



Gériatrie

Rev Med Suisse 2006; 2: 19-24

C. Büla

Dr Christophe Büla
Service de gériatrie et réadaptation
gériatrique
Département de médecine, CHUV
CUTR Sylvania
1066 Epalinges
christophe.bula@chuv.ch

Geriatrics

This overview covers several topics related to the management of frequent problems in elderly persons. Several studies have shown that treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia with psychotropic medication is modestly effective and could increase the risk of adverse events, including death. Influenza vaccination in long term care residents was shown to be effective in a systematic review, while post-exposure prophylaxis with oseltamivir, a neuraminidase inhibitor, seems cost-effective in vaccinated residents during an epidemics in a nursing home. Conflicting results were observed in studies of fracture prevention with vitamine D. Finally, one study showed the potential pitfalls of guidelines developed for specific chronic medical conditions when applied simultaneously to older patients with complex comorbidities.

Cette revue présente une sélection d'articles ayant apporté une contribution significative à la prise en charge de problèmes fréquents chez les personnes âgées. Plusieurs études rendent attentifs aux risques des traitements neuroleptiques lors de troubles du comportement associés aux démences. Une revue systématique confirme l'efficacité de la vaccination antigrippale chez les résidents de long séjour, tandis que la prophylaxie postexpositionnelle de résidents vaccinés pourrait, en plus d'être cliniquement bénéfique, permettre des économies. Des résultats hétérogènes ont été observés concernant la substitution vitamino-calcique dans la prévention des fractures. Finalement, une étude démontre que l'application simultanée de guidelines traitant pourtant de problèmes fréquemment rencontrés chez les personnes âgées peut être périlleuse.

TROUBLES PSYCHOLOGIQUES ET DU COMPORTEMENT ASSOCIÉS AUX DÉMENCES

Jusqu'à 80% des patients souffrant d'une démence de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles psychologiques (dépression, anxiété, etc.) ou comportementaux (agitation, agressivité, etc.) au cours de leur maladie. La prise en charge de ces manifestations est difficile et nécessite souvent, à côté de mesures non pharmacologiques, un traitement médicamenteux.¹ Les neuroleptiques, en particulier atypiques (aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone, et ziprazidone), sont souvent utilisés dans cette indication. Pourtant, une revue systématique récente concluait que les preuves supportant l'utilisation de neuroleptiques atypiques plutôt qu'usuels (par exemple, halopéridol) étaient modestes,² tandis que diverses instances émettaient une mise en garde concernant un risque accru d'accident vasculaire cérébral associé à la prise de rispéridone et d'olanzapine (*Atypical anti-psychotic drugs and stroke*. www.mca.gov.uk). Deux études ajoutent des doutes supplémentaires sur la sécurité de ces traitements dans cette indication.

Une première étude randomisée contrôlée³ a comparé l'efficacité du traitement de l'agitation chez des résidents de long séjour (N=93, âge moyen 83,8 ans, 79,6% de femmes) par neuroleptique atypique (quétiapine jusqu'à 50 mg 2 x/j), inhibiteur de l'acétyl-cholinestérase (rivastigmine jusqu'à 6 mg 2 x/j) ou placebo pendant vingt-six semaines. A six et vingt-six semaines, l'agitation des résidents et leurs performances cognitives étaient évaluées par des échelles validées. Environ 89% des participants ont toléré la dose maximale prévue pour chaque traitement, sans différence significative entre groupes. L'attrition ne différait pas non plus d'un groupe à l'autre. Aux évaluations de suivi, il n'y avait aucune différence significative entre les trois groupes en termes de magnitude d'amélioration symptomatique ou de proportion de patients améliorés. Par contre, les performances cognitives se détérioraient significativement plus dans le groupe traité par quétiapine, comparé aux groupes traités par placebo et rivastigmine, lesquels ne différaient pas l'un de l'autre.

La deuxième étude, une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés publiés ou présentés lors de congrès, a évalué la surmortalité liée au traitement par neu-



roleptiques atypiques des troubles comportementaux associés aux démences.⁴ Quinze études ont été analysées (dont neuf non publiées !), ayant enrôlé 5510 patients (âge moyen 81,2 ans, 70% de femmes, 87% avec maladie d'Alzheimer) traités durant dix à douze semaines en général. Au total, le risque de décès était faiblement mais significativement augmenté (3,5% versus 2,3%) chez les patients traités par neuroleptique atypique comparé au placebo (tableau 1). Seuls les résultats agrégés atteignaient le seuil de signification statistique et les analyses ne montraient pas de différence d'un neuroleptique atypique à l'autre. Traduits en terme clinique, on peut estimer d'après ces résultats qu'un décès dû à l'utilisation d'un neuroleptique atypique survient pour cent patients traités pendant dix à douze semaines. En tenant compte de l'efficacité modeste des neuroleptiques dans cette indication, les auteurs estiment qu'un décès surviendrait pour neuf à vingt-cinq patients améliorés par ce traitement. L'utilisation d'halopéridol, neuroleptique «typique», était aussi associée à une mortalité accrue, bien que non significative (RR 2,1, 95% IC 0,8-5,5, p=0,15). Malheureusement, les causes exactes de décès n'ont pu être investiguées dans le cadre de cette analyse et devront être précisées ultérieurement.

