



**Le risque lié au médicament peut être environnemental, si l'on considère par exemple les conséquences d'un usage excessif**

# Médicament et risque

**d'antibiotique sur le développement des résistances, ou concerner une population. Enfin la réalité des bénéfices thérapeutiques doit être évaluée au niveau individuel et populationnel.**

## Risque collectif lié à l'antibiothérapie

**Didier Guillemot**  
Médecin épidémiologiste, Inserm U 258

Les antibiotiques, s'ils ont été découverts accidentellement par Fleming en septembre 1928 (la pénicilline), ont été introduits en thérapeutique humaine dans les années qui ont suivi. Il s'agit d'une des avancées thérapeutiques les plus importantes du <sup>xx</sup>e siècle puisque son utilisation a permis de rendre accessible la guérison des maladies infectieuses bactériennes qui constituaient jusqu'alors une des causes principales de mortalité. Ils ont permis de réduire de façon déterminante le risque de décès et le risque de complications des infections bactériennes.

Avec plus de 250 antibiotiques systémiques disponibles, l'apparition des inhibiteurs des  $\beta$ -lactamases, des céphalosporines et des fluoroquinolones, on a pu croire que la lutte contre les maladies infectieuses bactériennes n'était plus qu'un problème de choix de la bonne molécule et les investissements publics et privés ont diminué dans le domaine de la recherche et du développement de nouveaux antibiotiques.

Alors qu'il existe une quasi-absence de perspective de famille d'antibiotiques réellement nouvelle dans les années à venir, la sensibilité aux antibiotiques disponibles des bactéries pathogènes pour l'homme diminue [1-3]. Il s'agit d'un problème qui concerne tous les pays du monde, dont les conséquences se mesurent déjà par des difficultés thérapeutiques accrues dans certaines situations cliniques et vis-à-vis duquel l'inquié-

tude du « public » n'est probablement pas négligeable comme en témoignent les nombreux articles parus dans des journaux non scientifiques.

Les antibiotiques, bien que suivant les règles classiques de la pharmacologie clinique, se différencient des autres classes thérapeutiques par la nature de leur cible. Celle-ci n'est pas une cellule de l'organisme mais des bactéries qui sont des unités vivantes autonomes. C'est pourquoi l'exposition des populations (humaines, animales et végétales) a des conséquences écologiques en termes d'évolution des bactéries dont la sensibilité naturelle aux antibiotiques se modifie (il s'agit de résistances dites acquises). Ceci peut avoir des conséquences sanitaires en termes d'infections à ces bactéries résistantes et dont les conséquences cliniques se mesurent déjà par des difficultés thérapeutiques accrues dans certaines situations cliniques (infection nosocomiale à bactéries multirésistantes, tuberculose multirésistante...).

### Un problème environnemental

Étymologiquement, l'épidémiologie s'intéresse aux épidémies. Mais cette définition pour historique qu'elle puisse être est aujourd'hui restrictive. En effet, l'épidémiologie est une discipline scientifique dont l'objet est le risque ; risque qu'elle objective, quantifie et dont elle analyse les composantes en termes de facteurs de risque. L'épidémiologie définit la probabilité du risque et le mesure par une fréquence dans une population. Dès lors on voit se dessiner le triptyque de base de l'analyse épidémiologique, triptyque qui prend tout son sens si on envisage la question de l'évolution de la résistance des bactéries aux antibiotiques : l'agent

(la bactérie), l'hôte (l'individu) et l'environnement (l'exposition).

Le concept de pression de sélection antibiotique fait référence aux conditions environnementales qui favorisent l'émergence puis la diffusion de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques, quel que soit le mode d'acquisition de cette résistance. Il est généralement admis que la pression de sélection antibiotique est une condition indispensable à l'émergence et à la diffusion de la bactérie résistante, c'est-à-dire que dans un environnement dépourvu d'antibiotique la bactérie résistante ne peut survivre. En fait, pour mieux comprendre comment les résistances acquises aux antibiotiques se développent, il faut examiner différemment les conséquences de l'exposition d'une population à un antibiotique (ou une classe d'antibiotique) selon que l'on s'intéresse à l'émergence de la résistance ou à sa diffusion (figure 1).

L'émergence du phénomène dans une population peut être liée, soit à l'introduction dans cette population (ou dans son environnement) d'une bactérie résistante, d'une bactérie dont la résistance est inductible ou du matériel génétique codant pour cette résistance, soit à la survenue *de novo* de cette résistance par mutation d'une bactérie sensible. En effet, les bactéries mutent et échangent de l'ADN avec d'autres bactéries de façon naturelle. À titre d'exemple, le transfert de matériel génétique s'opère par différents moyens qui peuvent être responsables de transfert de gène dans la nature ou dans les écosystèmes individuels : la conjugaison qui nécessite un contact physique entre la bactérie émettrice et la bactérie réceptrice et lors de laquelle un plasmide transite de l'une à l'autre ; la transformation,

lors de laquelle une bactérie dite « compétente » incorpore de l'ADN nu présent dans l'environnement ; et la transduction, lors de laquelle l'ADN est véhiculé par un bactériophage. Cette modification génétique peut avoir pour conséquence la modification de sensibilité à un antibiotique.

