

La sélection de la SFDRMG / UnaformeC

Clarithromycine et cœur : prudence !

[Wong AYS, Root A, Douglas JJ, Chui CSL, Chan EW, Ghebremichael-Weldeslassie Y, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. *BMJ*. 14 janv 2016;352:h6926.]

Cette étude chinoise a comparé chez des sujets les effets cardiaques de la clarithromycine (n=108988) à ceux de l'amoxicilline (n=217793) pendant 5 ans.

Le critère de jugement principal était la survenue d'un infarctus du myocarde (IDM). Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité d'origine cardiaque ou non, la survenue d'arythmie et d'accident vasculaire cérébral.

Au cours des 14 premiers jours de traitement, le rapport des incidences des IDM était de 3,66 (IC à 95% : 2,82 à 4,76) en défaveur du groupe clarithromycine.

Pour la mortalité globale ou d'origine cardio-vasculaire et les arythmies, tous les résultats sont en défaveur de la clarithromycine. Après 14 jours il n'y a plus de différence significative entre les deux groupes.

L'analyse montre une association entre le traitement d'*Helicobacter Pylori* par clarithromycine et les événements cardio-vasculaires.

Les risques étaient également plus élevés chez les patients de 75 ans et plus, les hypertendus et les diabétiques.

Malgré ses biais, cette étude nous incite à être prudents dans nos prescriptions de clarithromycine chez nos patients à risque cardio-vasculaire et chez les plus de 75 ans.

Mots clés : antibactériens ; effets secondaires indésirables des médicaments [antibacterial agents ; adverse drug events].

Traitement antidépresseur par inhibiteurs sélectifs de la sérotonine : des doutes persistants.

[Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 27 janv 2016;352:i65.]

Cette méta-analyse avait pour objectif premier d'évaluer la mortalité, les tendances suicidaires (suicides, tentatives de suicide, idées suicidaires) , et secondairement l'akathisie et les comportements agressifs (tentatives ou idées d'homicide, agressions sexuelles, menaces de prendre une arme, agressions verbales ou physiques) liés aux traitements avec des inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, sertraline) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-adrénaline (venlafaxine, duloxétine). Les données des essais cliniques contrôlés en double aveugle ont été obtenues auprès des organismes européens et britanniques et sur le site web du laboratoire Eli Lilly's pour la duloxétine et la fluoxétine.

Les auteurs ont inclus 70 essais qui concernaient 18526 patients.

Chez l'adulte, les différences ne sont pas significatives ni pour la mortalité (Rapport de cotes : 1,28 - IC à 95% : 0,40 à 4,06)¹ ni pour les tendances suicidaires² (RC : 0,81- IC à 95% : 0,51 à 1,28) ni pour l'akathisie (RC : 2,00 - IC à 95% : 0,79 à 5,04) ni pour les comportements agressifs (RC : 1,09 - IC à 95% : 0,55 à 2,16).

Chez les enfants et les adolescents (11 essais), aucun décès n'a été enregistré, **les tendances suicidaires sont significativement augmentées**³ (RC : 2,39 - IC à 95% : 1,31 à 4,33, p=0,004) **ainsi que les comportements agressifs**⁴ (RC : 2,79 - IC à 95% : 1,62 à 4,81, p=0,001). Il n'a pas été retrouvé de différence pour l'akathisie (RC : 2,15 - IC à 95% : 0,48 à 9,65).

¹ 9 morts dans les groupes traités (n=1771) et 4 dans les groupes placebo (n=1173)
² 50 événements dans les groupes traités (n=5126) et 35 dans les groupes placebo (n=3120)
³ 35 événements dans les groupes traités (n=1160) et 11 dans les groupes placebo (n=1024)
⁴ 41 événements dans les groupes traités (n=1160) et 13 dans les groupes placebo (n=1024)

Les auteurs insistent sur :

1-les limitations des études dans leurs conceptions et les anomalies dans leurs rapports
2- les données sur les effets indésirables rapportées de manière incomplète sur le site du laboratoire Eli Lilly's.

3-L'impossibilité de n'avoir, pour aucun essai, accès aux rapports de cas (questionnaires qui contiennent toutes les données de chaque participant à l'étude).

Ces carences ne permettent pas d'avoir une idée précise des effets indésirables de ces médicaments.

Pour notre pratique, cette méta-analyse conforte la non-indication de ces médicaments chez l'enfant et l'adolescent pour lesquels ils doublent les tendances suicidaires et les comportements agressifs.

Plus généralement, il serait nécessaire d'obtenir un accès libre aux données brutes anonymisées des essais thérapeutiques pour permettre une évaluation indépendante du rapport bénéfice-risque des traitements.

Mots clés : antidépresseurs ; effets secondaires indésirables des médicaments ; trouble dépressif ; [antidepressive agents ; adverse drug events ; depressive disorder]

Une bonne nouvelle de Framingham : une diminution de l'incidence des démences ces 30 dernières années

[Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*. 11 févr 2016;374(6):523-32.]

Les participants à l'étude de Framingham sont suivis pour l'incidence de la démence depuis 1975. L'analyse a porté sur des personnes âgées de 60 ans et plus pour comparer le risque de démence sur 5 ans entre les années 1970 et les années 2010. Les chiffres sont ajustés pour l'âge et le sexe.

