

Les médicaments chez le sujet âgé

Jean-Marie Vetel

Chef du service de gériatrie, centre hospitalier universitaire du Mans

Je remercie les organisateurs et tout particulièrement mon maître Godeau de me donner la parole. Je vais vous parler d'une application pratique de la problématique éthique telle qu'on la rencontre dans les services de gériatrie, puisque je suis médecin gériatre. Je m'occupe d'un service de 300 lits de personnes âgées dont l'âge moyen est de 86 ans. À ce titre, je tiens tout de suite à dire que nous, les gériatres, ne sommes pas des acharnés du pistolet à médicaments, mais que nous essayons de nous maintenir toujours entre l'acharnement malsain et l'abandon coupable, de nous en tenir à une persévérance raisonnable. Le médicament est exemplaire de la façon dont les débats éthiques peuvent se poser en pratique.

UN TSUNAMI GÉRIATRIQUE

La première question, pour nous, c'est de définir ce qu'est une personne âgée. Bien sûr, il n'y a pas d'âge pour être vieux, mais avec tout de même certaines limites. Le cœur de mon propos, c'est de montrer et de déplorer que les médicaments mis à notre disposition ne soient pas étudiés dans la population des grands vieillards dont nous nous occupons. Malgré plus de vingt ans d'effort dans ce sens, menés avec mes amis François Piette et Françoise Forette, nous échouons toujours et encore. La typologie gériatrique sur laquelle nous voudrions voir étudier les médicaments, c'est cette population que Bernard Forette appelle les « octo-plus », que les Anglais appellent la *little old lady*, la petite grand-mère, les vieux vieux, les très très vieux, les vieux frêles, les trop vieux, les hors d'âge et jusqu'aux « vieillards phénomènes » – il en existe. Cette population, comme vient de le dire mon prédécesseur, a tout à fait le droit d'être soignée, et soignée convenablement. Dans les dix années à venir, nous le disons déjà depuis fort longtemps, va déferler sur la société française et sur toutes les sociétés des pays du Nord un véritable tsunami gériatrique. Il a déjà commencé, et pourtant nous ne sommes pas prêts en matière de recherche pharmacologique. Combien de gens ce tsunami représente-t-il en France ? Au dernier recensement, on dénombrait 9,5 millions de Français de plus de 65 ans, 4,2 millions de plus de 75 ans, 2,4 millions de plus de 80 ans, 900 000 de plus de 85 ans. Ces effectifs ne peuvent que croître et c'est tant mieux, surtout si les gens

vieillissent en bon état. Les personnes âgées vieillissent et vivent de plus en plus longtemps, et il n'y a pas de limite d'âge pour mourir. L'espérance de vie à 65 ans est aujourd'hui de 84 ans pour les femmes, 80 ans pour les hommes. Mais nous espérons faire mieux encore dans l'avenir. En dehors de la perspective désagréable de la mort – il est vrai que la mort biologique est un moment désagréable à passer –, le vrai problème c'est le vieillissement. Le vieillissement progresse à bas bruit et surtout, sans que l'on s'en rende compte, il augmente l'inertie et diminue la réactivité. Je vais prendre deux exemples. Le premier est celui de la vaccination antigrippale : elle est moins efficace chez les sujets âgés, qui en auraient pourtant le plus besoin. Avec le réseau d'épidémiologie des GROG (Groupes régionaux d'observation de la grippe), nous avons enquêté sur le sous-groupe des plus de 75 ans. Lors de l'épidémie 2001, 54 % des sujets de plus de 75 ans qui ont eu la grippe avaient été vaccinés, alors que chez les moins de 75 ans, la proportion de vaccinés parmi ceux qui avaient eu une grippe typique était seulement de 6 %. Les sujets âgés que nous avons étudiés n'étaient pourtant pas de grands grabataires dans des services de long séjour. Ce sont des gens qui font des voyages en Chine ou aux Canaries et qui, simplement, ont plus de 75 ans. On voit que, dès cet âge, la réactivité a énormément diminué. Deuxième exemple : un homme en apparente bonne santé s'étouffe et fait un malaise après avoir avalé un bretzel. Malgré les signes de bonne forme physique, le vieillissement cardiovasculaire chez des sujets en bonne santé apparente est silencieux, mais il y a déjà des modifications fonctionnelles. La fréquence cardiaque de base est inchangée, mais en cas d'étouffement, l'accélération brutale de la fréquence cardiaque normalement attendue ne se produit pas avec la vitesse souhaitable. C'est ce qui explique l'incident chez cet homme : les barorécepteurs, les baroréflexes, ont répondu avec retard à la baisse tensionnelle. Le résultat est une hypo-oxygénation chez un homme qui n'est pas encore un vieillard.

