

Au fil de la presse

Philippe Casassus

PU-PH émérite de Thérapeutique, USPC Paris 13
philippe.casassus@wanadoo.fr

Le café améliore-t-il l'effet antalgique de l'ibuprofène dans le traitement des cervicalgies et lombalgies aiguës ?

• Mots clés : ibuprofène ; caféine ; douleur lombaire aiguë ; cervicalgie [ibuprofen; caffeine; acute low back pain; neck pain]

Douleurs bien courantes et banales, souvent sans cause organique justifiant une attitude étiologique, les cervicalgies et les lombagos aigus sont l'objet de maintes mesures symptomatiques, et notamment de la prescription d'antalgiques de la série des AINS, dont l'ibuprofène, réputé à risque atténué. Dans une revue *Cochrane* [1], la caféine a été reconnue comme pouvant amplifier l'effet antalgique.

C'est la raison pour laquelle une étude multicentrique internationale [2] a comparé trois groupes de patients présentant ce type de douleur (avec un score initial d'au moins 5 sur une échelle de 0 à 10), traités par randomisation soit par 400 mg d'ibuprofène seul 3 fois par jour pendant 6 jours,

soit par ibuprofène associé à 100 mg de caféine, soit par un placebo, selon une randomisation 2/2/1. L'étude, soutenue par des fonds de Sanofi, s'est déroulée en Allemagne et en Russie et a permis d'inclure 635 sujets. Comme on pouvait s'y attendre, il y eut une atténuation de la douleur dans les trois groupes, mais significativement moindre dans le groupe placebo. En revanche, cet essai n'a pas permis de confirmer un apport significativement bénéfique de la caféine.

1. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 12 : CD009281.
2. Predel HG, Bitoun CE, Lange R, Weiser T. A randomized, placebo- and active-controlled, multicountry, multi-center parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of a fixed-dose

combination of 400 mg ibuprofen and 100 mg caffeine compared with ibuprofen 400 mg and placebo in patients with acute lower back or neck pain. *J Pain Res* 2019 ; 12 : 2771-83.



Des dossiers utiles pour la pratique

- Les douleurs aiguës lombaires ou cervicales, sans cause étiologique décelable, représentent un motif bien fréquent de consultation du médecin généraliste. Faute de traitement « miraculeux », il se confirme que l'ibuprofène constitue une solution utile. En revanche, l'effet adjuvant de la caféine ne semble pas confirmé.

Cancer de la prostate : le football à conseiller ?

• Mots clés : cancer de la prostate ; exercice physique ; football ; chimiothérapie ; qualité de vie [prostate neoplasms; soccer; exercise; chemotherapy; quality of life]

Les études se multiplient aujourd'hui confirmant le rôle bénéfique d'une activité physique, voire sportive, adaptée, dans de nombreuses pathologies chroniques dont le cancer, avec parfois même une amélioration des taux de survie. Peut-on aller jusqu'à préconiser un sport comme le football aux cancéreux ?

Une étude intéressante [1], parce que basée sur un mode « pragmatique », a été menée au Danemark, où les clubs de football sont très répandus dans les petites communes. Il a été proposé à des patients traités pour un cancer de la prostate dans cinq services d'urologie, dont l'âge moyen était de 68,4 ans, d'être randomisés entre un groupe où étaient organisées deux séances hebdomadaires d'entraînement (gratuit) d'une heure au football pendant 6 mois, et un autre « témoin », à qui on se contenterait de conseiller d'avoir

une activité physique, en se référant à celles proposées gratuitement par leur commune. De mai 2015 à février 2017, 214 hommes ont ainsi été randomisés. Parmi eux, 73 % étaient des retraités, 41 % avaient subi une castration chirurgicale ou médicamenteuse, 9 % avaient reçu une chimiothérapie et 19 % avaient des métastases osseuses.

Le critère de jugement principal pour une première année de suivi était la qualité de vie en rapport avec le cancer. Sur ce plan, il n'a pas été objectif de différence statistiquement significative. En revanche, alors qu'il n'y a pas eu de différence en termes de mortalité (3 vs. 4), ni non plus d'augmentation du nombre de traumatismes ou de fractures, un certain nombre de critères « secondaires » ont montré des améliorations significatives : une diminution du nombre d'hospitalisations secondaires (20 au

lieu de 33), une amélioration significative de la densité minérale osseuse ($p = 0,037$). Une bonne moitié (59 %) des sujets du groupe « football » ont désiré poursuivre l'activité au-delà des 6 mois (dès lors payante) et l'analyse à 1 an a objectivé quelques autres éléments d'amélioration : sans doute par le côté ludique qu'elle comporte, un meilleur état moral ($p = 0,048$), ainsi qu'une réduction plus forte de la masse grasseuse ($p = 0,029$) (différences significatives en évaluation per-protocole).

