



formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

Bureau de dépôt Gand X
P 408505
Publié 4 fois par an
[février, mai, septembre, novembre]

n° 4

Polymédication et comportement de prescription adapté

1 JUSTIFICATION ET CONTEXTE

En février 2011, nous avons publié un Formul/R info sur le « *Choix du traitement médicamenteux dans le cadre de la planification anticipée des soins (Advance Care Planning) en maison de repos et de soins* »¹. La motivation de cette lettre d'information reposait sur l'intérêt croissant pour une utilisation « réfléchie » des médicaments dans une population âgée et fragile. L'attention dédiée au sujet n'a pas diminué ces dernières années, bien au contraire : de plus en plus d'articles abordant cette problématique sont publiés dans la littérature médicale. La rédaction du Formulaire MRS et des Formul R/info qui y sont liés estime qu'il relève de sa mission de déterminer une position claire et de faire des propositions pour mettre un terme à une utilisation non souhaitée de médicaments pour notre groupe cible par excellence, les personnes âgées résidant en maison de repos et de soins. Notre objectif est de concilier espérance et qualité de vie, charges engendrées par les comorbidités, objectifs du traite-

ment et attentes des patients (et des soignants) avec les avantages et les inconvénients d'un traitement médicamenteux².

Bien que de nombreux médicaments utilisés de façon chronique peuvent avoir un effet nettement favorable sur l'espérance et la qualité de vie, il n'est pas logique que, contrairement à ce qui est souvent affirmé, de nombreux médicaments soient administrés à vie. Le principe d'un traitement visant un résultat ciblé « treat-to-target » au moyen d'un traitement « agressif » se révèle plus néfaste que bénéfique pour une population plus âgée pour des affections telles que le diabète et l'hypertension p.ex. Les éventuels avantages d'un traitement médicamenteux à long terme doivent être appréciés dans le contexte clinique et social de ce traitement. C'est-à-dire que certains traitements doivent avoir la priorité et que d'autres peuvent être interrompus, en utilisant ou pas un schéma dégressif³. Cette démarche constitue un des moyens permettant de déboucher sur un comportement

prescripteur approprié (« appropriate prescribing »). Une prescription appropriée implique que les avantages potentiels d'un traitement dans une constellation particulière l'emportent sur les inconvénients potentiels. Cela doit constituer la base de tout traitement pharmacothérapeutique.

2 PERSONNES ÂGÉES : UN GROUPE VULNÉRABLE D'UTILISATEURS DE NOMBREUX MÉDICAMENTS

Etant donné que le risque d'effets indésirables est plus grand chez les personnes âgées⁴, une prescription rigoureuse est essentielle pour cette population. Les personnes âgées sont également les plus gros consommateurs de médicaments et la polymédication est fréquente⁵. Un comportement de prescription inapproprié ou « inappropriate prescribing » est une donnée courante dans le traitement de nombreuses personnes âgées et donne lieu à une morbidité^{6,7} et à une mortalité⁸ importantes, souvent évitables.

Selon une étude ayant évalué l'usage de médicaments à l'aide des critères de Beers et START-STOPP (voir ci-dessous), 18 à 50 % des personnes âgées en première ligne de soins sont confrontés à la prescription de médicaments inappropriés (ou à la non prescription de médicaments nécessaires)⁹. Une étude australienne montre que, sur une période de 5 ans, 1 personne âgée sur 4 a été hospitalisée en raison de problèmes liés à des médicaments¹⁰. Il s'avère aussi que 1 personne sur 3 prenant 5 médicaments ou davantage présente annuellement un effet indésirable lié à la médication (effets indésirables dont plus d'un quart était évitable)¹¹.

Plusieurs éléments s'additionnent chez le sujet âgé : une multimorbidité et une polymédication associée, une sensibilité accrue aux effets indésirables (due à des modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, notamment en raison d'une fonction rénale et hépatique altérées), la présence d'affections souvent plus graves, tous éléments associés à une courte espérance de vie. Un autre élément non moins important est l'absence quasi systématique de personnes âgées dans des études randomisées¹², rendant très difficile l'évaluation de l'intérêt réel d'un (nouveau) médicament pour une population âgée. Fait étonnant : les personnes qui sont les plus à même d'être traitées par les médicaments étudiés sont systématiquement écartées des études¹³. Par ailleurs, les personnes présentant des comorbidités sont le plus souvent exclues des études évaluant une population âgée en particulier. L'étude HYVET en est une illustration. Cette étude incluant des personnes âgées de plus de 80 ans¹⁴ n'a, par exemple, pas inclus de personnes atteintes d'insuffisance rénale modérée. Les taux de prévalence de l'insuffisance rénale modérée chez les plus de 80 ans varient, mais sont d'au moins 30 %¹⁵. Une extrapolation « forcée » de résultats

