

Formul R info

Geneesmiddelenbrief

Editeur: vzw Farmaka asbl
Année 17 • n° 1 • février 2010

Bureau de dépôt Gent X
P 408505
paraît 4 x par an (février, mai, septembre, novembre)

Soins palliatifs:

Troisième partie: Décisions en fin de vie dans le cadre MRS

Accompagnement du patient en phase terminale et respect de sa dignité

Préface

Voici la troisième et dernière partie d'une série de Formul R/info dédiés à l'approche des soins palliatifs. La rédaction ne pouvait clôturer ce thème sans se pencher en profondeur sur la pratique éventuelle d'interventions médicales en fin de vie et sur les différents choix possibles. Au-delà des croyances philosophiques, religieuses, éducationnelles, nous avons tenté de développer un abord objectif et des instructions actualisées précieuses.

La rédaction a pu compter sur la collaboration incontournable et les conseils judicieux d'experts en la matière. Notre reconnaissance leur est acquise.

À partir de 2010, parution de 4 Formul R/info par an!

Pour répondre à certaines observations, fondées, concernant la mise en page et la pertinence pratique de certains articles, nous réduirons le nombre de publications, passant de 5 à 4 par an. Nous espérons ainsi pouvoir apporter plus de soin à l'utilité pratique, l'implantation et à un relooking de mise en forme des messages clés.

La rédaction vous souhaite une lecture plaisante et critique.

Introduction

Dans le cadre des soins palliatifs, à l'approche de la mort, il convient de prodiguer des soins de confort de façon optimale. Cette démarche invite à s'abstenir de tout acharnement thérapeutique et à procurer soulagement et contrôle maximal des symptômes (voir Formul R/info « Soins palliatifs » 1 & 2)^{1,2}. Ces soins accompagneront la majorité des patients jusqu'à leur décès. Certains patients souhaiteront néanmoins des prises en charge plus interventionnistes comme la sédation palliative ou l'euthanasie.

Quelles que soient les décisions qui seront prises concernant la fin de vie, elles doivent respecter la volonté du patient qui sera, dans tous les cas, informé au préalable. Au cours du processus décisionnel, les alternatives possibles et leurs modalités doivent être évoquées et discutées avec le patient. Les attentes du patient, les décisions prises avec lui, seront toujours partagées avec les équipes soignantes, palliatives, infirmières ainsi qu'avec les aides, paramédicaux, ... Les proches devront être informés si le patient le désire. Un entourage averti sera mieux à même de comprendre et ainsi d'accepter les motivations et choix du patient. Il importe de prendre d'emblée les dispositions en conformité avec les souhaits du patient et de vérifier régulièrement leur cohérence auprès du patient.

Soulignons immédiatement l'existence interpellante d'une zone d'ombre entre la sédation palliative et l'euthanasie; il est parfois particulièrement difficile de délimiter leur champ d'application. Depuis l'entrée en vigueur de réglementations légales, rigoureuses, en matière d'euthanasie et, sous l'influence de différentes convictions philosophiques et conceptions éthiques, il persiste de grandes différences de perception quant aux définitions de la sédation palliative et de l'euthanasie. De nombreux détracteurs de l'euthanasie active voient en la sédation palliative une alternative acceptable où l'on ne met pas (prématurément) fin à la vie dans le sens strict du terme.

Certains défenseurs de l'euthanasie associent la sédation palliative à une forme déguisée d'euthanasie (« slow euthanasia ») qui, en cas de pratique négligente, n'entraînera certainement pas toujours une fin de vie confortable et digne pour le patient.

La rédaction vise dans ce Formul R/info à donner, indépendamment des croyances philosophiques, un aperçu spécifique des décisions potentielles en matière de fin de vie et des indications pour une pratique adéquate. Nous tenons également à affirmer notre certitude que la sédation palliative doit être une pratique de dernier recours et non une solution de facilité dans les cas où l'euthanasie ne peut être appliquée en raison de conditions légales non remplies ou encore si le patient ne souhaite pas y avoir recours. La décision de recourir à la sédation palliative doit être mûrement réfléchie et on doit y apporter autant d'attention qu'à une demande d'euthanasie.

Quelles que soient les décisions qui seront prises concernant la fin de vie (accompagnement du décès sans intervention médicale, avec soins de confort, sédation palliative ou euthanasie), elles doivent respecter la volonté ferme et réitérée du patient. Le patient, et ses proches, s'il le désire, seront informés des modalités de la sédation. L'information doit être précoce, complète et compréhensible.