Tableau 1. Estimation du risque relatif de décès lors d'un traitement par neuroleptique atypique vs placebo de troubles comportementaux chez les patients souffrant d'une démence

Adapté d'après³

RR: risque relatif; IC 95%: intervalle de confiance à 95%.

Neuroleptique	RR (IC 95%)
Aripiprazole	1,99 (0,86-4,62)
Olanzapine	2,31 (1,00-5,35)
Quétiapine	1,86 (0,88-3,93)
Rispéridone	1,35 (0,85-2,14)
Global	1,65 (1,19-2,29)

Les neuroleptiques atypiques ont une efficacité modeste pour traiter l'agitation et les troubles du comportement qui accompagnent l'évolution de 60 à 80% des patients souffrant d'une démence et pourraient être responsables d'un décès pour cent patients traités.

Ces résultats soulignent l'importance d'une approche structurée de ces troubles (figure 1) privilégiant d'abord la recherche d'une éventuelle cause autre que la démence (delirium, douleurs, etc.) et l'instauration de mesures non pharmacologiques. Un traitement neuroleptique ne devrait être envisagé qu'après échec de ces mesures, pour une durée limitée, et uniquement en cas de rapport risque/bénéfice favorable, en particulier lors de manifestations mettant en danger le patient ou son entourage. L'efficacité des autres traitements pharmacologiques (stabilisateurs de l'humeur, β -bloqueurs, inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase, mémantine) reste elle aussi modeste.⁵⁻⁷ Les résultats (probablement disponibles en 2006) de l'étude CATIE, qui compare l'effi-

efficacité des neuroleptiques atypiques dans cette indication, permettront de réévaluer la pertinence de cette approche.

INFLUENZA : VACCIN ET INHIBITEUR DE LA NEURAMINIDASE

La grippe et le risque de pandémie font la une depuis quelques mois. Deux études apportent des informations importantes concernant l'efficacité de la vaccination et de la prophylaxie postexpositionnelle chez les personnes âgées.

La première étude est une revue systématique de 64 études (5 randomisées, 49 de cohorte, 10 cas-contrôle) évaluant l'efficacité (définie comme 1-risque relatif) de la vaccination antigrippale chez les personnes de 65 ans et plus vivant dans la communauté (N > 3 Mio) ou institutionnalisées (N = 33 985).⁸ Chez ces dernières, l'efficacité du vaccin était modeste pour prévenir une grippe clinique (23%) et, pour les autres événements, variait en fonction du *matching* plus ou moins bon avec les souches d'influenza circulantes et de la présence ou pas d'une épidémie. En cas de bon *matching*, l'efficacité du vaccin était bonne pour prévenir la pneumonie (46%), une hospitalisation pour et le décès par grippe ou pneumonie secondaire (45 et 42%, respectivement). Chez les personnes vivant dans la communauté, l'efficacité était absente pour la grippe confirmée (laboratoire) ou clinique, et modeste mais significative pour prévenir l'hospitalisation pour grippe avec pneumonie (26%), et réduire la mortalité globale (42%). Ce dernier résultat doit être interprété à la lumière des principales limitations des études incluses dans cette revue, en particulier le faible nombre d'études randomisées, et donc le fort potentiel de biais de sélection des études de cohorte.

En institution de long séjour, le vaccin paraît efficace pour prévenir les complications de la grippe, un bénéfice particulièrement important compte tenu du risque accru de déclin fonctionnel associé à cette infection chez les résidents. L'efficacité plus modeste chez les personnes âgées vivant dans la communauté semble s'expliquer par des facteurs méthodologiques (études non randomisées).

Ces résultats confirment l'intérêt de la vaccination des résidents de long séjour et son efficacité, modeste mais significative, pour prévenir plus particulièrement les complications les plus graves chez les autres personnes âgées. La vaccination des soignants reste néanmoins un élément tout autant (si ce n'est plus) important dans la prévention des épidémies en institution de long séjour.

