaluation du risque au niveau individuel, n'aura pas l'inconvénient de différencier les individus les uns des autres. En outre, la prévention pourra plus facilement concerner des modifications de comportements, de modes de vie et surtout d'environnement, qu'il soit social, physique, chimique ou biologique. Dans tous les cas, le « rendement » des stratégies de prévention sera d'autant plus élevé que l'intervention sera spécifique, c'est-à-dire qu'elle aura été appliquée à des sujets dont le risque de développer la maladie que l'on souhaite prévenir est réellement élevé. L'application de cette stratégie à la population générale aura donc pour principal inconvénient de diluer l'effet potentiel des stratégies de prévention que l'on souhaite mettre en œuvre.

La caractérisation et l'identification du niveau de risque des individus peut poser des problèmes sociaux et éthiques difficiles. Ainsi, depuis l'avènement des trithérapies actives contre l'infection par le VIH, le système de surveillance des cas de SIDA, mis en place en France en 1982, n'est plus suffisant pour orienter et adapter les stratégies de prévention contre cette infection. Il est en effet nécessaire de disposer d'informations précises et rapides sur l'évolution des nouvelles infections, de façon à mettre en place des stratégies de prévention adaptées,

dans le temps, dans l'espace et au mode de transmission en cause. On estime qu'il existe encore en France environ 5 000 nouveaux cas d'infection par le VIH par an [9] et que ce nombre pourrait être considérablement réduit par des mesures de prévention adéquates, c'est à dire ciblées selon les conditions d'apparition de ces nouvelles contaminations. La stratégie adoptée par les pouvoirs publics en 1999 a été l'inscription de l'infection à VIH parmi les affections à déclaration obligatoire\*, ce qui était déjà le cas pour le SIDA depuis le milieu des années 1980. Cette mesure, si elle est assortie d'une connaissance précise des circonstances des nouvelles contaminations, devrait permettre de mettre en place des stratégies de prévention adéquates (et on l'espère efficaces) à l'échelon local. On a en effet pu démontrer et mesurer l'efficacité des stratégies de prévention dans ce domaine [10], à partir du moment où on connaît les circonstances des nouvelles infections, le contexte social et psychologique qui les entoure. De nombreux essais randomisés ont maintenant montré que des stratégies de prévention ciblées et adaptées à ces circonstances particulières peuvent s'avérer efficaces [11].

Cependant, certains pourraient craindre que ce système, obligatoire et fondé sur la transmission de données informatisées concernant la vie privée, ne constitue une atteinte aux libertés individuelles. Il a donc été suggéré d'envisager d'évaluer l'efficacité de la déclaration obligatoire par rapport à un système de déclaration volontaire, réalisée uniquement après avoir obtenu le consentement des personnes concernées. D'un point de vue strictement épidémiologique, ceci nécessiterait de mesurer le biais introduit par le refus de participation de certaines personnes que l'on ne manquerait pas d'observer dans cette dernière situation. Il faudrait pour cela connaître les caractéristiques des non-répondants, en particulier en ce qui concerne le mode de transmission de l'infection les concernant. Or cette information devrait être recueillie précisément auprès de personnes qui ont refusé le recueil de ce

type d'information sur un questionnaire. Il s'agit là d'une impasse méthodologique, qui montre les incompatibilités auxquelles on peut arriver entre les contraintes méthodologiques et celles qui sont d'ordre social.

## ■ L'avenir de la prévention

Les progrès rapides de la biologie laissent clairement entrevoir que l'on saura, avec une précision toujours croissante, mesurer les risques de chacun, évaluer les susceptibilités individuelles et les prendre en compte dans les stratégies de prévention. Ceci pourra être rendu possible par des prises en charge médicamenteuses, par des modifications des comportements, ou bien souvent par ces deux stratégies combinées.

Néanmoins, l'exemple de la prévention de l'athérosclérose par le traitement des dyslipidémies montre bien les difficultés de cette démarche. On sait maintenant correctement estimer le risque individuel par la mesure, en particulier, des LDL (*low density lipoproteins*) et HDL (*high density lipoproteins*) cholestérols, ainsi que des triglycérides et des autres facteurs de risque de cette affection, à partir de très grandes enquêtes épidémiologiques. Ce n'est que plusieurs années après leur mise sur le marché que l'efficacité de molécules qui agissent sur le cholestérol a été démontrée, en particulier en ce qui concerne les statines. Leur efficacité est d'autant plus importante que le risque individuel est élevé. Plus le niveau moyen de risque est faible dans une population, plus le nombre de personnes traitées doit être élevé pour atteindre le même « rendement ». Ceci augmente indéniablement le coût d'une prévention qui ne serait pas parfaitement ciblée parmi la population à haut risque, au détriment d'autres stratégies, telles que la généralisation de prescriptions hygiéno-diététiques adéquates, éventuellement moins coûteuses (mais dont l'établissement puis le maintien sur le long terme sont très difficiles à atteindre). Cependant, le ciblage nécessite le recours à la pratique d'examen biologiques eux-mêmes coûteux et qui ne sont pas dénués de manque de sensibilité ou de spécificité.

Il en va différemment du traitement de l'hypertension artérielle. La

\* Journal Officiel de la République française. Décret n°99-363 du 6 mai 1999.

mesure de la tension artérielle est relativement peu coûteuse et le déplacement, même minime, de la distribution de la pression artérielle de l'ensemble de la population est plus rentable, en termes de réduction de la mortalité cardiovasculaire, que le seul traitement des « hypertendus », car le traitement préventif est efficace même pour des valeurs relativement peu élevées de la pression.

