

Polypathologies : faut-il tout traiter ?

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 941-7

J. Biollaz
T. Buclin

Pr Jérôme Biollaz et Dr Thierry Buclin
Division de pharmacologie
et toxicologie cliniques
CHUV, 1011 Lausanne
jerome.biollaz@chuv.hospvd.ch

Multiple diseases : should we treat all ?

Studies are demonstrating additional benefits of multiple drug treatment in specific diseases. However, when a patient suffers multiple diseases, the lack of adequate clinical data on which to base a therapeutic attitude is baffling. The practitioner is forced to prescribe without a strong evidence base or to withhold medications for fear of doing more harm than good.

In such circumstances, a prudent and drug sparing approach is to be preferred: a patient, not disease, oriented approach, using a few principles of rational prescribing: clear therapeutic objectives, prioritisation according to the severity of diseases, efficacy and safety of available therapies, therapeutic individualisation and monitoring, patient implication and attention to his/her desires and expectations.

Les études s'accumulent, démontrant le bénéfice additionnel de traitements médicamenteux multiples lors d'affections spécifiques. Mais face à un patient polymorbide, l'absence de données cliniques adéquates sur lesquelles fonder une attitude thérapeutique déconcerte. Le praticien se voit contraint soit de prescrire sans évidences solides, soit de s'abstenir par crainte de faire plus de mal que de bien.

Dans ces circonstances, l'approche économe en médicaments est la plus sage : approche orientée patient plutôt que pathologie, pilotée par quelques principes de prescription rationnelle : définition claire des objectifs thérapeutiques, établissement d'un ordre de priorité, fonction de critères de gravité de l'affection, d'efficacité et de sécurité des traitements, individualisation et suivi thérapeutique et implication du patient.

UNE ÉVALUATION DÉLICATE DU RAPPORT UTILITÉ/RISQUE

La polymédication a longtemps été considérée comme l'indice d'une prescription inappropriée, et nos maîtres aimaient à répéter leur mise en garde de principe envers tout régime thérapeutique associant plus de trois médicaments. Cependant, le nombre de traitements prescrits simultanément n'a cessé d'augmenter, en même temps que s'allongeait l'espérance de vie dans nos sociétés, qu'augmentait la tranche de population très âgée et que progressait la polymorbidité. La polymédication semble ainsi devenir tout naturellement la règle. De plus, elle se voit formellement recommandée pour le traitement de nombreuses pathologies, sur la base d'évidences apportées par des essais cliniques et reflétées dans des recommandations de pratique fondées sur les preuves (hypertension,¹ insuffisance cardiaque,² maladie coronarienne,³ diabète sucré,⁴ maladie d'Alzheimer,⁵ infections telles que la tuberculose, le VIH, *Helicobacter pylori*, la malaria, etc).

Or la polymédication est associée à un risque accru d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. En dépit des bénéfices rapportés dans les études cliniques faisant usage de médicaments multiples, l'évaluation globale du rapport utilité/risque demeure délicate. En effet, la majorité des essais cliniques ne sont pas destinés à évaluer la sécurité des traitements. Les effets indésirables ne reçoivent pas la même attention que les effets recherchés de la part des investigateurs, principalement intéressés à améliorer le sort de leurs patients plutôt qu'à dépister les inconvénients de leurs traitements. De plus, les essais cliniques n'ont pas la puissance statistique suffisante pour conclure valablement sur des questions de sécurité, et les patients sont suivis sur un intervalle de temps fort limité en regard des durées d'emploi réelles des médicaments sur le terrain. Enfin et surtout, la majorité des essais cliniques s'efforcent d'exclure les patients avec polypathologie, prenant des comédications, ou simplement très âgés.

Encadré 1

L'étude RALES nous en fournit un exemple frappant. Cette étude a montré que la spironolactone à faible dose, ajoutée à un traitement standard (incluant un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), réduisait de 30%



sur deux ans le risque de mortalité lors d'insuffisance cardiaque avancée (stade IV de la NYHA).⁶ Dans cette étude étroitement surveillée, le taux d'effets indésirables graves, incluant dysfonction rénale et hyperkaliémie, est demeuré faible dans le groupe traité par spironolactone. Après publication de cette étude, le nombre de patients traités par spironolactone a augmenté rapidement dans la population. Malheureusement aussi les admissions hospitalières (multiplié par 4,6) et les décès sur hyperkaliémie (multiplié par 6,7).⁷

Souffrir d'une maladie ne protège nullement d'autres affections, sauf cas exceptionnel. Le praticien, s'il rencontre bien dans sa patientèle des malades répondant bien aux critères d'inclusion des études ayant montré des bénéfices cliniques, en voit régulièrement défile d'autres souffrant de polyopathie et recevant déjà des traitements complexes. Les questions qu'il se pose alors ne manquent pas de pertinence : faut-il traiter toutes les pathologies associées comme on traiterait chaque maladie isolément ? Comment, et selon quelles évidences ? Les bénéfices des traitements associés s'additionnent-ils quand on traite une polyopathie par une polymédication ? Et qu'en est-il des risques ?

