

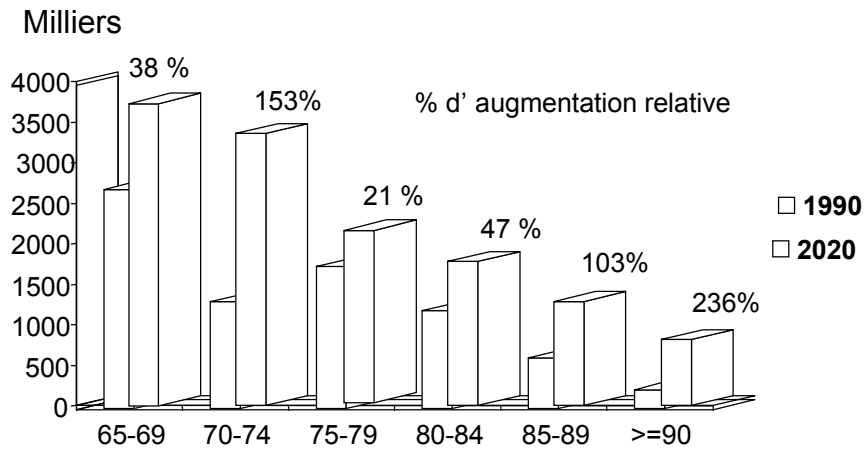
LES MODALITÉS DE L'ÉVALUATION ET DU CONSENTEMENT, DANS LES ESSAIS CLINIQUES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

- Dr Laurence Hugonot-Diener 10/01/2007
- DIU-FIEC

La population gériatrique est de plus en plus âgée et augmente

- Les sujets de 75 ans et plus une population de plus en plus nombreuse.
- Explosion démographique des 80 ans et plus,
- En 1990: 14,7% + de 65 ans et 7 % + de 75 ans,
- En 2001 : 15,9% + de 65 ans et 7% + de 75 ans
- En 2020: 40% + de 50 ans et 4% + de 85 ans.
- Bien définir sa population et son objectif avant de choisir ses outils, car plus on est vieux et plus on est différent.

Evolution 1990-2020 des plus de 65 ans en France



Dia Dr Thierry Marquet d'après Berr et al., FNG, 1997

ICH

RECOMMANDATIONS DES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES

- **ICH* Topic E7** - Note for guidance on studies in support of special populations : GERIATRICS, 1994 : 13 ans déjà!!

ICH : International Conference on Harmonization (Europe, Japon, USA)

ICH Topic E7 : Studies in support of special population : Geriatrics

Principes

- * Les médicaments devraient être étudiés dans **toutes les tranches d'âge, y compris les sujets âgés (à ne pas exclure).**
- * Les patients qui participent aux études cliniques (phases II ou III) devraient être **représentatifs de la population qui sera ultérieurement traitée par le médicament.**

Compte rendu de la table ronde n°5* aux 16° rencontres nationales de pharmacologie clinique de Giens sur le développement des médicaments chez le sujet âgé

Références:

Lassale C., Piette F., Jolliet P. et al.
Drug effects in the elderly, from the pharmacologic target to the risk-benefit. *Thérapie.* 2001.; 56 (4): 363-367.

*Abadie E., Allain H., Baumelou A., Bellissant E., Blin O., Boutier C., Cellier D., D'allens H., Damier P., Eschwege E., Farah S., Guez D., Hugonot-Diener L., Jager M., Potel G., Rosenweig P., Saint Salvi P., Spriet A., Vetel JM.

LES EFFETS DES MÉDICAMENTS CHEZ LES SUJETS AGÉS : DE LA CIBLE PHARMACOLOGIQUE AU BÉNÉFICE/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****.

* Synth-Synthelabo France. ** Hôpital Charles Foix 54000 Evry. *** Faculté de médecine - Université 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 consomment 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 à 14 % 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 12 % des patients menait 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 étalées ou hépatiques, l'état cardiaque, les maladies et traitements associés interviennent également (11-12).

L'essentiel est de déceler le plus rapidement possible dans le développement d'un médicament, les propriétés 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 IIIb, 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).