1. Sédation palliative

1.1. Définition et principes généraux

La notion de la sédation palliative connaît plusieurs définitions. Les sédatifs utilisés dans la sédation palliative sont de temps à autre aussi employés comme traitement symptomatique (anxiété, dyspnée, soulagement transitoire de la douleur lors des soins) chez les patients en phase palliative. Cette utilisation est parfois qualifiée de sédation palliative, mais nous décrivons plutôt cet acte médical comme un soulagement, un contrôle des symptômes.

Dans ce Formul R/info, nous définissons la sédation palliative comme une réduction intentionnelle de l'état de conscience d'une personne en fin de vie qui présente des symptômes qui provoquent une souffrance insupportable impossible à soulager par tous les moyens habituellement mis à notre disposition (c.-à-d. des symptômes réfractaires). L'administration de substances sédatives a pour objectif premier d'obtenir une réduction de l'état de vigilance du patient afin qu'il ne soit plus conscient de l'ampleur des symptômes responsables de sa souffrance. La notion de « sédation terminale » est dans ce cas probablement plus appropriée (la littérature anglophone mentionne également la notion de « palliative sedation to unconsciousness »)³.

Dans la sédation palliative, théoriquement réversible, on part du principe qu'une fois la sédation amorcée, elle sera maintenue jusqu'au décès. En parallèle, et pour rester logique, l'alimentation et l'hydratation seront simultanément interrompues. Bien que la sédation palliative n'ait pas pour intention primaire de raccourcir la durée de vie ou d'y mettre fin, elle aura indirectement la mort pour conséquence. La décision d'entamer une sédation palliative implique donc toujours un choix concernant la fin de vie⁴. Toutes les personnes concernées doivent en être informées préalablement, si le patient le désire, laissant ainsi la possibilité aux proches de faire leurs adieux avant que la sédation ne soit instaurée. La décision d'avoir recours à la sédation peut être prise par un patient qui ne veut ou ne peut plus souffrir plus longtemps, et dans la perspective de la mort, mais aussi par celui ou celle qui refuse le recours à l'euthanasie⁵.

Le processus décisionnel concernant la sédation palliative ne peut pas être un instantané d'une situation, mais plutôt le résultat d'un cheminement dans un cadre palliatif. La sédation palliative est un acte médical où les responsabilités d'indication, de processus de décision et de réalisation sont du ressort du médecin traitant, mais uniquement en accord avec le patient et en concertation avec les soignants et ses proches, s'il le désire. Lorsque le médecin croit que ses compétences atteignent leurs limites, il peut de toute évidence faire appel à des spécialistes. La présence quotidienne (voire à plusieurs reprises) du médecin est requise.

Les symptômes réfractaires les plus fréquents sont la douleur, la dyspnée ou le délirium. Il faut s'assurer qu'il s'agisse bien de symptômes qui ne répondent plus à aucun traitement traditionnel. D'un point de vue technique, il est parfois possible de soulager un symptôme isolé, mais ceci peut devenir inutile au vu des autres symptômes associés ou du contexte global de la situation. La détresse existentielle peut aussi constituer un symptôme réfractaire qualifié d'insupportable, mais l'application de la sédation palliative dans cette indication est, selon certains experts, controversée.

Par ailleurs et dans ce cas, l'intervention de spécialistes ayant des compétences psychosociales et déontologiques est indispensable afin d'évaluer et de déterminer l'ampleur d'une telle détresse.

La sédation palliative ou terminale a pour but, en réduisant l'état de conscience du patient, d'atténuer les symptômes réfractaires (c.-à-d. insupportables et résistants aux traitements) dans la phase terminale de sa vie. La décision d'entamer une sédation palliative implique donc toujours un choix concernant la fin de vie, l'alimentation et l'hydratation étant parallèlement stoppées.

1.2. Réalisation pratique

Une approche par étapes est recommandée. Si une spécialité médicamenteuse (à dose adaptée) ne permet pas d'obtenir l'effet escompté, il convient de passer à une autre. Le médecin doit être présent dès le début et nous insistons sur l'importance de sa présence, ou du moins de sa disponibilité, jusqu'à ce que le patient soit serein. Les modalités de la sédation en termes de procédure à suivre, de dosage des médicaments et autres doivent être discutées de façon explicite et convenue avec les autres soignants. Tout traitement médicamenteux oral doit être interrompu et toute analgésie doit être administrée par voie sous-cutanée. L'intervention d'une équipe spécialisée en soins palliatifs est indiquée en cas de problématique complexe.