LE PROCESSUS DE DÉCISION THÉRAPEUTIQUE

Les facteurs contribuant au processus de décision thérapeutique comportent des évidences médicales inductives (résultats d'études cliniques), des arguments déductifs (raisonnement physiopathologique et pharmacologique), des variables «patient» (croyances, préférences, intolérances, caractéristiques individuelles), des variables «médecin» (valeurs personnelles, expérience), des contraintes liées au système de soin (disponibilité et remboursement des traitements), ainsi qu'une frange inévitable d'irrationnel (facteurs culturels, symboliques ou promotionnels).

Les évidences médicales

La «médecine factuelle» («*evidence-based medicine*», EBM) est un concept central de la formation médicale actuelle, qui met l'accent sur une prise de décision fondée sur les meilleures preuves disponibles. La prolifération exponen-

tielle des résultats d'essais cliniques durant ces cinquante dernières années a rendu nécessaire leur complémentation par un travail de revue systématique, actuellement en plein essor, aboutissant à l'élaboration de «recommandations de pratique clinique» (RPC) par les spécialistes des différentes disciplines médicales. Les médecins sont encouragés à se conformer dans leur pratique à ces RPC, dans la mesure où elles sont de bonne qualité et reçoivent le soutien d'organismes officiels (sociétés de spécialistes, offices gouvernementaux). Cependant, les RPC s'adressent très généralement à une affection unique, même si elles préconisent des régimes médicamenteux multiples. Elles ont pour objectifs de maximiser l'utilité des traitements pour les patients présentant spécifiquement cette affection, sans égard aux éventuelles comorbidités. Les concepteurs clairvoyants de RPC leur reconnaissent un statut de simples recommandations, non prévues pour une application indistincte mais nécessitant une adaptation de cas en cas. En revanche, le risque existe que des non-cliniciens, des assureurs ou des administrateurs de la santé accordent à ces mêmes RPC une considération moins nuancée, visant surtout l'efficacité et la standardisation des soins.

Si l'on y regarde de près, la polymédication pour une affection unique, recommandée dans maintes RPC, ne va déjà pas sans soulever quelques problèmes. Considérons par exemple un patient de 70 ans relevant d'un infarctus myocardique non compliqué, sans facteurs de risque actuels (tabagisme interrompu, diète méditerranéenne et exercice physique recommandés, pas de diabète, d'hypertension ni d'hypercholestérolémie). On évalue grossièrement que ce patient aurait un risque absolu de 8% de présenter durant les deux années à venir, sans traitement, une récurrence coronarienne, une décompensation cardiaque, une attaque cérébrale ou un décès. Selon les données de la littérature et les récentes RPC,⁸ ce patient relève en principe d'une quadrithérapie, dont l'efficacité attendue sur le risque de nouvel événement cardiovasculaire peut être synthétisée dans le **tableau 1**.

On le voit, les études cliniques sur lesquelles se fondent les RPC pour les monopathologies font conclure à une réduction de plus en plus modeste du risque absolu de tels «événements» défavorables, au fur et à mesure que s'allonge la liste des médicaments prescrits en asso-

Tableau 1. Efficacité attendue de quatre traitements indiqués dans la prévention secondaire après infarctus myocardique, compte tenu d'un risque initial absolu de complication cardiovasculaire de 8% sur les deux années à venir

RRR: réduction du risque relatif (tirée de la littérature); RRR_{cum}: réduction du risque relatif cumulée lors d'adjonction du dernier traitement aux précédents; RA: risque absolu; RRA: réduction du risque absolu par le dernier traitement ajouté; NNT: nombre de patients à traiter pour éviter une complication = 1/RRR; coût d'une complication évitée calculé sur la base du prix d'un générique multiplié par NNT; P_{indemne}: probabilité que le patient demeure indemne de complication cardiovasculaire au bout de deux ans; IECA: inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (tableau adapté selon^{9,10}).

	RRR	RRR _{cum}	RA	RRA	NNT	Coût	P _{indemne}
Aucun traitement	0%	0%	8%			0	92%
Aspirine 100 mg	25%	25%	6%	2,00%	50	6400	94%
Bêta-bloquant (aténolol 50 mg)	25%	44%	4,5%	1,50%	67	22 133	95,5%
IECA (énalapril 20 mg)	25%	58%	3,38%	1,13%	89	40 000	96,6%
Hypolipémiant (simvastatine 20 mg/j)	33%	72%	2,26%	1,11%	90	65 000	97,7%



ciation, et cela même si chaque médicament considéré individuellement entraîne une diminution appréciable du risque relatif. A cela s'ajoute le fait que les médications récentes sont plus chères que les anciennes, faisant exploser le coût associé à leur surcroît d'efficacité modeste, comme le montre par exemple une récente analyse économique évaluant l'apport thérapeutique de la simvastatine et du clopidogrel en prévention secondaire.¹¹ De manière générale, le rapport coût-efficacité est meilleur en présence d'un risque de base absolu élevé, alors qu'il devient défavorable lorsque le risque de base est faible. Ainsi, chaque traitement efficace rogne la marge de bénéfice réalisable à l'aide des autres traitements, et l'effet d'une polymédication pour une affection unique ne peut que s'amenuiser avec le nombre de médicaments.

