

jour (LI 160) ont été utilisées; dans l'étude versus sertraline, des doses de 900 à 1 500 mg par jour (extrait WS 5570). Cette étude utilise 900 mg par jour de l'extrait WS 5570. Il n'y a donc pas de dose ou d'extrait consensuel. Avant de réaliser d'autres études, il est nécessaire d'établir la correspondance et de pouvoir ainsi proposer un produit standardisé^{2,7}. Nous ne possédons, enfin, que peu ou pas de données quant au *risque suicidaire* des patients sous

millepertuis. A la lumière des débats actuels sur la sécurité des ISRS, ce risque doit aussi être évalué dans les études sur le millepertuis^{8,9}. Il n'y a pas d'études à long terme, ce que les auteurs réclament également. Pour toutes ces raisons, différents auteurs se demandent s'il est encore permis de laisser le millepertuis en vente libre^{2,4,7}. Le millepertuis est disponible en tant que supplément alimentaire!

CONCLUSION



Les auteurs de cette étude comparative effectuée chez des patients présentant une dépression modérée à sévère concluent que le millepertuis n'est pas moins efficace que la paroxétine, et provoque moins d'effets indésirables que celle-ci. Cette étude de non infériorité ne remplit cependant pas toutes les conditions nécessaires au point de vue méthodologie. Nous en concluons donc qu'il n'y a actuellement pas de place pour le millepertuis dans le traitement des formes modérées à sévères de la dépression majeure.

Références

1. van Driel M, Chevalier P. Evaluation de nouveaux médicaments: «supérieurs», «équivalents» ou «non inférieurs»? *MinervaF* 2006;5(1):1.
2. Butler R, Carney S, Cipriani A et al. Depressive disorders. *Clin Evid* 2005;13:1238-76.
3. Vorbach EU, Hübner WD, Arnoldt KH. Effectiveness and tolerance of the hypericum extract LI 160 in comparison with imipramine: randomized double-blind study with 135 outpatients. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994;7(suppl 1):S19-23.
4. De Meyere M. Le millepertuis est-il efficace dans la dépression majeure? *MinervaF* 2002;1(3):35-6.
5. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331:155-7.
6. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
7. Prodigy-guidance-depression. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Depression
8. Fergusson D, Doucette S, Glass KC et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396-9.
9. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm? *BMJ* 2004;329:34-8.

Traitement médicamenteux des symptômes neuropsychiatriques de la démence

Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacologic treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.

Analyse: P. De Paepe, M. Petrovic



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité d'un traitement médicamenteux des symptômes neuropsychiatriques de la démence?

Contexte

Les symptômes neuropsychiatriques tels que l'agitation, l'agressivité, les idées délirantes, les hallucinations, les cris répétitifs et la déambulation sont fréquents chez les personnes démentes. Ils représentent une lourde charge pour les soignants et conduisent souvent à une institutionnalisation précoce du patient. Même si les interventions non pharmacologiques constituent un premier choix, un recours à un éventail de médicaments pour le traitement des symptômes neuropsychiatriques de la démence est observé.

Méthode

Synthèse de littérature disponible.

Sources consultées

Medline (1966 à juillet 2004), Cochrane Database of Systematic Reviews et les listes de références des publications pertinentes.

Etudes sélectionnées

Sont incluses les RCTs ou les méta-analyses de RCTs réalisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, qui évaluent l'efficacité des médicaments sur les symptômes neuropsychiatriques des patients atteints de démence. Les études concernant des médicaments non disponibles aux Etats-Unis sont exclues. Au total 25 RCTs et 4 méta-analyses sont incluses (*voir tableau*).

Tableau: Aperçu des études disponibles évaluant des neuroleptiques typiques, des neuroleptiques atypiques, des antidépresseurs, des antiépileptiques et des inhibiteurs des cholinestérases dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques de la démence.

