

LES RECOMMANDATIONS NUTRITIONNELLES: PREVENTION GENERALE OU PREVENTION CIBLEE ?

Pierre Meneton

*Département de Santé Publique et d'Informatique Médicale (SPIM)
Faculté de Médecine Broussais Hôtel Dieu
15 rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06
Mail: pmeneton@infobiogen.fr*

C'est une question essentielle sur le plan de la santé publique qui se pose immédiatement lorsque l'on considère des recommandations nutritionnelles ou autres : faut-il s'adresser uniquement aux individus à haut risque ou agir sur l'ensemble de la population ?

Quelques contributeurs ont beaucoup apporté à la réflexion dans ce domaine. Selon George Pickering, une population doit être étudiée comme un ensemble parce qu'entre ses extrêmes « les malades » et la majorité de la population les « gens normaux », il y a une continuité. Ancel Keys insiste également sur l'existence de « populations saines » et de « populations malades ». D'après Geoffrey Rose, un grand nombre de personnes exposées à un petit risque individuel peuvent générer beaucoup plus de cas pathologiques qu'un petit nombre de personnes à haut risque. Plus récemment, des scientifiques comme Malcolm Law ou Nicolas Wald ont exprimé que l'objectif n'était pas tant de normaliser les facteurs de risque que de les réduire autant que possible.

Les pathologies qui nous concernent aujourd'hui, maladies cardio-vasculaires, cancers, fractures osseuses, etc., résultent pour l'essentiel d'une combinaison de facteurs environnementaux et comportementaux. Ces facteurs interagissent avec notre patrimoine génétique, lui-même issu d'un long processus d'évolution au cours duquel nos ancêtres se sont adaptés à leurs environnements de l'époque. Il apparaît clairement qu'il est intéressant, pour étudier ce type de pathologies, de considérer des « phénotypes intermédiaires » qui présentent un double intérêt :

- Ils intègrent de nombreux facteurs environnementaux et génétiques au travers de seulement quelques paramètres relativement faciles à mesurer (poids corporel, glycémie, pression artérielle, cholestérolémie, densité osseuse, etc.)
- Ils ne constituent pas des pathologies, même pour les valeurs déviantes, mais ils sont de bons indicateurs du risque de l'individu de développer les pathologies qui constituent actuellement l'essentiel du problème de santé publique

Entre le degré d'exposition au phénotype intermédiaire (niveau de pression artérielle, taux de glucose sanguin ou de cholestérol sanguin par exemple) et l'éventualité de développer la pathologie, les relations identifiées peuvent présenter des seuils à partir desquels le risque augmente. Des exemples sont la relation entre poids corporel et mortalité cardio-vasculaire, pression intraoculaire et glaucome. Il existe également des relations linéaires, dont le lien entre tabagisme et cancer du poumon est un exemple typique. Cependant, pour la plupart des pathologies qui nous concernent aujourd'hui et des phénotypes intermédiaires correspondants, la relation est de type exponentiel. Présentée sous forme semi-logarithmique, elle prend la forme d'une droite qui a le mérite de mettre en évidence, dans les différents cas de figure

étudiés, un point essentiel : la définition des individus malades ou à risque par rapport aux individus normaux ne peut être qu'arbitraire, dans la mesure où il n'y a aucun seuil visible entre le risque de développer la pathologie et le phénotype intermédiaire mesuré chez ces personnes.

Si on prend l'exemple de la pression artérielle. À l'heure actuelle, la définition arbitraire de l'hypertension est la suivante : pression systolique supérieure à 140 mm de mercure et/ou pression diastolique supérieure à 90 mm de mercure. Parmi les individus dits « hypertendus », différentes catégories ont été reconnues: hypertension modérée, légère ou sévère, suivant le niveau de pression artérielle et le risque d'accident cardio-vasculaire encouru. Néanmoins, l'élément important est que tous ces individus sont pris en charge du point de vue médical, s'agissant de la prescription de traitements ou de la dispense de conseils nutritionnels ou comportementaux.

Le problème se pose donc pour les personnes dont les niveaux de pression systolique et diastolique sont inférieurs aux seuils précédemment cités, et qui ne bénéficient pas actuellement, dans un pays comme la France, de prise en charge médicale. Selon le risque cardio-vasculaire auquel ils sont exposés, ces patients dits « normotendus » sont classés en différentes catégories (pression moyenne élevée, normale ou optimale). On constate très clairement qu'il est encore possible de diminuer le risque d'accident cardio-vasculaire bien au-dessous du seuil actuellement retenu pour la définition de l'hypertension. Le risque augmente en effet de manière très substantielle (2,5 fois chez les femmes et 1,6 fois chez les hommes) lorsque l'on passe des individus dont la pression artérielle est dite « optimale » à ceux dont la pression est « moyenne élevée ».

Ainsi, en ne proposant pas de prise en charge aux patients dont le niveau de pression artérielle systolique est proche de 130 mm de mercure, on se prive d'un gain très réel en matière de réduction des risques cardio-vasculaires chez ces personnes.

