



farmaka

formul R_x info

GENEESMIDDELENBRIEF

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

n°1

S'abstenir de prescrire, seconde partie

«Lors du développement de nouveaux médicaments, n'appartient-il pas aux chercheurs de prouver que la polymédication est utile et efficace, plutôt qu'à d'autres de devoir prouver que cette polymédication n'est pas souhaitable ?»

On ne peut surestimer l'importance d'une prescription prudente chez les personnes âgées et fragilisées. Voici donc une seconde lettre consacrée à l'application pratique des principes de la déprescription. Cette fois, c'est au tour des inhibiteurs de la pompe à protons, des bisphosphonates, des statines et des benzodiazépines. La rédaction propose quelques mesures concrètes susceptibles de limiter l'usage prolongé ou indésirable de ces médicaments dans une population âgée.

1 INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont fort utilisés dans la population âgée. Les données Pharmamet nous apprennent qu'environ 77 millions de DDD d'IPP ont été prescrites et remboursées en 2013 à un total de quelque 375.000 personnes âgées de plus de 75 ans, indiquant un emploi chronique. En 2013, la Belgique comptait quelque 1.450.000

personnes âgées de plus de 75 ans, ce qui implique qu'une personne sur quatre environ prenait un IPP. On peut admettre que ce taux est encore plus élevé chez des personnes âgées institutionnalisées, chez lesquelles la polymédication est plutôt la règle que l'exception.

Les indications reconnues des IPP sont le traitement de l'ulcère gastroduodénal (après éradication de *H. pylori*, un traitement ultérieur n'a plus de sens et ne se justifie pas), la prévention des ulcères chez les patients à risque (dont les personnes âgées font partie), en cas d'administration d'AINS (et parfois aussi en cas de traitement chronique par l'acide acétylsalicylique à faible dose), en cas de traitement de symptômes de reflux et d'œsophagite de reflux. Les personnes âgées présentent régulièrement des formes plus sévères d'œsophagite de reflux, cas où les plaintes ne sont souvent pas proportionnelles à la sévérité de l'inflammation¹. La dyspepsie sans reflux n'est pas une indication. L'utilité des IPP en cas de prise d'acide acétylsalicylique reste débattue. Le Formulaire MRS conseille l'administration de l'acide acétylsalicylique à faible dose dans la prophylaxie cardiovasculaire en cas d'angine de poitrine, dans la prévention secondaire d'accidents vasculaires cérébraux et dans les troubles artériels périphériques. Ces

indications reposent sur des preuves et sont strictes par rapport aux indications plus larges présentées dans divers guides de pratique de prévention cardiovasculaire. La détermination du risque cardiovasculaire repose souvent sur le score de Framingham. Sur base des données de surveillance de Framingham, il est possible d'une part de calculer le risque cardiovasculaire et, d'autre part, le risque d'un problème gastro-intestinal suite à la prise d'acide acétylsalicylique (à faible dose), qui dépend d'une série de facteurs de risque (<http://servidor.lya2.es/calculadora/pag1.php?idioma=2>). Sur base de ce calcul, qui tient compte de facteurs de risque tels que l'âge, la pression artérielle, la présence d'un diabète, etc., on peut formuler un avis au sujet de l'utilité d'ajouter un IPP au traitement par l'acide acétylsalicylique. Ce conseil repose cependant en grande partie sur des études d'observation et doit dès lors être considéré avec la prudence nécessaire.

L'emploi à court terme d'IPP provoque peu d'effets indésirables. Des nausées, une diarrhée, des céphalées, des éruptions cutanées peuvent se manifester². Par contre, l'usage prolongé d'IPP peut comporter des risques plus sévères. Ainsi, on a constaté une fréquence accrue de fractures ostéoporotiques³. L'utilisation d'IPP est également mise en rapport avec l'apparition

d'infections par *Clostridium difficile*^{4,5} et peut-être également d'infections par *Campylobacter jejuni*⁶. Des études d'observation suggèrent également un risque accru de pneumonies par streptocoques, en particulier chez des personnes âgées fragilisées^{7,8}. Une hypomagnésémie peut également se manifester en cas de prise d'IPP. Il s'agit d'un effet indésirable potentiellement dangereux, en particulier chez des patients sous diurétiques et/ou sous digoxine⁹. Un lien a également été montré entre l'usage prolongé d'IPP et de taux (trop) faibles de vitamine B12¹⁰.

Ces risques possibles représentent des arguments suffisants pour éviter l'utilisation des IPPs à long terme en l'absence d'une indication claire. L'arrêt brutal des IPPs peut déclencher un rebond du reflux acide. Le mécanisme physiologique sous-jacent est connu, mais ses implications cliniques restent indéterminées : il n'est pas démontré que des personnes avec un reflux gastro-œsophagien en présentent toujours les symptômes¹¹. Pourtant, ce phénomène est souvent invoqué comme argument pour poursuivre le traitement, même si son indication n'est plus présente. Des études ont montré que les IPPs font partie de ces médicaments qui sont le plus souvent interrompus lors d'une réévaluation du traitement médicamenteux¹².