d'études portant sur une population plus jeune, population dans laquelle les personnes présentant une comorbidité sont souvent écartées, est difficilement acceptable au niveau pharmacothérapeutique pour une population âgée et fragile. L'application rigoureuse des guides de pratique peut involontairement entraîner une polymédication et annuler les éventuels avantages énoncés dans ces guides de pratique.

3 CRITÈRES DE QUALITÉ

Plusieurs tentatives ont été élaborées pour éviter une prescription inappropriée. Par exemple en évaluant l'adéquation (« appropriateness ») de chaque médicament sur base de critères (comme le Medication Appropriateness Index [MAI])¹⁶, index évaluant entre autres les indications, contre-indications, posologie et voie d'administration, tout comme le coût et la durée du traitement. Le risque de duplication d'un traitement est également abordé. Plus le score est élevé, moins le médicament est adéquat. Les critères d'ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elders)¹⁷ tentent d'évaluer la qualité de vie des personnes âgées fragiles. La médication en constitue un des indicateurs de qualité.

Il existe également des critères dits explicites issus de listes comme celle présentée par Beers et collaborateurs¹⁸, de la check-list STOPP et des critères START¹⁹, la liste consensuelle française de MPI (médicaments potentiellement inappropriés)²⁰, ...²¹. En 2011, les chercheurs ont localisé un total de 14 listes de critères²². Le contenu de chacun de ces critères et de chacune de ces listes est sujet à critique (bien exprimée). Soulignons le curieux manque d'uniformité dans les critères proposés alors qu'ils ont tous été élaborés sur base d'une méthodologie à peu près identique. Nous ignorons également dans quelle mesure le suivi et l'application de ces critères

est favorable pour l'état de santé (en termes qualitatifs aussi bien que quantitatifs) des patients concernés²³. Par ailleurs, les listes explicites de médicaments ne sont pas toutes totalement applicables en Belgique, plusieurs des médicaments inclus dans ces listes n'étant pas (ou plus) disponibles en Belgique²⁴. Ceci ne constitue cependant pas une raison pour les abandonner dans leur intégralité.

4 POURQUOI ARRÊTER LA PRISE DE MÉDICAMENTS ?

Contrairement aux principes élaborés dans le cadre de l'advance care planning, la « déprescription » ou l'arrêt de la prescription de certains médicaments est une décision qui peut être prise à tout moment, indépendamment de tout accord précédent. L'objectif visé en recourant à des médicaments peut varier au fil du temps ou doit être ajusté en fonction de l'âge, de l'espérance de vie et de conditions de vie modifiées²⁵.

Un arrêt d'administration de certains médicaments s'est montré sans effet significatif sur les résultats cliniques²⁶. En particulier, dans le domaine de l'arrêt (progressif) de médicaments agissant sur le système nerveux central, tels que les benzodiazépines, les antidépresseurs et les antipsychotiques, diverses initiatives ont été testées et des schémas d'arrêt progressif sont proposés²⁷.

Le choix des médicaments à poursuivre et de ceux à arrêter (ou éventuellement à ajouter!) devrait idéalement s'appuyer sur des preuves solides, mais ce type de forte preuve fait généralement défaut²⁸.

Pourquoi arrêter l'usage d'un médicament ? Plusieurs raisons peuvent être citées, en particulier pour une population âgée : la survenue d'effets indésirables gênants par ex. suite à l'utilisation prolongée de certains médicaments, l'absence d'une indication correcte ou un changement

de l'état du patient rendant l'indication initiale non valide ou d'importance secondaire, l'instauration d'un médicament plus approprié ou d'un nouveau médicament susceptible de provoquer des interactions inacceptables, le mauvais usage (par ex. en raison d'un manque d'observance thérapeutique) ou l'usage inapproprié des médicaments, des coûts excessifs pour le patient et/ou pour la société suite à l'usage de médicaments coûteux avec des bénéfices douteux pour la santé ou la qualité de vie. Par ailleurs, des données de pharmacovigilance peuvent révéler la survenue d'effets indésirables qui semblent faire pencher la balance bénéfique/risque du côté négatif. Évidemment, les mesures prises dans le cadre de l'advance care planning doivent être respectées et peuvent également aller de pair avec un arrêt progressif d'un traitement médicamenteux.