Les arguments déductifs

Les effets liés à l'association de tous les médicaments étudiés et recommandés dans les RPC pour des affections uniques seront-ils bénéfiques ou néfastes pour le patient souffrant de polyopathie ? Cette question demeure sans réponse en termes de « médecine factuelle ». Par exemple, il n'existe pas d'essai clinique ayant testé comparativement à la fois des traitements de prévention secondaire postinfarctus et des traitements antidiabétiques selon différentes combinaisons sur une population de patients, malgré la fréquente coexistence de ces deux affections. Le nombre de possibilités d'association de maladies est tel que jamais il ne sera possible de réunir des collectifs suffisants de patients correspondant à telle ou telle constellation morbide pour évaluer rigoureusement toutes les combinaisons de traitements envisageables. Force est donc de raisonner sur une base physiopathologique et pharmacologique. Pour le cas de l'infarctus associé au diabète, on relèvera que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont une efficacité démontrée par rapport au placebo, indépendamment, dans ces deux indications, ce qui incitera à y recourir de préférence. En revanche, les bêta-bloquants peuvent significativement interférer avec la prise en charge d'un diabète insulino-requérant. On se souviendra que les patients polymorbides sont fréquemment exclus des essais cliniques fondant les RPC : ce seul élément devrait inciter à rechercher activement les contre-indications que peuvent représenter les diverses comorbidités du patient, et à en déduire les simplifications qui s'imposent pour l'ensemble du traitement.

Par ailleurs, s'il est vrai que les médicaments possèdent un potentiel de bénéfices non négligeable, leur potentiel de nuisances l'est tout autant. De plus, alors que les bénéfices associés à chaque médicament se cumulent souvent sur le mode « hypo-additif » comme on l'a vu, les inconvénients croissent de manière géométrique avec le nombre de médicaments, comme le raisonnement permet de le concevoir, et comme l'ont confirmé différentes études. On peut par exemple estimer qu'un patient prenant sept médicaments présentant chacun un risque indépendant d'effets indésirables de 5%, court un risque global d'effet indésirable de 30%. De plus, le risque d'interactions médicamenteuses graves devient supérieur à 80% lorsque plus de sept médicaments sont administrés simultanément.^{12,13} Tout alour-

dissement de la polymédication chez un patient polymorbide implique ainsi un accroissement des risques d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses, dont la courbe de probabilité va inéluctablement croiser celle du bénéfice cumulatif du traitement, inversant dès lors le rapport utilité/risque (figure 1).

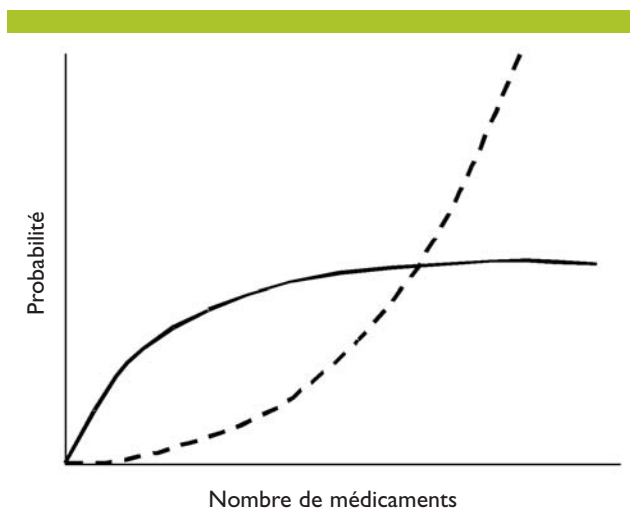


Figure 1. Conceptualisation schématique de l'utilité (trait continu) et des risques (trait interrompu) associés à l'augmentation de la polymédication chez un patient polymorbide

La variable «patient»

L'ajout de médicaments supplémentaires augmente le risque de confusions et d'erreurs dans la prise. Mais surtout, il peut aggraver le problème de l'observance thérapeutique pour des médicaments essentiels, contribuant ainsi à réduire les bénéfices et accroître les risques préalablement mentionnés. Un dilemme se dessine ainsi, entre bien traiter le problème majeur ou mal traiter plusieurs problèmes d'importance inégale. L'observance a principalement été étudiée dans des monopathologies (hypertension, tuberculose, VIH). La décroissance de l'adhérence au traitement en fonction de sa complexité et du nombre de médicaments a été bien montrée dans la prise en charge des patients infectés par le VIH.¹⁴ Additionner les traitements sans se préoccuper de l'observance chez les patients polymorbides risque non seulement d'entraîner une surprescription inutile, mais même de compromettre le traitement de l'affection primaire.^{15,16} Même des dispositifs électroniques de soutien de l'adhérence tels que les MEMS (*Medication Event Monitoring System*), utilisables avec un ou deux médicaments, ne sont plus adéquats pour des médicaments multiples.