Une synthèse méthodique de la littérature a étudié les stratégies d'arrêt des IPPs¹³. Elle montre qu'il est possible d'arrêter l'administration d'IPP chez 14 à 64% des utilisateurs (selon l'étude) sans augmentation des plaintes ou symptômes. La méthodologie des 6 études dont les résultats sont sommé était fort variable. Il y avait 3 RCTs, dont 2 en double aveugle, les autres études n'étant pas des essais randomisés contrôlés. C'est précisément dans ces études que le nombre de personnes arrêtant leur IPP est le plus élevé. L'absence de groupe témoin rend difficile l'évaluation de la valeur

des résultats obtenus. Deux autres études ont évalué les possibilités de réduction de dose : celle-ci s'est avérée possible chez 30 à 50% des sujets. Les auteurs de cette synthèse méthodique concluent qu'un arrêt d'IPP est possible chez un nombre substantiel d'utilisateurs. Ils conseillent de réduire progressivement la dose.

Une autre étude en première ligne a pu démontrer qu'une majorité de patients souffrant de reflux gastro-œsophagien peut passer de l'utilisation quotidienne à un schéma 'à la demande', sans compromettre le contrôle des symptômes ni la qualité de vie¹⁴. Une autre étude en première ligne, chez des patients sans lésions à l'endoscopie et avec des plaintes légères de reflux, semble montrer que la diminution progressive et finalement l'arrêt de la prise d'un IPP est possible chez un important pourcentage (35 à 44%, selon l'intervention) des patients inclus¹⁵.

Conclusion

les IPPs sont souvent utilisés de manière chronique par une population âgée. Ceci n'est pas dénué de risques. S'il n'existe pas ou plus d'indication pour leur emploi, on peut arrêter leur administration, de préférence en réduisant progressivement la dose. Dans d'autres cas, il est justifié, chez des patients asymptomatiques, de chercher la dose la plus faible possible et éventuellement de passer à une prise 'à la demande'. La probabilité d'un arrêt complet n'est certainement pas négligeable. L'évaluation des avantages face aux effets indésirables potentiels lors d'un emploi à long terme peut être décisive pour la poursuite du traitement.

2 MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE

La seule indication claire d'un traitement préventif de l'ostéoporose est

un antécédent de fracture liée à une fragilité osseuse¹⁶. Parmi tous les traitements préventifs, les bisphosphonates sont les plus étudiés. Ce sont les médicaments les plus utilisés à ce jour.

Il n'est pas clairement établi pendant combien de temps un traitement aux bisphosphonates doit être poursuivi une fois qu'il est instauré. Il semble sur base des données issues des RCTs de grande envergure qu'un traitement de 3 à 4 ans est efficace dans la réduction du risque de fractures tant vertébrales que non vertébrales chez des femmes ostéoporotiques¹⁷. Un traitement de 5 ans est conseillé sur base d'un consensus. De même, nous ne pouvons pas perdre de vue que l'évolution de la DMO n'est pas un critère d'évaluation de l'efficacité du traitement, ni de la justification de sa poursuite éventuelle.

Peu de données justifient un traitement au-delà de 5 ans¹⁸. Nous disposons des données de quelques études d'extension. Il s'agit d'études qui, à l'origine, étaient mises sur pied pour une période plus courte, mais qui ont été ensuite prolongées. Ainsi l'étude FLEX, qui incluait des femmes ménopausées qui avaient reçu de l'acide alendronique depuis 5 ans en moyenne et qui ont continué de prendre le même médicament ou un placebo pour une nouvelle période de 5 ans¹⁹. L'étude HORIZON partait du même principe, mais pour des périodes plus courtes : un traitement de 3 ans à l'acide zoledronique était poursuivi par un traitement avec le même médicament ou avec un placebo²⁰. Mentionnons enfin l'étude VERT-MN, dans laquelle l'acide risédronique est utilisé pendant 7 ans²¹. Il s'agit cependant d'une étude de petite envergure qui apporte peu d'information significative.

L'analyse des études plus larges, FLEX et HORIZON-extension, faisant appel à un critère de jugement composite incluant les fractures vertébrales et

non vertébrales, montre que l'administration de bisphosphonates au-delà de 5 ans ne semble guère apporter de bénéfice. Les études FLEX et HORIZON-extension utilisaient les modifications de la densité minérale osseuse (DMO) comme critère de jugement primaire. L'étude FLEX a constaté une baisse du nombre de fractures vertébrales symptomatiques, l'étude HORIZON uniquement une baisse des fractures vertébrales constatées à la radiologie. Aucune des deux études n'a montré de diminution du nombre de fractures non vertébrales. Ces études d'extension (avec beaucoup moins de participants que dans les essais originaux) manquaient de puissance pour évaluer l'effet sur le nombre de fractures, de sorte que toute conclusion pour ce critère est spéculative. Des limites méthodologiques ne permettent en outre pas d'identifier des sous-groupes qui pourraient tirer quelque avantage d'un traitement pendant plus de 5 ans même si les chercheurs donnent l'impression qu'un traitement est justifié avec un bisphosphonate même après 5 ans de traitement pour prévenir des fractures vertébrales chez des personnes avec un score T inférieur à 2,5 au niveau du col du fémur²². Nous pouvons cependant conclure à l'absence d'arguments décisifs permettant de recommander un traitement avec des bisphosphonates au-delà de 5 ans.