5 QUELS MÉDICAMENTS ARRÊTER ?

L'arrêt progressif ou l'arrêt de médicaments doit se faire avec la même minutie et rigueur que leur instauration. Dans un premier temps, il faut donc déterminer si des médicaments peuvent ou doivent être arrêtés et lesquels. Ensuite, le médicament en question peut être diminué ou arrêté, en concertation avec le patient et en accord avec les soignants. Enfin, sur base des informations fournies par le médecin traitant, il revient entre autres aux soignants d'être attentifs aux phénomènes qui pourraient indiquer des symptômes de sevrage (p. ex. des crises d'angoisse lors de l'arrêt d'un hypnotique), la réapparition d'affections sous-jacentes (p. ex. de la tachycardie lors de l'arrêt d'un bêtabloquant), voire l'apparition de nouveaux symptômes ou de plaintes (p. ex. nausées ou faiblesse à l'arrêt des corticostéroïdes).

Lors de la décision d'arrêt de certains médicaments, il est possible de tenir compte des comorbidités et de la polymédication associée. Les propriétés (pharmacocinétiques) des médicaments concernés et les problèmes qui peuvent en découler dans une population âgée et, enfin, l'âge (et par extension une espérance de vie réaliste) peuvent également jouer un rôle décisif²⁹.

Il n'est pas toujours évident d'arrêter l'utilisation de certains médicaments. Il y a pourtant des médicaments qui peuvent être facilement arrêtés p. ex. parce qu'ils n'ont pas (plus) d'intérêt prouvé lors d'une utilisation prolongée et qu'ils ne sont pas susceptibles de causer un problème clinique lors d'un arrêt brutal (p. ex. l'arrêt de clopidogrel utilisé à court terme suite à la pose d'un stent. Dans ce cas précis, le remboursement est uniquement autorisé pour cette courte durée).

L'arrêt du jour au lendemain est également tout à fait possible pour les médicaments visant des effets à long terme dans le cadre d'une prévention (statines, bisphosphonates, ...). Pour ces médicaments, une espérance de vie limitée constitue un facteur important pouvant influencer la décision d'arrêter. Dans ce contexte, les données d'une petite étude d'observation chez des patients qui ont été suivis dans une unité de soins palliatifs sont peut-être indicatives et à la fois navrantes pour ce qui se passe encore trop souvent : 1 semaine avant le décès, un patient sur trois recevait encore de l'aspirine et plus d'un quart une statine³⁰.

Pour d'autres médicaments, une accoutumance peut apparaître après une utilisation plus ou moins prolongée rendant le processus d'arrêt long et fastidieux. Il convient donc d'instaurer ce type de médicaments uniquement après une évaluation rigoureuse et d'arrêter le traitement dès que possible. L'utilisation des benzodiazépines

en est l'exemple classique. L'arrêt des antidépresseurs peut également poser problème. Des symptômes de sevrage ont également été décrits, invitant donc à arrêter progressivement le traitement³¹.

Le fait que le(s) médecin(s) traitant(s) et autres dispensateurs de soins puissent accepter que l'arrêt des médicaments peut être une mesure favorable est une condition importante avant l'arrêt d'un traitement médicamenteux. Une autre condition est que le patient en soit informé³². Cette démarche témoigne de la grande sollicitude pour le bien-être du patient et des soins optimaux pour ce patient. Une étude récente a montré que la plupart des patients qui prennent de nombreux médicaments ne sont pas du tout réticents à l'idée d'essayer de réduire leur consommation médicamenteuse³³.

6 PROPOSITION D'APPROCHE POUR LA PRATIQUE QUOTIDIENNE

Des moyens ont été mis en œuvre pour aboutir à une méthode fondée autant que faire se peut sur des preuves pour identifier les médicaments potentiellement inappropriés et pour ensuite les arrêter³⁴.