Éric ARNOU (SPRIMO), Hervé ALLAIN (DORÉ RENSO), Alain BAUMELOU (DITE SAUPÉTRIEUX), Eric BELLISSANT (DORÉ RENSO), Olivier BOUTIER (LA BIOMÉDICAL), Christian BOUTIER (AMPHIPHARMA), Dominic CELLIER (DITE-BIOMED), Hervé D'ALLENS (BIOMÉDICAL), Philippe DAMIER (LANSIS-NANTES), Eveline ESCHWEGE (NOVARTIS), Souha FARAH (SYNTHELABO FRANCE), David GUEZ (LAB. SERVIER), Laurence PELLISSOT-DENIS (DUPUY), Martine SAINTE-GONNAPPE, Gilles



Les recommandations de la table ronde 2001

Quand la population cible est une population âgée, le développement du médicament doit inclure, pour documenter le SMR et le rapport bénéfice/risque:

1/ Des études pré cliniques chez l'animal âgé, à visée explicative, avec des allers-retours entre l'animal et l'homme.

2/ La définition du nombre et de l'âge des seniors n'est pas fixe: mais le dossier doit inclure des sujets se rapprochant le plus possible des données épidémiologiques concernant l'indication.

Sujets « purs » en phase II et III (+ un % de sujets « impurs » et très âgés) et ces derniers seulement en phase IV.

La borne de 65 ans habituellement admise, ne reflétant pas la réalité a été récusé par la table ronde.

L'évaluation : les règles

- **Choix du critère principal d'efficacité:** un seul, mais l'outil doit être valide chez le SA + normes.
- **Choix des critères secondaires:** l'ensemble des outils doivent être valides chez SA ambulatoire ou en institution.
- On évalue le sujet et son aidant principal.

- L'évaluation de l'efficacité/ tolérance doit être globale et inclure toujours:
 - L'état nutritionnel et les chutes
 - L'état thymique
 - L'état fonctionnel
 - La tolérance cognitive

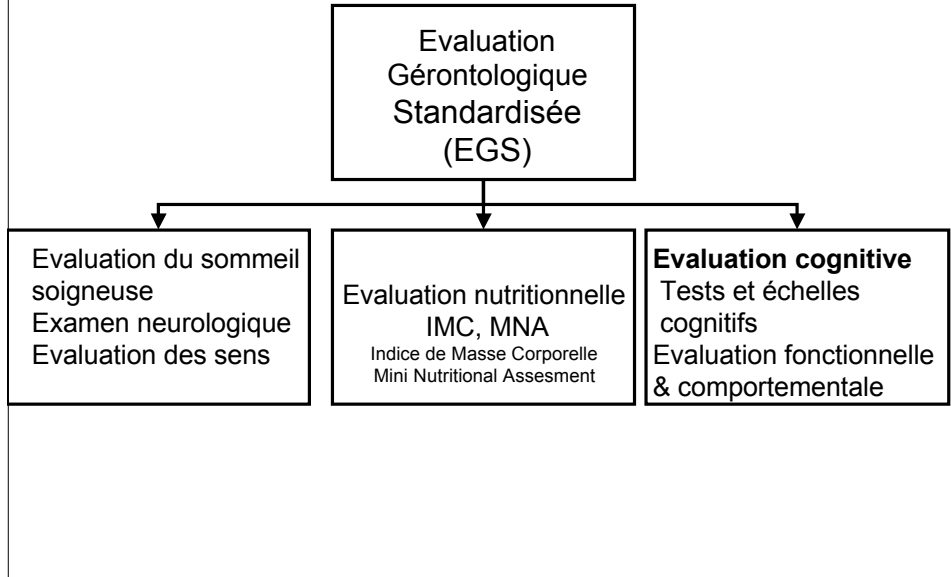
Les modalités de l'évaluation chez le sujet âgé

- Les échelles: ce sont des questions auxquelles
 - Par hétéro-évaluation « un clinicien ou une tierce personne » répond
 - Le médecin
 - Le psychologue
 - Les infirmières
 - L'aidant
 - Par auto évaluation: Le patient et/ou son aidant

