

LES EFFETS DES MEDICAMENTS CHEZ LES SUJETS AGES : DE LA CIBLE PHARMACOLOGIQUE AU BENEFICE/RISQUE.

Effects of medication in the elderly : from the pharmacological target to the risk-benefit assessment

C. LASSALE *, F. PIETTE **, P. JOLLIET*** et les participants à la Table Ronde N° 5 de GIENS XVI****.

* Sanofi-Synthélabo France , ** Hôpital Charles Foix 94000 Ivry, *** Faculté de médecine - Laoratoire de pharmacologie Nantes ,

INTRODUCTION

Les données épidémiologiques françaises et américaines, soulignent bien la part croissante des sujets âgés dans la population générale. Au dernier recensement de la population française (1), les plus de 65 ans représentent 15,9% de la population, les plus de 75 ans 7% de la population, les plus de 80 ans 4% et les plus de 85 ans 1,5%.

Dans cette population, la consommation de médicaments est en forte progression. Des données françaises indiquent que les sujets de plus de 70 ans généreraient 33% de la consommation des médicaments (2).

Le sujet âgé est particulièrement exposé aux effets indésirables induits par les médicaments (3-4). En 1994, une analyse nationale, évaluant les motifs d'hospitalisation des patients de plus de 70 ans, a montré que 8.6 % des admissions étaient dues à un effet indésirable d'un ou plusieurs médicaments (5). Une autre étude française, analysant les traitements de sujets de plus de 70 ans, au moment de leur admission, a retrouvé chez 37 % d'entre eux au moins une interaction médicamenteuse, laquelle chez 1.7 % des patients mettait directement en jeu le pronostic vital (6). Aux USA, 32% des accidents iatrogènes concernent les plus de 60 ans et 10% des admissions chez les plus de 65 ans sont motivées par un effet indésirable (7). D'autre part, une enquête réalisée dans les hôpitaux de New York (8), a montré que près de 30% des effets indésirables observés dans une cohorte de plus de 30.000 patients auraient pu être évités.

Cette pathologie iatrogène, dont la fréquence est préoccupante , doit conduire à la recherche de recommandations en termes de pratique clinique visant à la réduire.

La table ronde a donc trouvé sa raison d'être sur l'ensemble de ces données épidémiologiques. Une motivation supplémentaire repose sur la nécessité de mieux connaître et d'appliquer les recommandations internationales (9-10) sur le développement des médicaments chez le sujet âgé. Celles ci peuvent être résumées succinctement : les différences de réponse aux médicaments entre sujets jeunes et âgés dépendent de différences pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques (11). Mais, l'âge n'est pas seul en cause, d'autres facteurs tels que les fonctions rénale ou hépatique, l'état cardiaque, les maladies et traitements associés interviennent également (11-12).

L'essentiel est de détecter le plus rapidement possible dans le développement d'un médicament, les principales caractéristiques qui vont entraîner une réponse différente au traitement entre une population de sujets jeunes et une population de sujets âgés. Le développement clinique idéal comprendrait des études de phases II/III, incluant des patients de tous les âges et représentatifs de la population qui sera traitée , couplées à une étude cinétique de population , permettant éventuellement de relier des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques aux effets du vieillissement, mais aussi aux pathologies et aux traitements associés (12).

Eric ABADIE (AFSSAPS), Hervé ALLAIN (CHRU RENNES), Alain BAUMELOU (PITIE SALPETRIERE) , Eric BELLISSANT (CHRU RENNES), Olivier BLIN (LA TIMONE-MARSEILLE) , Christian BOUTIER (ARKOPHARMA) , Dominic CELLIER (LIPHA-MERCK), Hervé D'ALLENS (GLAXO SMITHLINE), Philippe DAMIER (LAENNEC-NANTES), Eveline ESCHWEGE (INSERM) , Soraya FARAH (SANOFI-SYNTHELABO FRANCE) , David GUEZ (LAB. SERVIER), Laurence HUGONOT-DIENER (CEPEVI), Martine JAGER (AFSSAPS) , Gilles

RÉSUMÉ :

Proportion croissante de la population générale, les patients gériatriques sont aussi de grands consommateurs de médicaments et des pourvoyeurs fréquents d'effets iatrogènes. En France, 8.6 % des admissions des patients de plus de 70 ans sont dues à un effet indésirable. Cette table ronde visait à préconiser des mesures pour réduire la fréquence des accidents iatrogènes chez les sujets âgés en favorisant l'application des recommandations existantes, et leur enrichissement, au cours du développement de médicaments à visée gériatrique.