- 1 Commencer par *dresser une liste de tous les médicaments consommés*. Ce n'est généralement pas un problème pour les personnes âgées institutionnalisées, mais peut poser problème chez les personnes âgées vivant à domicile qui gèrent leur propre prise de médicaments. Certains médicaments (p. ex. des produits en vente libre (alias OTC), des produits phytothérapeutiques) ne sont pas considérés comme des médicaments. Une liste, élaborée sur base des pathologies du patient par système physiologique (p. ex. cardiovasculaire, gastro-

- entérologique, neurologique etc.) est souvent très instructive. Cette démarche permet parfois d'identifier le double emploi de médicaments.
- 2 Identifier ensuite les *patients à risque plus élevé* : il s'agit des personnes âgées de plus de 75 ans, des utilisateurs de plus de 8 médicaments différents et des utilisateurs de médicaments jugés « à risque » (tous les anticoagulants, la digoxine, les médicaments agissant sur le système nerveux central tels que les opiacés, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les benzodiazépines et apparentés, les médicaments à activité anticholinergique, les AINS, les sulfamides hypoglycémifiants). Une bonne concertation avec les soignants qui ont souvent une meilleure vision du fonctionnement quotidien du patient, permettra de déterminer la mesure dans laquelle il est nécessaire d'ajuster ou d'arrêter les traitements médicamenteux spécifiques.
 - 3 Essayer également de faire une estimation de l'*espérance de vie*. En pratique, tout clinicien le sait, cette estimation reste un exercice très difficile. Les calculateurs de durée de vie appelés « *lifespan calculators* » ne sont pas très fiables. Une exception pourrait être faite pour les sujets âgés fragiles (*frail elderly*). Ceux-ci correspondent à un tableau clinique présentant au moins trois des critères suivants : perte de poids involontaire, épuisement rapporté par le patient, vitesse de marche lente et activité physique réduite³⁵. Un outil (SHARE-FI) a été développé pour cette population, qui constitue une partie importante des résidents en maison de repos et de soins. Cet outil permet de prédire le décès^{36,37}. Le groupe cible est constitué par les personnes âgées fragiles mais toujours ambulantes. L'outil est disponible gratuitement via internet³⁸. Pour la pratique quotidienne, nous pensons que son utilité est plutôt limitée. Le clinicien devra avant tout se laisser guider par ses connaissances et son expérience pour faire une estimation réaliste de l'espérance de vie. Ce facteur d'espérance de vie est important et parfois décisif dans la décision d'arrêter ou non l'administration de l'un ou l'autre médicament.
 - 4 L'espérance de vie limitée est étroitement liée à l'établissement d'*objectifs thérapeutiques*. Si l'espérance de vie est inférieure à deux ans (limite choisie arbitrairement), le maintien des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie semble primordial. Il n'y a plus de place pour les traitements qui ont un caractère strictement préventif à long terme (statines, bisphosphonates, aspirine, etc.). En d'autres termes, il convient d'arrêter les médicaments dont l'effet commence seulement à se manifester après la durée de vie estimée. Ce n'est pas un exercice simple, parce que ni la durée de vie (voir ci-dessus), ni l'utilité d'un traitement continu sont faciles à déterminer.
 - 5 Il semble évident de déterminer s'il reste des *indications valides* pour les traitements courants. Mettre en parallèle la liste des médicaments et les différents diagnostics constitue une aide simple. C'est également l'occasion de vérifier l'exactitude du diagnostic initial. Une étude transversale montre p. ex. que pour les diagnostics d'insuffisance cardiaque, de maladie de Parkinson ou de dépression chez les personnes âgées, il n'y a souvent pas de preuves solides alors qu'un traitement est malgré tout donné^{39,40}.
 - 6 L'étape suivante consiste à *mettre en balance les inconvénients potentiels* de chaque médicament individuel par rapport aux avantages attendus. Établir un classement des différents médicaments, allant de « indispensable » à éventuellement utile peut donner un sens. Les médicaments qui ont un effet favorable espéré immédiat (p. ex. les analgésiques) peuvent prendre la tête du classement. Les médicaments visant à traiter des pathologies létales mais traitables (p. ex. des antibiotiques en cas de pneumonie ou des bronchodilatateurs en cas de crise asthmatique) sont également placés en tête de liste. En bas du classement se retrouvent les produits avec un grand potentiel d'effets indésirables, surtout s'il existe aussi un traitement non médicamenteux équivalent (exemple : kinésithérapie au lieu d'AINS pour les lombalgies). Faire un classement de médicaments sur base des inconvénients potentiels peut également être indicatif. Les critères mentionnés ci-dessus (Beers, STOPP etc.), avec toutes leurs limites inhérentes (voir ci-dessus), peuvent être utiles. Dans cette démarche, il faut prendre en compte le médicament en lui-même, mais également sa posologie et son mode d'administration (avec la charge de travail occasionnée), ou encore le degré d'exigence d'un monitoring complexe d'un traitement médicamenteux spécifique. Le coût peut également jouer un rôle. Tous ces éléments nous rapprochent de l'intérêt d'un formulaire basé sur des preuves applicables. Il est important de recenser les médicaments initiés pour traiter les effets indésirables d'un autre médicament (« prescription en cascade »), démarche lors de laquelle le caractère essentiel du premier médicament peut être mis en question.

