

## Nouvelles brèves

De la même façon que notre dernier FormuL R/info, celui-ci comprend à nouveau une sélection de commentaires de publications récentes. Pendant l'année écoulée, la rédaction a rassemblé les publications pertinentes, lu celles-ci en profondeur et les a commenté brièvement. Nous avons sélectionné dans ces commentaires ceux qui sont les plus pertinents pour notre public cible (les patients âgées et fragiles) en première ligne. Nous ne voulions pas vous en priver. Bonne lecture!

### 1 AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

#### ■ Anticoagulant oral avec de l'aspirine ou un AINS : même insécurité avec les NACOS qu'avec les AVK

Nous avons déjà souligné, dans le Formulaire MRS et le FormuL R/info, le danger de l'association d'un antiagrégant plaquettaire (aspirine ou clopidogrel) à un traitement par anticoagulants oraux en prévention du processus thromboembolique en cas de fibrillation auriculaire (FA). Plusieurs études ont montré que, en cas de FA, l'ajout d'un antiagrégant à la warfarine apporte une plus-value insuffisante mais, par contre, entraîne un risque d'hémorragies plus important<sup>1</sup>. Le risque est-il le même dans d'autres indications et également en cas d'autres associations ?

Une ré-analyse<sup>2</sup> des données de l'étude EINSTEIN pour la tromboembolie veineuse profonde<sup>3</sup> et pour l'embolie pulmonaire<sup>4</sup> évaluant l'efficacité du rivaroxaban versus énoxaparine puis antagonistes de la vitamine K, précise la sécurité (au point de vue risque hémorragique surtout) de l'association d'un traitement anticoagulant quel qu'il soit à de l'aspirine ou à un AINS. Cette ré-analyse<sup>2</sup> de l'ensemble des études du programme EINSTEIN (8246 sujets), montre une incidence d'un saignement cliniquement pertinent de 16,6/100 années-patients en cas de traitement anticoagulant, incidence portée à 37,5/100 années-patients en cas d'utilisation concomitante d'un AINS, soit un HR de 1,77 (IC à 95% de 1,46 à 2,14). Pour la survenue d'un saignement majeur, les chiffres sont respectivement de 2,0/100 années-patients, de 6,5/100 années-patients, avec un HR de 2,37 (IC 0 95% de 1,51 à 3,75).

Pour l'aspirine en ajout à l'anticoagulant : une incidence d'un saignement cliniquement pertinent de 16,9/100 années-patients en cas de traitement anticoagulant, incidence portée à 36,6/100 années-patients en cas d'utilisation concomitante d'aspirine, soit un HR de 1,70 (IC à 95% de 1,38 à 2,11). Pour la survenue d'un saignement majeur, les chiffres sont respectivement de 2,2/100 années-patients, de 4,8/100 années-patients, avec un HR de 1,50 (IC 0 95% de 0,86 à 2,62).

Ces chiffres montrent donc une absence de différence de risque statistiquement significative entre le rivaroxaban et un traitement par énoxaparine puis warfarine en termes d'hémorragies cliniquement pertinente ou d'hémorragies sévères aussi bien en cas d'utilisation d'un AINS qu'en cas d'utilisation spécifique d'aspirine.

#### Conclusion

Cette ré-analyse d'une étude évaluant un nouvel anticoagulant oral, le rivaroxaban, versus un traitement anticoagulant plus classique (Héparine de Bas Poids Moléculaire, HBPM, puis anti-vitamine titrée, warfarine) en cas de thromboembolie veineuse nous rappelle le danger (risque hémorragique) de l'association de ce traitement avec de l'aspirine ou un autre AINS, que ce soit pour le NACO ou pour l'HBPM/AVK.

#### Références

- 1 Lip GY. Don't add aspirin for associated stable vascular disease in a patient with atrial fibrillation receiving anticoagulation. *BMJ* 2008;336:614-5.
- 2 Davidson BL, Verheijen S, Lensing AW, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med* 2014;174:947-53.
- 3 EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral

rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-510.

- 4 EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.

■ **AINS associés à un traitement antithrombotique post infarctus du myocarde: risque hémorragique et cardiovasculaire accru**

Dans le paragraphe précité nous avons exposé le danger d'associer un AINS (dont l'aspirine) avec un anticoagulant oral antagoniste de la vitamine K ou non. L'intérêt comme le risque d'associer un AINS à un antithrombotique (aspirine principalement) est un autre sujet depuis longtemps débattu. Le rapport du jury<sup>1</sup> de consensus de l'INAMI sur les AINS concluait à une inhibition de l'effet antithrombogène de l'aspirine démontré pour le célécoxib et à une même interaction non sélective avec l'ibuprofène, sans données cliniques pertinentes probantes à l'époque.