Comme susmentionné, plus aucune alimentation ou hydratation artificielle ne sera alors administrée. Ceci doit, comme tout acte ou intervention, impérativement être débattu préalablement avec le patient, ou s'il en est incapable, avec son mandataire thérapeutique. Poursuivre l'hydratation peut altérer le confort du patient et ainsi être qualifié d'acte médical inutile⁵. De plus, la plus grande majorité des patients, qui, bénéficient d'une sédation, le plus souvent, ne mangeaient ou ne buvaient plus, ce qui indique souvent une mort à brève échéance. Toutes les mesures de confort (analgésie, prévention et soins des plaies, soins de bouche, prévention de rétention urinaire,...) doivent être assurées dans la mesure du possible. Le *midazolam* (Dormicum®) sera utilisé en premier lieu. Il peut être administré en bolus, mais ce type d'injection est déconseillé par les experts, il arrive que les patients se réveillent avant qu'on leur ait administré la dose suivante (le midazolam possède une courte durée d'action) ou qu'ils décèdent soudainement suite à l'administration du bolus de midazolam. D'un point de vue pratique, l'administration continue en sous-cutané à l'aide d'une pompe est la méthode la plus adéquate. Des doses plus faibles (10 à 15 mg par 24h) sont recommandées chez les patients plus âgés, affaiblis et amaigris (< 60 kg). Il faut tenir compte du fait que l'introduction de doses faibles requerra un certain temps avant de pouvoir calmer le patient au prix d'adaptations nécessaires de dose. La probabilité existe que le patient se réveille. Des dispositions concernant le suivi et la surveillance de la sédation doivent être prises préalablement avec les personnes qui administrent les médicaments.

Si une dose de midazolam, supérieure à 50 mg par 24h, est nécessaire pour atteindre le niveau de sédation souhaité, il est indiqué de passer à l'étape suivante (ajout d'un produit). Il est dès lors recommandé de faire appel à une équipe de support palliatif. Si le niveau de sédation visé n'est pas atteint et/ou maintenu, il est souvent recommandé d'ajouter de la *lévomépromazine*. Cette substance n'est pas disponible sous forme parentérale en Belgique. Le *propofol* (Diprivan®) constitue une autre alternative mais ne peut être administré que par voie intraveineuse sous la supervision d'un anesthésiste. Ces difficultés pratiques et conditions spécifiques font que l'administration de substances autres que le midazolam est difficilement compatible avec un maintien à domicile ou en MRS. Par ailleurs, la nécessité d'avoir recours à ces substances est plutôt limitée. En cas d'agitation marquée, on peut éventuellement ajouter de l'*halopéridol* (Haldol®) en sous-cutané à la dose de 5 à 10 mg par 24h.

Il est impossible de prédire l'heure exacte d'un décès et donc aussi la durée de sédation à laquelle on peut s'attendre. Pour la majorité des patients résidant en MRS, fortement affaiblis par une affection préexistante, par des apports liquidiens et alimentaires réduits et compte tenu de leur âge, la sédation ne dépassera guère 2 jours. Il arrive cependant qu'elle dure plus longtemps que prévu; il faut alors veiller à prendre les mesures nécessaires afin de gérer notamment l'incontinence et les escarres qui iraient à l'encontre du respect de la dignité du patient. La sédation palliative échoue parfois parce que l'on ne parvient pas à obtenir une sédation suffisamment profonde. Une agitation peut survenir et se révèle souvent difficile à contrôler, même lors de l'utilisation de doses très élevées de sédatifs. Cet aspect de la sédation doit également être discuté au préalable avec le patient.

La *morphine* n'occupe, en tant que sédatif, aucune place dans la sédation palliative. Il arrive que les opioïdes à doses croissantes soient utilisés dans le but, implicite ou explicite, de réaliser une sédation ou d'accélérer le processus de fin de vie. Des doses élevées de morphine entraînent une certaine somnolence mais ne permettent pas nécessairement d'obtenir une réduction adéquate de l'état de conscience comme on l'entend dans la sédation palliative. Ces doses élevées peuvent d'autre part occasionner des symptômes (vomissements, agitation et confusion). Si l'origine morphinique de ces symptômes n'est pas reconnue, ceux-ci pourraient être considérés à tort comme réfractaires et ainsi former un cercle vicieux d'augmentations des doses, qui, à leur tour, entraîneraient des effets secondaires. Par ailleurs, dans la sédation palliative, la morphine doit être administrée en tant qu'analgésique ou en cas de dyspnée⁴.

Discuter préalablement des différents avantages et inconvénients avec le patient et ses proches, s'il le souhaite. Stopper l'alimentation et l'hydratation. Poursuivre toutes les mesures de confort (analgésie incluse). Commencer par le *midazolam* (Dormicum®), 10 à 15 mg/24 h, en sous-cutané, à l'aide d'une pompe. Rester présent lors de l'induction et disponible pour le suivi de la sédation. Tenir compte des éventuels aléas, de l'imprévisibilité du processus (durée et profondeur de la sédation). Ne pas hésiter à faire appel à une équipe de support palliatif et éventuellement à un anesthésiste. En cas d'agitation, ajouter au besoin 5 à 10 mg d'*halopéridol* (Haldol®) par 24h, en sous-cutané.
La *morphine*, en tant que sédatif, n'a pas de place dans la sédation palliative.