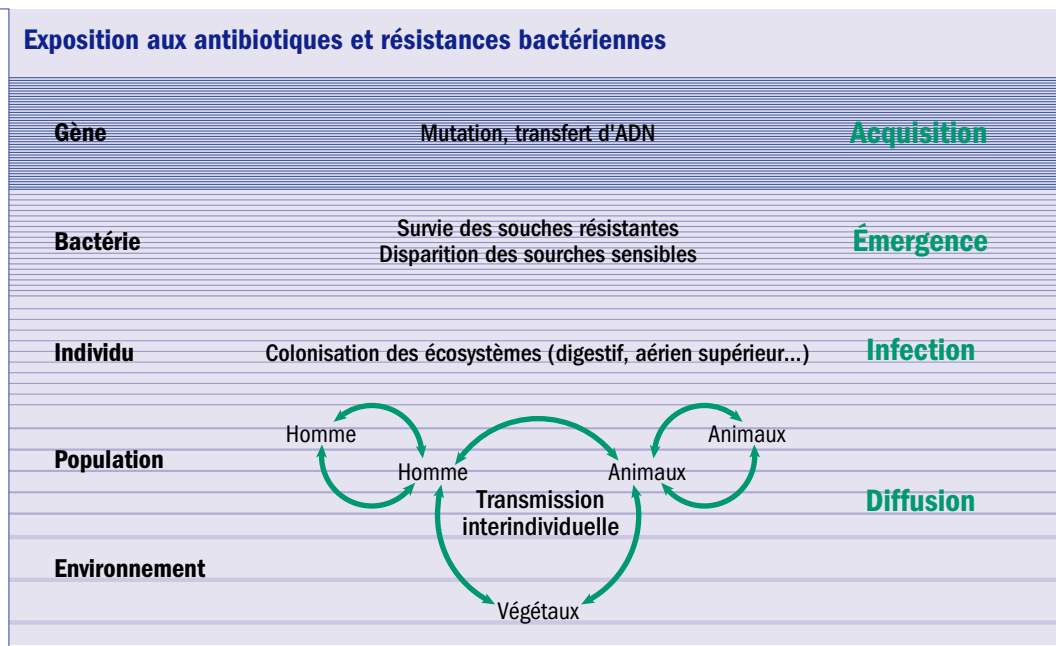
La conséquence de l'exposition antibiotique sur l'émergence peut s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord certains travaux récents montrent que l'exposition aux antibiotiques favorise la mutation ou l'échange de matériel génétique entre bactérie [4, 5]. Par ailleurs, l'acquisition par une bactérie d'une résistance à un antibiotique induit un coût pour la bactérie. Ce coût a pour conséquence que dans un milieu dépourvu de l'antibiotique concerné, les bactéries résistantes survivent plus difficilement que les sensibles ; elles ont un désavantage écologique et les bactéries sensibles peuvent rester dominantes. Mais dès lors qu'il y a présence de l'antibiotique ce sont les bactéries sensibles qui se multiplient plus difficilement. L'avantage écologique est donc à la bactérie résistante. Enfin l'action s'exerce tant auprès des bactéries qui sont responsables de l'infection à traiter que sur les bactéries non impliquées dans l'infection mais qui font partie des écosystèmes internes des individus (peau, muqueuse, tube digestif, oro et rhinopharynx, vagin...) ou dans l'environnement. La modification de ces écosystèmes internes peut favoriser l'implantation des espèces résistantes par une diminution des effets de « barrière » ; ceci aboutissant à la colonisation des individus soumis à l'exposition antibiotique.

Il est donc certain que l'exposition par les antibiotiques des populations humaines, animales et végéta-

### Bibliographie

1. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science* 1994 ; 264 : 375-82
2. Cohen ML. Epidemiology of drug resistance : implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992 ; 257 : 1050-5
3. Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science* 1992 ; 257 : 1064-73
4. Mazodier P, Davies J. Gene transfer between distantly related bacteria. *Annu Rev Genet* 1991 ; 25 : 147-71
5. Torres OR, Korman RZ, Zahler SA, Dunny GM. The conjugative transposon Tn925 : enhancement of conjugal transfer by tetracycline in *Enterococcus faecalis* and mobilization of chromosomal genes in *Bacillus subtilis* and *E. faecalis*. *Mol Gen Genet* 1991 ; 225 : 395-400
6. Schrag SJ, Perrot V. Reducing antibiotic resistance [lettre]. *Nature* 1996 ; 381 : 120-1
7. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoer H, Vauzelle-Kervroedan F, Bouvenot G, Eschwege E. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam : risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Jama* 1998 ; 279 : 365-70
8. Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F, Balkau B, Maison P, Bouvenot G, Eschwege E. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. *J Clin Epidemiol* 1998 ; 51 : 61-8
9. Carbon C, Bax RP. Regulating the use of antibiotics in the community. *Bmj* 1998 ; 317 : 663-5

figure 1





les crée les conditions favorables à l'émergence et à l'implantation des résistances.

Pour comprendre la diffusion dans les populations, il faut considérer que l'exposition des individus est double : exposition aux antibiotiques et exposition aux bactéries résistantes *via* la transmission inter-individuelle ; transmission qui peut être inter-humaine, inter-espèce (entre les hommes et les animaux), mais aussi entre l'homme et les plantes.

Si on considère un trio bactérie-antibiotique-mécanisme de résistance, ces deux facteurs sont *a priori* indépendants. La transmission des bactéries résistantes amène à considérer la question du risque lié à l'environnement, c'est-à-dire l'environnement social (malades hospitalisés, enfants en crèche, personnes âgées en collectivité...) et les pratiques qui lui sont associées (hygiène, isolement des porteurs de bactéries résistantes, habitudes alimentaires, déplacement des individus...), mais aussi à l'environnement physique qui peut avoir une influence sur les contacts directs ou indirects entre les individus voire l'environnement naturel (élevage d'animaux ou cultures exposées aux antibiotiques, organisme génétiquement modifié). Le risque de devenir porteur d'une bactérie résistante n'est pas le même selon que l'on se trouve au sein d'une population dans laquelle le taux de résistance est élevé ou non, mais il dépend aussi de la probabilité de contact entre les individus de la population. L'exposition de la population à l'antibiotique considéré est liée aux habitudes de prescription, à la nature des pathologies rencontrées, et éventuellement à la sensibilité des bactéries pathogènes à d'autres antibiotiques. Par exemple, l'augmentation de l'exposition des populations hospitalisées aux glycopeptides est très clairement la conséquence d'une modification de la sensibilité aux  $\beta$ -lactamines des flores bactériennes (*staphylococcus aureus* et enterocoques) au sein des services hospitaliers.