7 Finalement, sur base de tous ce qui précède, *trancher et décider* quels médicaments peuvent être arrêtés. Cette décision doit suivre une concertation avec le patient et/ou son représentant, parce que la motivation d'une modification potentielle du traitement fait partie d'une bonne relation médecin-patient. Il est plus que souhaitable de consulter également les soignants directement impliqués. Leur aide lors du suivi de l'évolution clinique du patient sans le(s) médicament(s) (ou après un ajustement) sera indispensable.

Nous pensons que cette approche par étapes peut être réaliste et n'exige pas trop de temps pour cadrer un usage inapproprié des médicaments et lutter contre celui-ci. Nous plaillons pour une réévaluation systématique et critique des traitements médicamenteux dans la population âgée et fragile, comme dans les maisons de repos et de soins⁴¹.

Le comportement prescripteur de nombreux médecins généralistes est fortement influencé par des avis de deuxième ligne. Il ne s'agit alors p. ex. plus uniquement de l'utilisation de médicaments de spécialités originales au lieu de génériques, mais

aussi de l'utilisation préférentielle de « nouveaux » médicaments dont les preuves d'efficacité ou de sécurité à long terme sont encore souvent insuffisantes. Il revient alors au généraliste d'assurer la tâche parfois ingrate de discuter avec la deuxième ligne pour déboucher sur une utilisation médicalement plus rationnelle basée sur des arguments fondés et, de préférence, en concertation avec le patient et/ou avec son représentant. Sur base des mêmes preuves scientifiques, le médecin de deuxième ligne vise les mêmes objectifs que le médecin de première ligne (à savoir, améliorer la qualité et l'espérance de vie), mais utilise d'autres moyens. En se basant sur ses connaissances approfondies sur l'état du patient dans un sens plus large, le généraliste aura plus tendance à se mettre à la place de son patient et d'évaluer de ce point de vue la faisabilité et l'intérêt de certains examens et traitements, en visant « le meilleur » pour son patient. C'est pourquoi le médecin de première ligne optera plus souvent pour une approche privilégiant l'opportunité et la faisabilité d'un traitement particulier plutôt qu'un éventuel avantage purement théorique.

Le Formulaire MRS peut être un instrument indicatif.

La liste de références peut être consultée sur le site web :

www.formularium.be

NOUVELLES BRÈVES

ARRÊTER LES ANTIPSYCHOTIQUES

Les patients atteints de démence ont souvent des problèmes de comportement (agitation, agressivité, hallucinations, anxiété, apathie, dépression, illusions, cris, etc.). Ces comportements peuvent représenter une charge supplémentaire pour les soignants. Des antipsychotiques sont souvent utilisés pour traiter ces problèmes. Une fois que ces antipsychotiques sont administrés aux patients, ce traitement est poursuivi par crainte qu'à l'arrêt, les problèmes de comportement réapparaissent ou s'aggravent. Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration¹ a évalué s'il est possible d'arrêter des antipsychotiques prescrits pour des problèmes de comportement dans la démence, sans pour autant causer des problèmes. Les auteurs ont trouvé 9 études randomisées, contrôlées versus placebo (7 chez des patients institutionnalisés, 1 chez des patients en ambulatoire et 1 chez des patients institutionnalisés ou en ambulatoire). Les critères de jugement primaires étaient l'arrêt réussi des antipsychotiques (c.-à-d. patients restant dans l'étude sans utilisation d'antipsychotique) et la survenue de symptômes neuropsychiatriques. 8 études sur 9 n'ont pas montré de différence significative en termes de critères primaires. Une étude² chez des patients ayant bien répondu à la rispéridone, a montré un risque accru de réapparition des problèmes de comportement, ce qui représente une augmentation au score « inventaire neuropsychiatrique », (NPI, questionnaire validé) de plus de 30 % (HR de 1,94 avec IC à 95% de 1,09 à 3,45 sur 4 mois et valeur $p = 0,004$).