EGS: recherche systématique des pathologies souvent intriquées

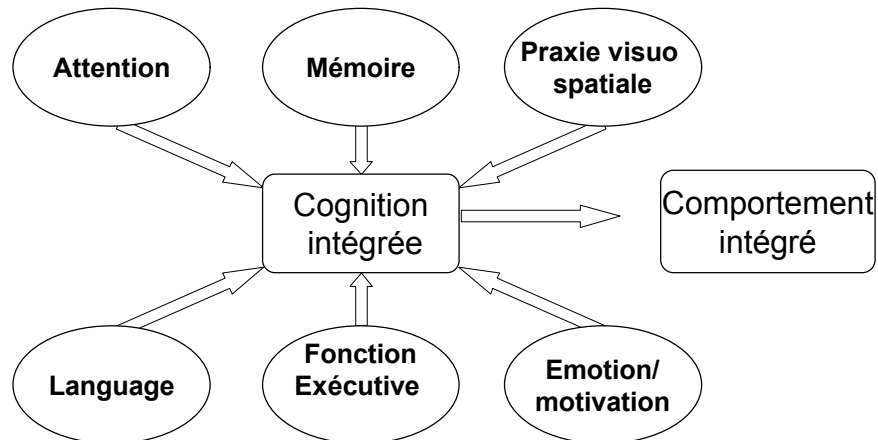
- | | |
|---|--|
| ▪ Evaluation cognitive | ▪ Soit critère ppal, soit tolérance |
| ▪ Evaluation thymique | ▪ Dépistage de la dépression et anxiété + suivi |
| ▪ Evaluation nutritionnelle | ▪ Dépistage d'une Dénutrition protéino Energétique qui conditionne tout le reste (cinétique, pathol. Chroniques) |
| ▪ Evaluation de l'équilibre et de la marche | ▪ Dépistage de fact. Risque de chutes: station unipodale (tolérance) |

Evaluation des déments sévères



la cognition est un produit composite

- Selon Cummings 2000 (the neuropsychiatry of AD.)



L'UTILISATION D'OUTILS CONSENSUELS ET VALIDÉS: ÊTRE EN ACCORD + GUIDELINES

- Poser un diagnostic
- Evaluer un degré de gravité
- Evaluer l'efficacité du traitement cible
- Evaluer la tolérance et peser le rapport bénéfice/risque..

Adapter les échelles à la population cible

Échelles globales	Echelles des activités vie Q	Echelles de Fardeau/temps aidants	Echelles de dépression & anxiété
GDS/FAST	IADL	Echelle de Zarit	Ham-Dep MADRS
CDR	ADCS-ADL		GDS
CGI	Index de Katz	RUD	Ham-Anx
CIBIC plus	BGP		COVI

* Échelles à consulter sur le site Sf-neuro.org: <http://www.sf-neuro.org> BDGRECO

Psycho-comportemental

- **NPI*** : 20 à 45 minutes avec l'aidant
- NPI-R : 10 minutes
- **BEHAVE AD**
- **BGP**
- **D-Test**
- **CMAI** ou échelle d'agitation de Cohen Mansfield 13 ou 29 items

* Échelles à consulter sur le site Sf-neuro.org: <http://www.sf-neuro.org> BDGRECO

**Le consentement: modalités
d'obtention chez le S.A.**

**ADAPTATION DES CONDITIONS DE PARTICIPATION
À LA RECHERCHE POUR LES PERSONNES VULNÉRABLES
(LOI D'AOÛT 2004)**

Regroupement en 4 catégories:

- Femmes enceintes (Art. L.1121-4 & L.1121-5)
- Personnes privées de liberté, hospitalisées sans consentement ou admises dans un établissement sanitaire et social (Art. L.1121-5 & Art. L.1121-6)
- Mineurs (Art. L.1121-6 & Art. L.1121-7)
- Personnes hors d'état de donner leur consentement: majeurs sous tutelles **ou hors d'état d'exprimer leur consentement** (Art. L.1121-7 & L.1121-8)



L'information du patient 1

- Le contenu de l'information sur l'étude, selon la loi: le patient doit être consulté dans la mesure où son état le permet ».
- Ex: Dans la maladie d'Alzheimer les troubles du jugement arrivent souvent tardivement, il faut donc toujours essayer de récupérer l'accord du sujet, tant que c'est possible, mais devant un témoin car il va l'oublier.
 - L'information doit être **objective et valide**, mais compréhensible:
 - Ex: Si le comparateur = placebo, le sujet doit bien comprendre qu'il a une chance/2 de prendre du placebo.