LE MANQUE DE DONNÉES PHARMACOLOGIQUES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Qu'il s'agisse d'un simple bretzel ou d'un médicament, le message est le même : en l'absence d'études spécifiques, les personnes âgées risquent d'avoir des réactions inattendues, et c'est cela le vrai problème aujourd'hui. Le leitmotiv des gériatres en matière de médicament, hélas, c'est « no data », sauf dans les maladies qui frappent spécifiquement les personnes du grand âge. Dans les autres maladies, les médicaments n'ont pas été étudiés. Le sujet âgé, c'est une population aujourd'hui pharmacologiquement orpheline et pourtant, 10 % des admissions hospitalières sont liées à l'effet indésirable d'un médicament chez les personnes âgées. En ce sens, l'industrie pharmaceutique est une grande pourvoyeuse d'admissions hospitalières ! Cela dit, ce n'est pas tout à fait son objectif premier... La consommation

médicamenteuse gériatrique est considérable. Les plus de 70 ans consomment 33 % du total des médicaments. Cette consommation génère 8,6 % des admissions hospitalières des plus de 70 ans. Autre chiffre : 37 % des ordonnances chez les plus de 70 ans sont fautives, car elles comportent au moins un risque d'interaction médicamenteuse, dont 1,7 % engagent le pronostic vital. Tout ceci pour dire qu'il existe un vrai problème « vieille dame et médicaments ». Si je ne parle pas des vieux messieurs, c'est parce que nous sommes très rares à ces âges avancés. S'il fallait encore avancer un argument, il suffirait de dresser la liste des médicaments qui au cours des dix dernières années ont été retirés en catastrophe du marché : dans presque tous les cas, ils l'ont été à cause d'effets indésirables sévères survenus chez des personnes âgées. Nous avons tous en mémoire la récente et retentissante affaire de la cérvastatine, c'est une bonne illustration de mon propos. Les facteurs de risque chez les quelque cent personnes qui sont décédées du fait de ce médicament étaient les suivants : âge élevé, sexe féminin, insuffisance rénale, dénutrition, polymédication, affections associées, en d'autres termes tout ce qui caractérise notre « cœur de cible ». Quand on connaît les coûts engendrés pour l'industrie pharmaceutique par le retrait d'un médicament, on ne peut que souligner l'intérêt des études pharmacologiques préalables spécifiques chez les sujets âgés.

L'absence d'études est un vrai problème éthique aujourd'hui. Des études cliniques incluant des groupes importants de sujets âgés sont devenues indispensables. Tout le monde le dit, personne ne le fait. Pourtant, il semble que les industriels, pour leur part, soient prêts à entreprendre les travaux. Après vingt ans de persécution, nous les avons convaincus ! Le message a été entendu. Le plus stupéfiant, peut-être, c'est de constater que les autorités de régulation du médicament n'exigent pas ces cohortes gériatriques, alors que les normes existent. Il suffit de relire les recommandations de l'ICH¹ : les malades entrant dans les essais cliniques doivent être raisonnablement représentatifs de la population à laquelle le médicament est destiné. Cela paraît simple et logique. Les protocoles ne doivent pas exclure les sujets âgés, en tout cas ne pas les exclure a priori. Il est en particulier essentiel de ne pas exclure, sans raison valable, les patients ayant des maladies associées. Force est de constater que dans les protocoles que l'on nous propose, on trouve toujours des clauses pour éliminer, de fait, les gens âgés qui appartiennent à cette population à risque. Les premières données gériatriques nécessaires, c'est l'épidémiologie de la maladie. Quand une maladie survient chez les personnes âgées, il semble logique de l'étudier dans cette population. Il faut connaître les propriétés pharmacologiques du médicament et disposer de données soit extraites des données générales des essais, soit issues de travaux spécifiques chez la personne âgée. Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer,

