



Quels risques/bénéfices suite à la déprescription d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase chez les résidents de maison de repos avec démence sévère ?

Référence

Niznik JD, Zhao X, He M, et al. Risk for health events after deprescribing acetylcholinesterase inhibitors in nursing home residents with severe dementia. J Am Geriatr Soc 2020;68:699-707. DOI: 10.1111/jgs.16241

Analyse de

Ariane Mouzon, pharmacien hospitalier
clinicien CHU UCL Namur (Site Godinne),
attachée au service de Pharmacie et de Gériatrie

Si nous avons déjà analysé dans Minerva que le manque d'efficacité clinique significative (1,2) ainsi que le risque d'effets indésirables parfois sévères dont des syncopes/chutes et bradycardies (3,4) ne permettent pas une recommandation de prescription systématique des inhibiteurs d'acétylcholinestérase (IACH) dans la démence, le sujet de la déprescription de ces agents n'a encore jamais été abordé. Une méta-analyse publiée en 2015 révèle que la déprescription des IACH peut mener à une détérioration de la cognition et des symptômes neuropsychiatriques (5), tandis qu'une étude rétrospective de 2020 ne montre pas d'aggravation de comportements agressifs ou d'augmentation de prescription d'antipsychotiques suite à cette déprescription en maison de repos (6). Une RCT de 2016 indique que la déprescription est relativement sûre et bien tolérée chez la majorité des patients institutionnalisés atteints de maladie d'Alzheimer modérée à sévère. Lors de l'arrêt des IACH, la présence d'hallucinations et de délires pouvait prédire une détérioration clinique, ce qui suggère la nécessité d'une plus grande prudence (7). Enfin les guides de pratique australiens de déprescription nuancent le propos en disant qu'il y a à la fois des risques à maintenir et à arrêter les IACH (8).

Les auteurs de la présente étude (9) veulent évaluer l'impact de la déprescription des IACH chez des patients en maison de repos avec démence sévère, sur l'occurrence d'événements cliniques majeurs (hospitalisations, visites aux urgences, mortalité), ainsi que celle d'hospitalisations ou visites aux urgences pour chute ou fracture.

Il s'agit d'une étude longitudinale rétrospective sur données de Medicare, assurance maladie américaine. Les données proviennent d'un échantillon aléatoire de 1 million de bénéficiaires de soins médicaux inscrits de façon continue à Medicare en 2015, âgés de 65 ans et plus, et avec un diagnostic de démence avant 2016. Un outil complet d'évaluation de la santé est parcouru avec les résidents des centres de santé à l'admission et au moins tous les 90 jours par la suite et a servi de source principale de variables : comorbidités, utilisation des soins de santé en milieu hospitalier et ambulatoire et date de décès sont explorées. Par ailleurs, les données complètes relatives aux ordonnances délivrées, que ce soit à l'hôpital ou en ambulatoire ont également été récoltées. Les analyses ont été menées en utilisant une approche en intention de traiter pour la déprescription.

La cohorte finale analysée comporte 37106 patients avec démence sévère, institutionnalisés en maison de repos (non qualifiée) recevant un IACH. Les critères de jugement ont été évalués à plusieurs moments de l'étude pour un même patient lors de l'évaluation de santé des résidents.

La population incluse était principalement composée de patients de race blanche (78,7%), de femmes (75,5%) et âgés de 80 ans ou plus (77,4%). Les résultats montrent que les populations de patients étaient équivalentes en terme de variables démographiques, cliniques, et environnementales choisies par les auteurs ; sauf pour les hospitalisations dans les 90 jours précédant l'étude (en défaveur du groupe déprescription), la prise de mémantine (moins présente dans le groupe déprescription) ou le nombre total de médicaments (moindre dans le groupe déprescription). Cependant il existe une série de variables pouvant éventuellement être considérées comme des facteurs confondants pour les critères de jugement (score Frax, score Timed up and Go, score Tinetti, présence d'hypotension orthostatique, et cetera).