Mais ces deux facteurs (antibiotique et transmission) interagissent l'un avec l'autre et c'est de cette interaction que naît le risque évolutif de la résistance de cette bactérie à cet antibiotique. Il ne peut y avoir d'augmentation de la fréquence de portage de la bactérie résistante sans que les deux facteurs soient associés, sauf en faisant l'hypothèse qu'acquérir la résistance à un antibiotique confère à une bactérie une aptitude particulière à se transmettre. En effet, la diffusion des résistances bactériennes dans une population passe nécessairement par une colonisation des individus dont nous avons vu que l'exposition aux antibiotiques en était le préalable et conférerait chez les individus exposés un avantage écologique aux bactéries résistantes. L'exposition d'une population à un antibiotique constitue généralement la condition indispensable à la diffusion d'une bactérie résistante à cet antibiotique.

### Les enjeux

Pour mesurer les enjeux de l'évolution des résistances

bactériennes, il est nécessaire de prendre en compte les éléments suivants :

- toutes les bactéries pathogènes pour l'homme sont concernées,
- tous les antibiotiques actuellement disponibles sont concernés,
- quels que soient les concepts, les cibles et les mécanismes d'action des futurs agents antibactériens, ils seront vraisemblablement concernés,
- la multirésistance des bactéries a pour conséquence que l'exposition à une classe d'antibiotique peut favoriser la diffusion de la résistance à une autre classe,
- dès lors qu'il y a émergence d'un mécanisme de résistance dans une population ou dans son environnement, sa disparition complète est vraisemblablement impossible,
- certains travaux expérimentaux récents montrent qu'il est possible que le coût bactérien induit par l'acquisition d'une résistance puisse disparaître, annulant le désavantage écologique des souches résistantes en l'absence d'antibiotique dans le milieu [6].

Au-delà de l'enjeu sanitaire qui est déjà tangible en termes de morbidité et de mortalité, il y a l'enjeu économique. En effet, si cette évolution n'est pas maîtrisée, il n'y aura comme réponses que celles que pourraient apporter d'hypothétiques nouveaux antibiotiques dont les coûts seront nécessairement très importants.

### Cette évolution est-elle maîtrisable ?

Concernant l'émergence, les recherches de laboratoire ont clairement montré les possibilités d'échange interspécifique de matériel génétique et des travaux déjà anciens ont montré que certaines résistances bactériennes étaient susceptibles de passer de l'animal à l'homme. Le principe de précaution reste de rigueur. Ceci invite à éviter de répandre dans l'environnement un tel matériel codant pour la résistance à des antibiotiques et à ne pas exposer l'environnement (animaux, plantes) aux antibiotiques sans motif sanitaire. Si les recherches fondamentales décrivent les champs des possibles, nous restons actuellement impuissants à prédire quantitativement et géographiquement les risques d'émergence. Par ailleurs, il y a très peu d'études qui permettent de quantifier précisément ce qui est attribuable à l'émergence, à la diffusion des résistances et à l'usage des antibiotiques. Pourtant une telle quantification serait particulièrement utile pour adapter les politiques d'usage des antibiotiques aux spécificités de tel ou tel contexte environnemental. Il y a donc nécessité de développer des recherches pharmaco-épidémiologiques dans ce domaine. Cela requiert entre autre de mettre en place des systèmes d'alerte qui soient suffisamment sensibles et rapides, mais aussi de développer des systèmes d'information sur l'usage des antibiotiques dont les données puissent être mises en relation avec l'émergence de souches résistantes.

Concernant la diffusion des résistances aux antibiotiques, la maîtrise en est possible. Si l'on prend comme

critère de jugement global la prévalence ou le taux de résistance d'une espèce bactérienne à un antibiotique ou une classe d'antibiotiques, la réversibilité de la résistance a pu être démontrée. Il apparaît très clairement que la modification de l'usage des antibiotiques et la modification des conditions environnementales (diminution de la transmission) permettent de contrôler dans une population donnée l'évolution des résistances bactériennes à un antibiotique. Les expériences tant communautaires qu'hospitalières en attestent. Mais ces expériences montrent aussi que cette maîtrise requiert une volonté politique déterminée et durable et que les stratégies visant à réduire une classe d'antibiotique sans se préoccuper des autres risquent d'aboutir à des transferts de prescription et d'induire des résistances bactériennes aux antibiotiques dont l'utilisation se retrouve de fait privilégiée. Par ailleurs, les méthodologies d'évaluation qui ont généralement été utilisées dans ces expériences ne permettent pas de faire la part entre ce qui est attribuable à la modification de l'usage des antibiotiques et relatif à l'évolution naturelle d'un phénomène épidémique. Enfin, concernant les modifications de l'usage des antibiotiques ces expériences se sont pour la plupart centrées exclusivement sur une réduction de l'usage, alors que des travaux récents suggèrent que les durées et les doses d'exposition peuvent influencer le risque de portage de bactéries résistantes [7].