	Nombre d'études	Produits évalués	Durée de l'étude
Neuroleptiques typiques	2 méta-analyses (de 12 RCTs) + 2 RCTs	halopéridol, thioridazine, thiothixène, chlorpromazine, trifluopérazine, acétophénazine	17 jours à 16 semaines
Neuroleptiques atypiques	6 RCTs	rispéridone, olanzapine	24 heures à 12 semaines
Antidépresseurs	5 RCTs	sertraline, fluoxétine, citalopram, trazodone	17 jours à 16 semaines
Antiépileptiques	3 RCTs	valproate, carbamazépine	3 à 6 semaines
Inhibiteurs des cholinestérases	2 méta-analyses + 6 RCTs	rivastigmine, donépézil, galantamine, métrifonate, tacrine, velnacrine, physostigmine	6 semaines à 4 années

Population étudiée

Les patients souffrant de démence modérée à sévère selon les critères du DSM-IV. Le type de démence est variable: Alzheimer, vasculaire, de type mixte ou démence à corps de Lewy. La plupart des patients sont institutionnalisés.

Méthodologie

La recherche utilise plusieurs critères de jugement évaluant l'effet des médicaments sur les symptômes neuropsychiatriques.

Résultats

Neuroleptiques typiques

Selon les études disponibles, aucune preuve solide n'existe quant à l'efficacité des neuroleptiques typiques comme traitement des symptômes neuropsychiatriques de la démence. Il n'y a pas de différence d'efficacité ni d'effets indésirables (effets extrapyramidaux, sédation) entre les différents neuroleptiques. Les auteurs s'interrogent sur la pertinence de l'effet statistiquement significatif de l'halopéridol sur l'agressivité repris dans une synthèse Cochrane.

Neuroleptiques atypiques

L'olanzapine (5 à 10 mg/jour) et la rispéridone (1 mg/jour) sont modérément efficaces dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques des patients présentant une démence d'Alzheimer ou une démence vasculaire. L'incidence de symptômes extrapyramidaux est faible, mais la sédation reste un problème. Un risque majoré d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique est montré dans une étude.

Antidépresseurs

A l'exception d'une étude évaluant le citalopram, aucun

effet favorable n'est observé sur les symptômes neuropsychiatriques des démences.

Antiépileptiques

Le valproate n'est pas efficace dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques de la démence et l'efficacité de la carbamazépine est insuffisamment montrée.

Inhibiteurs des cholinestérases

Quelques études montrent une amélioration statistiquement significative des symptômes neuropsychiatriques, mais la pertinence clinique des résultats est faible.

Autres médicaments

Deux études donnent des résultats contradictoires pour ce qui concerne l'efficacité de la mémantine sur les symptômes neuropsychiatriques. Une RCT ne montre pas d'effet favorable, après 24 heures, d'une injection intramusculaire de lorazépam sur les symptômes neuropsychiatriques.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le traitement des symptômes neuropsychiatriques de la démence par des médicaments est peu efficace. L'efficacité de la rispéridone et de l'olanzapine est la mieux montrée; cependant, non seulement les effets sont faibles, ils sont aussi accompagnés d'un risque majoré d'AVC ischémique.

Financement

National Institute on Aging et Paul Beerson Faculty Scholars in Aging Research (U.S.).

Conflits d'intérêt

Deux auteurs mentionnent des conflits d'intérêt. Un auteur a reçu des bourses de Pfizer et Eli Lilly et est consultant pour Novartis.

DISCUSSION

Interprétation des résultats des études

L'interprétation et la comparaison des différentes études sont malaisées en raison de l'hétérogénéité des populations examinées d'une part, et des critères d'évaluation cliniques d'autre part. Les études sont exécutées auprès de patients présentant des stades de sévérité différents des

symptômes neuropsychiatriques. Elles ne permettent pas de tirer des conclusions concernant l'efficacité des mesures pharmacologiques chez des patients présentant des symptômes sévères. Différentes échelles de mesure ont été utilisées pour évaluer l'efficacité du traitement instauré; il n'est pas évident d'estimer quels changements sur les