Les études sélectionnées ont utilisés plusieurs critères de jugement ; seuls les résultats de deux études ont pu

être sommés. Il y n'avait pas de différence significative entre le groupe qui a arrêté les antipsychotiques et le groupe qui en a poursuivi l'utilisation. Une étude³ a montré une augmentation non significative de la mortalité chez les patients qui ont poursuivi l'utilisation des antipsychotiques sur 12 mois. Cette augmentation était cependant significative 3 ans après la randomisation, mais il y a des incertitudes quant à l'utilisation des antipsychotiques pendant la période de suivi. Aucune amélioration n'a pu être montrée par rapport à la fonction cognitive ou à l'état psychomoteur. Cette synthèse montre qu'il est justifié de tenter d'arrêter les antipsychotiques dans cette population.

- 1 Declercq T, Petrovic M, Azermai M et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.
- 2 Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1497-507.
- 3 Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): Long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2009;8:151-7.

VACCINER LES SOIGNANTS CONTRE L'INFLUENZA POUR PROTÉGER LES RÉSIDENTS ?

L'intérêt de vacciner le personnel de santé des MRS contre l'influenza pour mieux protéger les résidents contre cette infection et ses complications fait toujours l'objet de débats et de recherches de preuves. En 2010, une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration¹ concluait que dans des études présentant de nombreux risques de biais, la vaccination du personnel soignant dans les maisons de repos réduisait l'incidence des syndromes grippaux et de la mortalité des résidents, à condition que les résidents soient eux-mêmes également vaccinés. Sur base de ce type de preuve, la vaccination paraissait coûteuse².

En 2011, une synthèse de la littérature montrait une insuffisance des données pour conclure sinon à une moindre incidence d'influenza documenté chez le personnel même³.

Les auteurs de la synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration viennent de la mettre à jour⁴. Ils n'ont identifié que 3 RCTs (5869 participants) fournissant les données qu'ils recherchaient. Ces 3 études concernent une même population (âgée d'au moins 60 ans et en institution de soins pour une longue durée), avec des interventions et des critères de jugement semblables. Le respect de l'insu ne peut être précisé dans ces études, la mention des résultats est souvent incomplète et d'autres risques de biais sont présents (pourcentage de 2/3 du personnel vacciné dans le groupe vaccination, près de la 1/2 du personnel vacciné dans le groupe pas de vaccination (biais de performance) par exemple). La méta-analyse n'apporte pas de preuve de l'intérêt d'une vaccination du person-

nel pour le nombre de cas d'influenza documenté ni pour la prévention de ses complications (infection des voies respiratoires basses, hospitalisations, décès chez les résidents). Les publications n'apportent pas d'information au sujet d'autres co-interventions comme le lavage systématique des mains, le port de masques faciaux, la détection précoce des cas d'influenza prouvée, la mise en quarantaine, le report des nouvelles admissions, l'administration d'antiviraux, l'écartement de soignants présentant un influenza ou un syndrome grippal.

Un moindre absentéisme au travail de ces soignants vaccinés n'est pas analysé.

Cette nouvelle synthèse de la littérature montre... l'absence de recherches de bonne qualité méthodologique malgré la fréquence du problème.

Le personnel du secteur de la santé en contact direct avec les personnes du groupe dit 1 dont les personnes de plus de 65 ans et celles qui sont institutionnalisées font partie, est un des groupes pour lesquels le Comité Supérieur de la Santé recommande une vaccination anti-influenza. Nous ne disposons pas de preuve (faute d'études) de l'intérêt de cette vaccination pour protéger les résidents de MRS, ni de l'intérêt de l'associer avec d'autres mesures préventives ou thérapeutiques précoces.

- 1 Thomas RE, Jefferson T, Lasserion TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD005187. DOI: 10.1002/14651858.CD005187.pub3
- 2 Anonymous. Seasonal flu vaccination for healthcare workers? *Drug Ther Bull* 2010;48:122-5).
- 3 Ng AN, Lai CK. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers : a systematic review. *J Hosp Inf* 2011;79:279-86

- 4 Thomas RE, Jefferson T, Lasserion TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD005187. DOI:10.1002/14651858.CD005187.pub4.

POST AVC MINEUR OU POST AIT : AJOUTER DU CLOPIDOGREL À L'ASPIRINE ?