#### Accentuer la recherche et améliorer l'usage

L'évolution des résistances bactériennes est un phénomène multifactoriel mais qui n'est pas hors de contrôle. Pour maîtriser cette évolution, il convient donc d'envisager l'ensemble des facteurs qui la détermine. Dans ce domaine, comme dans les autres domaines de santé publique, la prévention s'appuie sur une estimation quantitative des risques et sur la prédiction de ces risques. Il est donc essentiel que des travaux de recherche épidémiologique soient développés dans un futur proche, afin de mieux estimer ces risques et que des travaux de modélisation soient menés afin de pouvoir prédire ces risques en fonction des facteurs d'exposition aux antibiotiques et des conditions environnementales des populations. Il est tout aussi important que des travaux rigoureux permettent d'évaluer la réversibilité de cette évolution. À ce titre, et parce que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des antibiotiques ne peut plus se juger sans prendre en compte le risque écologique bactérien, il est essentiel que l'observation de l'utilisation des antibiotiques chez l'homme ne soit pas dissociée de l'observation des résistances bactériennes, tant à l'hôpital que dans la communauté.

Néanmoins, ce n'est pas parce que la connaissance des risques n'est pas encore optimale que l'action n'est pas possible. Concernant la maîtrise des résistances bactériennes communautaires, l'amélioration de l'usage des antibiotiques peut déjà s'envisager au regard de critères strictement cliniques. Les études récentes

montrent qu'en France, une diminution de l'antibiothérapie dans les situations d'affections respiratoires ORL présumées virales permettrait de réduire de façon tout à fait notable l'exposition aux antibiotiques [8] ceci tant chez l'enfant que chez l'adulte. La généralisation de l'utilisation des tests de diagnostic rapide dans l'angine et une réduction de la prescription dans les situations de rhinopharyngite ou de bronchite constituent donc des axes stratégiques envisageables. Dans une telle perspective, il est nécessaire de prendre en compte le fait que les mesures visant principalement à réduire les coûts à court terme ou à restreindre l'usage d'un nombre limité d'antibiotiques ne sont pas nécessairement des réponses en adéquation avec un problème de nature écologique [9].

## Risque iatrogène et population âgée

Les personnes âgées constituent une population particulièrement exposée aux conséquences iatrogènes des médicaments. On les considère classiquement comme des personnes à risque.

La réalité de ce risque ne fait l'objet d'aucune controverse et a été démontrée au cours de différentes études de pharmaco-épidémiologie et de pharmacovigilance depuis de nombreuses années. Tous les travaux qui ont été entrepris confirment l'ampleur du phénomène même si on peut regretter l'absence de grandes études en population générale.

#### Le risque iatrogène et ses causes potentielles

Dix pour cent des motifs d'hospitalisation des personnes âgées de plus de 70 ans a pour cause un effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments. Le taux d'événements iatrogènes augmente avec l'âge, il est deux fois plus fréquent après 65 ans qu'avant 45 ans. Dans une étude américaine [1], les patients hospitalisés de plus de 64 ans, qui ne représentaient que 27 % de la population de l'étude, cumulaient 43 % de tous les effets indésirables. Les manifestations les plus fréquentes de ces effets iatrogènes sont la déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle, l'hypotension orthostatique souvent compliquée de chute, les hémorragies digestives et les états confusionnels. Les principales classes thérapeutiques en cause sont les médicaments à visée cardio-vasculaire, les anti-inflammatoires et les psychotropes. Les conséquences en terme de santé publique sont importantes compte tenu de la fréquence du problème, de son retentissement en termes de morbidité, de déclin fonctionnel et de mortalité ainsi que des répercussions économiques et sociales.

Pour expliquer ce phénomène, le premier facteur

**Joël Ankri**  
Médecin,  
Université Paris V



incriminé est la consommation médicamenteuse. Certaines études ont montré que le nombre moyen de médicaments consommé par personne de plus de 65 ans et par jour est de 4,5 [2]. Quatre-vingt-dix pour cent de cette population prend au moins un médicament et les prescriptions médicamenteuses aux personnes âgées de plus de 65 ans (15 % de la population générale) représentent le tiers de toutes les prescriptions. Cette consommation est un facteur indéniable de risque d'accidents iatrogènes. De nombreux travaux ont montré la relation quasi linéaire du nombre de réactions indésirables avec le nombre de médicaments pris par le patient. Par ailleurs, du fait de la morbidité rencontré dans cette tranche d'âge, la plupart des médicaments consommés sont des substances à index thérapeutique étroit et exposant à une toxicité dose-dépendante (psychotropes, antihypertenseurs, digoxine, anti-inflammatoires, anticoagulants).

Le second facteur incriminé concerne les modifications physiologiques du devenir du médicament dans l'organisme âgé. Il est classique de dire que les facultés d'élimination des médicaments s'altèrent avec l'avancée en âge et peuvent avec d'autres modifications (absorption, biotransformation, affinité et sensibilité des récepteurs) concourir à accroître l'effet pharmacologique et donc les effets indésirables.

Ces modifications physiologiques associés à la polymédication augmentent le risque d'interaction médicamenteuse, source non négligeable d'effets secondaires (37 % dans une étude dont 1,7 % mettant immédiatement en jeu le pronostic vital [3]).

Quoiqu'il en soit, le fait notable, se retrouvant dans toutes les études, est l'extrême hétérogénéité de ce que l'on appelle la population âgée qui est globalement celle des plus de 65 ans.

Mais d'autres facteurs interviennent et des recherches se sont développées pour tenter d'expliquer la consommation des personnes âgées, leurs comportements vis-à-vis des médicaments ainsi que ceux des prescripteurs et les effets du système de santé.