En 2015, des auteurs danois<sup>2</sup> publient des données enregistrées entre 2002 et 2011 au Danemark pour des patients âgés d'au moins 30 ans admis à l'hôpital pour un premier infarctus du myocarde et en vie 30 jours après leur sortie de l'hôpital, traités par aspirine, clopidogrel ou anticoagulants oraux (en combinaison éventuelle jusqu'à une trithérapie) avec prescription concomitante d'un AINS. Ils ont recherché, chez 61.971 patients post infarctus (moyenne d'âge de 67,7 ans, 63% d'hommes) dont 34% ont reçu au moins une prescription d'un AINS, la survenue d'un évènement hémorragique et/ou d'un nouvel incident cardiovasculaire.

L'usage concomitant d'un AINS augmente le risque de survenue d'une hémorragie nécessitant une hospitalisation (HR ajusté de 2,02 avec IC à

95 % de 1,81 à 2,26) et d'un évènement cardiovasculaire [décès cardiovasculaire, nouvel infarctus du myocarde non fatal, AVC : HR de 1,40 avec IC à 95 % de 1,30 à 1,49]. Cet accroissement de risque est observé quel que soit le traitement antithrombotique, le type d'AINS ou la durée de son utilisation, avec cependant parfois des IC à 95 % non significatifs très probablement par manque de puissance (avec un [très] faible pourcentage d'évènements).

L'interprétation doit rester prudente étant donné le caractère observationnel de ces données, sans prise en compte de paramètres cliniques importants, surtout pour le risque cardiovasculaire (chiffres de pression artérielle, IMC, statut tabagique, taux lipidiques).

**Conclusion**

Ce registre danois (données d'observation) confirme un risque hémorragique accru en cas d'association d'un AINS à un traitement antithrombotique (simple ou complexe) post infarctus du myocarde, avec, probablement, un risque accru d'un nouvel incident cardiovasculaire.

**Références**

- 1 INAMI. L'usage adéquat des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rapport du jury du Consensus, novembre 2004. [www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be)
- 2 Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA* 2015;313:805-14.

■ **Insuffisance cardiaque + fibrillation auriculaire: pas d'avantage pour les bêtabloquants?**

Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre Système cardiovasculaire dans le Formulaire MRS, en cas d'in-

suffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, un bêtabloquant peut être ajouté à un IEC après stabilisation de la dose de celui-ci, bêtabloquant (carvédilol en premier choix) à initier à dose faible et à titrer ensuite.

Pour le contrôle de la fréquence cardiaque en cas de fibrillation auriculaire (FA), c'est un bêta bloquant (métoprolol) qui est notre premier choix. En cas d'association d'une FA à une insuffisance cardiaque, il semble donc adéquat de choisir un bêtabloquant de préférence à un autre anti arythmique. Cette association est fréquente, 14 à 50 % des patients en insuffisance cardiaque présenteraient une FA<sup>1</sup>.

Une récente méta-analyse sur données individuelles<sup>2</sup> remet ce choix pour un bêta-bloquant en cause. Les auteurs ont comparé l'efficacité des bêtabloquants versus placebo chez des patients en insuffisance cardiaque et rythme sinusal versus ceux en insuffisance cardiaque qui présentaient une FA. Après une recherche exhaustive dans la littérature (études publiées ou non), ils ont extrait les données individuelles de 10 RCTs, soit un total de 18.254 patients en insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection diminuée dont 3.066 (17%) en FA ou flutter initiale. Dans la MA, pour les patients en FA versus ceux en rythme sinusal : en moyenne 5 ans plus âgés, avec une plus forte proportion d'hommes (81% au lieu de 75%) et une insuffisance cardiaque souvent plus sévère. 95% des patients sous IEC ou sartan, dans les deux groupes. Le critère de jugement primaire, sur un suivi moyen de 1,5 an (0,9 à 5,3 ans), est la fréquence des décès de toute cause: 16% en cas de rythme sinusal, 21% en cas de FA. Un traitement par bêtabloquant réduit significativement le risque de décès versus placebo en cas de rythme sinusal (HR à 0,73 avec IC à 95% de 0,67 à 0,80, p<0,001) mais non en cas de FA (HR à 0,97 avec IC à 95% de 0,83 à 1,14, p=0,73). Cette absence d'efficacité du bêtabloquant en cas de FA est observée dans tous les sous-groupes

analysés en fonction de l'âge, du sexe, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de la classe NYHA, de la fréquence cardiaque et du traitement médical initial. Notons que dans le groupe initialement en rythme sinusal, le bêtabloquant a réduit l'incidence de FA de 33% versus placebo.