En outre, un tel traitement n'est pas dénué de risques. Des douleurs musculaires, articulaires et osseuses éventuellement sévères, sont fréquentes. D'autres effets indésirables sont des douleurs abdominales, une dyspepsie, de la diarrhée ou une constipation. Les plus redoutées sont les lésions (inflammation, ulcération, sténose) de l'œsophage qui peuvent surtout survenir lorsque les précautions d'emploi nécessaires ne sont pas respectées. Une ostéonécrose est très rare lors du traitement de l'ostéoporose, mais elle est très grave. Des fractures aty-

piques du fémur sont décrites, en particulier en cas d'usage prolongé. Enfin, ces substances sont contre-indiquées en cas de débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min²³.

Ne perdons également pas de vue que la prise prolongée de bisphosphonates chez des personnes avec une espérance de vie limitée est difficilement justifiable, tout comme l'emploi de ces préparations chez des personnes ayant des problèmes de déglutition ou lorsque la prise n'est pas réalisable dans les conditions de sécurité nécessaires.

Conclusion

Il suffit de vérifier la durée du traitement par bisphosphonates pour juger s'il reste un motif pour poursuivre le traitement chez un patient déterminé. Si le médicament a été pris pendant 5 ans, on peut conseiller d'en arrêter l'administration, après concertation avec le patient et éventuellement ses proches.

3 STATINES

Le rôle des statines en prévention primaire chez des personnes de plus de 75 ans n'est pas clair²⁴ et les preuves de leur efficacité en prévention secondaire sont limitées^{25,26}. Le Formulaire MRS recommande l'emploi d'une statine en prévention secondaire, chez des sujets de moins de 80 ans avec une 'bonne' espérance de vie. Il n'existe pas de RCT concernant l'utilité d'instaurer des statines chez des personnes âgées de plus de 80 ans, et il n'est donc pas possible de se prononcer à ce sujet.

En outre, il ne faut pas mettre toutes les statines dans le même panier. Les médicaments qui ont un effet plus puissant sur la réduction du LDL-cholestérol (rosuvastatine, atorvastatine) ou des doses plus fortes d'autres statines moins puissantes, comportent

un risque accru d'effets indésirables. C'est notamment démontré par une étude d'observation sur l'apparition de douleurs musculo-squelettiques²⁷. Les personnes plus âgées particulièrement présenteraient un risque accru de tels effets indésirables ou d'autres (comme la survenue d'un diabète)^{26,28}.

Comme pour tous les médicaments utilisés dans le cadre de la prévention, l'espérance de vie estimée est un facteur crucial dans la décision de mettre en route ou de poursuivre un traitement. Outre cette question difficile, il importe d'évaluer quand l'effet favorable d'une intervention commencera à se manifester²⁹. Le calcul de ce 'time to benefit' n'est pas une sinécure. En effet, dans de nombreuses RCTs, il n'est pas clair à partir de quel moment l'effet favorable commence à se manifester. Une méthode pour en faire malgré tout une estimation pourrait, selon certains auteurs, être tirée du temps de suivi médian d'une étude³⁰. D'autres font appel à une autre méthode, qui tient également compte du 'time to harm', qui est le délai dans lequel on peut s'attendre à la survenue d'effets indésirables suite à une intervention³¹. Cette approche semble préférable, si ce n'était que la détermination du 'time to harm' peut poser autant de problèmes que celle du 'time to benefit'. En effet, les inconvénients d'un traitement peuvent ne se manifester qu'après un temps d'utilisation considérable, ne surviennent souvent pas ou sont mal mis en évidence pendant la durée d'une RCT.

Il importe avant tout de prendre la qualité de vie en considération³². Les préférences individuelles du patient jouent un rôle important dans le choix.

Conclusion

la décision de poursuivre ou de commencer un traitement par statine dépend en grande partie de l'espérance de vie, mais la qualité de vie doit rester la première préoccupation.

Il est impossible de donner ici des directives concrètes puisqu'il s'agit essentiellement d'une évaluation très individuelle. La poursuite d'un traitement par statine et a fortiori sa mise en route chez des personnes avec une espérance de vie limitée semble dénuée de sens. Il appartient au patient concerné, à ses proches et aux dispensateurs de soins de donner une interprétation concrète des termes espérance de vie limitée et de leur rapport avec la qualité de vie.