Sans déroger au schéma classique ni négliger les renseignements extrapolés à partir d'essais menés chez le sujet jeune ou " âgé sain", l'étude des médicaments utilisables chez le sujet âgé devrait prendre en compte des paramètres spécifiques à cette population et à la pratique gériatrique. Outre l'inclusion, dans les essais futurs, d'un nombre nettement plus important de sujets âgés, il faudrait, également prendre en compte les particularités de réponse de cette cible, souvent fragilisée par la polymédication, les comorbidités, les déficits cognitifs ou moteurs... L'évaluation des médicaments qui leur sont destinés devra utiliser des échelles spécifiques et validées et dans certains cas être enrichies d'études qualifiées « d'essais réalisés dans le monde réel » (études de phase IV).

Mots-clés : sujet âgé, iatrogénie médicamenteuse, études cliniques spécifiques, réponse au traitement, recommandations internationales.

SUMMARY :

In addition to being fast growing subpopulation, the elderly also receive large quantities of medication and are particularly exposed to iatrogenic effects. In France, 8.6% of hospitalizations of patients over the age of 70 are due to an adverse event.

This workshop between pharmaceutical companies, pharmacologists, geriatricians and health authorities was to do propositions for improving drug research in the elderly in order to prevent drug iatrogenis and for more rigorous application of existing guidelines. In addition to information extrapolated from clinical trials conducted on young people or healthy, it is absolutely necessary to include in clinical trials sufficient number of elderly patients and taking into consideration specific criteria such as multiple medication regimens, concomitant diseases, cognitive impairment and motor disturbances... The assessment of drugs used in the elderly must be based on specific and validated geriatrics scale and in some cases (post-marketing studies) may be based on specific trials (called « conducted in the real world »).

Key words : elderly, drug related iatrogenic effects, international guidelines, specific clinical studies, drug response.

RECOMMANDATIONS DE LA TABLE RONDE N° 5 SUR LE DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS CHEZ LES SUJETS AGES.

Etudes pré cliniques

Il n'existe aucune mention dans les textes officiels rendant obligatoire la réalisation préalable d'études chez l'animal âgé. La correspondance entre le vieillissement de l'animal et celui de l'homme est difficile à établir et définir l'âge-cible et à quelle(s) espèce(s) déterminée(s) il faut se référer, est très aléatoire. Malgré ces incertitudes, la table ronde recommande des études chez l'animal âgé, à visée explicative, avec des allers-retours entre l'animal et l'homme, visant à formuler des hypothèses, les tester et partant, à initier de nouvelles études.

Définition du sujet âgé.

La borne supérieure à 65 ans habituellement admise par les recommandations et le RCP (résumé des caractéristiques des produits) ne reflétant pas la réalité, a été récusée par les participants à la table ronde.

La recommandation est de ne pas déterminer arbitrairement un pourcentage de patients au delà d'une limite déterminée (plus de 75 ans ou plus de 80 ans), mais de choisir une répartition par âge des patients à inclure dans les essais, se rapprochant le plus possible des données épidémiologiques concernant l'indication.

Quels sujets âgés inclure dans les études cliniques ?

L'exclusion quasi systématique des essais cliniques des patients de plus de 65 ans ou 70 ans (7,11,13,14), y compris lorsque la pathologie étudiée (infarctus, cancer...), concerne des sujets plus âgés, ainsi que la sélection de patients indemnes de comorbidités associées, rend l'extrapolation de résultats d'efficacité et de tolérance obtenue chez le sujet jeune et/ou âgé "pur" (11), à la pratique gériatrique courante, contestable.

Les patients sélectionnés doivent donc être sensiblement représentatifs des patients traités en pratique quotidienne. L'inclusion des patients dans les essais peut se faire selon le schéma suivant :

- Phase I : sujets âgés "sains"
- Phase II : sujets âgés malades "purs", correspondant à l'indication, et sans comorbidité.
- Phase III : sujets âgés malades "purs", associés à un pourcentage significatif de patients "impurs" (polypathologiques et polymédicamentés).
- Phase IV : malades réels, y compris très très âgés et très très "impurs".

Etudes de pharmacocinétique (PK)

Elles compléteront les études classiques en dose unique ou répétée et compareront des sujets jeunes et des sujets âgés sains.

Ces études de pharmacocinétique d'une part, seront couplées, chaque fois que cela est pertinent, c'est-à-dire presque toujours aux études pharmacodynamiques. D'autre part, elles prendront en compte systématiquement des paramètres importants comme, l'âge, le sexe, la clairance de la créatinine, l'état nutritionnel (poids, rapport masse maigre - masse grasse, albumine, le degré de mobilité, depuis le stade sportif jusqu'à la mobilité réduite), le phénotypage sur le(s) cytochrome(s) concerné(s), éventuellement les interactions médicamenteuses, en particulier celles concernant les médicaments le plus souvent associés entre-eux dans cette tranche d'âge (3,13).

