

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 Δ exprime la réduction de risque due au traitement. Or Δ 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	Δ	NST
	Décès	%	Effectif	Décès	%	Effectif				
4S	256	11,5 %	2 223	182	8,2 %	2 221	4,9 ans	71 %	3,3 %	30
WOSCOP	135	4,1 %	3 293	106	3,2 %	3 302	5,4 ans	78 %	0,9 %	112
ISIS 2		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.