Du côté de l'individu âgé, il a été mis en évidence des problèmes d'observance des traitements, source de complications, qui peuvent être reliés à des difficultés de communication médecin/malade, de compréhension (complexité des prescriptions, troubles de la mémoire,...), à des difficultés d'utilisation (incapacités physiques,...) et surtout de gestion de ces traitements au long cours dans le cadre des activités de la vie quotidienne de ces patients. La personnalité des sujets intervient également dans leur comportement vis-à-vis des médicaments [4].

Du côté du médecin, les facteurs qui interviennent font appel à leur conception de la santé et du vieillissement, à leur méconnaissance potentielle des phénomènes physiologiques du vieillissement et à la recherche d'une réponse médicamenteuse aux différentes plaintes du sujet et à des problèmes plus sociopsychologiques, ce qui conduit aux classiques ordonnances « fleuves ».

On a également incriminé au niveau du système, le rôle de la couverture sociale généralisée, la médecine à l'acte et l'absence de coordination des différents thérapeutes. Il existe également un rôle non négligeable de l'industrie pharmaceutique face à cette population aux multiples pathologies chroniques et totalement solvable.

### Une évaluation insuffisante du médicament

On reproche souvent aux industriels un manque d'évaluation précise chez le sujet âgé du médicament au cours des différentes phases du développement précédant sa commercialisation. Cela peut être lié aux problèmes de définition de la population âgée cible qui conduit à étudier sur un groupe de sujet d'âge moyen de 55 ans un produit qui sera en majorité utilisé chez des sujets de plus de 85 ans. Une revue de la littérature récente sur des journaux médicaux à fort impact (Lancet, BMJ, etc.) a montré que seulement 4 % des articles de recherche concernait les personnes âgées, 8 % excluait les personnes âgées de façon justifiée et 35 % les excluait de façon totalement injustifiée. Enfin les 54 % restants n'établissaient pas d'âge limite [5]. Par ailleurs dans les essais thérapeutiques, quand les patients âgés sont inclus, ils ont autour de 60 ans et sont en parfaite santé [6] si bien que le résultat de ces essais ne correspond jamais au sujet âgé polypathologique et polymédicamenté que voit le praticien. Ce même auteur souligne qu'après la mise sur le marché, au lieu d'offrir une opportunité d'évaluation systématique des effets du médicament chez le sujet âgé, les systèmes de pharmacovigilance pénalisent à nouveau cette population. En effet, l'imputabilité appréciée à partir des notifications spontanées ne permet pas toujours des réponses indiscutables compte tenu de la polymédication. Seules des études systématiques ciblées pourront apporter les réponses aux questionnements des cliniciens. Certes, il existe des recommandations officielles en ce qui concerne les personnes âgées et les Agences d'enregistrement veillent, de plus en plus, à n'autoriser les médicaments que s'ils ont démontré un rapport bénéfice/risque positif sur ces populations à risque. Mais le problème clé est celui de la définition de cette population.

Les recommandations de la Conférence internationale d'harmonisation des règles d'enregistrement des médicaments définissent cette population comme âgée de plus de 65 ans tout en reconnaissant l'importance de l'étude du médicament chez les sujets de plus de 75 ans et présentant des pathologies associées. Cette sous-population, au cours des essais, doit être en nombre suffisant pour permettre des comparaisons de l'effet du médicament avec les patients plus jeunes. Pour les pathologies dont peut également souffrir le sujet âgé, l'ICH propose l'étude d'au moins 100 patients âgés pour détecter d'éventuelles différences cliniquement pertinentes. Mais l'idée que les personnes âgées ne doivent pas être considérées comme formant un groupe

### Bibliographie

1. Brennan TA et al, Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N. Engl. J. Med.* 1991 ; 324 : 370-6.
2. Fourier A. et al. Sociodemographic characteristics and polypharmacy in elderly people : data from the Paquid study. *Post Market Surv.* 1993 ; 7 : 291-8.
3. Manchon ND. et al. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective concernant 639 malades. *Rev. Med. Interne* 1989 ; 10 : 521-525.
4. Ankri J. et al. Comportement vis-à-vis des médicaments et représentation de soi chez des personnes âgées souffrant de maladies chroniques. *Soc. Sc. Med.* 1997 ; 44 : 337-345.
5. Burgeja G. et al. Exclusion of elderly people from clinical research : a descriptive study of published reports. *Br. Med. J.* 1997 ; 315 : 1059.
6. Avorn J. Including elderly people in clinical trials. *Br. Med. J.* 1997 ; 315 : 1033-1034.
7. Carbonin P. et al. Is age an independent risk factor of adverse drug reactions in hospitalized medical inpatients ? *JAGS* 1991 ; 39 : 1093-1099.
8. Woodhouse KW et al. Who are the frail elderly ? *Quart J Med* 1988 ; 68 : 505-6

homogène et que les sujets sélectionnés doivent refléter l'éventail des âges et des pathologies a encore du mal à faire son chemin. Il devrait être obligatoire que tout médicament susceptible d'être utilisé pour un traitement de fond chez la personne âgée fasse l'objet d'études spécifiques d'efficacité, d'interaction médicamenteuse et d'inocuité à long terme.

### Comment limiter ce risque ?

Face à ce risque, plusieurs mesures de santé publique peuvent être prises : former les professionnels et informer la population, tenter de développer des alternatives à la prise en charge des problèmes de santé des personnes âgées, développer les études d'évaluation du médicament et des stratégies thérapeutiques et améliorer le système de vigilance. Ou prendre des mesures coercitives : limiter les indications des médicaments en fonction de l'âge : soit parce qu'un risque important a été noté chez le sujet âgé, soit parce que le médicament n'a été étudié que chez le sujet âgé, soit parce qu'il n'a pas été évalué du tout dans cette population.