L'information du patient 2

- **Le contenu de l'information sur l'étude:**
 - « **La plus exhaustive possible:** avantages, les inconvénients et les contraintes.
 - L'investigateur **doit la rendre compréhensible par tous et devenir un vrai communicant**, sans pour autant inciter le sujet, afin que cela permette au patient de comprendre la pathologie et d'améliorer son observance thérapeutique », c'est un véritable challenge!

L'information du patient 3

- **Le contenu de l'information sur l'étude:**
 - **Il va falloir l'informer clairement mais avec doigté** il n'est pas toujours facile d'asséner certaines « vérités », cela peut être anxiogène.
 - Par exemple : Dire à un patient + un trouble de la mémoire bénin (MCI) qu'il est inclus dans cette étude, car il a un risque augmenté de Maladie d'Alzheimer...

La situation d'incapacité du patient

- **La question du consentement par autrui reste épineuse et pose les conditions de légitimité du représentant qui serait un médiateur.**
 - Si le bénéficiaire > risque il est alors autorisé de demander l'accord à un membre de la famille ou à la personne de confiance.
 - La question du patient « incapable » et de son représentant légal, rejoint les difficultés de consentement rencontrés fréquemment en pathologie, neurologique, gériatrique, psychiatrique et infantile ainsi que dans tout champ de la médecine aiguë.

Adaptation des règles de consentement: médiation d'un tiers

- En cas d'impossibilité de consentement écrit

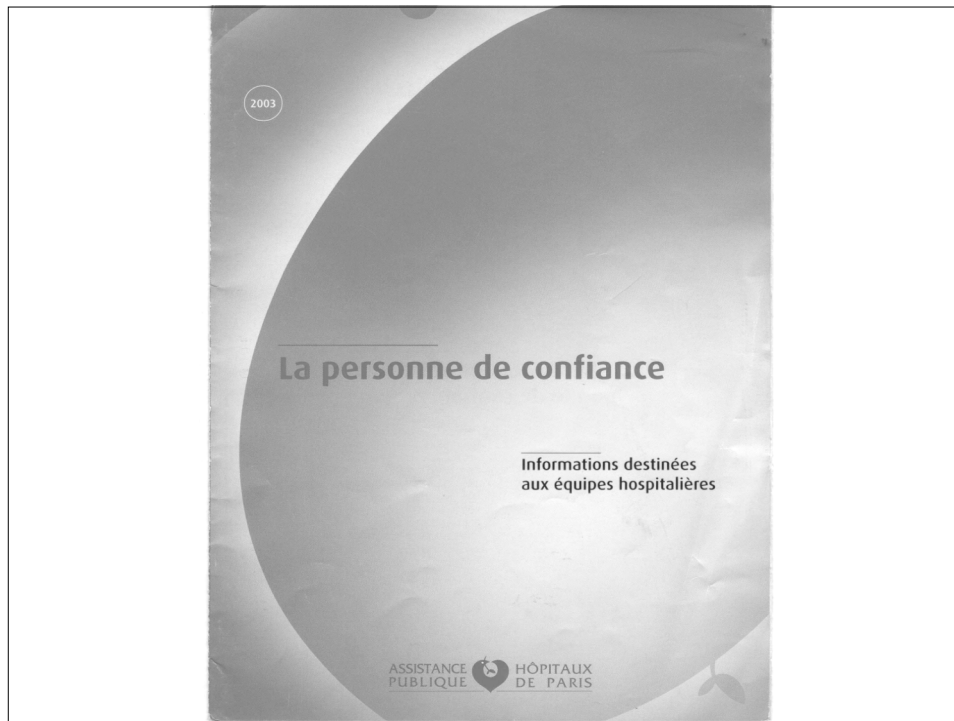
Le consentement peut être attesté par **un tiers indépendant** de l'investigateur et du promoteur (Art. L.1122-1-1)

-Situation d'urgence prévues par le protocole

Consentement de la famille ou de la personne de confiance.