2. Euthanasie

2.1. Définition et principes généraux

L'euthanasie est définie comme un acte pratiqué par un tiers qui met intentionnellement fin à la vie d'une personne à la demande de celle-ci. Cet acte n'est pas considéré comme un délit si les conditions spécifiques, relatives à la loi, sont respectées, et si le médecin suit la procédure définie (loi du 28 mai 2002). Si le médecin refuse de pratiquer une euthanasie (il en a le droit), il doit en informer son patient au plus vite, lui exposer les motifs de son refus, et d'un point de vue déontologique (mais non légal), référer le patient à un médecin qui pourra accéder à la demande. Le médecin qui refuse de donner suite à une demande d'euthanasie doit, à la demande du patient ou de la personne de confiance, transmettre le dossier médical au médecin désigné par ces derniers. Le médecin qui croit disposer d'une expérience insuffisante pour pratiquer une euthanasie peut faire appel à des médecins qui disposent de cette expertise (p.ex. médecins EOL ['End Of Life'] ou aux médecins référents des équipes palliatives de seconde ligne. Dans le cadre MRS (mais également au domicile), il est recommandé, et aussi imposé par le législateur, au médecin de se faire assister par un infirmier référent en soins palliatifs et qu'une concertation étroite entre les différentes disciplines concernées par les soins (moyennant le consentement du patient) ait lieu. Les procédures à suivre diffèrent et dépendent de la situation dans laquelle le patient se trouve. Nous référons aux instructions et aux données provenant de l'état belge⁶.

L'euthanasie est un acte pratiqué par un tiers qui met intentionnellement fin à la vie d'une personne à la demande de celle-ci. Le médecin ne commet pas de délit s'il respecte les conditions légales et qu'il suit la procédure définie par la loi.

Si le médecin éprouve le sentiment de ne pas avoir l'expérience requise pour pratiquer une euthanasie, il peut faire appel à des médecins qui disposent de cette expertise.

2.2. Réalisation pratique

L'euthanasie est pratiquée par induction d'un coma médicamenteux, suivie d'un arrêt cardio-respiratoire d'origine médicamenteuse. Cette approche doit être exposée au patient (et à ses proches si le patient le souhaite). Il faut discuter avec le patient (et éventuellement ses proches) du choix des produits euthanasiques et de leurs modes d'administration. On qualifie d'euthanasiques, les médicaments utilisés afin de pratiquer une euthanasie correcte et acceptable. Ces produits et tout autre matériel nécessaire doivent être prescrits au nom du patient avec la mention qu'il s'agit d'une prescription dans le cadre d'une euthanasie. En principe, il revient au médecin d'aller récupérer personnellement ces produits à l'officine. Le pharmacien est en droit de ne pas vouloir collaborer et refuser ainsi la délivrance de ces produits. Il doit alors référer le médecin à un confrère pharmacien. Toutes les dispositions nécessaires doivent être prises au préalable. Les produits restants doivent par la suite être rapportés à la pharmacie par le médecin traitant.

Il est important de s'assurer que la voie d'accès en intraveineux (soit par cathéter pour perfusion, soit par aiguille papillon IV) soit correctement posée et que les médicaments soient disponibles en quantité suffisante au cas où tout ne se passe pas comme prévu lors de l'acte. Le *thiopental* (Pentotal®) est le plus souvent utilisé pour l'induction du coma à la dose de 20 mg/kg (1 g dilué dans 10 ml de sérum physiologique) et administré en bolus intraveineux. Ce barbiturique peut parfois induire un coma profond en quelques secondes et souvent provoquer le décès dans les 5 minutes.

Une substance curarisante peut être ajoutée: *vécuronium* (Norcuron® à la dose de 0,3 mg/kg) ou *atracurium* (Tracrium® à la dose de 0,5 mg/kg). Ces produits ne peuvent être administrés que si le patient est plongé dans un coma profond et qu'il respire encore. Elles provoquent un arrêt respiratoire dans les 2 minutes, entraînant à son tour un arrêt cardiaque⁷. L'administration du barbiturique peut parfois être précédée par l'injection d'une benzodiazépine (p.ex. midazolam) pour une sédation préalable, par exemple quand la famille souhaite être présente lors de l'endormissement mais pas lors de l'injection létale.