Le patient polymorbide peut ne pas désirer avec la même vigueur tous les résultats d'un traitement, ou ne pas leur accorder la même importance que les rédacteurs de RPC. Une survie plus longue ou la prévention de complications spécifiques peuvent perdre de leur valorisation lorsqu'elles sont comparées à l'inconfort de certains traitements et aux risques d'effets indésirables, voire à leur répercussion sur le fonctionnement physique et intellec-



tuel. La pondération des composantes de la «qualité de vie» est relativement variable d'un individu à l'autre, et fait appel à des échelles de valeurs éminemment personnelles.¹⁷ De surcroît, des affections entraînant une diminution de l'espérance de vie peuvent réduire à néant le bénéfice habituellement associé au traitement préventif d'une autre maladie sur le long terme. Malgré cette évidence, on rencontre des patients pris en charge en soins palliatifs pour un cancer dépassé, et qui continuent à recevoir un hypolipémiant !

On pourra objecter que la prescription d'un médicament est devenue une part essentielle et attendue de tout échange entre patient et médecin : le patient pourrait se considérer comme mal écouté et incorrectement pris en charge si chacune de ses plaintes ne se reflète pas dans une prescription ! Cette pression à prescrire de la part du patient ne peut être évacuée que par une écoute attentionnée suivie d'explications, qui peuvent être fort longues, sur la non-indication, l'absence de bénéfices attendus ou l'importance des risques encourus. Cette approche n'est pas la plus facile, et l'option de ne pas traiter, même si elle est la plus raisonnable, se heurte ainsi à de stupides problèmes de disponibilité et de rentabilité.

La variable «médecin»

En l'absence de données cliniques adéquates, face à un patient présentant des pathologies multiples, le praticien se voit contraint soit de prescrire sans évidences solides, soit de s'abstenir par crainte de faire plus de mal que de bien. Dans le premier cas, la polymédication implique un risque évident de complications iatrogéniques. Certains auteurs qualifient même une telle approche d'inadéquate et dangereuse,¹⁸ arguant que l'extrapolation de résultats d'essais cliniques à une population différente de celle qui a été étudiée présente des risques qu'il n'est pas acceptable de faire courir aux patients.¹⁹ De son côté, l'abstention thérapeutique est une attitude considérée comme raisonnable par certains, parce que privilégiant la prudence et le «*primum non nocere*», mais dénoncée par d'autres comme reflétant un nihilisme thérapeutique privant les patients de traitements potentiellement utiles. Certains auteurs en tirent la conclusion que les patients polymorbides sont scandaleusement sous-traités.^{20,21}

Le praticien est ainsi pris entre deux feux : doit-il suivre des recommandations non nécessairement applicables au patient, ou privilégier une prise en charge sobre et individualisée ? Comment faire la différence entre un non-suivi inapproprié des RPC, par négligence ou ignorance, et un non-suivi approprié, qui tient compte de la charge morbide globale et des préférences des patients ? Des articles dans la littérature médicale dénoncent régulièrement le manque de compliance des praticiens envers les RPC et l'insuffisance de traitement de certaines affections (hypertension, hyperlipidémie, dépression masquée, etc.). Ces articles deviennent source d'inquiétude et de culpabilité pour le praticien. Cela d'autant qu'il est confronté à un nombre croissant de RPC éditées chaque année, et à de nombreuses tentatives d'application des RPC hors de leur domaine d'application, dans un but de standardisation des soins souvent imposé par des non-cliniciens. Or il faut

rappeler qu'un des principes de base de la pharmacothérapie est celui de l'individualisation de la prise en charge médicamenteuse ! Cette opposition entre des RPC élaborées pour des affections spécifiques et la nécessité d'individualisation des traitements que réclament les patients polymorbides ne peut qu'aller s'aggravant. Selon sa personnalité, le praticien risque de faire face à cette tension par une soumission trop grande aux RPC (avec les dangers liés à une polymédication irréflectée), ou au contraire par une trop grande prise de distance (avec un risque de perte de «crédibilité médicale» et de désinvolture), voire la révolte, le rejet de la médecine «scientifique» et le recours aux thérapies alternatives (non encore objets de RPC !). On pourrait d'ailleurs interpréter dans cette direction une part de l'engouement de la population et de certains soignants pour les médecines complémentaires ; mais à notre sens, il serait catastrophique que seules ces dernières puissent se réclamer de «soigner le patient dans son ensemble, et non ses seules maladies».