Enfin, les effets indésirables à long terme des prescriptions médicamenteuses peuvent s'avérer plus importants que ce qui était supposé au départ, en particulier à partir des études réalisées à l'instigation directe ou indirecte des fabricants.

Au total, il semble bien exister un difficile équilibre à trouver entre bénéfices individuels et bénéfices collectifs, qui dépend à la fois de la prévalence des facteurs de risque dans la population, de la forme de l'augmentation de risque qui leur est associée et du coût (au sens large) des différentes stratégies préventives qui peuvent être développées, aussi bien pour l'individu que pour la société. C'est de cette équation que dépend le choix des stratégies, le plus souvent composites, qui sont préconisées, qui reposent autant sur des choix éthiques que médicaux et biologiques.

Lorsqu'on peut soustraire une grande partie de la population à des expositions délétères et non indispensables, ou lorsque le risque peut être quasiment complètement supprimé, le bénéfice individuel et collectif est le plus important. C'est à cette catégorie qu'appartiennent les mesures réglementaires limitant les expositions de tout ou partie de la population à des perturbations de l'environnement général ou professionnel (cas des éthers de glycol par exemple) ou les modifications du système de santé visant à réduire les risques d'affections iatrogènes et en particulier d'infections nosocomiales. Encore faut-il que de telles stratégies soient économiquement et industriellement viables, ce qui n'est pas toujours évident (comme le montre l'exemple de l'énergie d'origine nucléaire). C'est également dans cette catégorie que doivent être placées les vaccinations. Il est plus difficile, mais possible, d'encourager des modifications des comportements individuels. L'exemple

de la prévention de l'infection à VIH parmi les plus jeunes par la généralisation de l'utilisation du préservatif en est un bon exemple, mais les difficultés énormes rencontrées dans la lutte contre le tabagisme montrent clairement les obstacles auxquels on se heurte lorsque le risque est lointain et non immédiatement perceptible.

Les stratégies de prévention fondées sur des prescriptions médicamenteuses sont plus difficiles à évaluer. Elles ne peuvent qu'exceptionnellement intervenir de façon isolée, tant les interactions entre les facteurs biologiques, environnementaux, comportementaux et sociaux sont importantes. Leur généralisation dépend autant de leur efficacité que de leurs coûts.

## Conclusions

Le développement rapide des connaissances concernant l'émergence des maladies permet d'envisager le développement de stratégies de prévention sophistiquées, qu'elles soient réalisées à l'échelon individuel de la personne ou à l'échelon collectif. Pour être généralisées, ces stratégies doivent avoir fait la preuve de leur efficacité, être réalisables et socialement acceptables. Le développement de la médecine moléculaire ne simplifie pas ces problèmes, contrairement à ce que peuvent laisser penser des analyses sommaires. Bien au contraire, la prise en compte des interactions entre les différents déterminants du risque de survenue de maladies en fait un problème d'autant plus complexe à résoudre que, contrairement à la médecine curative qui vise à rétablir un état de santé altéré, il s'agit ici de préserver des potentialités, sans nuire. La prévention constitue dans ces conditions un exercice difficile mais qui, à coup sûr, mérite qu'on lui porte plus d'attention que ce n'est actuellement le cas dans des sociétés par trop médicalisées ■

## RÉFÉRENCES

1. Van Ommen GJB, Bakken E, Den Dunnen JT. The human genome project and the future of diagnostics, treatment, and prevention. *Lancet* 1999; 354 (suppl 1): 5-10.
2. Rose G. *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992.

3. Ven Mutius E. Towards prevention. *Lancet* 1997; 350 (suppl 2): 14-7.

4. Wellens HJJ. Cardiology: where to go from here? *Lancet* 2000; 354 (suppl IV): 8.

5. Ukoumunne OC, Gulliford MC, Chinn S, et al. Evaluation of health interventions at area and organisation level. *Br Med J* 1999; 319: 376-9.

6. Murray DM. *Design and analysis of group randomised trials*. New York: Oxford University Press, 1998.

7. Grosskurth H, Mosha F, Todd J, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infections in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995; 346: 530-6.

8. Duncan C, Jones K, Moon G. Context composition and heterogeneity: using multi-level models in health research. *Soc Sci Med* 1998; 46: 97-117.

9. La modélisation de l'épidémie d'infection à VIH. *Sida 2010*. Paris: ANRS, 1995: 105-27

10. Le Pont F, Clein CJ, Valleron AJ. Scénarios de prévision et de prévention de l'épidémie de VIH et de Sida chez les hétérosexuels. In: Bajos N, et al., eds. *La sexualité aux temps du Sida*. Paris: PUF, 1998.

11. Kelly JA, Somlai AM, Di Francisco WJ, et al. Bridging the gap between the science and service of HIV prevention: transferring effective research-based HIV prevention interventions to community AIDS service providers. *Am J Public Health* 2000; 90: 1082-8.

## ms2000

### Summary

#### Prevention

With the rapid increase in biological knowledge, it will soon become possible to measure individual risks, to evaluate individual susceptibilities and to take them into account in preventive strategies. The equilibrium to be found between individual and collective benefits still remain difficult to reach. Upon this equation depends the choice of sophisticated preventive strategies, economically and industrially viable – whether they are undertaken at an individual or collective scale – relying not only on medical and biological criteria, but also on ethical grounds. Prevention deserves more attention than already paid by our over-medicalized societies.