L'administration d'un barbiturique en potion, que le patient peut éventuellement avaler lui-même, est également une option. Il s'agit d'une préparation magistrale sous forme de sirop^a. Le médecin doit être présent lors de l'ingestion. On peut administrer du métoclopramide pour prévenir l'apparition de vomissements. La prise orale n'est applicable que chez un patient conscient, capable d'avaler et ne présentant pas (plus) de nausées ou de vomissements. Le patient doit pouvoir ingérer cette préparation sur un court laps de temps afin d'éviter qu'il ne perde conscience avant d'avoir ingéré la dose complète. La survenue du décès est généralement plus tardive qu'avec une injection intraveineuse. Au besoin, le médecin peut administrer une substance curarisante pour accomplir l'acte d'euthanasie. Aussi, il est recommandé d'assurer un accès en intraveineux. L'ensemble de cette procédure doit être expliqué préalablement au patient et des dispositions claires et précises doivent être prises.

Les *opioïdes* et les *benzodiazépines* n'ont pas de place comme produits euthanasiques. Ils peuvent parfois être à l'origine d'effets indésirables imprévisibles (vomissements, agitation) et causeront rarement le décès du patient.

Nous référons également au Formul R/info⁸ datant de décembre 2002 pour certains schémas et autres instructions pratiques.

L'euthanasie est pratiquée par induction d'un coma médicamenteux, suivie par un arrêt cardio-respiratoire d'origine médicamenteuse. Le patient et ses proches, s'il le désire, doivent être informés des modalités et du processus de cette procédure.

Il faut assurer une voie d'accès en intraveineux et veiller à disposer d'une quantité suffisante de médicaments. Administrer du *thiopental* (Pentothal®) à la dose de 20 mg/kg (1 g dilué dans 10 ml de sérum physiologique) en bolus intraveineux pour l'induction du coma. Au besoin, si le décès tarde à survenir avec le pentothal, ajouter du *vécuronium* (Norcuron®) à la dose de 0,3 mg/kg, afin d'entraîner un arrêt respiratoire. La prise orale d'un barbiturique n'est applicable que chez des patients conscients, capables d'ingérer la totalité de la préparation et ne présentant pas (plus) de nausées et de vomissements. L'administration intraveineuse d'une substance curarisante peut parfois être nécessaire.

Les opioïdes et benzodiazépines n'ont pas de place comme produits euthanasiques.

Remerciements

La rédaction tient à remercier les personnes suivantes pour leur collaboration et participation à la réalisation de ce texte: dr. M. Cosyns, dr. M. De Laat, C. De Meester, prof. dr. N. Van Den Noortgate et dr. A. Van Venrooij.

Annotation

a. Exemple d'un sirop à base d'un barbiturique (à conserver au réfrigérateur):

Pentobarbital	9 g	Saccharinum natricum	250 mg
Alcool à 96%	16,2 g (20 ml)	Sirupus simplex	65 g
Aqua purificata	15 g	Anisi aetroleum	1 g
Propylène glycol	10,4 g (10 ml)		

Références

1. Anonymous. Soins palliatifs: Première partie - L'analgésie médicamenteuse. Formul R/info septembre 2009. www.farmaka.be
2. Anonymous. Soins palliatifs: Deuxième partie - Traitement symptomatique. Formul R/info novembre 2009. www.farmaka.be
3. Quill T, Lo B, Brock D et al. Last-resort options for palliative sedation. *Ann Intern Med* 2009;151:421-4.
4. Verhagen E, Hesselman G, Besse T et al. Palliatieve sedatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:458-61.
5. Commissie landelijke richtlijn palliatieve sedatie. KNMG-richtlijn palliatieve sedatie. Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst. Utrecht 2009. <http://knmg.artsennet.nl/actueel/Nieuwsbericht-1/KNMG-richtlijn-palliatieve-sedatie-herzien-1.htm>
6. http://www.belgium.be/fr/sante/soins_de_sante/fin_de_vie/euthanasie/index.jsp
7. De Laat M. Farmaca gebruikt als euthanatica. *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2008;64:799-802.
8. Anonymous. Medicamenteuze zorgvuldigheid bij het levenseinde, in het kader van de recente wetgeving over euthanasie. Formul R/info décembre 2002. www.farmaka.be. Cette publication n'est actuellement disponible qu'en néerlandais, mais une version en français sera mise en ligne sous peu.

Nouvelles brèves

Inhibiteurs des cholinestérases et bradycardie

Analyse de:

- Gill SS, Anderson GM, Fisher HD et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(9):867-73.
- Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD and Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1997-2003.

Diarrhée, nausées, céphalées, somnolence et incontinence urinaire sont les effets indésirables attribués habituellement aux inhibiteurs des cholinestérases (donépézil, galantamine, rivastigmine). Deux études observationnelles récentes révèlent un lien potentiel entre leur utilisation et l'incidence accrue de bradycardie, syncope et pose de pacemaker.