Comme nous le mentionnons dans le Formulaire MRS, les antiagrégants sont efficaces versus placebo dans la prévention d'événements vasculaires sévères post AVC¹, notamment l'acide acétylsalicylique². Un traitement par acide acétylsalicylique permet d'éviter environ 10 récurrences d'AVC, 3 infarctus du myocarde et 6 décès par an pour 1000 patients traités³.

L'association d'acide acétylsalicylique avec du clopidogrel n'est actuellement pas recommandée en prévention secondaire après un AVC^{4,5}. Aucune plus-value n'a été observée sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs, mais, par contre, le risque d'hémorragies importantes a été accru⁶⁻⁹.

Une nouvelle RCT¹⁰ évalue l'intérêt de cette association post AVC aigu mineur ou post AIT chez 5170 patients (âge moyen de 62 ans). Le traitement est initié dans les 24 heures post incident. De l'aspirine (75 à 300 mg) est donnée « en ouvert » au jour 1 à tous les patients. Un groupe reçoit l'association pendant 21 jours (clopidogrel 300mg le premier jour puis 75 mg par jour, aspirine 75 mg/j du jour 2 au jour 21) puis uniquement du clopidogrel jusqu'au jour 90. Dans l'autre groupe, les patients reçoivent 75 mg d'aspirine du jour 2 au jour 90. Pour le critère primaire d'efficacité, la survenue d'un AVC dans les 90 jours, l'association se montre plus efficace que l'aspirine seule : HR de 0,68 avec IC à 95% de 0,57 à 0,81 et p<0,001.

Au point de vue sécurité, il n'y a pas de différence pour les hémorragies modérées ou sévères (0,3% dans les 2 groupes) ni pour les AVC hémorragiques (0,3% dans les 2 groupes). L'examen de la survenue des AVC au cours des 90 jours montre que la différence est observée dans les premiers jours puis évolue de façon strictement parallèle. La dose d'aspirine administrée réellement au jour 1 n'est pas décrite. Un effet lié à une différence en aspirine « de charge » ne peut être exclu sur base des données fournies. C'est peut-être aussi la dose de charge en clopidogrel plutôt que l'association de clopidogrel avec l'aspirine (21 jours sur les 90 !) qui est efficace.

Soulignons que l'âge moyen des patients est de 62 ans dans cette étude avec un risque de saignement donc plus faible que dans une population plus âgée. Le risque de saignement avec l'association n'est réellement évalué que sur 21 jours.

Le dessin de cette étude ne permet pas de se prononcer sur l'intérêt relatif (efficacité en prévention d'une récurrence et sécurité) d'une association d'aspirine (75 mg/j) et de clopidogrel (75 mg/j) versus aspirine seule dans les semaines qui suivent un AVC ou un AIT.

- 1 Lip GY, Kalra L. Stroke: secondary prevention. *BMJ Clinical Evidence* 2010;03:207. Search Date February 2009. <http://clinicalevidence.bmj.com>
- 2 Alhusban A, Fagan SC. Secondary prevention of stroke in elderly: a review of the evidence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011;9:143-52.
- 3 Rédaction Prescrire. Prévention cardiovasculaire après un accident vasculaire cérébralischémique. Idées-Forces tirées de la revue Prescrire jusqu'au n°341 (mars 2012). <http://www.prescrire.org>

- 4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with stroke or TIA: assessment, investigation, immediate management and secondary prevention. A national clinical guideline. SIGN Publication 108, December 2008. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign108.pdf>.
- 5 Adams RJ, Albers G, Alberts MJ al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647-52.
- 6 Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk-patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
- 7 Bogaert M. En prévention secondaire; ajouter de l'aspirine au clopidogrel? *Minerva* 2005;4:87-9. <http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=977>.
- 8 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.
- 9 Chevalier P. Pas d'intérêt de rajouter du clopidogrel à l'aspirine en prévention cardiovasculaire? *Minerva* 2006;5:88-91. <http://www.minerva-ebm.be/fr/article.asp?id=1132>.
- 10 Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al for the CHANCE investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013 ;369 :11-19.

Rédacteur en chef : J.P. Sturtewagen

Responsable d'édition : R. Mersch

Rédacteur en chef adjoint : P. Chevalier

Rédaction : T. Christiaens, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, M.A. Van Bogaert, G. Vandermeiren, J. Van Elsen, C. Veys

Collaborateurs : D. Boudry, 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 3-5, 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.