Les auteurs de la meta-analyse concluent que les bêtabloquants ne devraient plus être préférentiellement utilisés versus autres médicaments pour le contrôle de la fréquence cardiaque en cas d'association d'une FA à une insuffisance cardiaque. Leur analyse ne donne cependant aucune information sur l'efficacité d'alternatives dans cette indication précise. En cas de coprésence d'une autre indication d'un traitement par bêtabloquant (angor, post-infarctus), le rapport bénéfice/risque de ce traitement devra être réévalué.

### Conclusion

Cette méta-analyse confirme un bénéfice des bêtabloquants versus placebo en termes de mortalité en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée. Ce bénéfice en termes de mortalité a cependant seulement été constaté chez les patients chez les patients en insuffisance cardiaque et rythme sinusal, mais non en cas d'association d'une FA avec cette insuffisance cardiaque. Cette meta-analyse ne fournit cependant pas d'élément permettant de choisir un autre traitement antiarythmique plus efficace pour ce critère de jugement.

### Références

- 1 Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 2D–8D.
- 2 Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-43.

### ■ Traitement antihypertenseur et démence : risque accru de troubles cognitifs si chiffres trop bas

Comme nous le mentionnons dans le chapitre Système cardiovasculaire du Formulaire MRS, une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration a montré que le traitement de l'hypertension influence favorablement la mortalité totale et la mortalité cardiovasculaire ainsi que la morbidité cardiovasculaire chez des personnes âgées de plus de 60 ans<sup>1</sup>. C'est surtout la diminution de la pression artérielle systolique, plus que celle de la pression artérielle diastolique qui, dans une population > 65 ans, diminue le risque cardiovasculaire<sup>2</sup>.

Les valeurs cibles de pression artérielle à atteindre sont généralement fixées à 140/90 mmHg, sans preuve solide pour les personnes âgées > 65 ans ; une cible <150/90mmHg chez les  $\geq$  60 ans semble mieux étayée.

La valeur pronostique des chiffres de pression artérielle (PA) et l'intérêt d'un traitement médicamenteux antihypertenseur en cas de déficit cognitif léger (Mild Cognitive Impairment, MCI) ou de démence documentée sont beaucoup moins bien évalués et précisés.

Une publication récente apporte des éléments de réponse<sup>3</sup>. Les auteurs ont suivi sur une médiane de 9 mois, 172 patients d'un âge moyen de 79 ans, avec un MMSE (Mini-Mental State Examination) initial moyen de 22,1 dont 68% présentaient une démence et 32% un MCI; 70% des patients recevaient un traitement antihypertenseur médicamenteux. Ils ont suivi l'évolution des chiffres tensionnels (mesure au cabinet ou monitoring ambulatoire) en tenant compte d'un traitement antihypertenseur médicamenteux ou non.

Leurs résultats observés peuvent être résumés ainsi :

- pour la mesure ambulatoire de la PAS diurne, c'est dans le tertile avec le chiffre le plus bas ( $\leq$  128 mmHg,

69,6% des sujets sous antihypertenseur) que la chute du MMSE est la plus forte versus tertiles avec des chiffres plus hauts (129-144 mmHg, 66,1% des sujets sous antihypertenseur) ou  $\geq$  145 mmHg (73,7% des sujets sous antihypertenseur) mais cette association n'est significative que chez les patients avec traitement médicamenteux antihypertenseur, résultat confirmé en analyse multivariée tenant compte de l'âge, du score MMSE initial, de la comorbidité vasculaire;

- cette association est plus faible pour la mesure de la PA au cabinet
- les valeurs autres que la PAS dans les mesures ambulatoires ne sont pas associées avec des différences d'évolution des capacités cognitives évaluées par le MMSE;

Cette étude montre, à nouveau, les limites de l'intérêt d'une mesure uniquement ponctuelle au cabinet de la pression artérielle, alors que d'autres déterminations (monitoring ambulatoire de 24 heures, mesures au domicile, mesure automatisée au cabinet [automated office blood pressure, AOBP]) sont plus performantes<sup>4</sup>.

La durée de cette étude est trop courte pour évaluer le potentiel bénéfice du traitement antihypertenseur en termes de comorbidité/mortalité liée à une hypertension artérielle modérée à sévère. Elle est effectuée en clinique de la mémoire, population sélectionnée mal représentative de l'ensemble de la population âgée en première ligne de soin.