Une étude canadienne¹, publiée l'an dernier, a montré que les admissions hospitalières pour cause de syncope étaient plus fréquentes chez des patients traités par inhibiteurs des cholinestérases par rapport aux non-utilisateurs (31,5 cas versus 18,6/1000 personnes par an; HR=1,76; IC à 95% de 1,57 à 1,98%). Les hospitalisations pour cause de bradycardie, pose de pacemaker et fracture de la hanche étaient plus fréquentes.

Une étude Américaine², récemment publiée, a dévoilé que les consultations à l'hôpital pour cause de bradycardie étaient plus courantes en cas de traitement par inhibiteurs des cholinestérases (HR=1,4; IC à 95% de 1,1 à 1,6). Une relation dose-effet a été constatée pour le donépézil: au plus forte est la dose, au plus grand se révèle le risque. Le nombre de patients traités par galantamine et rivastigmine lors de cette étude est insuffisant pour se prononcer sur une relation dose-effet. Toutefois, les patients qui présentaient une bradycardie avaient un risque accru de chute et de syncope, et nécessitaient plus souvent la pose d'un pacemaker.

Une étude³ de population, publiée antérieurement, avait montré une association entre la survenue de bradycardie et l'utilisation d'inhibiteurs des cholinestérases. On constate néanmoins que dans 57% des cas, le traitement par inhibiteurs des cholinestérases a été réinstauré dans les 100 jours suivant la sortie de l'hôpital. Ceci porte à croire que les effets indésirables cardiovasculaires des inhibiteurs des cholinestérases ne sont pas suffisamment connus.

Commentaire de la rédaction:

Les inhibiteurs des cholinestérases n'entraînent qu'une faible amélioration de la fonction cognitive, leur pertinence clinique est limitée⁴. Par ailleurs, leurs effets indésirables ne sont pas négligeables. C'est la raison pour laquelle le Formulaire MRS ne sélectionne pas d'inhibiteur des cholinestérases. Les études susmentionnées ajoutent la bradycardie à leurs effets indésirables, et confortent nos réticences quant à leur prescription.

1. Gill SS, Anderson GM, Fisher HD et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. A population-based cohort study. Arch Intern Med 2009;169(9):867-73
2. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD and Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the Veterans Affairs New England Healthcare System. J Am Geriatr Soc 2009;57:1997-2003.
3. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Li P, Gill SS, Laupacis A et al. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardie: A population-based study. Plos Med 6(9): e1000157. doi:10.1371/journal.pmed.1000157
4. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer: une évaluation rapide. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE); 2009. KCE reports 111B (D/2009/10.273/28).

Ajout de corticostéroïdes à inhaler aux β_2 -mimétiques dans la BPCO

Analyse de:

- Rodrigo G, Castro-Rodriguez J, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting β -agonists monotherapy for stable COPD. Chest 2009;136:1029-38.

Des guides de pratique, dont GOLD et NICE, recommandent actuellement l'utilisation d'une association de β_2 -mimétiques à longue durée d'action et de corticostéroïdes à inhaler comme traitement de BPCO sévère à très sévère (stade GOLD III et IV) chez des patients présentant également de fréquentes exacerbations. Il n'a jamais été irréfutablement prouvé que ce traitement est supérieur ou plus sûr qu'une monothérapie de β_2 -mimétiques à longue durée d'action³. Dans une revue approfondie de la littérature, Rodrigo et al. essaient d'apporter plus de clarté sur ce sujet. Ils ont inclus 18 RCT portant sur un total de 12.466 patients, faisant de cette étude indépendante, la plus vaste jamais réalisée sur le sujet.

En ce qui concerne les *critères d'évaluation primaires*, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les deux groupes en termes de prévention d'exacerbations sévères de BPCO, mais bien un avantage statistiquement significatif du traitement combiné en termes de prévention d'exacerbations modérées. Les résultats ont montré qu'en cas d'exacerbation sévère, une hospitalisation ou un retrait du patient de l'étude se sont imposés; qu'en cas d'exacerbation modérée, des corticostéroïdes systémiques ou des antibiotiques étaient essentiels. Les deux groupes n'ont pas montré de différence en termes de mortalités totale, respiratoire ou cardiovasculaire.

Les *critères d'évaluation secondaires*, comme des variations du VEMS, score au questionnaire de qualité de vie, sensation subjective de dyspnée, ... ont montré, dans une mesure variable (avec une hétérogénéité entre les différents RCT), une supériorité statistique du traitement combiné. Aucune de ces différences n'a toutefois atteint le seuil de signification clinique, fixé au préalable, mettant en doute la pertinence de ces données.

Le traitement combiné était accompagné de plus d'effets indésirables que la monothérapie: plus d'infections pulmonaires, plus d'infections respiratoires virales et plus de candidoses oropharyngées. Aucune différence d'incidence d'infarctus du myocarde n'a été constatée.