4 BENZODIAZÉPINES

L'étude PHEBE (2006), qui nous apporte les chiffres les plus récents sur l'emploi chronique de médicaments dans les Maisons de Repos et de Soins (MRS), a montré que l'utilisation chronique de substances psychotropes dans les MRS belges est très importante : 68% des résidents prennent une benzodiazépine et/ou un antipsychotique, 52% une benzodiazépine, 46% un antidépresseur et 33% un antipsychotique. Nous avons déjà parlé des mesures visant à réduire au maximum et progressivement l'emploi des antidépresseurs et des antipsychotiques. Le recours à des benzodiazépines, dont les risques pour les personnes âgées sont largement décrits et dont les avantages ne semblent pas compenser les inconvénients, doit être abordé dans une démarche critique³³.

Les benzodiazépines sont surtout mises en œuvre dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil. Elles ne sont pourtant pas un premier choix dans le traitement des troubles anxieux³⁴. En cas de prescription, un emploi à court terme est à recommander. Chez les personnes âgées, le lorazépam est une option, comme mentionné dans le Formulaire MRS. De même, dans la prise en charge des troubles du sommeil, l'emploi

de benzodiazépines doit être considéré comme la solution de dernier recours. Il est possible d'influencer favorablement l'insomnie par l'intervention d'un infirmier de référence, sans qu'un recours à un médicament soit indispensable³⁵. Le Formulaire ne sélectionne pas de médicament pour le traitement des troubles du sommeil. Si l'on opte malgré tout pour un médicament, certains experts proposent un médicament comme le lorazépam, en raison de sa demi-vie limitée et de son temps d'élimination non modifié chez les personnes âgées, comme une solution temporaire³⁶.

Chaque prescription d'une benzodiazépine pour une personne âgée pourrait être considérée comme une forme de prescription inadéquate, d'autant plus en cas d'emploi prolongé et s'il s'agit de médicaments à longue durée de demi-vie³⁷. Toute tentative de réduction progressive de dose est donc hautement à recommander.

Une synthèse méthodique de la littérature avec méta-analyse³⁸ a évalué différentes méthodes d'intervention visant à réduire progressivement un usage prolongé de benzodiazépines chez la personne âgée. Les auteurs de cette méta-analyse de bonne qualité méthodologique estiment qu'une réduction progressive suivie par un médecin et/ou un psychothérapeute entre en ligne de compte comme première mesure. D'autres mesures, comme par exemple des interventions 'minimales' (telles qu'une lettre adressée aux utilisateurs ou des réunions informatives d'un groupe important d'utilisateurs) peuvent s'avérer judicieuses du point de vue pragmatique. Une récente synthèse méthodique de la littérature, qui se focalise plus sur la prise en charge de plaintes pouvant apparaître lors de l'arrêt de benzodiazépines chez des personnes âgées, confirme ces données³⁹. Elle souligne l'utilité des interventions psychothérapeutiques, comme les thérapies

cognitivo-comportementales, le counseling psychologique, les exercices de relaxation, la psychoéducation. Cette intervention psychothérapeutique peut répondre à un triple objectif : gérer les symptômes de sevrage, prévenir les rechutes et traiter l'affection sous-jacente, pour autant qu'une telle affection soit présente et responsable de l'usage de benzodiazépines⁴⁰. Une étude effectuée dans un groupe de personnes âgées non institutionnalisées a montré que la probabilité d'arrêter ou de réduire l'usage de benzodiazépines est significativement supérieure à celle observée dans un groupe recevant des soins 'habituels', si les utilisateurs réguliers de benzodiazépines avaient l'occasion d'en parler à leur médecin ou pharmacien, sur base d'un dépliant personnalisé⁴¹. Une étude de suivi après intervention par lettre chez des utilisateurs à long terme de benzodiazépines montre qu'une intervention 'minimale' n'est pas seulement efficace mais a aussi des effets durables⁴². Il est apparu que la majorité des patients qui avaient arrêté la prise de benzodiazépines (environ 1 sur 4), persévérait après 10 ans. Les participants de cette étude de première ligne étaient âgés de 70 ans en moyenne à la fin de la période de suivi.

La faisabilité des mesures chez les personnes âgées résidentes requérant la participation de psychothérapeutes n'est probablement pas très grande en raison d'inconvénients pratiques. Souvent, les moyens manquent pour faire régulièrement appel aux services d'un psychothérapeute ou d'un dispensateur de soins capable d'assurer un bon suivi. En outre, la plupart des interventions exigent la collaboration active des patients concernés alors que, souvent, ceux-ci n'en sont plus capables. L'expérience montre également une pression non négligeable de l'entourage sur le médecin traitant pour ne pas modifier la consommation de benzodiazépines.