Le problème apparaît encore plus dramatique lorsque l'on compare le nombre de personnes dites « normotendues » et celles définies comme « hypertendues » dans la population. Actuellement, qu'il s'agisse de la France, des Etats-Unis ou d'autres pays occidentaux, nous comptons beaucoup plus de normotendus que d'hypertendus. Bien que les secondes aient un risque individuel plus élevé, les premières, parce qu'elles sont plus nombreuses, développent quasiment autant voire plus d'accidents cardio-vasculaires et vasculaires cérébraux. C'est l'illustration du fait qu'un grand nombre de personnes avec un petit risque individuel peuvent générer autant de cas sinon plus qu'un petit nombre de personnes avec un risque individuel élevé.

La situation est la même si l'on prend l'exemple du taux de cholestérol sanguin, on constate que plus il est élevé, plus le risque d'infarctus du myocarde augmente. La plupart des individus ont un taux de cholestérol sanguin plutôt modéré, et un risque relativement faible. Les personnes ayant un taux de cholestérol très élevé et un risque relativement marqué sont proportionnellement moins nombreuses. Il en résulte que la plupart des infarctus surviennent chez des personnes dont la cholestérolémie est peu élevée et qui ont un risque cardiovasculaire plutôt modéré, et non pas chez les gens les plus atteints.

Cette situation est en fait générale pour le type de pathologies qui nous intéressent : accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, diabète de type 2, fractures osseuses, etc. Les 10 % d'individus présentant les taux les plus élevés de pression artérielle, de cholestérol sanguin, d'indice de masse corporelle ou de densité de masse osseuse ne contribuent qu'à 20 % à 25 % de ces pathologies.

L'approche qui consiste à ne traiter que les individus à haut risque en ignorant l'ensemble des personnes pourtant exposées à des risques est donc largement incomplète. Une stratégie alternative consiste à agir pas seulement sur les individus présentant les risques les plus élevés mais sur l'ensemble de la population. L'ensemble de la distribution des phénotypes intermédiaires est donc décalé sur les valeurs hautes ou basses.

Des effets de ce type, qui concernent l'ensemble d'une population, ont été observés dans des cas de migration de populations ou pour des populations ayant subi une rapide industrialisation ou urbanisation au cours du XXe siècle, et également, dans des pays comme la Finlande ou le Japon où des actions nationales de prévention ont été réalisées.

Quand on agit de cette manière, on constate que les courbes de distribution de la pression artérielle, du taux de cholestérol ou de l'index de masse corporelle dans la population sont effectivement décalées dans leur ensemble vers les valeurs extrêmes. Ce qui se traduit par deux changements du point de vue quantitatif :

- La diminution de la valeur moyenne du phénotype intermédiaire dans la population considérée
- La diminution du pourcentage d'individus dans la population totale présentant les valeurs les plus élevées de pression artérielle, de cholestérol plasmatique, ou la surcharge pondérale la plus importante

Autrement dit, une approche de ce type aboutit au même résultat qu'une stratégie uniquement ciblée sur les personnes à haut risque.

On constate par ailleurs que l'effet peut être extrêmement important même si la valeur moyenne dans la population n'est que très légèrement modifiée. Il suffit par exemple de diminuer de 4 mm de mercure la valeur moyenne de la pression systolique dans la population pour réduire de 25 % le nombre d'hypertendus. À titre individuel, la diminution de 4 mm de la pression d'un patient serait considérée comme un effet négligeable. Sur la moyenne d'une population, l'effet en termes de santé publique est majeur.

Le raisonnement est le même pour le poids : un kilo de moins sur l'ensemble d'une population a un impact majeur. Il en va également ainsi pour tous les autres phénotypes intermédiaires.

En matière de lutte contre les accidents vasculaires cérébraux ou les infarctus du myocarde, si l'on compare une action pharmacologique sur les personnes à risque et une action de prévention menée sur l'ensemble de la population, on constate que :

- Les traitements sont extrêmement efficaces pour réduire la pression artérielle chez les individus traités, mais que seules sont prises en charge les personnes à haut risque. L'effet est donc très marqué mais limité à une faible proportion de la population
- À l'inverse, dans une approche de type populationnel, l'effet est beaucoup plus modéré, mais concerne au moins en théorie l'ensemble des individus. En termes de mortalité, les résultats sont comparables, sinon supérieurs à ceux de l'approche pharmacologique.

Un autre exemple est l'effet comparé d'un traitement pharmacologique pour réduire la cholestérolémie chez les personnes à haut risque de 325 à 190 mg/dl et d'une mesure diététique sur l'ensemble de la population qui réduit la cholestérolémie moyenne de 263 à 190 mg/dl. On voit que la réduction correspondante du nombre d'accidents cardiovasculaires est

beaucoup plus importante après la mesure diététique généralisée, y compris pour des diminutions intermédiaires de la cholestérolémie.

Le problème est qu'il s'agit ici d'une réflexion théorique, qui suppose qu'on parvienne à mettre en place des stratégies efficaces, qu'elles soient médicamenteuses ou populationnelles. Aujourd'hui, dans la réalité des faits, les approches pharmacologiques se révèlent plus efficaces que les stratégies populationnelles, et permettent de gagner 4 à 5 fois plus d'années de vie en bonne santé.