¹Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain.

au moins, les gériatres sont contents : par la force des choses, les cohortes de patients sont constituées essentiellement de personnes âgées. Mais dans les autres maladies, ce n'est pas du tout le cas. Certains prétendent avoir obtenu des données gériatriques, mais en réalité, si l'on y regarde de près, les essais ne sont pas de vrais essais gériatriques. Ou bien l'âge moyen est en réalité de 67 ans, ou bien il est de 78 ans, mais avec une majorité de patients autour de 65 ans et quelques nonagénaires qui tirent la moyenne vers le haut, ou bien encore on a trié sur le volet quelques dizaines de sujets d'élite de 80 ans... Donc, ce ne sont pas vraiment des gens habituels, le tout-venant de nos populations gériatriques. Parfois, on s'entend dire que le médicament a été étudié dans l'insuffisance rénale et que cela revient au même, puisque les personnes âgées sont des insuffisants rénaux. Mais pas du tout, la pharmacocinétique n'est pas la pharmacodynamique. En réalité, on manque totalement de données sur l'efficacité et les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé, qu'ils soient destinés à des maladies qui peuvent survenir à tout âge ou à celles qui sont spécifiques du grand âge. Un effet secondaire banal chez un adulte, par exemple un simple vertige, peut chez une vieille dame occasionner une chute et une fracture du col du fémur. Tel médicament qui peut faire qu'un adulte se sente « un peu bizarre », se sente « tout chose », donnera chez une personne âgée un grand syndrome confusionnel.

PLAIDOYER POUR DES ÉTUDES DE PHASE IV

De quelles informations les gériatres ont-ils besoin ? Ils veulent disposer de fourchettes de doses en aigu et à long terme. Ils veulent, le cas échéant, des renseignements précis sur les doses initiales, les doses de charge. Ils veulent savoir vraiment quels sont les effets secondaires possibles. Ils veulent savoir s'il y a des risques ou non d'accumulation du médicament, des interactions et puis surtout, ce qui est très important, ils veulent des informations complètes sur les aspects pharmacodynamiques. Ils voudraient bien savoir par exemple si les inhibiteurs de recapture de la sérotonine sont encore efficaces chez les vieilles dames de 85 ans déprimées dont ils ont la charge. Aujourd'hui, parmi les multiples essais des divers inhibiteurs de recapture de la sérotonine, aucun n'a été mené en gériatrie. Aucun fabricant n'est en mesure de présenter une cohorte d'une centaine de personnes âgées réellement déprimées. Encore faudrait-il auparavant que l'on ait déterminé quels étaient les symptômes de la dépression au très grand âge, qui ne sont pas uniquement des signes de ralentissement. Les gériatres voudraient, surtout, des recommandations d'adaptation des doses et des précautions d'emploi s'appliquant spécifiquement aux « vieux vieux » et surtout aux « vieux frères », aux *frail old*. La *frail old*, vous la connaissez bien, c'est cette petite dame avec des jambes toutes fines, qui pèse 48 kg et qui a un index de masse corporelle complètement effondré. Pour cette clientèle-là,

on n'a aucune donnée, on ne sait pas quelle dose utiliser ni comment manier les médicaments convenablement.