La déprescription des IACH était associée à une probabilité accrue d'événements négatifs de toutes causes dans les modèles non ajustés (rapport de cotes (OR) de 1,17 avec intervalle de confiance à 95% (IC) de 1,11 à 1,23 ; $p < 0,01$), mais pas dans les modèles entièrement ajustés (OR ajusté (aOR) de 1,00 avec IC à 95% de 0,94 à 1,06 ; $p = 0,94$). En revanche, la déprescription était associée à une probabilité réduite de chutes ou de fractures graves dans les

modèles non ajustés (OR de 0,59 avec IC à 95% de 0,52 à 0,66 ; $p < 0,001$) et restait significative dans les modèles ajustés (aOR de 0,64 avec IC à 95% de 0,56 à 0,73 ; $p < 0,001$).

Les auteurs ont également fait une analyse par protocole ne changeant pas les résultats. Une analyse stratifiée pour la présence ou non de mémantine dans le traitement du patient ne modifie pas non plus les conclusions de l'étude.

Cette analyse rétrospective présente par définition des limites en termes d'interprétation des résultats. Nous n'avons par ailleurs pas de précisions concernant les spécificités des patients ayant bénéficié de la déprescription par rapport à ceux poursuivant le traitement. Nous n'avons également aucune indication concernant la manière dont la déprescription a eu lieu : était-elle progressive, y a-t-il eu concertation avec le patient/la famille, certains effets indésirables à court terme sont-ils apparus ?

Les auteurs stipulent eux même que la diminution de chute/fracture observée n'est pas complètement attribuable à une diminution des effets secondaires des IACH par leur déprescription.

Que disent les guides de pratique cliniques ?

Ebpracticenet recommande d'interrompre le traitement médicamenteux contre les troubles de la mémoire s'il n'est pas possible de le surveiller de façon adéquate, si on observe des effets indésirables sévères irréversibles malgré le changement de médication, si l'état du patient se détériore rapidement sous tout type de médication, sous médication combinée ou si la pharmacothérapie n'est pas jugée bénéfique en termes de capacité fonctionnelle ou de symptômes comportementaux en cas de démence sévère (10). Les guides de pratique de déprescription australiens rappellent qu'il y a à la fois des risques à maintenir et à arrêter les inhibiteurs d'acétylcholinestérase (IACH) (8).

Conclusion

Cette analyse rétrospective des données médicales de plus de 37000 résidents de maison de repos, de qualité méthodologique correcte malgré les limites inhérentes à ce type d'études, montre que la déprescription des inhibiteurs d'acétylcholinestérase (IACH) n'est pas associée à une augmentation significative de la probabilité d'événements négatifs toutes causes confondues, mais est associée à une diminution de la probabilité d'hospitalisations en raison de chutes graves et de fractures chez les résidents âgés atteints de démence sévère et vivants en maison de repos. Cependant, d'importants facteurs de confusion ainsi qu'un manque de précisions sur la méthode de déprescription limite l'interprétation de l'étude. Une RCT prospective est indispensable pour limiter les biais méthodologiques.

Références

1. Michiels B. Traitement médicamenteux de la démence. *MinervaF* 2008;7(10):146-7.
2. Raina P, Santaguida P, Ismail A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009
3. Michiels B. Effets indésirables importants des inhibiteurs des cholinestérases. *MinervaF* 2010;9(7):88.
4. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:867-73. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.43
5. O'Regan J, Lanctôt KL, Mazereeuw G, Herrmann N. Cholinesterase inhibitor discontinuation in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e1424-e1431. DOI: 10.4088/JCP.14r09237
6. Niznik JD, Zhao X, He M, et al. Impact of deprescribing AChEIs on aggressive behaviors and antipsychotic prescribing. *Alzheimers Dement* 2020;16:630-640. DOI: 10.1002/alz.12054
7. Herrmann N, O'Regan J, Ruthirakuhan M, et al. A randomized placebo-controlled discontinuation study of cholinesterase inhibitors in institutionalized patients with moderate to severe Alzheimer disease. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:142-7. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.08.019
8. Reeve E, Farrell B, Thompson W, et al. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine. The University of Sidney 2018.
9. Niznik JD, Zhao X, He M, et al. Risk for health events after deprescribing acetylcholinesterase inhibitors in nursing home residents with severe dementia. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:699-707. DOI: 10.1111/jgs.16241
10. Traitement des troubles mnésiques. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications 2000. Dernière mise à jour: 8/05/2017. Dernière révision contextuelle: 15/04/2019.