La randomisation était stratifiée selon l'existence ou non d'un traitement hormonal anti-androgène, mais cela n'a pas révélé de différences entre ces deux situations.

Il se confirme donc qu'une activité physique comme le football a un retentissement positif sur des paramètres de qualité de vie de malades soignés pour

un cancer de la prostate. Un recul plus long permettra peut-être d'être plus précis sur ses avantages.

1. Bjerre ED, Petersen TH, Jergensen AB, et al. Community-based football in men with prostate cancer: 1-year follow-up on a pragmatic, multicentre randomised controlled trial. *PLoS Med* 2019 ; 16 (10) : e1002936.



Pour la pratique

- Il se confirme qu'une activité physique, voire sportive (adaptée), améliore la qualité de vie des sujets traités pour un cancer, comme le cancer de la prostate. Le football peut être une solution proposée, permettant notamment le contrôle du poids, une meilleure tolérance des traitements, un effet positif sur le psychisme.

Que faire contre le prurit du sujet âgé ?

• Mots clés : prurit chronique ; sujet âgé [pruritus; aged]

Les maladies susceptibles de provoquer un prurit chronique (défini par une durée d'au moins six semaines) chez la personne âgée (≥ 65 ans), dont la prévalence est estimée à 37,5 %, sont très communes et le taux de diagnostics non résolus a été évalué à 11 %. Une revue [1] vient de se pencher sur l'état des connaissances. On se propose ici, sans chercher à être exhaustif, de souligner quelques points utiles.

Évidemment, la prise en charge d'un tel trouble doit prendre en compte les modifications cutanées liées à l'âge, les antécédents, la comorbidité et ses traitements, et le contexte psychologique du sujet.

La cause la plus fréquente est la sécheresse de la peau (xérose) qui concerne près de 50 % des sujets âgés. Cela est dû à une perte d'intégrité de la barrière fonctionnelle épidermique par une alcalinisation qui conduit à un dysfonctionnement des enzymes produisant une couche lipidique utile pour l'hydratation de la peau, mais aussi à une activation de protéases qui induit un prurit chronique non histaminergique. Chez la femme, cela débute à la ménopause, traduisant la participation de la réduction des œstrogènes. Ce prurit prédomine sur le tronc et les extrémités. Il peut aboutir à des lésions susceptibles de se surinfecter. Il semble aussi que la diminution progressive avec l'âge de l'immunité, ainsi qu'une tendance au relargage accru de certaines cytokines, comme l'IL6, favorisent une inflammation locale et l'augmentation de la susceptibilité à l'action locale de germes pathogènes. Les topiques sont bien sûr à privilégier dans ce cas.

Parmi les affections dermatologiques causales particulièrement observables chez la personne âgée, on peut citer : la banale dermatite séborrhéique, due à une levure (*Malassezia furfur*), qui serait plus fréquente en cas de maladie de Parkinson ; la dermatite

de stase veineuse, prédominant aux malléoles ; l'eczéma nummulaire, fréquent et de cause inconnue ; le prurigo nodulaire, affection assez mystérieuse, très handicapante par son prurit féroce, parfois associée à des pathologies dermatologiques ou neurologiques, mais aussi l'insuffisance rénale ou l'infection par le VIH, surtout connue pour avoir un fréquent contexte psychiatrique (sur un mode dépressif) ; le pemphigus, la pemphigoïde bulleuse et la gale. En dehors du traitement étiologique éventuel, les topiques peuvent parfois y être utiles, en évitant en général les corticoïdes, (en tout cas de façon prolongée) et la photothérapie y a ses indications. Mais cette dernière doit être prudente, sous peine d'entraîner des recrudescences de prurit paradoxales, voire d'induire des tumeurs cutanées non mélaniques.

Le prurit est aussi assez souvent d'origine neurologique : il peut alors être lié à la neuropathie provoquée par le diabète ou à celle induite par l'herpès (dont le risque augmente avec l'âge pour atteindre 20 % au-delà de 80 ans), ou bien à une cause radiculaire comme à une compression brachioradiale ou à une notalgie parasthésique, souvent compliquée de modifications cutanées locales. Ici, à côté des topiques, éventuellement à base de lidocaïne, les gabapentinoïdes oraux peuvent être utiles.

L'augmentation de l'incidence de nombreuses pathologies avec l'âge explique aussi qu'elles puissent aussi être en cause : prurit urémique, cholestastique, ou dans le cadre de syndromes myéloprolifératifs ou psychogène, de même qu'avec un certain nombre de médicaments pour des affections courantes (antihypertenseurs, antibiotiques ou antidépresseurs).