LES PRINCIPES DE PRESCRIPTION RATIONNELLE

A défaut d'évidences solides et cliniquement pertinentes chez un patient polymorbide, le praticien devrait se rappeler les principes de prescription rationnelle (tableau 2) et d'évaluation du risque-bénéfice de toute intervention (tableau 3). Si la majorité des développeurs de RPC reconnaissent que les décisions concernant la prescription doivent être individualisées, avec prise en compte de la globalité du patient, il existe quelques inconditionnels de la médecine factuelle (parfois soutenus dans leur croisade par des industriels dont l'objectif n'est pas uniquement le bien du patient)²² qui se font les ardents promoteurs de thérapies «EBM» mais non validées dans la population polymorbide, tentant de surcroît de culpabiliser le prescripteur réticent ! Il convient de les ignorer.

La complexité grandissante de la prise de décision médicale impose de disposer d'une «boussole des valeurs»²³ permettant une évaluation raisonnée des attentes et un suivi adéquat des résultats. Ce concept, applicable à toute prescription et donc également, voire d'autant plus chez le patient polymorbide, permet au médecin de savoir ce qu'il fait pour son patient.

Ces suggestions très générales seront illustrées dans la suite par quelques exemples.

Clarté de l'indication au traitement

Un signe ou un symptôme isolé ne constituent pas un diagnostic : un trouble du sommeil ne revient pas *per se* à un équivalent dépressif, pas plus qu'un œdème postural n'équivaut à une insuffisance cardiaque. Dans la réalité quotidienne du praticien, un diagnostic précis et définitif et un traitement causal ne sont pas toujours possibles. Il convient cependant, et tout particulièrement chez le patient recevant de multiples médicaments, de toujours inclure dans le diagnostic différentiel la possibilité d'un effet indésirable médicamenteux. Oublier ce principe de base fait courir le risque d'entrer dans une thérapeutique «en cascade», induite par les effets indésirables séquentiels des médicaments



Tableau 2. Les étapes clés d'une pharmacothérapie rationnelle

1. Définir précisément le problème, poser un *diagnostic* avec un degré de certitude raisonnable, comprendre les *mécanismes physiopathologiques* de l'affection à traiter et se référer aux *évidences disponibles* dans la médecine factuelle, de sorte à en déduire une *indication* thérapeutique valide
2. Définir un *objectif thérapeutique* clair et sensé, à savoir l'effet clinique recherché sur une ou plusieurs variables, d'entente avec le patient; se souvenir à ce propos qu'une action pharmacologique n'équivaut pas forcément à une efficacité clinique, et qu'un marqueur biologique ne peut être substitué à l'effet clinique que s'il a été rigoureusement validé
3. Evaluer les diverses *options thérapeutiques* disponibles (médicaments ou non), comprendre la pharmacologie des médicaments utilisables, préciser leurs effets attendus à court et à long termes; choisir le médicament le mieux approprié aux besoins du patient parmi les alternatives *sûres, efficaces et économiques*; vérifier les *contre-indications*, l'anamnèse d'*intolérance* et les *interactions* potentielles avec le reste du traitement
4. Choisir le médicament à prescrire sous une *forme galénique* appropriée, à la *posologie* correcte, *individualisée* en fonction des caractéristiques du patient (morphologie, âge, insuffisances d'organes, interactions)
5. *Inform*er le patient sur les modalités de prise, l'importance de la régularité (ou au contraire d'un emploi non systématique), les effets primaires attendus, les risques d'effets indésirables et la manière de réagir si ces risques devaient se réaliser: créer une alliance thérapeutique et la maintenir
6. Sélectionner dès le départ des *critères appropriés de suivi* de l'adhérence, de l'efficacité et des toxicités, en fonction de l'objectif thérapeutique, du profil du médicament et du patient; définir les conditions et la fréquence du suivi; envisager d'emblée les ajustements possibles en cas d'efficacité insuffisante ou d'intolérance
7. Rédiger une *«bonne» ordonnance*, sur des critères raisonnés (la bonne classe thérapeutique, le bon groupe dans cette classe, le bon médicament dans ce groupe, la bonne forme galénique, la bonne posologie, le bon moment, la bonne durée)

Tableau 3. Critères d'évaluation du bénéfice/risque d'une prescription

1. Gravité du problème à traiter
2. Efficacité du traitement envisagé
3. Gravité et fréquence des effets indésirables possibles
4. Efficacité des autres traitements utilisables pour traiter le problème
5. Sécurité des autres traitements disponibles
6. Pondération par l'échelle de valeurs personnelle du patient
7. Pondération par les aspects économiques

introduits l'un après l'autre. Les exemples abondent et la **figure 2** en mentionne quelques-uns.²⁴ On se rappellera avant toute prescription que la iatrogénie représente une cause très fréquente de morbidité et de mortalité!²⁵

Encadré 2

Cette patiente de 72 ans a présenté un infarctus du myocarde et souffre d'hypertension artérielle, de diabète sucré, d'ostéoporose et de dépression. Les recommandations de pratique suggèrent la prescription d'aspirine, d'un bêta-bloquant, d'un inhibiteur de l'ECA, d'une sta-

tine, d'un diurétique, d'une sulfonylurée (éventuellement associée à une thiazolidinedione), de calcium, de vitamine D, d'un biphosphonate et d'un antidépresseur de type SSRI.