Période	Nb de patients	Risque cumulé à 5 ans / 100 p	IC 95%
1977 - 1983	2457	3,6 / 100	2,9 – 4,4
1986 - 1991	2135	2,8 / 100	2,2 – 3,5
1992 - 1998	2333	2,2 / 100	1,8 – 2,8
2004 - 2008	2090	2,0 / 100	1,5 – 2,6

L'incidence de la démence dans cette cohorte a diminué de 44 % en 30 ans. Cette diminution ne s'est observée que pour les personnes ayant au moins un diplôme de l'enseignement secondaire (rapport de hasards : 0,77[IC : 0,67 à 0,88]). L'âge moyen auquel est posé le diagnostic est passé de 80 à 85 ans en 30 ans (p<0,001).

Il n'y a pas de différence significative pour la maladie d'Alzheimer (p=0,052) contrairement aux démences vasculaires (p<0,004), mais l'analyse des sous-groupes de démence est limitée statistiquement.

La prévalence de la plupart des facteurs de risque vasculaire (excepté le diabète et l'obésité) ainsi que le risque de démence associé aux accidents vasculaires cérébraux, à l'insuffisance cardiaque et à la fibrillation auriculaire ont diminué avec le temps, mais aucune de ces tendances n'explique complètement la diminution de l'incidence des démences.

La hausse des cas de démence est attendue comme une épidémie liée à l'augmentation de l'espérance de vie. Cette étude, qui va dans le même sens que d'autres estimations, suggère que l'incidence des démences liées à l'âge diminue dans les pays développés et se déclare à un âge plus avancé.

Mot clé : démence [dementia]

Usage de benzodiazépines chez la personne âgée : quels risques de déclin cognitif et de démences ?

[Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ*. 2 févr 2016;352:i90.]

Cette étude prospective britannique évaluait le risque de démence et de déclin cognitif chez les personnes âgées traitées avec des benzodiazépines.

Elle a concerné 3434 personnes de 65 ans ou plus exemptes de démence à l'inclusion puis examinées deux fois par an. Le niveau d'exposition aux benzodiazépines était évalué par la dose totale quotidienne cumulée standardisée (TSDDs) sur une période de 10 ans.

4 catégories : Non-utilisateur ; 1-30 TSDDs ; 31-120 TSDDs ; >121 TSDDs.

Par exemple une personne incluse dans la catégorie >121 TSDDs a pris sur la période de 10 ans plus de 121 jours d'une benzodiazépine telle que temazepam 15 mg/jour, triazolam 0,125 mg/jour, lorazepam 2mg/jour. Cette consommation pouvait être sur 121 jours continus ou étalée sur plusieurs années.

L'âge moyen des sujets était de 74 ans, 60% étaient des femmes. Les benzodiazépines les plus prescrites étaient temazepam, diazepam, clonazepam, triazolam et lorazepam. Pour la catégorie la plus consommatrice, la prise moyenne était de 375 TSDDs.

Le diagnostic de déclin cognitif était basé sur le « Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) » qui va de 0 à 100 (plus haut est le score, meilleure est la performance) et pour la maladie d'Alzheimer sur le même score et un diagnostic clinique fait par un médecin, un psychologue et l'infirmière de l'étude.

L'analyse est ajustée suivant l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, l'IMC, l'exercice physique, l'auto appréciation de l'état de santé, les symptômes dépressifs, les antécédents d'hypertension, de tabagisme, de diabète, de maladie coronaire.

L'analyse a été limitée aux sujets suivis pendant 11 ans pour la démence et à 10 ans pour le déclin cognitif.

Pour la démence (la dernière année est exclue de l'analyse car elle pouvait être celle des prodromes de la maladie), exprimée en rapport de hasards :

- Catégorie 1-30 TSDDs : HR= 1,25 (IC à 95% : 1,04 à 1,51).

- Catégorie 31-120 TSDDs : HR= 1,31 (IC à 95% : 1,00 à 1,71).

-Catégorie ≥ 121 TSDDs : HR= 1,07 (IC à 95% : 0,82 à 1,39).

Dans cette étude, il n'existe donc un risque de démence que pour un usage minime ou modéré de benzodiazépines, et non pour les consommations les plus importantes !!!

Pour le déclin cognitif, le score CASI de base était de 93,4 (écart type : 4,7). ***Il n'a pas été trouvé de différence au terme des 10 ans, quel que soit l'usage de benzodiazépines.***

Cette étude de bonne qualité méthodologique, ne montre pas, contrairement aux attentes de risque de déclin cognitif chez les personnes âgées traitées par benzodiazépines. Paradoxalement, le risque de maladie d'Alzheimer n'apparaît que pour les traitements les moins importants.

L'étude n'a pas concerné les autres effets indésirables des benzodiazépines : chutes, délires, troubles cognitifs aigus, dépendance.

Les études publiées restent contradictoires. Les auteurs concluent sur la nécessité d'éviter leur prescription chez la personne âgée.

Mots clés : benzodiazépine ; démence ; troubles de la cognition [benzodiazepines ; dementia ; cognition disorders].

Bibliomed est une revue d'analyse critique de la SFDRMG et du Centre de Documentation de l'UNAFORMEC. Cette publication est disponible uniquement sur abonnement. La diffusion se fait par courrier électronique.

Bibliomed : une revue dédiée médecine générale. Pour en savoir plus :

<http://www.unaformec.org/Bibliomed-une-information-dediee.html>