La prophylaxie postexpositionnelle des résidents figure parmi les mesures proposées lors d'épidémie de grippe en institution de long séjour (tableau 2).⁹ Mais une telle mesure est-elle économiquement réaliste? Une étude canadienne a comparé, en cas d'épidémie d'influenza A, le rapport coût-efficacité de l'absence de prophylaxie postexpositionnelle versus prophylaxie par oseltamivir (75 mg 1 x/j) versus par amantadine (dosage selon fonction rénale) pendant douze jours chez des résidents vaccinés.¹⁰ Le modèle, basé sur les données d'épidémies antérieures, prenait en compte l'efficacité des deux traitements sur la survenue

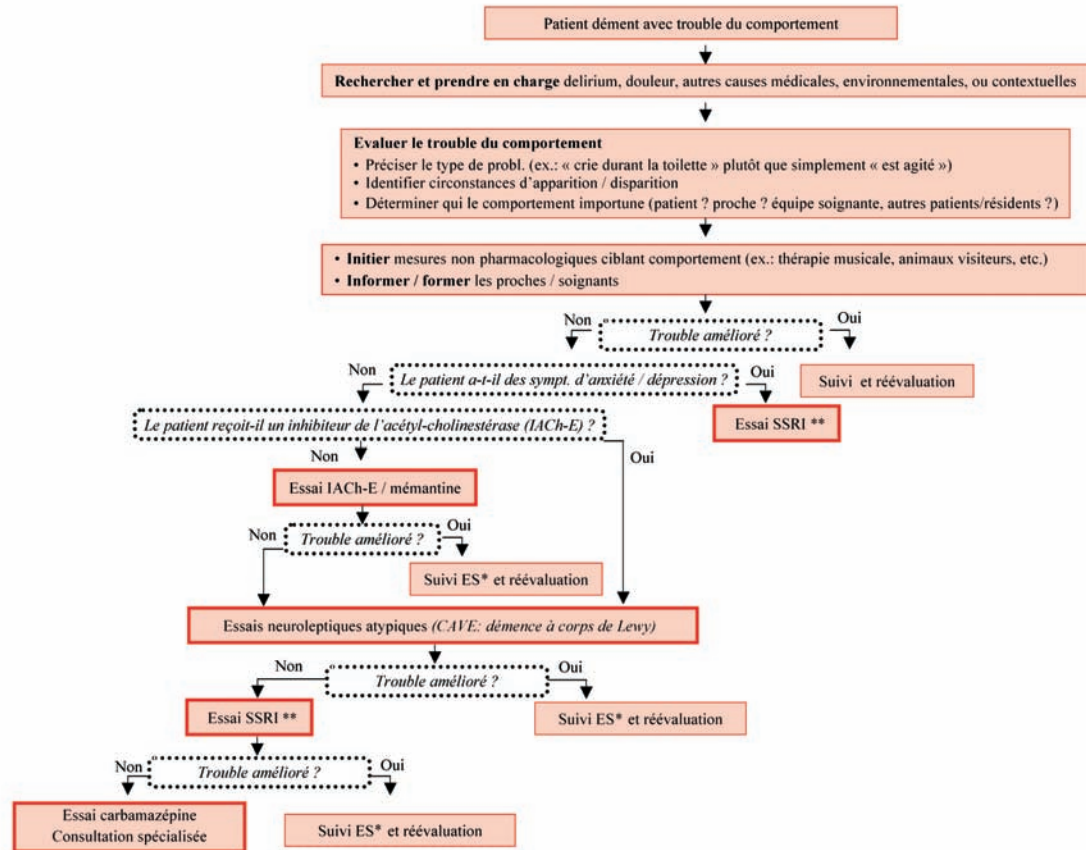


Figure 1. Algorithme de prise en charge des troubles comportementaux et psychologiques associés aux démences

Adapté de¹

** SSRI: inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine; * ES: effets secondaires.

d'une grippe clinique (~60%), de complications, hospitalisations et décès (réduction ~20-60% pour amantadine, 78-100% pour oseltamivir), ainsi que les coûts des antiviraux et de la prise en charge des complications (antibiotiques, etc.).

Les résultats révèlent que la prophylaxie postexpositionnelle permettait d'éviter environ trois (2,8-4,2) gripes cliniques et d'économiser entre 2109 \$ (amantadine) et 3357 \$ (oseltamivir)

canadiens pour cent résidents traités (figure 2). Diverses analyses de sensibilité faisant varier les probabilités d'efficacité, de complications, etc., ont confirmé ces résultats. La différence entre oseltamivir et amantadine, malgré un coût d'acquisition inférieur de cette dernière, résultait de ses effets secondaires plus fréquents et de la nécessité d'évaluer la fonction rénale initialement pour titrer son dosage.