échelles utilisées correspondent à une modification clinique pertinente. Les effets favorables des inhibiteurs des cholinestérases, par exemple, peuvent bien être statistiquement significatifs, la question de la pertinence clinique se pose. Les différences dans les scores neuropsychiatriques sont, en effet, faibles. De surcroît, de multiples comparaisons ont été exécutées sur plusieurs sous-échelles, ce qui peut mener à des conclusions erronées (notamment admettre une différence de façon induite). Des critères de jugement cliniques pertinents tels que la nécessité d'institutionnaliser en maison de repos, la qualité de vie, le stress et la dépression chez les soignants ont leur importance dans la discussion concernant l'analyse coût/bénéfice d'une prise en charge pharmacologique des symptômes neuropsychiatriques, mais ces critères n'ont pas été à ce jour publiés. Il faut souligner que de nombreuses études ne mentionnent que timidement les critères d'évaluation primaire négatifs, alors que les critères d'évaluation primaire positifs sont mis en exergue. La plupart des études sont sponsorisées et initiées par des firmes pharmaceutiques. Il faut également noter, dans les études contrôlées versus placebo, une amélioration des symptômes neuropsychiatriques dans le groupe placebo. Des hypothèses d'explication de cette observation sont faites: influences non pharmacologiques telles une attention plus particulière réservée aux patients participant à l'étude ou phénomène de la «régression vers la moyenne» au vu d'une initiation habituelle du traitement médicamenteux lorsque les troubles du comportement sont les plus évidents. Les auteurs font remarquer que peu d'études incluent des patients atteints de démence à corps de Lewy, ce qui implique que les résultats de ces études ne peuvent être extrapolés à ces patients.

Neuroleptiques typiques versus neuroleptiques atypiques

Les auteurs concluent que les preuves actuelles suggèrent que, en cas d'échec des mesures non pharmacologiques, les neuroleptiques atypiques tels que la rispéridone et l'olanzapine sont un premier choix dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques chez les personnes démentes. Selon eux, les neuroleptiques typiques ne constituent donc plus un premier choix en raison de leur moindre efficacité et de leurs effets indésirables plus fréquents. Cette position est en contradiction avec une analyse publiée précédemment dans la revue *Minerva*, pour laquelle l'absence d'arguments scientifiques solides ne

permet pas de préférer les neuroleptiques atypiques aux neuroleptiques typiques^{1,2}. L'olanzapine n'a jamais été comparée à un neuroleptique typique dans cette indication et la rispéridone ne l'a été que dans deux études. Les études contrôlées versus placebo ont de surcroît montré que l'incidence des AVC s'accroît d'un facteur trois chez les patients traités par rispéridone ou olanzapine. Une étude de cohorte rétrospective récente, effectuée chez des personnes démentes, montre également que les neuroleptiques typiques augmentent le risque d'AVC ischémique dans le même ordre de grandeur³.

Versus autres options médicamenteuses

Une RCT, récemment publiée, compare la quétiapine, un neuroleptique atypique, avec la rivastigmine ou avec un placebo, dans le traitement de l'agitation liée à la démence. Ni la quétiapine, ni la rivastigmine ne sont efficaces, et en comparaison avec le placebo, la quétiapine provoque une régression cognitive plus importante⁴. L'effet des inhibiteurs des cholinestérases sur les symptômes neuropsychiatriques est faible et la question d'une pertinence clinique s'impose. Leur bonne tolérance et leur effet bénéfique sur le fonctionnement cognitif constituent, pour les auteurs de cette recherche, des arguments suffisants pour la poursuite actuelle de leur utilisation dans cette indication. La plupart des patients inclus dans ces études présentent cependant des symptômes neuropsychiatriques minimes, de sorte que l'extrapolation aux patients présentant des symptômes sévères n'est pas possible. En ce qui concerne les benzodiazépines, la seule RCT disponible montre un effet favorable sur les symptômes neuropsychiatriques sans majoration significative des effets indésirables. Elles ne sont cependant pas recommandées dans cette indication en raison du risque de dysfonctionnement cognitif accéléré, d'agitation paradoxale et de chutes⁵.

Approche non médicamenteuse

Les auteurs insistent sur l'importance des interventions non pharmacologiques telles que la réorientation dans la réalité ou la musicothérapie pour le traitement des symptômes neuropsychiatriques. L'arrêt des neuroleptiques et des benzodiazépines doit également toujours être envisagé. Des études montrent, en effet, que cet arrêt ne provoque pas de recrudescence des problèmes comportementaux et s'accompagne même d'une amélioration des fonctions cognitive et émotionnelle⁶.

CONCLUSION



La revue *Minerva* a précédemment conclu à une insuffisance de preuves pour préférer les neuroleptiques atypiques aux neuroleptiques typiques dans le traitement des troubles du comportement des patients démentes¹. Cette synthèse ajoute la question de l'efficacité d'un traitement médicamenteux sur les symptômes neuropsychiatriques chez des patients atteints de démence.