A l'issue de ces études, dans certains cas, le passage direct en phase III sera possible, avec inclusion de sujets très âgés, soit à la même posologie que chez l'adulte jeune, soit à une posologie adaptée. Dans d'autres cas, une étude de détermination d'une posologie spécifique au sujet âgé sera nécessaire.

L'intérêt des études de pharmacocinétique de population est à souligner. Ces études peuvent être couplées aux phases III avec 2 ou 3 mesures des concentrations sanguines par sujet et 4 à 5 mesures d'efficacité. Ces études permettent de préciser les réponses pharmacologiques en prenant en compte des facteurs tels que l'âge en lui-même, mais aussi le sexe, le poids, la clairance de la créatinine, l'état nutritionnel, le phénotypage, le degré de mobilité, les comorbidités et les médicaments associés. Elles permettent aussi d'identifier les facteurs de variabilité et de définir l'effet de l'âge en lui-même. Enfin, elles permettent, au mieux, de prévoir des schémas thérapeutiques individualisés visant à atteindre sans risque la dose nécessaire pour obtenir les concentrations (et les effets) recherchés (15).

Etudes de pharmacodynamie (P.D.)

Ces études sont essentielles pour apprécier la dose, l'efficacité et la tolérance. Elles peuvent être couplées aux études de pharmacocinétique (volontaires sains jeunes et âgés) et aux phases II et III (patients jeunes et âgés), en utilisant l'approche des cinétiques de population (cf. paragraphe précédent).

Des batteries de tests standards devraient être proposées aux sujets âgés visant à explorer systématiquement la vigilance, l'impact sur les grandes fonctions cognitives, l'équilibre et la pression artérielle (recherche notamment d'une hypotension orthostatique).

Outils d'évaluation chez le sujet âgé

Il faut éviter les tests infaisables (trop longs ou réclamant un effort disproportionné) ou inadaptés (ex: Echelle de dépression de Hamilton) alors qu'il existe des alternatives. Il faut privilégier les échelles validées chez le sujet âgé (la table ronde recommande fortement leur validation linguistique) et celles prenant en compte l'avis du personnel soignant et du médecin traitant.

Citons, pour exemple les échelles permettant d'évaluer :

- la maladie et les co-morbidités associées (CORNELL scale : échelle de dépression dans la démence) (16).
- la douleur (Doloplus) ECPA (17,18)
- l'état nutritionnel (MNA : Mini Nutritional Assessment) (19).
- les fonctions cognitives (cf. guideline des produits anti-démence, MMS : Mini Mental State; outils composite de type ADAS : Alzheimer's Disease Assessment Scale) (20,21 ou batterie adaptée au stade et à l'évaluation recherchée).
- la qualité de vie jugée par le patient et/ou l'entourage (22).
- le retentissement de la dépendance pour les accompagnants (échelle de Fardeau de ZARIT) (23).

D'autres tests peuvent néanmoins, être utilisés, en raison de l'absence d'alternative ad hoc, même s'ils ne sont pas toujours adaptés à tous les sujets âgés (ex: les outils actuels d'évaluation des fonctions cognitives MMS, ADAS 19,20, les échelles de Parkinson chez des patients qui ne marchent plus...).

Etudes de phase II et III

Les modalités de réalisation de ces études dépendent de la pathologie et du médicament en développement.

Il faut souligner l'intérêt des phases II/III avec PK/PD de population permettant des études de dose-concentration et concentration-effet et celui des études avec évaluation du rapport bénéfice-risque.

Le nombre de sujets âgés à inclure en phase III est variable en fonction de la pathologie.

Ainsi, dans les pathologies touchant, mais non exclusivement, les sujets âgés, un minimum de 100 patients âgés sera requis (9). Si la prévalence de la pathologie diminue avec l'âge, l'inclusion d'un nombre plus faible de patients âgés peut être acceptée (pathologies allergiques dont la fréquence diminue avec l'âge).

Au contraire, dans les pathologies essentiellement gériatriques, la majorité des patients inclus devront être des sujets âgés et très âgés conformément aux données épidémiologiques de la maladie ciblée.

Deux approches méthodologiques sont possibles pour les phases III :

- Phases III couplées aux phases II et incluant des sujets jeunes et des sujets âgés sans limite d'âge, avec un quota significatif de patients polyopathologiques et polymédicamentés dans les mêmes conditions.
- Phase III spécifiquement limitées aux sujets âgés.

AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA TABLE RONDE

Les essais cliniques chez le sujet âgé ne doivent pas s'arrêter aux seules phases II et III des nouveaux médicaments en développement.

Les études de phase IIIb et IV sont indispensables, notamment chez le sujet très âgé.

Elles pourraient être qualifiées, pour certaines d'entre elles, d'essais réalisés "dans le monde réel" touchant une population non évaluée dans les études de phases III, tout en respectant les règles d'éthique (8) et effectuées dans des conditions dites pragmatiques et conformes à la pratique gériatrique courante.

Il s'agira d'études contrôlées, ouvertes versus stratégie thérapeutique habituelle.

Le critère principal sera " l'effectiveness" (l'efficacité?) incluant l'évaluation des paramètres comme la qualité de vie, la survie, le bien-être ressenti, la dépendance, la morbi-mortalité.

Les critères secondaires pourront reposer sur différentes échelles d'efficacité et de tolérance avec un recueil systématique des effets indésirables par un interrogatoire adapté au sujet âgé.

Ce type d'étude permet

- l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament dans les conditions habituelles de prescription et dans toute la population âgée,
- l'adaptation des précautions d'emploi, des contre-indications et du schéma posologique au sujet très âgé,
- ainsi que la formation au bon usage du médicament.

Toutefois, ces études nécessitent l'inclusion d'un nombre important de patients, d'où un coût important, alors que leur reconnaissance dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) reste hypothétique.

Le RCP français des médicaments utilisés en gériatrie devrait faire l'objet d'harmonisation, en incluant, comme dans la recommandation européenne (décembre 99), des références aux sujets âgés dans les rubriques:

- 4.2. posologie et mode d'administration
- 4.3. contre-indications
- 4.4. précautions d'emploi

5.2. propriétés pharmacocinétiques

Il importe de souligner l'intérêt tout particulier, en ce qui concerne le sujet âgé, de voir figurer les interactions négatives, c'est-à-dire la démonstration suffisamment pertinente de l'absence d'interaction avec des médicaments habituellement co-prescrits (24)

Par contre, il faut signaler, au niveau de cette recommandation européenne, l'absence de référence au sujet âgé dans la rubrique 5.1 (propriétés pharmacodynamiques). Les cliniciens et les représentants de l'industrie pharmaceutique de la table ronde insistent sur ce point essentiel : **les études cliniques faites chez les plus de 80 ans devraient être décrites dans les RCPs tant européens que français.**

Autres recommandations

Certains principes de base ont été rappelés par la table ronde.

- Les doses doivent être souvent adaptées chez les sujets âgés et ces adaptations doivent être déduites d'études spécifiques.
- La galénique elle-même doit être aussi adaptée à la dose (ex: une formulation d'un seul dosage en monoprise quotidienne à libération prolongée pour un adulte n'est peut être pas pertinente chez un sujet âgé réclamant une dose plus faible) et adaptée aux difficultés de prise des médicaments liées à l'âge (ex: forme buvable plutôt qu'un gros comprimé).

Ces points sont essentiels et doivent être considérés dès le début du développement du médicament chez le sujet âgé.

- Le conditionnement est également primordial. Il doit permettre au patient âgé de prendre correctement et sans oublier ses médicaments et au personnel soignant de les délivrer dans de bonnes conditions.

La question d'une mention précisant si le déconditionnement est possible ou pas a été soulevé par les cliniciens. Lorsqu'elles sont possibles, des études de cinétique et de stabilité adéquates doivent avoir été faites ; afin de préciser, par exemple, si pour une formulation injectable, la prise orale ou l'administration sous-cutanée peuvent être substituées ou si un comprimé peut être écrasé sans risques et sans altération de son efficacité.

Cas particulier de l'automédication

Particulièrement fréquente chez le sujet âgé dans les pays à faible couverture de remboursement, elle est primordiale et doit être prioritairement prise en compte dans l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses.

CONCLUSIONS

Les études cliniques réalisées chez le sujet âgé, et surtout chez le sujet très âgé sont insuffisantes. Les formes galéniques et les conditionnements proposés aux patients très âgés ne sont pas toujours adaptés. Des mesures incitatives sont nécessaires pour développer la recherche dans cette tranche de population. Pour les mettre en œuvre, au niveau européen, le modèle mis en place en pédiatrie pourrait être appliqué.

La création d'une mission ministérielle, l'élaboration d'un texte incitatif à l'évaluation des médicaments chez les octogénaires et plus, la création d'un comité d'orientation en gériatrie à l'AFSSAPS seraient un progrès important.