Pourquoi les approches populationnelles sont-elles si difficiles à mettre en place en pratique ? Il me semble que plusieurs raisons peuvent être avancées. La principale tient à la motivation : dans une approche pharmacologique, le patient et le médecin sont en règle générale tous les deux motivés par l'important effet du traitement. Dans une approche destinée à l'ensemble de la population, l'effet individuel est au contraire relativement faible et entraîne clairement une moindre motivation à la fois du patient et du médecin. Les facteurs économiques entrent également en ligne de compte : le développement de l'industrie pharmaceutique participe à la croissance économique alors que les stratégies populationnelles visent souvent à remettre en question des habitudes ou des produits largement répandus. Perçues comme des menaces par les lobbies concernés, elles sont donc souvent très difficiles à mettre en place.

On voit pourtant que les approches pharmacologiques sont bien plus coûteuses, et ce pour deux raisons principales : coût du dépistage des personnes à risque et coût du traitement.

Dans une approche populationnelle, et si le but est de décaler la courbe de distribution d'un phénotype intermédiaire vers des valeurs plus physiologiques, on peut se poser la question du seuil optimal à atteindre dans une population humaine. Au cours du XX^e siècle, un certain nombre de populations « traditionnelles » ont été étudiées sur les 5 continents, ce qui a permis d'obtenir un certain nombre de mesures qui me semblent personnellement d'une importance capitale pour nous situer aujourd'hui.

Si l'on compare la courbe de pression systolique des hommes de cinquante ans fonctionnaires à Londres ou nomades du Kenya, on constate un décalage flagrant. En compilant les données de pression artérielle dans les différentes populations traditionnelles étudiées, on s'aperçoit que celle-ci reste, dans certains groupes, stabilisée aux environs de 110 mm à 120 mm de mercure quel que soit l'âge des individus. Aucune n'arrive à 140 mm de mercure. *A contrario*, les moyennes observées dans la plupart des pays industrialisés pour les tranches d'âges de cinquante ans et plus dépassent largement les 140 mm de mercure.

Des observations similaires peuvent être effectuées pour les autres phénotypes intermédiaires. En matière de cholestérolémie plasmatique par exemple, les valeurs constatées dans les populations traditionnelles sont en moyenne de 100 à 150 mg par décilitre, très largement inférieures aux valeurs considérées comme normales dans les pays industrialisés, de l'ordre de 190 mg à 200 mg.

Ce type de données paraît très significatif pour la recherche de valeurs optimales et d'une distribution optimale des phénotypes intermédiaires dans une population humaine. Dans les pays industrialisés, seul un pourcentage très faible d'individus se situe au-dessous des valeurs moyennes observées dans les populations traditionnelles (de 1 % à 5 % suivant les phénotypes intermédiaires considérés). Si nous avons autant de gens malades, c'est parce que nous sommes en fait des populations malades.

Nous savons que les paramètres génétiques se combinent aux facteurs environnementaux pour déterminer quelle personne deviendra hypertendu, obèse, etc.

En fonction de l'âge, la prévalence des phénotypes intermédiaires extrêmes et des pathologies associées augmente. Quasiment personne n'est affecté à 20 ans. Par contre, la moitié de la population est parfois touchée à 50 ans.

Certains voudraient bien découvrir les facteurs génétiques qui expliquent pourquoi les uns sont touchés, et les autres pas. Ce qui permettrait de détecter *a priori* les individus à risque, et de limiter l'approche préventive aux personnes ainsi identifiées. Pour atteindre cet objectif, il faudrait donc connaître l'ensemble des gènes qui participent au développement de l'hypertension, du diabète, de l'obésité, de l'ostéoporose, etc. Mais il faut savoir que ces phénotypes sont complexes et multifactorielles et donc particulièrement difficiles à étudier. Ils ne peuvent le plus souvent pas être attribués à des mutations dans un seul gène, mais résultent de l'action combinée de plusieurs gènes, de facteurs environnementaux et de comportements à risque.

De plus, les gènes concernés sont difficiles à identifier dans la mesure où ils exercent typiquement des effets faibles. Ces difficultés expliquent probablement que la plupart des études menées pour déterminer la susceptibilité des individus à ces pathologies aboutissent à des résultats très inconsistants d'une population à une autre.

Autrement dit, pour des raisons de coût comme de faisabilité scientifique, il est improbable que dans un avenir proche le dépistage des individus présentant un risque de diabète ou d'hypertension puisse remplacer une politique de santé publique appliquée à l'ensemble de la population.

Il ne faut pas que l'approche populationnelle soit perçue comme étant en compétition avec la stratégie ciblée sur les individus à haut risque, mais comme une solution complémentaire. Aujourd'hui, seule l'approche médicamenteuse est utilisée. Il faut absolument que les politiques de santé puissent développer des stratégies populationnelles si l'on veut vraiment que le nombre d'infarctus du myocarde, de cancers, de fractures osseuses diminue de manière significative dans nos pays.