NOUVELLES BRÈVES

Plusieurs schémas de réduction progressive de la consommation chronique de benzodiazépines ont été proposés. Un système simple est la réduction de la dose utilisée de 25% toutes les deux semaines, ou la réduction de la dose dès le début du traitement (les premières semaines) de 25% par semaine et ensuite de diminuer de 10% chaque semaine⁴³. Il n'existe guère de preuves de l'efficacité de ce schéma ou d'autres schémas de réduction, à part l'opinion d'experts. Quel que soit le système de réduction lente appliqué, il reste important de veiller aux éventuels phénomènes de sevrage comme un rebond d'anxiété, de l'agitation, des tremblements, des sueurs, des insomnies ou des crises d'épilepsie. En cas de survenue de ces signes, il est préférable d'interrompre temporairement la diminution et, si nécessaire, de réaugmenter quelque peu la dose et de ralentir ensuite le rythme de la réduction.

Conclusion

une réduction de l'utilisation de benzodiazépines est possible, mais un dialogue doit être établi au préalable avec le patient et avec ses proches. Une information correcte concernant les inconvénients du traitement est la base du succès d'une réduction progressive. Idéalement, on demande l'aide d'un psychologue ou d'un psychothérapeute pour augmenter la probabilité de réussite et d'un arrêt définitif, mais de petites interventions simples (dépliant d'information et concertation avec le patient) peuvent être prises en considération.

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

ANTIBIOTHÉRAPIE CHEZ DES PERSONNES ATTEINTES DE DÉMENCE ET EN MRS : TROP FRÉQUENTE ET MAL CHOISIE

Dans l'introduction du Chapitre « Maladies Infectieuses » du Formulaire MRS, nous insistons sur le risque accru d'émergence de germes multi-résistants aux antibiotiques lors d'un usage inapproprié des antibiotiques dans les MR et MRS.

Près d'un résident en MRS sur 5 est porteur de MRSA (Staphylococcus aureus méticillino-résistant) en France (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. <http://www.anaes.fr>), chiffre également observé en Belgique¹. Aux USA, 60% des résidents de homes étaient porteurs de germes multi-résistants (« multidrug-resistant organisms – MDROs »): MRSA, entérocoques résistants à la vancomycine, bactéries gram négatives multirésistantes) en 2003². La contamination semble trois fois plus fréquente chez des personnes démentes³. La fréquence de la prescription d'antibiotiques dans les MRS, la proportion importante de prescription d'antibiotiques à large spectre (quinolones, amoxi-clavulanate, céphalosporines de troisième et de quatrième génération (Usage Hospitalier en Belgique dans la majorité des cas)) ont été identifiées comme des facteurs favorisant l'apparition de telles résistances.

Mitchell et coll⁴ ont évalué, de 2009 à 2012, les prescriptions antibiotiques et les taux d'apparition de résistance bactérienne chez des personnes avec une démence sévère, institutionnalisées dans la région de Boston USA. 72,4% des épisodes infectieux des 362 résidents inclus (âge moyen de 86,5 ans, 85,1% de femmes) ont été traités par antibiotique. Une adéquation d'antibiothérapie avec un minimum requis de critères d'indication n'était présente que dans 44% des cas (18,9% par exemple en cas d'infection urinaire). Au départ, 45,6% du

total des résidents étaient colonisés par un MDRO. Lors d'un suivi sur 12 mois, 66,9% ont été contaminés. L'acquisition d'une contamination est plus fréquemment liée à la prise d'une quinolone - prescrite dans 39,8% des cas - (HR ajusté de 1,89 [IC à 95% de 1,28 à 2,81]) ou d'une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération - prescrite dans 20,6% des cas - (HR ajusté de 1,57 [IC à 95% de 1,03 à 2,40]).

Conclusion

Cette étude effectuée aux USA confirme, dans une population de personnes institutionnalisées et présentant une démence sévère, une prescription inappropriée d'antibiotiques (indication et choix), avec une survenue plus fréquente de germes multi-résistants lors de la prescription d'une quinolone ou d'une céphalosporine de troisième ou de quatrième génération.

Références

- 1 BAPCOC. Guide belge des traitements anti-infectieux en pratique ambulatoire. Troisième édition, 2012.
- 2 Toubes E, Singh K, Yin D, et al. Risk factors for antibiotic-resistant infection and treatment outcomes among hospitalized patients transferred from long-term care facilities: does antimicrobial choice make a difference? Clin Infect Dis 2003;36(6):724-30.
- 3 Pop-Vicas A, Mitchell SL, Kandel R, et al. Multidrug-resistant gram-negative bacteria in a long-term care facility: prevalence and risk factors. J Am Geriatr Soc 2008;56(7):1276-80.
- 4 Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, et al. Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. JAMA Intern Med 2014;174:1660-7.

PEU D'INTÉRÊT DES BÊTA-BLOQUANTS POST INFARCTUS, SAUF DYSFONCTION VENTRICULAIRE ?

