

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 bénéfique 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