Partant de ces résultats (significatifs), à peine meilleurs du traitement combiné par rapport à la monothérapie, les auteurs incitent à modifier les directives pour le traitement de BPCO sévère à très sévère.

Commentaire de la rédaction:

Jusqu'à ce jour, le Formulaire MRS se joint aux recommandations des directives, à condition, tout comme la directive

NICE le propose, d'arrêter le traitement par corticostéroïdes à inhaler s'il ne montre pas de bénéfice clinique dans les 4 semaines. D'autre part, on s'interroge aussi quant à l'intérêt d'utiliser des β_2 -mimétiques à longue durée d'action dans la BPCO, donnée qui n'a pas été prise en considération dans cette revue de la littérature. Les éventuels avantages des β_2 -mimétiques à longue durée d'action par rapport à ceux à courte durée d'action (comme la facilité d'utilisation et une meilleure observance thérapeutique) ne se traduisent pas en termes de meilleurs résultats⁵. C'est la raison pour laquelle nous ne sélectionnons pas de β_2 -mimétiques à longue durée d'action dans la BPCO. De plus, un certain doute est apparu quant à la sécurité des β_2 -mimétiques à longue durée d'action⁶. Cette hypothèse n'a pas été confirmée dans une revue systématique de la littérature récente⁷.

1. www.goldcopd.org
2. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG012_niceguideline.pdf
3. Wilt T, Niewoehner D, MacDonald B et al. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;147:639-53.
4. Rodrigo G, Castro-Rodriguez J, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting β -agonists monotherapy for stable COPD. *Chest* 2009;136:1029-38.
5. Geijer R, van den Berg J. Inhalatietherapie bij COPD. *GeBu* 2008;42:111-9.
6. Salpeter S, Buckley N, Salpeter E. Meta-analysis: anticholinergica, but not β -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006;21:1011-9.
7. Rodrigo G, Nannini L, Rodriguez-Roisin R. Safety of long-acting β -agonists in stable COPD. A systematic review. *Chest* 2008;133:1079-87.

La démence est une affection terminale

Analyse de:

- Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK et al. The Clinical Course of Advanced Dementia. *NEJM* 2009;361:1529-38.

Cette publication reprend les données de l'étude CASCADE (Choices, Attitudes, and Strategies for Care of Advanced Dementia at the End-of-life). Il s'agit d'une étude de cohorte prospective portant sur 323 résidents de maison de repos, atteints de démence à un stade avancé, et sur leur famille. Des données concernant la survie, les complications cliniques, les symptômes et les traitements ont été collectés pendant 18 mois. La démence avancée a été définie comme un stade 7 sur l'échelle de détérioration globale (Global Deterioration Scale) et se caractérise par les symptômes suivants: difficulté à reconnaître les membres de sa famille, aphasie, dépendance fonctionnelle, incontinences urinaire et fécale et perte de mobilité. Durant les 18 mois de suivi, plus de la moitié des patients sont décédés, et le risque de décès dans les 6 premiers mois s'élevait à 24,7%. Pneumonie, épisode fébrile et problèmes d'alimentation ont été le plus fréquemment observés et étaient associés à un risque accru de mortalité dans le premier semestre. Les autres complications médicales ou comorbidités étaient bien moins fréquentes. Dans la plupart des cas, le décès n'a donc pas été causé par une complication aiguë (comme un infarctus aigu du myocarde ou AVC), une autre maladie terminale (comme un cancer) ou une décompensation d'une affection chronique (insuffisance cardiaque, BPCO). Des symptômes pénibles, comme la dyspnée ou la douleur (> 5 jours/mois), les escarres (stade II ou plus), l'agitation et les fausses déglutitions avec aspiration, ont été observés chez un tiers, voire la moitié des patients. Chez les patients qui sont décédés, tous ces symptômes ont été fréquemment observés dans les mois précédant leur décès. Au cours de l'étude, plus d'un tiers des patients ont reçu un traitement parentéral et environ un sixième ont été hospitalisés. 40,7% des patients décédés au cours de l'étude ont subi des traitements contraignants durant les 3 derniers mois de leur vie, comme un traitement parentéral, une admission aux urgences et une alimentation par sonde. Seul un sixième des parents et des proches ont été informés préalablement du pronostic par le médecin traitant et seul un tiers ont été informés des complications potentielles. Notons que les interventions contraignantes étaient bien moins fréquentes lorsque les familles avaient été mises au courant du pronostic et des complications, par rapport aux familles qui ne l'avaient pas été.