Quelles personnes âgées faut-il inclure dans les essais ? Considérez les critères habituels : pas de comorbidité, pas de médicaments associés, âge inférieur à 80 ans, bon état intellectuel... Avec de tels critères, on exclut de fait la plupart des personnes âgées : en théorie, il n'est pas interdit de les inclure, mais de fait on n'en trouve aucune dans l'essai. Nous avons besoin d'essais thérapeutiques permettant d'inclure des patients représentatifs de la « vraie vie », afin de pouvoir en extrapoler les résultats aux malades que nous avons dans nos services ou qui sont soignés dans la communauté. Les critères pourraient varier selon le stade de la recherche. En phase I, il faudrait recruter des sujets d'élite, âgés mais en pleine forme, ça existe. En phase II, il paraît judicieux de n'inclure que des sujets âgés atteints d'une seule affection, de façon à y voir clair. En phase III, en revanche, il faudrait une centaine de sujets « purs », monopathologiques – cela ne sera pas évident à trouver – mais aussi un certain pourcentage de sujets âgés polypathologiques, pour élargir le champ. Enfin, et c'est là-dessus que je voudrais insister, il faudrait ouvrir très largement les essais de phase IV sur la vraie vie, avec tous ses sujets « impurs », atteints de multiples affections et prenant toute sorte de médicaments. Ces essais de phase IV me semblent réellement indispensables en gériatrie. Il faut se remettre au travail sur les méthodologies et améliorer la crédibilité des essais de phase IV qui, aujourd'hui, sont trop souvent considérés comme des essais dits de post-marketing, des essais sans réelle valeur. Pour nous, les gériatres, les bons essais de phase IV sont une nécessité fondamentale. Ils devraient aussi être pris en compte dans l'évaluation des médicaments en commission de transparence. La méthode en double aveugle n'est pas forcément indispensable. C'est mieux, mais pas obligatoire. Il faut aussi savoir mettre en place des études ouvertes contrôlées : par exemple nouveau médicament contre stratégie thérapeutique classique. Les critères de jugement doivent inclure non seulement l'efficacité, mais aussi la qualité de vie, le sentiment de bien-être, l'autonomie. Quand on donne un médicament à une vieille dame qui avait l'habitude auparavant de faire ses courses toute seule, ce que l'on attend de ce médicament, n'est-ce pas en fin de compte que la vieille dame puisse retourner à son Prisunic® ? Voilà ce que pourrait être dans un essai gériatrique l'*endpoint* d'efficacité thérapeutique, même si c'est difficile.

Bien sûr, en gériatrie, l'éternel problème du consentement éclairé se pose en des termes particuliers. Que faire pour éclairer en cas d'affaiblissement intellectuel, de démence ? On bute régulièrement sur la loi Huriet. En France, d'après le code Napoléon, le tuteur est seulement chargé de veiller sur les biens. En revanche, il n'y a pas aujourd'hui de tuteur aux personnes, il n'y a pas vraiment, de façon très claire, de nomination d'un ange gardien qui pourrait se substituer à la personne et donner en toute clarté, en toute honnêteté, le consentement à un essai thérapeutique. Il faudrait

aussi former à la gériatrie les comités de protection des personnes se prêtant à la recherche clinique. Trop souvent, en effet, alors qu'on a monté de bonnes méthodologies pour des essais vraiment utiles et intéressants, on est recalé par le comité qui répond en substance : « Votre protocole, on n'en veut pas, laissez donc les vieux se reposer en paix ». Sans doute, ils finiront un jour par reposer dans la paix éternelle, mais les gériatres préféreraient, tant qu'ils sont vivants, qu'ils se reposent tranquillement chez eux avec juste ce qu'il faut de médicaments utiles, sans tomber dans l'acharnement, tout le monde est bien d'accord là-dessus. Il faudrait aussi mettre en place quelques études de pharmacocinétique en gériatrie pour comparer adultes jeunes et sujets âgés avec les critères classiques : l'âge, le sexe, la fonction rénale, le statut nutritionnel. J'ajoute deux critères très importants : le taux de protides et l'autonomie. Si vraiment un jour les autorités de tutelle manifestent une volonté de régulation véritable, il faudra que nous disposions d'outils adaptés à notre clientèle. Donc pas de tests inadaptés ou infaisables. Si l'on prend les tests qui existent chez les adultes et qu'on les applique sans modification à des personnes très âgées, cela ne marche pas. Il faut des outils validés en gériatrie. Il existe déjà de nombreux outils anglo-saxons : il faudra les traduire et voir s'ils correspondent à la sémantique locale. Si les questions doivent être posées dans ma région, au fond de la Sarthe, il faut s'assurer que le questionnaire fonctionne chez les vieux Sarthois. Il faut utiliser des tests cliniquement pertinents. Il faudra recueillir, c'est un point très important, non seulement l'avis du patient mais l'avis du médecin traitant et l'avis des aidants, de l'entourage qui vit tous les jours avec la personne âgée. Ces personnes sont tout à fait capables de dire : depuis que la vieille dame prend la petite pilule rose, je trouve quand même qu'elle va beaucoup mieux. Cela doit bien sûr se faire en double aveugle.