Mais l'âge en soi est-il un facteur de risque ?

Toutes les études montrent l'augmentation du risque avec l'âge chronologique. Ce facteur est également connu comme facteur de risque de mortalité, de déclin fonctionnel, etc.

Mais utiliser un âge-seuil a quelles conséquences ? Outre le côté amusant de se demander ce qui se passera le soir de l'anniversaire des 65 ou 70 ans, quelle perte de chance de ne pas utiliser un médicament efficace chez un sujet ? Quel risque prend-on chez ce sujet ? Quelle conséquence médico-légale pour le prescripteur s'il y a problème ?

En effet l'utilisation de la variable « âge », si commode parce que facile à utiliser, n'est pas sans conséquences. De plus, les rares études qui ont essayé de démontrer si l'âge en soi était un facteur de risque sont revenues négatives. En ajustant la courbe de l'effet iatrogène avec l'âge sur la consommation de médicament, on ne retrouve plus l'effet de l'âge. De même, dans l'analyse multivariée d'une étude analysant l'incidence et les facteurs de risque des effets indésirables médicamenteux [7], il a été montré que l'âge n'était pas un facteur de risque indépendant de ces effets. Par contre, le nombre de médicaments, le nombre de problèmes médicaux, la durée d'hospitalisation, la consommation d'alcool constituaient des facteurs de risque nets. Il apparaît ainsi que l'âge ne permet pas à lui seul de définir la population à risque et que les facteurs comme les problèmes de santé et la consommation médicamenteuse sont plus explicatifs des effets iatrogènes observés. C'est donc plus en termes de fragilité qu'il faudrait définir cette population qu'en termes d'âge. Pourquoi ne pas permettre un traitement antibiotique chez un sujet valide ne présentant pas de pathologie autre sous le seul prétexte qu'il a 80 ans ? Pourquoi ne pas demander ? Puisque tout le monde

s'accorde à reconnaître l'hétérogénéité de la population âgée, des études pré-AMM sur des populations « fragilisées » en termes d'autonomie fonctionnelle, de fonctions supérieures, d'état nutritionnel et de situation sociale. C'est ce sujet-là qui est le plus particulièrement exposé au risque iatrogène médicamenteux [8]. Tout un travail de réflexion devra être entrepris pour bien définir cette population et développer les études dans ce cadre. Les thérapeutes auront alors des réponses à leurs questions.

Ainsi, par l'action au niveau des différents déterminants de la surconsommation médicamenteuse, par la précision des différentes stratégies possibles chez les sujets « fragilisés » (indication, posologie, durée du traitement,...) et par l'accentuation du réflexe de vigilance des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmiers), on pourra réduire le risque iatrogène et peut-être améliorer la qualité de vie de cette population dite âgée.

## Médicament et bénéfice thérapeutique

L'efficacité d'une thérapeutique est une notion quantitative. L'essai clinique estime cette intensité. C'est un instrument de mesure sans biais lorsqu'il est correctement manié. La méta-analyse de tous les essais randomisés consacrés à une thérapeutique fournit la meilleure mesure car celle-ci est fondée sur toutes les informations disponibles. Cette quantité est représentée par des indices d'efficacité qui sont tous issus des mêmes nombres mais qui ne fournissent pas les mêmes informations.

### Risque relatif et différence du risque : que révèlent ces notions ?

Pour un événement morbide donné,  $r^c$  et  $r^t$  étant respectivement le risque de l'événement chez les sujets non traités (risque « spontané ») et le risque lorsqu'ils reçoivent la thérapeutique « t », les essais cliniques et la méta-analyse de ces essais apportent une estimation *a priori* sans biais de ces deux risques. L'efficacité d'une thérapeutique est le plus souvent mesurée par le risque relatif, leur rapport  $RR = r^t/r^c$ . L'intérêt de cet indice est d'être constant, au moins sous certaines conditions, pour une thérapeutique donnée. Il devrait donc aider le médecin à choisir le traitement le mieux adapté au patient et au décideur de santé à sélectionner les thérapeutiques « intéressantes », par exemple celles qu'il convient de rembour-

### Jean-Pierre Boissel

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service de pharmacologie clinique

### Michel Cucherat

Médecin, assistant hospitalier universitaire

Hôpitaux civils de Lyon



ser. En fait rien ne serait plus fallacieux que de ne considérer que le risque relatif.

D'abord il n'est pas toujours constant [1]. Sa constance suppose que le rapport  $r^1/r^0$  ne varie pas, ou encore que la relation entre les deux risques soit une droite qui passe par l'origine des axes. Rien dans ce que l'on sait du mécanisme d'action des thérapeutiques médicamenteuses ou autres ne justifie l'hypothèse que ce soit toujours le cas. Bien que les cas explorés soient encore en nombre restreint, on a observé des relations qui ne correspondaient pas à cette situation.

En outre, pour le patient, le risque relatif ne représente pas le bénéfice qu'il peut attendre du traitement.