### Conclusion

Cette publication attire notre attention sur le fait que l'initiation (ou la poursuite) d'un traitement médicamenteux antihypertenseur chez une personne âgée (particulièrement en cas de déficit cognitif) doit être bien réfléchi en termes de bénéfices/risques potentiels, qu'il ne semble pas utile de viser des chiffres de pression artérielle systolique inférieurs à 145 mmHg. Elle nous rappelle que la mesure ambulatoire

de la PAS est plus performante (en termes de chiffres réels) pour le diagnostic d'une hypertension artérielle et nous montre qu'elle est aussi plus performante dans le suivi d'un traitement antihypertenseur en termes d'évaluation du bénéfice potentiel du traitement.

#### Références

- 1 Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD000028. DOI: 10.1002/14651858.CD000028.pub2.
- 2 Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Heart* 2014;100:317-23.
- 3 Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015;175:578-85.
- 4 Myers MG. The great myth of office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2012;30:1894-8.

#### ■ Diurétiques comme anti-hypertenseurs : préférer la chlortalidone et l'indapamide ?

Dans le sous-chapitre du Formulaire MRS concernant l'hypertension artérielle (HTA) nous mentionnons que, en l'absence de comorbidité avec indication préférentielle d'un autre choix, notre premier choix de traitement de l'HTA est un diurétique thiazidique. Dans le Formulaire MRS notre premier choix est la chlortalidone. Nous signalons que l'indapamide est également un dérivé thiazidique qui a une efficacité prouvée dans l'hypertension, mais qu'il est plus onéreux que la chlortalidone. Le répertoire commenté des médicaments du CBIP mentionne que

« certaines molécules de structure différente (p. ex. la chlortalidone et l'indapamide) ont été reprises dans ce groupe des thiazides étant donné que leurs effets sont comparables ».

Certaines experts<sup>1</sup>, principalement sur base d'études d'observation, mettent cette affirmation en doute en montrant des différences entre les thiazides (hydrochlorothiazide principalement) et les apparentés aux thiazides (chlortalidone et indapamide) en termes de durée d'action, de puissance anti hypertensive, d'effet pléiotrope non lié à la baisse de la pression artérielle, de réduction de l'hypertrophie ventriculaire et de prévention d'événements cardiovasculaires (pour ce critère, sur base d'une méta-analyse en réseau<sup>2</sup> sur base de 4 RCTs).

Le même auteur principal de l'étude précitée publiée en 2015 (avec d'autres chercheurs) une synthèse de la littérature systématique<sup>3</sup> concernant les comparaisons directes entre ces 3 diurétiques (hydrochlorothiazide, chlortalidone et indapamide). Ces chercheurs concluent que, comme la chlortalidone, l'indapamide est, à doses équivalentes, un antihypertenseur plus puissant que l'hydrochlorothiazide, sans différence montrée entre les molécules en termes d'effets métaboliques indésirables. La prévention d'événements cardiovasculaires n'est pas évaluée dans les études comparatives reprises dans cette publication.

Des chercheurs hollandais publient, en 2015 également, une méta-analyse<sup>4</sup> comparant l'efficacité de ces diurétiques utilisés comme antihypertenseurs en termes de prévention de la morbidité cardiovasculaire. Ils ont inclus 21 RCTs comportant 25 comparaisons directes (> 480.000 années-patient). Une analyse en méta-régression montre que les résultats ne sont pas influencés par l'âge, le sexe, l'ethnicité, mais bien par l'ampleur de la diminution des chiffres de la pression artérielle. En corrigeant pour cette variable, les thiazides apparentés montrent une réduction supplémentaire versus

thiazides du risque d'événements cardiovasculaires de 12% (p=0,049), particulièrement du risque d'insuffisance cardiaque avec une réduction de 21 % (p=0,023). Il n'y a pas de différence observée en termes de survenue d'événements coronariens, d'AVC, de décès de toute cause. L'incidence d'effets indésirables est semblable entre thiazides, thiazides apparentés et autres antihypertenseurs.

Ces études sont une incitation supplémentaire à préférer la chlortalidone à l'hydrochlorothiazide.

Rappelons que dans la majorité des associations fixes d'un antihypertenseur avec un diurétique (sauf certaines associations bêta-bloquant/diurétique), c'est l'hydrochlorothiazide qui est choisie comme diurétique (sauf quelques spécialités associant un IECA et l'indapamide). Les éléments exposés ci-dessus représentent un argument supplémentaire pour ne pas favoriser le choix de ces associations fixes avec l'hydrochlorothiazide.