L'intéressé pourra s'opposer à l'utilisation des données le concernant (Art. L.1122-1-2)

-Personnes hors d'état de donner leur consentement: Autorisation donnée par la **personne de confiance** ou, à défaut, **la famille, ou, à défaut, par un proche.** (Art. L.1122-2)



La personne de confiance₁

- Elle est désignée par **un patient majeur, et en capacité d'exprimer ses choix.**
- La mention au dossier médical est obligatoire : la personne de confiance, la famille, la personne à prévenir.
Selon une étude récente: c'est le conjoint dans moins de la 1/2 des cas!
- La personne de confiance ne décide pas, elle intervient dans l'intérêt du patient: **parle-t'elle au nom de la personne ou à sa place?**
- Lorsque le patient est sous tutelle: le rôle de cette personne prend fin, sauf décision du juge des tutelles.

La personne de confiance₂

En cas de recherche mis en œuvre **dans les situations d'urgence, l'avis de cette personne de confiance doit être recherché.**

Si elle n'existe pas: La loi verrouille la souplesse des recherches, un consentement **explicite préalable** du sujet ou de son représentant légal est nécessaire (ceci va rendre difficile toute recherche en urgence).

Mais pour le MA: quand la désigner? Avant la maladie?

On demandait l'avis de l'aidant principal bien souvent un membre de la famille ou un proche, cet avis est en pratique de toutes façons, indispensable.

Le tuteur₁

Si un patient est sous tutelle (Gériatrie/Psychiatrie):

il y a une obligation de recours au juge des tutelles (ou pour le mineur non émancipé, du conseil de famille s'il a été institué).

Le juge est sollicité

- pour donner l'autorisation de participer à la recherche (mineur, majeur **sous tutelle**, majeur hors d'état d'exprimer son consentement),

- soit pour s'assurer de l'aptitude à consentir du majeur sous curatelle, et dans le cas de son inaptitude, donner ou non l'autorisation requise.

- La personne sous sauvegarde de justice ne peut pas être sollicitée.

Le tuteur₂

En France, le tuteur (gérant de tutelle) se considère encore le tuteur des biens et non de la personne: souvent jusqu'à présent, ils refusent sauf exception de prendre une décision de soin.

Si le juge des tutelles a désigné un tuteur pour représenter le patient dans les actes de la vie civile, ce tuteur doit être consulté pour les décisions médicales. Ceci ne s'applique pas aux gérants de tutelles sauf décision expresse du juge.

CONCLUSION

- 1/ Une population bien définie,
- 2/ Un objectif principal unique, s'appuyant sur un outil validé permettant de faire un pari statistique clair,
- 3/ Outil validé dans cette population permettant d'évaluer le patient et son entourage,
- 4/ Une étude soigneuse de la tolérance globale (cognitive, thymique, nutritionnelle, et sur l'équilibre)

Conclusions: pour l'investigateur/clinicien₁

Déterminer la capacité du patient à consentir est de l'art!

Problème de la valeur du consentement à la recherche chez certains malades : dont la capacité de compréhension ou à témoigner d'un choix est souvent restreinte, la notion d'incapacité étant floue.

Ceci aboutit à un consentement probablement non valable, selon les études:

- chez un dépressif sur quatre,
- trois schizophrènes sur quatre
- et presque tous les patients présentant un retard mental **ou**

une détérioration cognitive acquise à un stade modéré (maladie d'Alzheimer et sd apparentés)

Conclusions: pour l'investigateur/clinicien₃

« Malgré toutes ces difficultés: la question essentielle qui demeure à propos de la recherche cognitive et thérapeutique est celle **du respect de la personne avant les contraintes imposées par le progrès scientifique. Mais il n'y a pas d'exemple où un progrès thérapeutique ne s'est pas fondé à un moment sur une contrainte.**

C'est cette contradiction même qui suppose que le chercheur soit toujours conscient de ses responsabilités scientifiques, mais aussi humaines »

*Comité Consultatif National d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
18/09/2003- Avis N°79 (conclusion, p 18)*