Est-il justifié de prescrire un biphosphonate, connaissant le risque accru de perforation œsophagienne chez une personne âgée à la motilité œso-gastrique réduite, et compte tenu des difficultés à respecter la position debout requise pendant la demi-heure suivant la prise du médicament? Quelle sulfonylurée choisir, pour quelle intensité de contrôle glycémique? Pour quel bénéfice et pour quels risques, sachant que sur cinq ans, un patient sur trois fait une hypoglycémie mettant en jeu le pronostic vital lors de contrôle «agressif» de la glycémie.²⁶ Faut-il associer une thiazolidinedione, au risque de déclencher une défaillance cardiaque? Si la patiente vient se plaindre de douleurs neuropathiques, sera-ce une conséquence du diabète ou du traitement par statines? Avant d'introduire un SSRI, ne convient-il pas de s'assurer que la dépression ne reconnaît pas une cause iatrogène, par exemple le traitement de bêta-bloquant? L'introduction d'un SSRI ne risque-t-elle pas d'entraîner une hyponatrémie, avec les troubles neurologiques qui en découlent, en association avec un diurétique et une sulfonylurée, connus pour favoriser cette complication?

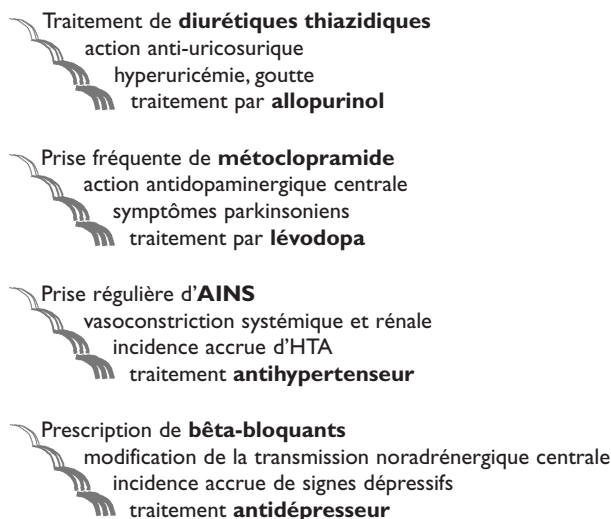


Figure 2. Quelques exemples de cascades thérapeutiques

Clarté des objectifs thérapeutiques

Une exigence importante est de définir clairement l'objectif thérapeutique, c'est-à-dire de préciser sur quelle variable est recherché quel effet clinique. Cet objectif doit être défini pour et avec le patient; il doit être raisonnable, compte tenu des caractéristiques du patient, et partagé par ce dernier. Il s'agit de ne pas confondre l'action pharmacologique avec l'efficacité clinique, cette dernière représentant le seul critère défendable auprès du patient. Pour les traitements à visée symptomatique (antalgiques, psy-



chotropes), le praticien devrait privilégier l'emploi régulier d'une échelle de symptômes (par exemple, échelle visuelle analogique, carnet des douleurs). Une mesure de substitution (marqueur de l'effet pharmacologique) ne saurait être retenue que pour autant qu'elle ait été clairement validée cliniquement. Cela fait relativement peu de temps que des marqueurs tels que le cholestérol, la tension artérielle ou la virémie VIH ont été dûment validés comme objectif de suivi pour certaines classes de médicaments. D'autres marqueurs, comme la diminution des arythmies ventriculaires à l'examen de Holter, ont été invalidés lorsqu'on a testé leur intérêt thérapeutique.²⁷ Le prescripteur, s'il décide de focaliser le traitement sur une variable biologique, devrait toujours avoir à l'esprit la traduction en bénéfice clinique d'une amélioration de ce marqueur (par exemple, diminution du risque cardiovasculaire correspondant à la baisse visée de la cholestérolémie, **tableau 1**).

Il s'agit donc d'évaluer les problèmes médicaux avec le patient le long d'une ou plusieurs échelles convenablement choisies, en y intégrant la gravité des troubles, l'inconfort et les risques liés au traitement, et en particulier l'adhérence du patient. La définition des objectifs thérapeutiques est importante tant pour la décision d'instituer un traitement que durant le suivi (points 2 et 6 du **tableau 2**). Le suivi des marqueurs d'effet va permettre de vérifier le développement de l'action pharmacologique attendue, et de prendre les décisions qui s'imposent en cas de non-réalisation de l'objectif thérapeutique. A ce propos, rappelons que l'utilité de déterminations des concentrations sanguines de médicaments (*therapeutic drug monitoring*) est validée pour certains traitements, et s'assimile à une mesure de suivi quand il n'y en a pas d'autres disponibles et pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Soulignons toutefois l'intérêt limité de ce type de suivi pour le contrôle de l'adhérence.