Tableau 2. Mesures à envisager en cas d'épidémie de grippe dans une institution

Vaccin

- Patients non vaccinés
- Employés non vaccinés

Prophylaxie postexposition

- Patients non vaccinés
- Employés non vaccinés

Transmission

- Isolement/cohortage des patients (2-3 jours)
- Précautions respiratoires (masques !)
- Arrêt de travail aux employés malades
- Suspension des activités communes
- Limitation des visites
- Arrêt des nouvelles admissions

En cas d'épidémie en institution de long séjour, une prophylaxie postexpositionnelle chez les résidents vaccinés semble non seulement cliniquement bénéfique,¹¹ mais pourrait permettre des économies substantielles. Comparé à l'absence de prophylaxie et à une prophylaxie par amantadine, l'oseltamivir permettrait d'économiser l'équivalent de 37,00 et 13,50 CHF par patient, respectivement.

Reste à savoir si des bénéfices similaires seraient observés dans notre environnement de soins, en cas d'apparition de résistance, ou... d'une pandémie. Une telle stratégie de prophylaxie postexpositionnelle agressive devrait bien sûr aussi tenir compte de la disponibilité de l'oseltamivir (!), et, le cas échéant, être comparée à une stratégie alternative de traitement précoce (< 12 h) des résidents infectés, susceptible d'utiliser moins de doses en cas de pénurie relative.

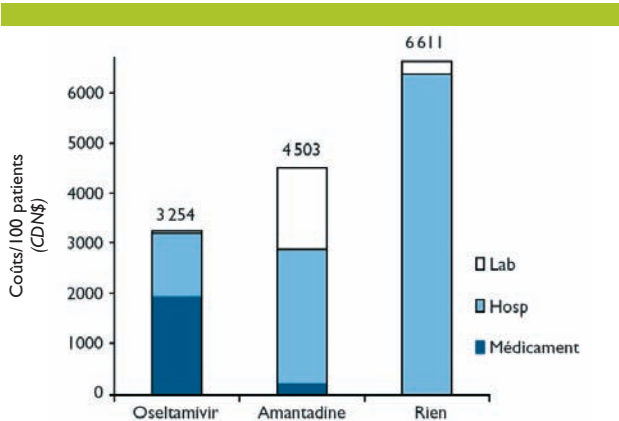


Figure 2. Comparaison du coût (en \$ canadien) de la prophylaxie postexpositionnelle à la grippe par oseltamivir, amantadine ou abstention
Adapté de¹⁰

FRACTURES ET SUBSTITUTION VITAMINO-CALCIQUE

Alors qu'une étude de cohorte suggère qu'un dépistage de l'ostéoporose par DEXA chez des patients âgés de 65 ans et plus (N=3107, âge moyen environ 76,3 ans, environ 55% de femmes) est associé à une réduction de 36% des fractures de hanche (4,8 versus 8,2 fractures/1000 personnes-années) au cours d'un suivi de six ans,¹² l'efficacité de la substitution vitamino-calcique a fait l'objet d'études dont les résultats sont contradictoires.

Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés (durée 12 à 60 mois) rapporte une réduction de 26% (RR 0,74, 95% IC 0,61-0,88) du risque de fractures de hanche (trois études, N=5572 participants) et de 23% (RR 0,77, 95% IC 0,68-0,87) du risque de fracture non vertébrale (cinq études, N=6098 participants) chez les personnes âgées (âge moyen 79 ans) vivant dans la communauté ou institutionnalisées au bénéfice d'une substitution de 700 à 800 IU/j de vitamine D (colécalciférol) avec ou sans calcium comparé au calcium seul ou au placebo.¹³ Une dose inférieure de vitamine D n'apportait pas de bénéfice significatif.

La deuxième étude (RECORD) a comparé l'efficacité de la substitution en vitamine D₃ seule (800 IU/j), calcium seul (1000 mg/j), en combinaison, versus placebo en prévention secondaire chez 5292 personnes de 70 ans et plus (âge moyen ~77 ans, 85% de femmes) ayant subi une fracture ostéoporotique durant les dix ans précédents.¹⁴ Après deux ans, aucune différence significative n'était apparente entre les groupes en termes d'incidence de nouvelle fracture (environ 13%, dont hanche 4%), de fracture confirmée par radiographie, ou même de nombre de chutes. Cependant, 54,5% seulement des participants prenaient encore leur traitement avec une adhérence significativement moins bonne chez les patients recevant du calcium.