Il faut aussi que l'on se penche sur les problèmes de galénique, qui sont fondamentaux : il faut des doses adaptées aux sujets âgés, des formes galéniques adaptées à la dose, des galéniques adaptées aux patients âgés. Il suffit de visiter un service de gériatrie dans le milieu de l'après-midi pour se rendre compte de l'importance de la forme galénique : dans tous les étages, vous verrez des infirmières armées de leur pilon, occupées à réduire les médicaments en poudre. Tous les médicaments y passent : formes retard, gélules sophistiquées « chronodialysantes », tout est écrasé ensemble. Si on ne le fait pas, la vieille dame va refuser « ce comprimé pour cheval » ou jeter la moitié des comprimés dans l'eau des plantes. C'est ainsi que l'on voit des caoutchoucs mourir de surdosage en différents médicaments... Pourquoi n'organiserait-on pas en quelque sorte des *jam sessions* pour les médicaments ? Des séances au cours desquelles on étudierait les conséquences pharmacocinétiques de la transformation des comprimés et des gélules en « médicament confiture »... Chacun sait que c'est une voie très utilisée en gériatrie pour faire accepter les médicaments. Il faut aussi que les médicaments soient sécables sans qu'il soit besoin d'utiliser une scie à métaux... Il y a toute sorte de petits

problèmes de gériatrie tout bêtes à résoudre, il faut vraiment que l'industrie se penche sur cette problématique. Il y a, nous dit-on, des problèmes d'image : si un médicament devient « un médicament pour vieux », les jeunes ne voudront plus le prendre, paraît-il... Voilà notre problématique sur le terrain tous les jours.

Nous voudrions que chaque médicament soit étudié au moins dans une cohorte gériatrique et surtout qu'il y ait des études de stratégie thérapeutique à moyen et long terme, et que cela soit un vrai sujet de recherche. Prenons l'exemple des anti-vitamines K. On a bien démontré leurs bénéfices dans l'arythmie cardiaque en termes de diminution des accidents vasculaires cérébraux. Ceci n'est pas contestable. Mais on oublie que cette démonstration a été faite dans des cohortes de patients qui n'avaient pas 87 ans d'âge moyen... La question de savoir si les bénéfices sont les mêmes à 87 ans reste entière. À 87 ans, il y a des risques spécifiques de pathologie iatrogène. Il y a les risques d'oubli, les risques de chute, qui font se demander si finalement, le jeu en vaut encore la chandelle. On n'a pas de réponse claire. On peut se poser le même type de question avec les héparines de bas poids moléculaire : quel est leur intérêt chez des patients confinés à long terme au lit et au fauteuil ? Huit jours d'HBPM pour une hospitalisation aiguë, d'accord, mais deux ans ? Est-ce légitime ? On constate que de très nombreux médicaments prescrits un jour le sont pour toujours. Il faut peut-être à un moment donné se poser la question des limites.

Dernière question, et bien sûr ce n'est pas la plus simple : qui va financer ces études longitudinales ? Est-ce l'industrie pharmaceutique qui doit se prendre pour l'Inserm ou est-ce l'Inserm qui doit faire son travail d'Inserm ?