1. Anonymous. Choix du traitement médicamenteux dans le cadre de la planification anticipée des soins (Advance Care Planning) en maison de repos et de soins. *Formul R/info* février 2011. www.farmaka.be
2. Scott IA, Gray LC, Martin JH et al. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med* 2013;18:121-4.
3. Alexander GC, Sayla MA, Holmes HM et al. Prioritizing and stopping prescription medicines. *MAJ* 2006;174:1083-4.
4. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:121-6.
5. Hajjar ER, Hanlon JT, Sloane RJ et al. Unnecessary drug use in frail older people at hospital discharge. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1518-23.
6. Leendertse AJ. Hospital admissions related to medication (HARM). Een prospectief onderzoek naar geneesmiddel gerelateerde ziekenhuisopnames. Eindrapport november 2006. Universiteit Utrecht.
7. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42:1017-25.
8. Lau DT, Kasper JD, Potter De et al. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005;165:68-74.
9. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J et al. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:936-47.
10. Kalisch LM, Caughey GE, Barratt JD et al. Prevalence of preventable medication-related hospitalization in Australia: an opportunity to reduce harm. *Int J Qual Health Care* 2012;24:239-49.
11. Hanlon JT, Schmader KE, Koronowski MJ et al. Averse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:945-8.
12. McMurdo M. Clinical research must include more older people. *BMJ* 2013;346:f3899/ Van Spall HG, Toren A, Kiss A et al. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals. *JAMA* 2007;297:1233-40.
13. McMurdo M. Clinical research must include more older people. *BMJ* 2013;346:f3899.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-89.
15. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population based studies: systematic review. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/117#B23>.
16. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045-51.
17. Wenger NS, Shekelle PG and The ACOVE investigators. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE Project overview. *Ann Intern Med* 2001;135:642-6.
18. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I et al. Explicite criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med* 1991;151:1825-32.
19. Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
20. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:725-31.
21. Levy HB, Marcus EL, Christen C. Beyond the Beers criteria: a comparative overview of explicit criteria. *Ann Pharmacother* 2010;44:1968-75.
22. Dimitrow MS, Airaksinen MS, Kivelä S-L et al; Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment individuals aged 65 and older: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1521-30.
23. Chang CB, Chan DC. Comparison of published explicit criteria for potentially inappropriate medications in older adults. *Drugs Aging* 2010;27:947-57.
24. Dalleur O, Boland B, Spinewine A. 2012 Updated Beers criteria: greater applicability in Europe? *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2188-9.
25. Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res* 2003;33:323-8.

26. Iyer S, Naganathan V, MacLachlan AJ et al. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging* 2008;25:1021-31.
27. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R et al. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ* 2003;169:1015-20.
28. Alexander GC, Sayla MA, Holmes HM et al. Prioritizing and stopping prescription medicines. *CMAJ* 2006;174:1083-4.
29. Bain KT, Holmes HM, Beers M et al. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication- us process. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1946-52.
30. McLean S, Sheehy-Skeffington B, O'Leary N et al. Pharmacological management of co-morbid conditions at the end of life: is less more? *Ir J Med Sci* DOI 10.1007/s11845-012-0841-6.
31. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation. *Drugs* 2007;67:1657-63.
32. Ostini R, Desley H, Jackson C et al. Knowing how to stop: ceasing prescribing when the medicine is no longer required. *J Man Care Pharm* 2012;18:68-72.
33. Reeve E, Wiese MD, Hendrix I et al. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding Polypharmacy and willingness to deprescribe. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1508-14.
34. Scott IA, Gray LC, Martin JH et al. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med* 2013;18:121-4.
35. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-M156.
36. Romero-Ortuno R. The Frailty Instrument for primary care of the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe predicts mortality similarly to a frailty index based on comprehensive geriatric assessment. doi: 10.1111/j.1447 - 0594.2012.00948.x.
37. Romero-Ortuno R, Kenny RA. The frailty index in Europeans: association with age and mortality. *Age Ageing* 2012;41:684-9.
38. <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/57/additional>
39. Owen A, Cox S. Diagnosis of heart failure in elderly patients in primary care. *Eur J Heart Fail* 2001;3:79-81.
40. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 1999 ;28:99-102.
41. <http://medischcontact.artsennet.nl/nieuws-26/archief-6/tijdschriftartikel/124003/stapeling-medicijnen-bij-ouderen-aangepakt.htm>