Post infarctus du myocarde (STEMI pour ST-segment elevation myocardial infarction), un bêta-bloquant est généralement recommandé. Un guide de pratique européen¹, recommande un traitement par bêta-bloquant post-infarctus chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou une dysfonction ventriculaire gauche (preuves de haut niveau). Ce traitement est également à prendre en considération pour tous les patients avec STEMI (preuves moins solides, les études plus anciennes maniant des règles méthodologiques moins strictes et étant dès lors moins fiables).

Bangalore et coll² ont publié en 2014 une synthèse méthodique avec méta-analyse de bonne qualité méthodologique concernant l'intérêt des bêta-bloquants en post-infarctus. Ils se sont penchés sur différentes questions, entre autre la durée d'un traitement bêta-bloquant, seule question qui sera abordée ici, les autres concernant la précocité du traitement.

Les études concernant les patients en post-infarctus avec insuffisance cardiaque ou dysfonction systolique ont été exclues, le bénéfice des bêta-bloquants dans cette situation étant bien documenté.

Deux types d'étude sont à distinguer, en fait suivant leur date de réalisation/publication : les études de l'époque absence de reperfusion, plus anciennes, et les études plus récentes dans lesquelles des « reperfusions » sont pratiquées chez une majorité voire tous les patients. Sous ce terme « reperfusion », les auteurs incluent une thrombolyse, une revascularisation ou un traitement par aspirine/statine.

Pour leur critère de jugement primaire, la mortalité, comme pour plusieurs critères secondaires (comme la mortalité cardiovasculaire par

exemple), un bénéfice des bêta-bloquants est observé en absence de reperfusion mais non en cas de reperfusion. Le seul bénéfice observé en cas de reperfusion est une diminution de risque d'infarctus du myocarde (récidive) et d'angor à 30 jours (mais avec un risque accru d'insuffisance cardiaque, de choc cardiogénique, d'arrêt de traitement), bénéfice non montré pour un traitement entre 30 jours et un an (avec risque accru d'insuffisance cardiaque et d'arrêts de traitement).

Conclusion

Chez des sujets en post infarctus sans insuffisance cardiaque ni dysfonction ventriculaire, ayant bénéficié d'une thrombolyse, revascularisation ou sous aspirine/statine, l'intérêt d'un traitement par bêta-bloquant durant 30 jours est à mettre en balance avec les risques de ce traitement ; au-delà de 30 jours de traitement, un bénéfice n'est pas prouvé.

En cas d'insuffisance cardiaque ou de dysfonction ventriculaire post-infarctus, la recommandation de prescrire un bêta-bloquant n'est pas remise en cause par cette publication.

Références

- 1 Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2569–2619 doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- 2 Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014;127:939-53.

DAVANTAGE DE RISQUE D'HÉMORRAGIE SOUS DABIGATRAN QUE SOUS ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K EN CAS DE FA

Dans le chapitre « Système Cardiovasculaire » du Formulaire MRS, nous avons mentionné que la plus-value des Nouveaux Anticoagulants Oraux (NACOs) versus Antagonistes de la Vitamine K (AVK) hors risque de saignements intracrâniens (diminué de moitié) est, dans les études, limitée et fort variable en fonction du contrôle de la coagulation obtenu sous warfarine. Leur plus-value reste également à montrer en dehors du contexte des études, c'est-à-dire dans la pratique quotidienne.

Dans leur méta-analyse effectuée en 2012¹ (ADAM 2012), Adam et coll. mentionnent davantage d'hémorragies et de décès signalés avec le dabigatran qu'avec la warfarine aux USA en 2011. Une moindre déclaration des incidents sous AVK était cependant possible.

Hernandez et coll² reprennent (rétrospectivement) dans la base de données de Medicare sur 13 mois (d'octobre 2010 à octobre 2011), les signalements de saignements chez les sujets commençant un traitement par dabigatran (n=1.302) ou par warfarine (n=8.102). Le dabigatran est associé à un risque plus important d'hémorragies, avec un hazard ratio (HR) de 1,30 (IC à 95% de 1,20 à 1,41) pour tout saignement, de 1,58 (IC à 95% de 1,36 à 1,83) pour les saignements majeurs, de 1,85 (IC à 95% de 1,64 à 2,07) pour les hémorragies gastrointestinales, de 0,32 (IC à 95% de 0,20 à 0,50) pour les hémorragies intracrâniennes.

L'incidence d'hémorragies intracrâniennes est de 1,8 (IC à 95% de 1,4 à 2,2) sous warfarine et de 0,6 (IC à 95% de 0,3 à 0,8) sous dabigatran.

L'incidence d'hémorragies gastrointestinales est de 10,0 (IC à 95% de 9,0 à 11,0) sous warfarine et de 17,4 (IC à 95% de 15,7 à 19,2) sous dabigatran, donc beaucoup plus élevée que l'incidence d'hémorragies intracrâniennes.