Commentaire de la rédaction:

Les données provenant de cette étude confirment la mortalité élevée chez les personnes atteintes de démence avancée. On peut s'attendre à la survenue d'infections et de problèmes d'alimentation, souvent accompagnés d'une hausse de mortalité. La plupart des décès n'ont pas été causés par des affections aiguës, autres maladies terminales ou chroniques. La démence en soi peut, dans de nombreux cas, être ainsi perçue comme l'origine sous-jacente du décès. L'espérance de vie de personnes atteintes de démence avancée est comparable à celle de patients présentant d'autres maladies terminales. La démence avancée devrait donc être considérée comme une affection terminale. C'est un élément important à prendre en compte lors de la prise en charge médicale de personnes atteintes de démence avancée. La famille doit impérativement être informée du pronostic et des complications potentielles afin d'éviter des interventions contraignantes inutiles.

Vitamine D et prévention de chutes

Analyse de:

- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stahelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.

L'association de vitamine D et de calcium, per os, à des doses suffisamment élevées (voir plus bas), a prouvé son effet préventif sur la survenue de fractures ostéoporotiques (notamment, de la hanche) chez des personnes âgées institutionnalisées¹. Cette donnée justifie son administration systématique dans cette population à haut risque. La vitamine D peut augmenter la force musculaire. En 2004, Bischoff-Ferrari a publié une méta-analyse démontrant une diminution de l'incidence de chutes avec la vitamine D.

A l'époque, les données étaient toutefois insuffisantes pour étudier l'intérêt des différents dosages². La parution postérieure de plusieurs RCT a permis à Bischoff-Ferrari de revenir sur la question³.

Cette nouvelle méta-analyse de bonne qualité inclut 8 RCT en double aveugle portant sur la vitamine D (2.426 patients) et 2 RCT portant sur ses dérivés (624 patients). La population étudiée est essentiellement composée de femmes avec une moyenne d'âge de 80 ans, résidant aussi bien à domicile qu'en institution. Les durées d'étude s'étaient de 3 à 36 mois. Les résultats montrent qu'une dose élevée (dose journalière de 700 à 1000 UI) de vitamine D per os, avec ou sans supplément de calcium, est efficace en termes de prévention de chutes (réduction relative de risque 19%; IC à 95% de 8 à 29) par rapport à un placebo (avec ou sans calcium). Ce pourcentage a une pertinence clinique vu l'incidence annuelle élevée de chutes chez les personnes âgées (voir ci-dessous). Les auteurs de cette méta-analyse ont calculé un *nombre de sujets à traiter* totalisé de 11 (IC à 95% de 7 à 20). Les doses inférieures de vitamine D (200 à 600 UI) n'ont pas découvert de différence. Les dérivés de la vitamine D, alfacalcidol et calcitriol, ont réduit le risque de 22%, mais les résultats proviennent des deux seules études disponibles.

Commentaire de la rédaction:

La prévention de chutes mérite une attention particulière chez les personnes âgées. 30% des plus de 65 ans, vivant de façon autonome à leur domicile, chutent au moins une fois par an.. Dans les maisons de repos et de soins (MRS), 30-70% des résidents chutent au moins une fois par an et 15-40% au moins deux fois. Environ 11% des chutes sont accompagnées de lésions graves et 4% d'une fracture⁴. La stratégie de prévention des chutes est essentiellement non-médicamenteuse, composée de recherche de cas prédisposés (« case-finding », uniquement dans les situations à domicile car tous les résidents de MRS sont exposés à un risque important de chute), d'évaluation du risque de chute et d'une intervention multifactorielle (e.a. l'adaptation de l'environnement de vie, l'information, la révision du traitement médicamenteux, le traitement d'une diminution de l'acuité visuelle, l'accès à un système d'alarme, des programmes d'exercices...) ^{4,5,6}. Pour la prévention de fractures ostéoporotiques, le Formulaire MRS recommande l'administration systématique de vitamine D per os (dose journalière de 700 à 800 UI) associée à du calcium (dose journalière de 1200 mg) chez les personnes âgées institutionnalisées⁷. Il ressort également de cette méta-analyse que ce traitement contribue (modestement) à la prévention de chutes.

1. Anonymous. Traitement médicamenteux de l'ostéoporose - juillet 2008. www.cbip.be

2. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet W et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.

3. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stahelin HB et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.

4. CBO 2004. Richtlijn Preventie van valincidenten bij ouderen. www.CBO.nl

5. Wertelaers A, Govaerts F. Preventie van letsels ten gevolge van vallen bij 65-plussers. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Huisarts Nu* 2001;30:434-52. www.domusmedica.be

6. www.valpreventie.be

7. www.formularium.be

Rédacteur en chef: Jean Pierre Sturtewagen

Responsable d'édition: J. Vandenhoven

Rédaction: J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt.

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; tél 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.