#### Conclusion

Une méta-analyse des diurétiques thiazides et thiazides apparentés confirme que la chlortalidone est un antihypertenseur plus efficace en termes de prévention d'événements cardiovasculaires que l'hydrochlorothiazide. Il en est de même pour l'indapamide, médicament plus onéreux.

#### Références

- 1 Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME. Is chlortalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives ? *Curr Opin Cardiol*. 2013;28:426-32.
- 2 Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events. *Systematic review and network meta-analyses*. *Hypertension* 2012; 59:1110-7.
- 3 Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of

hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* 2015;65:1041-6.

- 4 Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2015;65:1033-40.

## 2 DOULEUR

### ■ Opioïdes: utilisation souvent prolongée, avantages et inconvénients très peu documentés

Une synthèse méthodique de la littérature<sup>1</sup> a évalué l'efficacité et la sécurité d'un traitement de la douleur chronique par des opioïdes.

Les auteurs n'ont pas trouvé la moindre étude sur l'effet de l'utilisation d'opioïdes par rapport à un placebo, ni sur le traitement par des opioïdes ou des non-opioïdes en termes de critères de jugement tels que la douleur, la capacité fonctionnelle ou la qualité de vie à long terme (au-delà d'un an).

Il n'y a pas d'étude randomisée comparant l'effet d'un traitement prolongé avec des opioïdes versus placebo ou versus non-opioïdes en termes de survenue d'un abus, d'une addiction ou de critères de jugement apparentés.

Une étude d'observation de qualité satisfaisante montrait que l'utilisation d'opioïdes pendant plus de 90 jours dans le cadre de douleurs chroniques s'accompagnait d'un risque accru d'abus ou de dépendance versus non-utilisation d'opioïdes. Ce risque accru était dose-dépendant. Le risque de fractures et d'infarctus du myocarde augmenterait également, mais les preuves sont de niveau plus faible. Les auteurs constatent que, d'une part, l'utilisation des opioïdes est largement répandue et, d'autre part, il y a particulièrement peu de preuves

scientifiques disponibles concernant l'efficacité et les inconvénients d'une utilisation prolongée de ces médicaments. Privilégier ce mode de traitement de la douleur chronique doit être privilégié dans certaines situations spécifiques, ou également pour certains patients chez qui le risque de surdosage ou d'abus est faible, ne repose que sur de faibles preuves. Les preuves ne sont pas suffisantes pour montrer des bénéfices et des désavantages possibles pour des sous-groupes de patients versus d'autres, suivant leurs caractéristiques démographiques, les caractéristiques de la douleur ou sur la base d'autres caractéristiques cliniques<sup>2</sup>.

Les auteurs soulignent la nécessité d'études bien élaborées pour répondre aux questions en suspens concernant l'utilisation prolongée d'opioïdes. Les recherches doivent surtout se concentrer sur les personnes le plus à risque d'effets indésirables, car ce sont surtout pour ces personnes que ce type de traitement est prescrit<sup>3</sup>.

### Conclusion

Faute de données probantes, il n'est pas possible d'émettre un avis fiable quant à l'effet positif de l'utilisation d'opioïdes dans le traitement de la douleur chronique. Nous disposons cependant de quelques preuves évoquant un risque accru d'effets indésirables lors d'une utilisation prolongée. Ces effets indésirables sont probablement dose-dépendants.

### Références

- 1 Chou R, Turner JA, Devine EB et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:276-86.
- 2 [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/557/1971/chronic-pain-opioid-treatment-report-141007.pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/557/1971/chronic-pain-opioid-treatment-report-141007.pdf)
- 3 Mailis-Gagnon A, Lakha, SF, Ou T et al. Chronic noncancer pain:

characteristics of patients prescribed opioids by community physicians and referred to a tertiary pain clinic. *Can Fam Physician* 2011;57:e97-105.

## 3 SOINS PALLIATIFS – SOINS DE FIN DE VIE

### ■ Mesures en fin de vie chez les personnes atteintes de démence : peut mieux faire

En fin de vie, il est fréquent que des mesures soient prises pour raccourcir la durée de vie<sup>1</sup>. Ces mesures comprennent notamment les décisions relatives à l'arrêt des traitements, la prise en charge de la douleur ou d'autres symptômes au moyen de médicaments qui peuvent raccourcir la durée de vie, et l'administration de médicaments aux fins explicites d'accélérer le décès (suicide assisté, interruption de vie sans demande explicite du patient et euthanasie).