La prévalence d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque, de diabète, d'anamnèse d'AVC, d'AIT ou d'hémorragie est significativement plus élevée dans la cohorte des sujets placés sous warfarine. Un appariement par score de propension (prise en compte de multiples caractéristiques différentes dont les comorbidités et les antécédents hémorragiques) est réalisé pour une analyse avec un score de risque similaire dans les deux groupes ($p=0,12$): les patients placés sous dabigatran ne sont donc pas, pour cette analyse, plus à risque que les patients placés sous warfarine. Les saignements majeurs sont plus fréquents chez les sujets ≥ 75 ans que chez ceux < 65 ans.

Les guides de pratique actuels recommandent, si un traitement anticoagulant est indiqué en cas de FA ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$) généralement les NACO en premier choix, sauf le NHG-Standaard qui recommande la warfarine (voir Formulaire MRS). Ils recommandent aussi généralement de partager la prise de décision du choix de traitement avec le patient. Alonso-Coello et coll³ montrent, dans une enquête multicentrique, combien l'acceptation d'un risque (multiplication du risque d'hémorragies par < 10 ou > 35 pour une réduction du risque d'AVC de 3 patients sur 100 sur 2 ans) peut être variable entre patients et praticiens, la variabilité étant plus importante parmi les patients que parmi les praticiens.

Conclusion

Ces chiffres d'analyse rétrospective de cohorte confirment les données précédentes qui montrent, dans la pratique, un risque accru de survenue d'hémorragie sous dabigatran versus warfarine (sauf pour les hémorragies intracrâniennes),

Références

- 1 Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2012;157:796-807.
- 2 Hernandez I, Baik SH, Pinera A, Zhang Y. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med* doi :10.1001/jamainternmed.2014.5398.
- 3 Alonso-Coello P, Montori VM, Díaz MG, et al. Values and preferences for oral antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation: physician and patient perspectives. *Health Expect*. 2014 May 12. doi: 10.1111/hex.12201.

APPLIQUER LES CRITÈRES STOPP ET START : UN ARGUMENT SUPPLÉMENTAIRE

Le principe d'une prescription appropriée («appropriate prescribing») et le problème de la prescription potentiellement inappropriée de médicaments («potentially inappropriate prescriptions») ont été abordés à plusieurs reprises dans Formul R/Info (novembre 2011, novembre 2013, septembre 2014). Par prescription inappropriée, nous entendons généralement soit une prescription de médicaments pour lesquels il n'existe pas ou plus d'indication, soit la non-prescription de médicaments susceptibles d'apporter un avantage clinique, ou encore, la prescription de médicaments comportant un risque important d'effets indésirables. Le FormulR/info de novembre 2013 s'est en outre penché sur les moyens et les critères qui peuvent aider le dispensateur de soins à prescrire correctement.

Nous accordons une attention particulière aux critères STOPP et START, notamment parce qu'ils sont assez simples à appliquer en première ligne¹. Cependant, nous ne savons pas si l'application cohérente de critères de qualité pendant une période déterminée exerce une influence (positive) en termes de critères de jugement cliniques.

L'étude de Frankenthal et coll.² apporte pour la première fois des données dans ce domaine pour des patients non hospitalisés. La seule étude précédemment publiée ayant évalué des critères de jugement cliniques était celle de Gallagher et coll.³. Cette étude concernait des patients hospitalisés et considérait en outre les critères de jugement cliniques comme des critères de jugement secondaire. Elle ne montrait pas d'avantage clinique de l'application de ces critères de qualité.

L'étude de Frankenthal et coll. a ana-

lysé l'effet de l'application des critères STOPP/START sur une période d'un an chez des personnes âgées institutionnalisées. Quelques 90% des sujets inclus dans l'étude prenaient au moins 5 médicaments (soit la définition usuelle de polypharmacie) et plus des trois quarts étaient âgés de plus de 75 ans. La consommation de médicaments était évaluée par un pharmacologue clinique en début d'étude, après 6 mois et après 1 an. Dans le groupe intervention, les recommandations basées sur les critères STOPP/START étaient appliquées moyennant l'accord du médecin-chef de l'institution, contrairement au groupe témoin. Les critères de jugement étaient le nombre moyen de chutes, les hospitalisations, la modification de la qualité de vie (mesurée à l'aide d'une échelle validée), les capacités fonctionnelles (degré d'indépendance pour les soins) et le coût des médicaments.

Après un suivi d'un an, une baisse significative du nombre de chutes est observée dans le groupe intervention, mais non dans le groupe contrôle. La consommation de médicaments

a diminué significativement dans le groupe intervention, mais a également augmenté de façon significative dans le groupe contrôle. A la fin de l'étude, le coût était significativement inférieur dans le groupe intervention. Le taux d'hospitalisations, la qualité de vie et les capacités fonctionnelles restaient identiques dans les deux groupes.

Conclusion

Les résultats de cette étude pourraient être servis pour évaluer, à intervalles réguliers, la consommation de médicaments chez des personnes âgées, polymédiquées, sur base de critères de qualité (par exemple STOPP/START). Nous avons besoin, en pratique quotidienne, de méthodes faciles à mettre en oeuvre pour lutter, avec des arguments reposant sur des preuves, contre la polypharmacie.