### Variation du bénéfice en fonction du risque de base

Le bénéfice thérapeutique individuel s'exprime mieux par la différence de risque  $\Delta = r^c - r^t$  ou bénéfice absolu. Cette quantité représente bien ce que la patient est en droit d'attendre du traitement. La valeur  $\Delta$  exprime la réduction de risque due au traitement. Or  $\Delta$  augmente avec  $r^c$  pour deux types de raison : purement mathématique et de nature biologique [2]. Ainsi un sujet bénéficiera d'autant plus du traitement que le risque spontané  $r^c$  est plus élevé. Cette loi trouve une application pratique particulièrement dans le domaine cardio-vasculaire : les facteurs de risque  $y$  sont assez bien connus et nous disposons de thérapeutiques dont l'efficacité et la sécurité sont bien connues. C'est ainsi que l'on aboutit au paradoxe apparent que la meilleure prévention du risque d'événements cardio-vasculaires corrélés à l'hyperglycémie chez le diabétique non insulino-dépendant et hypertendu est la prise de diurétique. Cette loi explique aussi que le traitement antihypertenseur, pour rester dans ce domaine, est d'autant plus bénéfique pour le patient que celui-ci est âgé (dans une plage d'âge assez large). C'est encore elle qui justifie l'abstention de l'aspirine en prévention cardio-vasculaire primaire [3]. Une autre expression, qui possède les mêmes propriétés que le bénéfice absolu mais apporte une autre vision du même problème est le nombre de sujets à traiter (NST) [4]. C'est l'inverse du bénéfice absolu, celui-ci étant exprimé en fréquence et non en pourcentage. Il indique le nombre de sujets qu'il faudra traiter pour éviter un événement. Comme le bénéfice relatif, il varie avec le risque de base. Son interprétation est plus difficile qu'on pourrait le croire. Cet indice donne en effet l'impression que l'on pourrait isoler le patient qui seul va bénéficier du traitement parmi les

NST. C'est une vision erronée du problème : le NST est un indice statistique, qui ne peut être interprété en toute rigueur que comme si chaque patient gagnait un peu, le total aboutissant à un événement épargné pour NST patients traités.

La loi de variation du bénéfice absolu avec le risque de base permet de comprendre pourquoi on doit éviter de comparer les bénéfices (individuels ou collectifs) de deux thérapeutiques simplement en juxtaposant leurs risques relatifs, ou, *a fortiori*, les bénéfices absolus observés dans les essais. Cette loi est très générale et ne précise pas le mode de variation pour un traitement donné. Le concept de modèle d'effet doit, en théorie, permettre d'approcher la variation en question pour chaque thérapeutique. La finalité de cette opération est la prédiction individuelle du bénéfice attendu. L'enjeu est donc considérable. C'est aussi le moyen de définir au mieux la population cible de la thérapeutique [5]. Malheureusement, en partie pour des raisons réglementaires, il est difficile aujourd'hui d'accéder au modèle d'effet car il faudrait, outre les méthodes appropriées qui commencent à apparaître, disposer des données [6].

### Un exemple d'application à travers trois études de prévention

Le tableau 1 présente les résultats de trois essais thérapeutiques : 4S, West of Scotland (WOSCOP), et ISIS 2. Les deux premiers ont étudié la prévention de la morbi-mortalité liée aux maladies cardiaques ischémiques par des médicaments hypolipémiants de la classe des statines, 4S en prévention secondaire (la population éligible était constituée par les sujets ayant présenté un premier infarctus du myocarde), l'essai West of Scotland en prévention primaire. Le troisième essai évaluait la fibrinolyse intraveineuse à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Dans ces trois essais le critère de jugement était la mortalité de toutes causes et les patients du groupe contrôle recevaient un placebo.

### Effets du risque de base

Les risques relatifs obtenus dans ces trois études sont similaires. Cependant, les risques de base observés dans les groupes contrôles sont très différents. Dans 4S le risque de base est deux fois supérieur à celui de West of Scotland et proche de celui d'ISIS2. Ce qui explique les différences des valeurs de risque et de NST.

tableau 1

Essais	Groupe de contrôle			Groupe traité			durée	RR	$\Delta$	NST
	Décès	%	Effectif	Décès	%	Effectif				
<b>4S</b>	256	11,5 %	2 223	182	8,2 %	2 221	4,9 ans	71 %	3,3 %	30
<b>WOSCOP</b>	135	4,1 %	3 293	106	3,2 %	3 302	5,4 ans	78 %	0,9 %	112
<b>ISIS 2</b>		12,0 %	8 595		9,2 %	8 582	5 sem.	77 %	2,8 %	36

En prévention primaire (West of Scotland), il est nécessaire de traiter avec une statine un nombre de patients 3,5 fois supérieur à celui nécessaire en prévention secondaire pour éviter un décès, du fait d'un risque de base trois fois moindre. Par contre, le bénéfice de la fibrinolyse à la phase aiguë de l'infarctus possède une valeur de NST identique à celle de la prévention secondaire, car les risques bruts de base ont des valeurs proches.

### Effets de temps

Remarquons que la période de référence du risque de base est de 5 semaines pour ISIS2 tandis qu'elle est de 4,9 ans pour 4S. Le temps intervient dans la comparaison par l'intermédiaire de deux facteurs : le coût du traitement et le risque de base (donc le bénéfice absolu ou le NST). En faisant des hypothèses, d'ailleurs pas forcément faciles à vérifier, on calcule que pour aboutir au même bénéfice absolu que celui observé dans 4S (3,3 %), faudrait traiter en prévention primaire avec la même statine pendant 15,3 ans (alors que l'essai WOSCOP n'a duré que 5,4 ans). Le coût du traitement serait alors multiplié par le rapport des durées. On conçoit l'intérêt de pouvoir standardiser les indices sur la durée du traitement en s'appuyant sur les mêmes hypothèses. Mais ceci ne permettrait pas de comparer la fibrinolyse avec les statines, puisque le traitement fibrinolytique est « instantané ». On pourrait encore standardiser sur le risque de base, en imaginant un « patient standard », dont le risque serait, par exemple,  $r^c = 5\%$ . En fait cela reviendrait à comparer les risques relatifs. Ce ne serait valide que si les modèles d'effet des traitements étaient différents. C'est une autre histoire qui s'ouvre là et qui nous entraînerait trop loin.