Enfin, la multiplication des problèmes traités chez un patient polymorbide devrait entraîner la multiplication des échelles de suivi, qui montrera le cas échéant les limites d'une attitude thérapeutique maximale.

Encadré 3

Face à un patient sous quadrithérapie antivirale présentant une hyperlipidémie, la mise en pratique des recommandations officielles imposant un traitement agressif de ces troubles lipidiques ne sera-t-elle pas contre-productive, si elle entraîne des oublis de doses ou des confusions de médicaments et le développement de résistances virales au traitement? Regardera-t-on avec la même importance les résultats de suivi de l'infection VIH (lymphocytes CD4, charge virale) et le lipidogramme? Par exemple, quelles décisions appelleraient respectivement la réapparition d'une virémie précédemment indétectable, ou la persistance de valeurs de cholestérol au-dessus de la limite des valeurs normales? Pour ce dernier marqueur, si on reconnaît que ces patients ont un risque cardiovasculaire accru, on ne dispose d'aucune étude ayant validé un seuil thérapeutique souhaitable; même pour les hypercholestérolémies isolées, hors du contexte VIH, la détermination d'un niveau-cible reste un problème controversé.

Choix des options pharmacothérapeutiques

Indépendamment de la référence aux RPC, le praticien doit se faire une certaine représentation de la physiopathologie des troubles qu'il traite, et des cibles d'action des médicaments qu'il envisage d'introduire. Ignorer ou ne pas comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'affection à traiter est le plus sûr moyen de prescrire irrationnellement, et donc de manquer l'objectif thérapeutique.

Il est intéressant de remarquer que la double référence, d'une part à la physiopathologie et aux mécanismes d'action, d'autre part aux études cliniques contrôlées et aux RPC, reproduit dans le microcosme de la relation médecin-patient les étapes du développement moderne du médicament: en effet, celui-ci est le plus souvent découvert sur la base d'une recherche fondamentale focalisée sur les mécanismes physiologiques et pharmacologiques, puis son développement clinique est orienté vers la validation factuelle de son efficacité et de sa sécurité d'emploi. La convergence de ces deux critères d'appréciation constitue la meilleure garantie scientifique de la valeur d'un médicament.

Le choix du produit est à élaborer en fonction des besoins cliniques spécifiques du patient parmi les alternatives efficaces et sûres disponibles. Un médicament dont l'efficacité clinique est douteuse ou marginale ou dont le rapport bénéfice-risque est peu favorable ne saurait constituer un choix raisonnable, a fortiori dans le cadre d'une polyopathie. Par ailleurs, un médicament de premier choix pour une pathologie donnée peut se révéler contre-indiqué chez le patient que l'on traite (en raison d'une pathologie associée, d'une allergie antérieure, d'un plus haut risque d'intolérance, etc.). Comme évoqué plus haut, la revue systématique des traitements à la recherche des contre-indications et des interactions dangereuses fournit un des critères les plus raisonnables pour simplifier une polymédication.

Encadré 4

Une hypokaliémie sur un syndrome de Liddle ne saurait être traitée adéquatement sans en connaître la physiopathologie (canalopathie du canal épithélial sodique). Seule la compréhension de la pharmacologie des médicaments utilisables pour le traitement de l'affection diagnostiquée permettra un traitement adéquat (un diurétique d'épargne potassique agissant sur le canal sodique, tel que l'amiloride ou le triamtérène, excluant la spironolactone agissant sur le récepteur à l'aldostérone). L'emploi d'autres diurétiques ou antihypertenseurs s'avérerait inefficace, voire nuisible sur cette cause rare d'hypertension.

INDIVIDUALISATION DES POSOLOGIES

Les répercussions d'une réduction des fonctions cardiaque, hépatique et rénale, ainsi que des comédications sur la pharmacocinétique des médicaments prescrits doivent être anticipées. Il est rare que ces facteurs représentent des contre-indications franches à l'introduction d'un médicament, mais il est très fréquent qu'ils imposent l'adaptation des posologies, soit d'emblée, soit en fonction de



l'évolution des critères de suivi de la réponse thérapeutique ou du monitoring de marqueurs biologiques ou pharmacocinétiques. Il est possible qu'à terme, des batteries de tests pharmacogénétiques viennent compléter les critères d'individualisations posologiques.

Encadré 5

Un patient de 68 ans équilibré par du sulfate de lithium à 660 mg deux fois par jour pour un trouble bipolaire et recevant de l'aspirine à faible dose (100 mg/j) à la suite d'un accident ischémique transitoire, présente un lumbago aigu, incitant à lui prescrire un anti-inflammatoire. Le choix se porte sur de l'ibuprofène à 400 mg quatre fois par jour.