Pour les patients souffrant d'un cancer, nous connaissons bien les mesures à prendre en fin de vie<sup>2</sup>. Pour les personnes atteintes de démence, des recherches ont été menées en Belgique sur l'application de ce type de mesures<sup>3</sup>. Ces recherches ont été réalisées par le biais de questionnaires anonymisés, envoyés aux médecins qui avaient constaté le décès de personnes classées dans 4 groupes : des suites d'une euthanasie, suite à d'un décès médicalement assisté probable, possible ou improbable. Les données issues des personnes démentes décédées ont été comparées à celles des personnes décédées des suites d'un cancer.

Les mesures en fin de vie semblent généralement moins nombreuses chez les personnes atteintes de démence que chez les patients cancéreux (50,7 % vs 63,2 %). L'abstention ou l'arrêt d'un traitement (en particulier l'alimentation ou l'hydratation artificielle et l'antibiothérapie) dans le but de raccourcir la durée de vie a

été constaté(e) plus souvent dans le groupe 'démence' que dans le groupe 'cancer'. Cette mesure peut être considérée comme judicieuse. D'autre part, les mesures destinées à soulager la douleur ou d'autres symptômes étaient prises moins souvent chez les personnes atteintes de démence. Les médecins traitants estimaient que la douleur était plus intense chez les patients cancéreux que chez les personnes démentes. Au cours de leurs 24 dernières heures, les sujets déments ont reçu significativement moins d'opioïdes que les patients souffrant d'un cancer. Les médecins qui avaient pris des mesures visant à accélérer le décès de patients déments ont décrit leur intervention comme un traitement symptomatique, une sédation palliative ou une interruption de vie 'compassionnelle'. Aucun patient dément n'a bénéficié d'une euthanasie (en dépit d'une demande préalable de certains). 1,2 % des patients déments en avaient fait la demande explicite ou avaient rédigé une déclaration de dernière volonté en ce sens. Dans pratiquement tous les cas, les médecins sont partis du principe que le patient dément n'était pas capable de participer à la décision et ont donc exclu cette possibilité. Les médecins traitants ont plus souvent concerté la famille quant aux dispositions à prendre en fin de vie pour les patients déments que pour les patients atteints d'un cancer. Dans les deux groupes, l'aide d'un expert en soins palliatifs a été requise dans environ un quart des cas. La prise de décisions en matière de fin de vie était moins liée à la douleur ou aux souhaits personnels du patient chez les personnes démentes que chez les patients cancéreux, mais plus en relation avec la qualité de vie. Parmi les autres arguments de poids dans la prise de décisions concernant la fin de vie des patients souffrant de démence, figurent l'absence de perspective d'amélioration, le refus de prolonger la vie inutilement et la volonté d'éviter une souffrance à venir.

### Conclusion

Les interventions de fin de vie sont moins nombreuses chez les patients souffrant de démence que chez les patients atteints d'un cancer. Ces interventions semblent également davantage guidées par la perspective d'une situation sans issue que par la volonté de soulager la souffrance physique existante. La difficulté d'évaluer la gravité, voire la présence de symptômes chez les personnes atteintes de démence n'y est probablement pas étrangère<sup>4</sup>. Les auteurs de cette étude soulignent la position ambiguë dans laquelle se trouvent les médecins lorsqu'ils prennent des mesures qui accélèrent la fin de vie sans demande explicite préalable du patient, dans des situations où l'euthanasie n'est pas pratiquée, même après une déclaration anticipée de volonté. Cette dernière est d'ailleurs aussi contraire à la législation belge actuellement en vigueur.

Les soins palliatifs spécialisés dont bénéficient les patients cancéreux sont considérés comme allant de soi et sont généralement de très bon niveau en Belgique. Les patients qui souffrent de démence méritent, eux aussi, des soins d'une pareille qualité lors de leur fin de vie.

### Références

- 1 Onwuteaka-Philipsen BD, Brinkman-Stoppelenburg A, Penning C et al. Trends in end-of-life practices before and after the enactment of the euthanasia law in the Netherlands from 1990 to 2010: a repeated cross-sectional survey. *Lancet* 2012;380:908-15
- 2 Pardon K, Chambaere K, Pasman HR et al. Trends in end-of-life decision making in patients with and without cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1450-7.
- 3 Chambaere K, Cohen J, Robijn L et al. End-of-life decisions in individuals dying with dementia in Belgium. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:290-6.