Références

- 1 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.
- 2 Frankenthal D, Lerman Y, Kalendarov E et al. Intervention with the Screening Tool of Older Persons Potentially Inappropriate Prescriptions/ Screening To Alert Doctors to Right Treatment Criteria in elderly residents of a chronic care facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:1658-65.
- 3 Gallagher P, O'Connor MN, O'Mahony D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: a randomized controlled trial using START/STOPP criteria. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:845-54.

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.



Références Formul R info février 2015

1. Scholl S, Dellon ES, Shaheen NJ. Treatment of GERD and proton pump inhibitor use in the elderly: practical approaches and frequently asked questions. *Am J Gastroenterol* 2011;106:386-92.
2. CBIP, Répertoire commenté des médicaments.
3. Yu EW, Bauer SR, Bain PA et al. Proton pump inhibitors and the risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26
4. US Food and Drug Administration. Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). FDA Drug Safety Communication, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>
5. Jananarthan S, Ditah I, Adler GA et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1001-1
6. Bouwknecht M, van Pelt W, Kubbinga ME et al. Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use – an ecological study. *Eurosurveillance* 2014;19(32) 1-6.
7. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:941. DOI: 10.1111/apt.12069.
8. Rédaction Prescrire. IPP et pneumopathies bactériennes. *Rev Prescrire* 2012;32:269-71
9. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Proton pump inhibitors in long-term use: reports of hypomagnesaemia. *Drug Safety Update* 2012;5: A1 [online]. <http://www.mhra.gov.uk>.
10. Lam JR, Schneider JL, Zhao W et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013;310:24342
11. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:515-22.
12. Linsky A, Hermos JA, Lawler EV et al. Protonpump inhibitor discontinuation in long-term care. *JAGS* 2011;59:1658-64.
13. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM et al. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract* 2014;31:625-30.
14. Van der Velden AW, De Wit NJ, Quartero AO et al. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81:43-52.
15. Hurenkamp GJ, Grundmeijer HG, van der Ende A et al. Afbouw van langdurig gebruik van maagzuurremmers is mogelijk. *Huisarts Wet* 2003;46:486-91.
16. Roberfroid D, Camberlin C, Dubois C. Prévention médicamenteuse des fractures ostéoporotiques. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). 2011. KCE Reports159B. [D/2011/10.273/33. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_159b_fractures_ost%C3%A9oporotiques.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_159b_fractures_ost%C3%A9oporotiques.pdf)
17. Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>
18. Whitaker M, Guo J, Kehoe T et al. Bisphosphonates for osteoporosis - Where do we go from here? *N Engl J Med* 2012;366:2048-51.

19. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38.
20. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2012;27:243-54.
21. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.
22. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV et al. Continuing bisphosphonates treatment for osteoporosis – For whom and for how long? *N Engl J Med* 2012;366:2051-3.
23. UKMI. Can oral bisphosphonates be given to people with renal impairment to treat osteoporosis? Q&A 169.4 July 2012 www.nelm.nhs.uk.
24. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
25. Afilalo J, Duque G, Steele R et al. Statins for secondary prevention in elderly patients. A hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
26. Hilmer SN, Gnjidic D. Statins in older adults. *Australian Prescriber* 2013;36:79-82.
27. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013;173:1-10.
28. Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
29. Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC. Incorporating lag time to benefit from prevention decisions for older adults. *JAMA* 2013;310:2609-10.
30. Holmes H, Min LC, Yee M et al. Rationalizing prescribing for older patients with multimorbidity: considering time to benefit. *Drugs Aging* 2013;30:655-66.
31. Braithwaite RS, Fiellin D, Justice AC. The payoff time: a flexible framework to help clinicians decide when patients with comorbid disease are not likely to benefit from practice guidelines. *Med Care* 2009;47:610-7.
32. American Geriatrics Society Expert Panel on the care of older adults with multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1-25.
33. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169-73.
34. http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_ANX.pdf
35. Habraken H, De Craen S, Pas L et al. Niet-medicamenteuze aanpak van slapeloosheid in woonzorgcentra. *HaNu* 2013;42:281-5
36. <http://ephor.artsennet.nl/Informatiebank/Geneesmiddelenrapporten-van-Ephor.htm>
37. Gallagher P, Ryan C, Byrne S et al. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening To Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:72-83.
38. Gould R, Coulson M, Patel N et al. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry* 2014;204 98-107
39. <http://www.ccsa.ca/Resource%20Library/CCSA-Benzodiazepine-Withdrawal-Seniors-Rapid-Review-2014-en.pdf>
40. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009;23:19-34.

41. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education. The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA* 2014;174:890-8.
42. de Gier NA, Gorgels WJ, Lucassen PL et al. Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up. *Family Practice* 2011; 28:253-9
43. Bostwick JR, Casher MI, Yasugi S. Benzodiazepines: a versatile clinical tool. *Current Psychiatry* 2012;11:55-64.