En attendant, une simple reconnaissance, dans les mentions légales, de certaines études cliniques réalisées chez les patients très âgés représenterait une avancée certaine. Si, pour des raisons méthodologiques (études pragmatiques, réalisées dans "le monde réel"), ces études ne pouvaient pas figurer dans la rubrique 5.1. du RCP, leur reconnaissance par une instance d'évaluation devrait permettre qu'elles puissent être prises en compte par la Commission de la Transparence ou l'Observatoire National de la prescription, ce qui autoriserait leur utilisation ultérieure dans des documents promotionnels.

Références

1.INED

Recensement de la population française. 1999.

2. Fourrier A, Dequae L, Chasleric A *et al.*

Sociodemographic characteristics and polypharmacy in elderly people : data from the PAQUID study. Post mark surv 1993; 7 : 291 - 8.

3. Gonthier R., Cathebras P.,

Polypathologies du sujet âgé et réponses thérapeutiques : les pièges à éviter. Presse Med 1999; 28:1780 -8.

4. Moore N, Imbs JL.

Effets indésirables chez la personne âgée : une analyse de la banque nationale de cas en pharmacovigilance. Rev Prat 1996; 46 : 396 - 9.

5. Gonthier R., Cathebras P., Delhomme M. *et al.*

Iatrogénèse médicamenteuse à l'origine d'une hospitalisation après 70 ans. Rev Méd Interne 1994 ; 15, suppl. 3 : 343

6. Manchon N.D., Bercoff E., Lemarchand P. *et al.*

Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée : étude prospective concernant 639 malades. Rev Méd Interne 1989 ; 10 : 521-5

7. Schmucker L.D; Vessel S.E.

Are the elderly underrepresented in clinical drug trials ? J Clin Pharmacol 1999; 39:1103-1108.

8. Brennan T.A., Leale L.L., Laird M.N *et al.*

Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. New Engl J Med 1991; 324 : 370-6.

9. ICH

Note for guidance on studies in support of special populations : Geriatrics. 1994.

10. FDA

Guideline for the study of drugs likely to be used in the elderly . Novembre 1989.

11. Cameron J.H., William O.B.,

Clinical trials in the elderly. Should we do more ? Drug & Aging 1996; 9: 307-10.

12. Schwartz J.B., Temple J.R., Lemke H.J. et al.

Drug testing in the elderly.
Pharma & Therap. 1992: 1715-1748.

13. Hutchins L.F., Unger M.J., Crowley J.J. et al.

Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials.
BMJ 1999, 341 ; 2061-67.

14. Bayer A, Tadd W.

Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval : descriptive study.
BMJ 2000, 321: 992-3.

15. Wade R.J., Sambol C.N.

Felodipine population dose-response and concentration - response relationships in patients with essential hypertension.
Clin Pharm Ther 1995, 57: 569-581.

16. Alexopoulos G.S., Abrams R.C., Young R.C. et al.

Cornell scale for depression in dementia :
Biol Psychiatr 1988, 23 : 271-284.

17. Wary B, Villard J.F. DOLOPLUS :

Echelle d'évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée. Le généraliste et la gérontologie, 1999,14.

18. Jean -A, Morello-R, Alix-M, groupe ECPA

"Evaluation de la douleur du sujet âgé hospitalisé en long séjour.
Revue de gériatrie 1998;23,253-256

19. Guigoz Y, Vellas B, Garry P.J.

Mini Nutritional Assessment.
A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients.
Facts and Research in gerontology, 1994 Supplement 2 : 1-59.

20. Folstein MF, Folstein S.E.

Mini mental state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.
J.Psychiatr Res. 1975,12 : 189-198.

21. Puel M, Hugonot-Diener L.

Présentation de l'adaptation en langue française par le GRECO d'une échelle d'évaluation cognitive, utilisée dans les démences de type Alzheimer.
Presse Med. 1996,25: 1028-1032.

22. GOLDBERG D.P.

Manual of General Health questionnaire. 1979.
Windosr NFER publishing Co.

23. BOCQUET H, PONS J, CHARLET JP. ET AL

Measuring the burden for carers of dependent elderly with the Zarit inventory.
Rev. Epidémiol. Santé Pub. 1996; 44,57-65

24. TRIBUT O, REYMANN JM, POLARD E, ALLAIN H, BENTUÉ-FERRER D

Interactions médicamenteuses chez le sujet âgé
Angéiologie 2000;52 : 25-38

Médicaments et processus cognitifs
Lettre de neurologue 2000 ; IV (supplément 6) : 38-42.