- 4 Van der Steen JT, Onwuteaka-Philipsen BD, Knol DL et al. Caregivers' understanding of dementia predicts patients' comfort at death: a prospective observational study. *BMC Med* 2013;11:105.

## 4 AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

### ■ Agitation en cas de démence

En 2011, le KCE<sup>1</sup> a identifié 4 types d'interventions non pharmacologiques ayant un effet positif en cas de démence:

- Association d'interventions de type psychosocial/psychoéducatif
- Formation du personnel soignant en institution
- Programmes d'activités physiques
- Stimulation/apprentissage cognitif du patient

Une évaluation des technologies de la santé (Health Technology Assessment)<sup>2</sup> a également réalisé une synthèse de l'efficacité d'approches non pharmacologiques spécifiques en cas d'agitation chez les personnes souffrant de démence. La formation du personnel soignant à une approche orientée sur la personne ou à des compétences en communication, avec supervision de la mise en œuvre ultérieure, réduit l'agitation à la fois d'emblée et jusqu'à 6 mois par après (ampleur d'effet standardisée, AES de -1,8 à -0,3). Le DCM (dementia care mapping) est, lui aussi, efficace (AES de -1,4 à -0,6). Les activités ludiques (AES de -0,8 à -0,6), la musicothérapie suivant un protocole (AES de -0,8 à -0,5) et les interventions sensorielles (massage, stimulation multisensorielle (Snoezelen)) (AES de -1,3 à -0,6) sont efficaces au moment de l'agitation, mais pas par la suite. Pour l'aromathérapie et la luminothérapie, aucun effet n'a été constaté. Aucun effet n'a également été trouvé pour l'apprentissage des aidants non professionnels aux interventions cognitives ou comportementales.

Quant aux autres interventions, les études disponibles n'étaient pas suffisantes ou de qualité insuffisante pour permettre de se prononcer sur leur efficacité.

### Conclusion

Il est prouvé que le fait d'apprendre au personnel des maisons de repos à communiquer avec les personnes démentes et à les considérer comme des individus, au lieu de se concentrer uniquement sur les tâches à exécuter, est efficace en termes de réduction de l'agitation. Il faut plaider pour un changement de culture plutôt que de rechercher des formes thérapeutiques individuelles. Il est conseillé d'avoir un manuel à disposition, de disposer d'une supervision continue, pour mettre en œuvre une approche orientée sur la personne.

### Références

- 1 Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F, Eyssen M, Paulus D. Démence : quelles interventions non pharmacologiques? Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2011. KCE Reports 160B. D/2011/10.273/36.
- 2 Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-226.

### ■ Effets indésirables anticholinergiques et survenue d'une démence

Des effets indésirables anticholinergiques peuvent causer un déclin cognitif et une démence.

Une étude de cohorte prospective<sup>1</sup> montre que les effets des anticholinergiques sur la fonction cognitive ne seraient peut-être pas réversibles.

3434 sujets âgés (de 65 ans ou plus) ont été suivis pendant une durée moyenne de 7,5 ans. Leur exposition cumulée aux anticholinergiques est calculée sur base des données issues de la délivrance de médicaments en officine. Les anticholinergiques les plus utilisés étaient les suivants : antidépresseurs, médicaments contre les troubles de la fonction vésicale (p. ex. oxybutinine), antihistaminiques H1 et antipsychotiques. Les 12 derniers mois n'ont pas été comptabilisés en vue d'exclure l'utilisation de ces agents dans le cadre de signes prodromiques de la démence. 797 sujets âgés (23,2 %) ont développé une démence. Une relation dose-réponse cumulative sur 10 ans a été identifiée pour la démence et la maladie d'Alzheimer (test de tendance,  $p < 0,001$ ).

Lorsque, parmi les sujets âgés présentant la plus grande exposition aux anticholinergiques, une distinction est faite entre les antidépresseurs et les autres médicaments associés à des effets indésirables anticholinergiques, le risque de développer une démence est semblable pour les deux classes. Nous pouvons en déduire que le lien entre antidépresseurs et développement de démence n'est pas imputable à la dépression en tant que signe précoce de démence.

### Conclusion

Cette étude confirme les résultats d'une précédente étude réalisée en France (The 3-City Study<sup>2</sup>), à la différence que la plus récente des deux études tient compte de la dose d'exposition aux anticholinergiques.

Sur la base d'une synthèse de la littérature, Salahudeen et al. ont dressé une liste de médicaments classés selon la puissance de leurs effets indésirables anticholinergiques<sup>3</sup>. Cette classification n'est cependant pas univoque et certains médicaments peuvent être classés différemment dans la littérature.