Les résultats de la méta-analyse suggèrent qu'il faut substituer par 700 à 800 UI de vitamine D (colécalciférol) environ 45 personnes pendant 12 à 60 mois pour éviter une fracture de hanche et 27 personnes pour éviter une fracture non vertébrale. Les résultats discordants

de l'étude RECORD, comme d'une autre étude de prévention primaire récente,¹⁵ sont surprenants et pourraient s'expliquer par la mauvaise observance des participants et, possiblement, une faible prévalence de déficience en vitamine D dans cet échantillon relativement jeune.

Pour le moment, une substitution vitamino- (800 IU/j)-calcique (1-1,5 g/j) reste préconisée en prévention secondaire, en mettant l'accent sur toutes les mesures susceptibles de garantir une bonne observance (semainier, etc.).

RECOMMANDATIONS DE PRATIQUE CLINIQUE, QUALITÉ DES SOINS ET PERSONNES ÂGÉES

Les recommandations de pratique clinique (RPC) fournissent une aide importante pour la prise en charge de maladies spécifiques, mais sont-elles adaptées aux patients âgés? Une étude s'est intéressée à déterminer si les RPC concernant neuf problèmes chroniques fréquents (HTA, insuffisance cardiaque, angor stable, FA, hypercholestérolémie, diabète, arthrose, BPCO et ostéoporose) étaient applicables aux patients âgés.¹⁶ Les investigateurs ont déterminé pour chaque RPC si elle tenait compte de facteurs importants chez les patients âgés comme la présence de comorbidités, les interactions avec d'autres RPC, ou encore l'espérance de vie estimée. L'application des RPC correspondant à une patiente hypothétique de 79 ans souffrant de BPCO, diabète de type 2, ostéoporose, hypertension et arthrose a été évaluée.

Comme on pouvait s'y attendre, la majorité des RPC évaluées ne discutaient pas spécifiquement leur applicabilité à des patients âgés polymorbides. L'application stricte des RPC à notre «pas-si-hypothétique-que-ça» patiente aboutissait à la prescription de douze médicaments, totalisant dix-neuf doses en cinq prises quotidiennes, sans compter l'alendronate hebdomadaire. S'y ajoutaient environ quatorze recommandations concernant les habitudes (en ne comptant qu'une fois l'ensemble des recommandations nutritionnelles). Finalement, cette patiente risquerait de souffrir d'interactions délétères (par exemple, prescription d'AINS et d'aspirine en présence du diabète) et de recevoir des recommandations potentiellement contradictoires (par exemple, exercices en charge recommandés pour l'ostéoporose, déconseillés en présence d'une polyneuropathie diabétique).

Cette étude souligne la difficulté à appliquer simultanément chez un patient âgé polymorbide des recommandations de pratique clinique (RPC) ciblant le plus souvent une maladie isolément. L'utilisation d'indicateurs d'adhérence aux RPC, comme cela commence à se pratiquer aux Etats-Unis, pour évaluer la performance des praticiens (et potentiellement déterminer leur revenu) laisse perplexe.

Une approche visant à développer des indicateurs de qualité spécifiques à la prise en charge de patients âgés polymorbides, comme dans le projet ACOVE,¹⁷ paraît particulièrement pertinente.



Bibliographie

- 1 ** Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
- 2 * Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: Systematic review. *BMJ* 2004;329:75-9.
- 3 Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: Randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:857-8.
- 4 ** Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.
- 5 Hemels ME, Lanctôt KL, Iskedjian M, Einarson TR. Clinical and economic factors in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Drugs Aging* 2001;18:527-50.
- 6 Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210-6.
- 7 Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: An analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomized, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:459-64.
- 8 * Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Di Pietrantonj, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: A systematic review. *Lancet* 2005;366:1165-74.
- 9 National Institute of Clinical Excellence. www.nice.org.uk/cat.asp?c=20221 (accès le 25.10.2005).
- 10 * Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, McGeer A, Oh PI. Economic evaluation of oseltamivir phosphate prophylaxis of influenza in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:444-51.
- 11 Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:608-16.
- 12 Kern LM, Powe NR, Levine MA, et al. Association between screening for osteoporosis and the incidence of hip fracture. *Ann Intern Med* 2005;142:173-81.
- 13 * Bischoff-Ferrari H, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
- 14 The RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or Vitamin D, RECORD): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
- 15 Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamine D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-8.
- 16 ** Boyd CM, Darer J, Boulton C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases. *JAMA* 2005;294:716-24.
- 17 * Higashi T, Shekelle PG, Adams JL, et al. Quality of care is associated with survival in vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2005;143:274-81.

* à lire

** à lire absolument