Références

1. De Paepe P. Les neuroleptiques atypiques ont-ils une place dans le traitement de la démence? *MinervaF* 2005;4(3):43-5.
2. Warner J, Butler R, Arya P. Dementia. *Clin Evid* 2005;13:1230-7.

3. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330:445-50.
4. 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;330:874-8.
5. Ancill RJ, Carlyle WW, Liang RA, Holliday SG. Agitation in the demented elderly: a role for benzodiazepines? *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:141-6.
6. Roland M. Approches thérapeutiques non médicamenteuses. *MinervaF* 2002;1(1):9-11.

Noms de marque

Acétophénazine: non disponible en Belgique
 Carbamazépine: Tégretol®
 Chlorpromazine: non disponible en Belgique
 Citalopram: Cipramil®
 Donépézil: Aricept®
 Fluoxétine: Prozac®, Fontex®
 Galantamine: Reminyl®
 Halopéridol: Haldol®
 Métrifonate: non disponible en Belgique
 Olanzapine: Zyprexa®
 Physostigmine: non disponible en Belgique

Quétiapine: Seroquel®
 Rispéridone: Risperdal®
 Rivastigmine: Exelon®
 Sertraline: Serlain®
 Tacrine: non disponible en Belgique
 Thioridazine: Melleril®
 Thiothixène: non disponible en Belgique
 Trazodone: Trazolan®
 Trifluoperazine: non disponible en Belgique
 Valproate: Depakine®
 Velnacrine: non disponible en Belgique

Ximélagatran dans le traitement de la TVP et de la FA

Analyse: P. Chevalier

Plusieurs aspects du traitement de la maladie thromboembolique et de sa prévention sont abordés dans cet article.

Le traitement et la prévention d'une récurrence d'une thrombose veineuse profonde (accompagnée ou non d'une embolie pulmonaire) sont actuellement bien établis: héparine à bas poids moléculaire suivie par un traitement par anticoagulant oral pendant plusieurs mois.

La fibrillation auriculaire (FA) non valvulaire est responsable de 15% des accidents vasculaires cérébraux (AVC)¹. Dans la FA, la warfarine diminue le risque d'AVC de 62%². Une première étude, ouverte, avec le ximélagatran, versus warfarine (SPORTIF III), montrait dans cette indication une efficacité semblable des deux traitements³.

Le traitement anticoagulant oral actuel nécessite un monitoring étroit et comporte des risques. Le ximélagatran, inhibiteur direct de la thrombine, est un traitement oral ne nécessitant pas un tel monitoring. En cas d'efficacité supérieure ou semblable, et d'absence d'une plus grande ou une moindre toxicité, il pourrait représenter un apport thérapeutique significatif dans cette indication. Deux RCT récentes, analysées ci-dessous, évaluent son efficacité soit dans la TVP, soit dans la FA non valvulaire.



Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:681-9.

RÉSUMÉ

Question clinique

Quelles sont l'efficacité et la sécurité du ximélagatran oral versus traitement par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), suivi par un traitement anticoagulant oral, dans la prévention des récurrences de thrombose veineuse profonde (TVP) avec ou sans embolie pulmonaire?

Population étudiée

Sont inclus, des patients âgés d'au moins 18 ans, présentant une TVP aiguë (moins de 2 semaines), accompagnée ou non d'une embolie pulmonaire. Le diagnostic de TVP repose sur une échographie avec compression ou une phlébographie. Une embolie pulmonaire est diagnostiquée

sur symptômes cliniques et scintigraphie de perfusion pulmonaire. Les critères d'exclusion sont, entre autres: contre-indications pour les anticoagulants, surpoids (> 140 kg), maladies sanguines, thrombopénie, embolie pulmonaire hémodynamiquement instable, AVC récent, troubles fonctionnels hépatiques ou rénaux, intervention chirurgicale lourde récente ou prévue, espérance de vie inférieure à six mois, utilisation récente de thrombolytiques et grossesse possible. Finalement, 2 489 patients d'un âge moyen d'environ 57 ans (fourchette de 18 à 95) sont inclus. Chez 916 de ces patients une embolie pulmonaire est également diagnostiquée.