### Références

- 1 Gray SL, Anderson ML, Dublin S et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia. A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175:401-7.
- 2 Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues J et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. The 3-City Study. *Arch Intern Med* 2009;169:1317-24.
- 3 Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2015;15:31 [doi:10.1186/s12877-015-0029-9]

## 5 VITAMINES

### ■ Prévention des chutes avec lésion : exercices efficaces, pas la vitamine D

Comme mentionné dans le Formulaire MRS (Chapitre Vitamines et minéraux), pour évaluer le rôle de la vitamine D avec ou sans calcium dans la prévention des chutes, nous disposons d'une synthèse méthodique de la Cochrane concernant les personnes âgées vivant dans la communauté<sup>1</sup> et d'une autre concernant les personnes âgées en maisons de repos et de soins ou hospitalisées<sup>2</sup>. Ces synthèses nous donnent les résultats suivants pour les personnes âgées institutionnalisées (= Institut) ou vivant dans la communauté (= Commun) : statistiquement significatifs (SS) ou non significatifs (NS) pour la fréquence des chutes et le nombre de chuteurs.

Etudes	Fréquence des chutes	Nombre de chuteurs
Vitamine D3 + calcium versus placebo	Commun : NS Institut : 0 étude	Commun : NS Institut : NS
Vitamine D3 + calcium versus calcium seul	Commun : SS Institut : SS	Commun : SS Institut : NS

Notons l'absence d'étude avec la vitamine D3 seule versus placebo pour les sujets vivant dans la communauté comme pour les sujets institutionnalisés.

Ces résultats sont donc globalement peu satisfaisants et les guides de pratique clinique émettent des opinions différentes au sujet de la supplémentation en vitamine D dans la prévention des chutes chez les personnes âgées : non recommandé, faute de preuve, pour NICE<sup>3</sup> par exemple, recommandé en cas de carence en vitamine D pour le CBO<sup>4</sup> par exemple.

Une nouvelle RCT<sup>5</sup> a évalué l'intérêt de l'administration de vitamine D (800 UI/jour) versus placebo, avec ou sans d'exercices dans une population de 409 femmes âgées de 70 à 80 ans au domicile, ayant chuté au moins une fois dans l'année précédente et n'ayant pas reçu de suppléments de vitamine D. Initialement, les sujets ne sont pas, en moyenne, carencés en vitamine D (25OH vitamine D > 20 ng/ml) et la prise de vitamine D en cours d'étude (vitamine D seule ou vitamine D + exercices) augmente bien le taux sanguin. Les séances d'exercices sont

collectives, supervisées, avec exercices d'équilibre, renforcement musculaire, lever de poids, agilité et exercices fonctionnels.

S'il n'y a pas de différences significatives après 2 ans entre les 4 groupes pour la fréquence des chutes, il y a moins de chutes avec lésion dans les groupes avec pratique d'exercices versus groupe placebo sans exercices. Il n'y a pas moins de chutes avec lésion dans le groupe vitamine D sans exercices que dans le groupe placebo sans exercices. Dans cette étude, la vitamine D sans exercices n'améliore ni la force musculaire ni l'équilibre.

#### Conclusion

Cette RCT effectuée chez des femmes âgées de 70 à 80 ans au domicile et qui ont chuté, montre un intérêt de la pratique d'exercices mais non de l'administration de suppléments de vitamine D en prévention de chutes avec lésion.

#### Références

- 1 Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interven-

tions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD007146. DOI: 10.1002/14651858.CD007146.pub3.

- 2 Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, Kerse N. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD005465. DOI: 10.1002/14651858.CD005465.pub3.
- 3 NICE. Assessment and prevention of falls in older people. Clinical guidance CG 161. June 2013. www.nice.org.uk
- 4 CBO. Richtlijn osteoporose en fractuurpreventie. Derde herziening [2011]. www.diliguide.nl
- 5 Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015;175:703-11.

**Rédacteur en chef** : G. Vandermeiren

**Responsable d'édition** : D. Boudry

**Rédacteur en chef adjoint** : P. Chevalier

**Rédaction** : T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, J.P. Sturtewagen, M.A. Van Bogaert, J. Van Elsen, C. Veys

**Collaborateurs** : S. Vanderdonck

**Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info** : redact@formularium.be; fax 09 265 76 49

**Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses** : Kleindokkaai 18, 9000 Gent; tel 09 265 76 40; fax 09 265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

**Editeur responsable** : K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

**Site web** : www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.