L'existence d'une interaction avec l'ibuprofène au niveau de la réabsorption tubulaire du lithium justifierait en soi une diminution de la posologie du lithium et des contrôles de la lithémie, afin d'éviter une intoxication dont les manifestations cliniques peuvent être sévères. Toutefois, compte tenu de la durée du traitement anti-inflammatoire, probablement limitée à une semaine, il est préférable pratiquement de prescrire une fenêtre thérapeutique de lithium pendant la prise d'ibuprofène, en veillant à reprendre le traitement par la suite; la probabilité d'une décompensation maniaque-dépressive durant ce court laps de temps est en effet très inférieure aux inconvénients et aux risques liés à l'association des deux médicaments. De même, compte tenu de l'effet antiagrégant réversible de l'ibuprofène, l'aspirine pourrait aussi être mise en suspens le temps du traitement anti-inflammatoire.

En conclusion, on peut se demander si la question posée «faut-il tout traiter?» ne se réduit pas simplement à l'interro-

gation «faut-il traiter?». Toute médication devrait être introduite en considérant l'ensemble du tableau clinique et des caractéristiques du patient, qu'elle soit isolée ou qu'elle s'inscrive en complément d'une polymédication déjà abondante. Cette dernière situation représente un ensemble de critères parmi ceux qui doivent moduler la décision thérapeutique. La question-type que le clinicien doit constamment se poser n'est-elle pas de savoir si ce qui est supposé être bon pour «la maladie» l'est aussi pour «le malade» qu'il soigne? Bien évidemment, le nombre et la complexité des questions concrètes augmentent géométriquement avec le nombre de médicaments déjà prescrits au patient.

Et la réponse se trouve dans une définition claire des objectifs thérapeutiques (causal, symptomatique, préventif, palliatif, etc.) et en l'établissement, sur cette base, d'un ordre de priorité établi en fonction des critères de gravité de l'affection, de l'efficacité et de la sécurité des traitements disponibles. L'établissement de ces priorités requiert l'implication du patient, donc son information, et la prise en compte de ses désirs et de ses attentes. Les évidences fondant notre pratique demeurent souvent chancelantes. L'information est généralement partielle, quand elle n'est pas partielle. Il est donc plus que jamais indispensable de conserver de la distance et d'exercer son esprit critique. Les conclusions dérivées des études cliniques, si bien conçues et réalisées soient-elles, peuvent ne pas s'appliquer à un patient individuel pour de multiples bonnes raisons. Si la polymédication a perdu sa connotation uniformément négative, elle n'en mérite pas pour autant d'être considérée comme toujours appropriée. Compte tenu des risques liés à la multiplication des traitements, c'est une vigilance accrue, et non amoindrie, qui reste plus que jamais de rigueur à l'égard de la prescription. *Primum non nocere!* ■

Bibliographie

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Masoudi FA, Krumholz HM. Polypharmacy and comorbidity in heart failure. *BMJ* 2003;327:513-4.
- Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:277-80.
- Garber AJ. Benefits of combination therapy of insulin and oral hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003;163:1781-2.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.
- Pitt B, Zand F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
- Juurink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543-51.
- Dalal H, Evans PH, Campbell JL. Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *BMJ* 2004;328:693-7.
- Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2-3.
- Heller RF, Edwards R, McElduff P. Implementing guidelines in primary care: Can population impact measures help? *BMC Public Health* 2003;3:7.
- Marshall T. Coronary heart disease prevention: Insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003;327:1264-7.
- Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14:447-50.
- Mannesse CK, Derksen FHM, De Ridder MAJ, Man in't Veld AJ, Van der Cammen TJM. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Aging* 2000;29:35-9.
- Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
- Murray MD, Kroenke K. Polypharmacy and medication adherence: Small steps on a long road. *J Intern Med* 2001;16:137-9.
- Simon P. Prioritization of medical problems to improve adherence. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:211-3.
- Gill TM, Feinstein AR. A critical appraisal of the quality-of-life measurements. *JAMA* 1994;272:619-26.
- Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:122-39.
- Thiemann DR, Schulman SP. Thrombolytics in elderly patients: A triumph of hope over experience? *CMAJ* 2001;164:1301-3.
- Redelmeier DA, Siew HT, Booth GL. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N Engl J Med* 1998;338:1516-20.
- Sloane PD, Gruber-Baldini AL, Zimmerman S, et al. Medication undertreatment in assisted living settings. *Arch Intern Med* 2004;164:2031-7.
- Shoudhry NK, Steffox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612-7.
- Nelson EC, Mohr JJ, Batalden PB, et al. Improving health care. Part I. The clinical value compass. *J Qual Improv* 1996;22:243-58.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: The prescribing cascade. *BMJ* 1997;315:1096-9.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalised patients. *JAMA* 1998;279:1200-5.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.

* à lire

** à lire absolument