Une autre intervention du facteur temps mérite d'être signalée. Elle dépend de l'âge des sujets. Les patients concernés par la prévention primaire sont plus jeunes que ceux concernés par la prévention secondaire. Donc la durée de traitement par une statine sera plus longue dans le premier cas, puisque les médecins n'arrêtaient pas un traitement de prévention cardio-vasculaire sauf si un effet indésirable survient. Cette durée plus longue peut conduire à un bénéfice absolu plus grand mais toujours pour un coût plus élevé.

### Quels bénéfices pour la société ?

L'analyse ci-dessus a été envisagée du point de vue du patient. Quel autre facteur intervient dans une optique de santé publique ? La prévalence de la maladie. On accède alors au nombre d'événements que l'on pourrait éviter si tous les sujets atteints de la maladie ou à risque étaient traités, et l'on peut comparer les bénéfices à coûts égaux pour la société (par exemple). À partir des données du tableau, comparons l'impact de la prévention primaire avec une statine et celui de la fibrinolyse. Pour cela, supposons que l'incidence des sujets type WOSCOP dans la population générale soit

de 100 000 et que celle de l'infarctus du myocarde soit de 50 000. Supposons en outre qu'un traitement thrombolytique coûte autant qu'une année de traitement par statine. Administrer un fibrinolytique aux 50 000 sujets atteints d'infarctus est donc équivalent en termes de dépenses à traiter six mois les 100 000 sujets de la population cible des statines en prévention primaire. Quels sont les gains espérés respectifs à coûts égaux ? 1 400 décès épargnés avec la fibrinolyse contre... 1 avec les statines.

Si les médecins ne traitent avec les statines que les sujets les plus à risque, qui représentent 7 % de l'ensemble avec la distribution (imaginaire mais vraisemblable) des risques de base en situation de prévention primaire, les dépenses affectées au traitement fibrinolytique permettraient de les traiter sept ans pendant lesquels on éviterait 83 événements.

Les manipulations calculatoires ci-dessus ne doivent pas être prises au pied de la lettre car elles ont impliqué des hypothèses dont certaines ont peu de chance d'être vérifiées. Elles supposent que le risque de base sur une même période est indépendant de l'âge du sujet, ce qui est évidemment faux. Elles supposent aussi que l'effet du traitement est constant dans le temps. Ceci est probablement faux. Outre que l'on peut imaginer que l'observance, surtout en prévention primaire, ne restera pas identique chez tous les patients à mesure qu'ils prennent de l'âge, il a été observé au moins dans une situation que l'efficacité d'un traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle variait au cours du temps et que cette variation dépendait de l'objectif thérapeutique considéré [7].

Malgré ces limitations, ces exemples montrent que l'on ne saurait limiter l'exploration de l'efficacité d'une thérapeutique aux dimensions consignées dans le cadre restreint d'un essai clinique. Lorsqu'on cherche à dépasser ce cadre, on se heurte à la nécessité d'extrapoler à partir de données insuffisantes et de modèles dont la pertinence n'a pas été vérifiée.

Après avoir identifié les quelques modalités imaginables de l'effet instantané d'une thérapeutique, on peut par simulation explorer les possibilités d'évolution du bénéfice au cours du temps selon le mode d'action du traitement [8]. On s'aperçoit de l'extrême diversité des cas de figure possibles et de l'absence de relation entre les évolutions et les risques relatifs ou bénéfices absolus mesurés par les essais cliniques. Le seul moyen dont nous disposons aujourd'hui pour explorer, bien imparfaitement d'ailleurs, l'évolution à long terme de l'efficacité des traitements chroniques est la méta-analyse sur données individuelles [9].

Les deux leçons à tirer des développements ci-dessus sont d'une part l'impossibilité de résumer l'efficacité d'un traitement en un seul indice, et d'autre part que l'évolution au cours du temps de l'effet attendu est complexe, dépendant probablement du traitement considéré et ne peut être déduite des indices classiques calculés à partir des résultats tabulés des essais. ■

### Bibliographie

1. Boissel JP, Collet JP, Lièvre M, Girard P. Art effect model for the assessment of drug benefit : example of antiarrhythmic drugs in postmyocardial infarction patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993 ; 22 : 356-63
2. Boissel JP, Gueyffier F, Haugh MC. Response to « Inclusion of women and minorities in clinical trials and the NIH revitalization act of 1993 -- the perspective of NIH clinical trialists ». *Controlled Clinical Trials* 1995 ; 16 : 286-8
3. Boissel JP. Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. *Jama* 1998 ; 280 : 1949-50
4. Chatelier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number to treat : adinically uselilil nomogram in its proper context. *BMJ* 1996 ; 312 : 426-9
5. Collet JP, Boissel JP and the Validata Group. Sick population-treated population : the need for a better definition. *Eur J Clin Pharmacol* 1991 ; 41 : 489-491
6. Haugh MC, Boissel JP, Bossard N, Gaydarova M, Gueyffier F, Maupas J, Strang N. Clinical Trial Registries : A cornerstone in the assessment and dissemination of medical knowledge. Feasibility of clinical trial registries in Europe. In : *European Medicines Research*. Fracchia GN Ed. IOS Press 1994 : 353-359
7. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock SJ, Boissel JP. Assessing treatment-time interaction in clinical trials with time to event data : a meta-analysis of hypertension trials. *Stat Med* 1998 ; 17 : 2883-2903
8. Cuherat, résultats non publiés, 1998
9. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Coope J, Cutler J, Ekbohm T, Fagard R, Friedman L, Perry HM, Pocock S, Prineas R, Schron E. INDANA : a meta-analysis on individual patient data in hypertension. Protocol and preliminary results. *Therapie* 1995 ; 50 : 353-362.