Les traitements par voie générale peuvent être nécessaires, mais à prescrire avec précaution chez le sujet âgé,

a fortiori en cas de co-médication. D'une manière générale, les antihistaminiques de première génération, si souvent prescrits, sont à éviter : outre le faible niveau de preuve de leur utilité, ils sont souvent médiocrement tolérés et ont été accusés de favoriser la démence d'Alzheimer par leur propriété anticholinergique. Dans les cas de prurit de type urticarien, mieux vaut alors prescrire des antihistaminiques de deuxième génération. Pour la même raison, la fréquente prescription d'antidépresseurs devrait éviter les tricycliques et utiliser plutôt les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, avec prudence à cause du risque de somnolence et de chutes. La mirtazapine utilisée à petites doses est souvent une bonne alternative. En dehors de l'usage nécessaire des corticoïdes et des immunosuppresseurs (comme le méthotrexate) dans certaines étiologies, avec là aussi prudence du fait du terrain, comme pour celui des gabapentinoïdes (du fait de l'élimination rénale), notons aussi celui des antagonistes des opioïdes (comme la naloxone) et, plus récemment, des antagonistes de la neurokinine 1, souvent efficaces, aux effets secondaires généralement modestes, mais qui sont inducteurs du cytochrome CYP3A4.

1. Fourzali KM et Yosipovitch G. Management of itch in the elderly: a review. *Dermatol Ther* 2019 ; doi.org/10.1007/s13555-019-00326-1.



Pour la pratique

- Le prurit chronique est fréquent chez le sujet âgé et peut être très handicapant, provoquant insomnie et dépression. Il mérite une réflexion diagnostique et de la prudence dans la décision thérapeutique, en évitant de se contenter d'une prescription de facilité telle un antihistaminique.

Faut-il prendre son antihypertenseur au coucher ?

• Mots clés : hypertension artérielle ; prescription ; rythme circadien [hypertension; prescription; circadian rhythm]

Y a-t-il une influence du rythme circadien dans l'efficacité des traitements de l'hypertension artérielle ? Outre les éventuels effets de la pharmacodynamie des molécules, la question mérite d'être posée en observant que le pic d'activité du système rénine-angiotensine survient pendant le sommeil, faisant envisager que l'hypertension artérielle est souvent plus importante la nuit. Une première publication [1] d'un groupe espagnol (étude MAPEC) a déjà montré des résultats en faveur de la prise vespérale concernant le contrôle des chiffres tensionnels. Cette même équipe vient de publier, trois ans plus tard, l'analyse d'un essai prospectif randomisé plus vaste [2] s'intéressant à l'effet sur les risques cardio-vasculaires.

Cette étude (Hygia chronotherapy trial) a concerné la prise en charge de près de 20 000 sujets hypertendus (diagnostiqués par un monitoring sur 48 heures) par des médecins généralistes, libres du choix des molécules en respectant les recommandations de

l'agence de santé espagnole. La randomisation a inclus 9 552 sujets prenant leur traitement en une prise au coucher et 9 532 au réveil. L'âge médian était de $60,5 \pm 13,7$. Il n'y avait pas de différence significative initialement à propos de tous les paramètres pouvant avoir un effet sur l'évolution (âge, sexe, poids, tabagisme, antécédents cardiaques, durée de l'hypertension, diabète, apnée du sommeil, bilan biologique lipidique et rénal). Le suivi médian a été de 6,3 ans (4,1-8,3). L'observance a été identique dans les deux groupes (plus de 97 %) de même que le nombre d'effets indésirables (6,7 et 6,0 %).

Le critère de jugement principal était le taux de survenue de complications cardiovasculaires (CV), regroupant : mort de cause CV, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, nécessité d'une chirurgie vasculaire, accident vasculaire cérébral. Il a été observé chez 1 752 sujets, avec une réduction de près de moitié (0,55) dans le groupe traité au coucher ($p < 0,001$).

Cette réduction est constatée avec la même signification statistique pour tous les types de manifestations CV incluses dans le critère.

1. Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res* 2016 ; 39 : 277-292.
2. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, et al. Bedtime hypertension improves cardiovascular risk reduction: Hygia chronotherapy trial. *Eur Heart J* 2019 ; <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz754>.



Pour la pratique

- Le traitement antihypertenseur prescrit en une seule prise au coucher non seulement améliore significativement le contrôle tensionnel, mais réduit aussi le risque de complications cardio-vasculaires.

Faut-il traiter par lévothyroxine l'hypothyroïdie infraclinique des sujets de plus de 80 ans ?

• Mots clés : lévothyroxine, hypothyroïdisme infraclinique, sujets âgés [levothyroxine; hypothyroidism; aged].

Le scandale médiatique récent, bien français, qui a suivi la modification d'excipient du Levothyrox, a incité à s'interroger sur la justification de sa prescription dans un grand nombre de cas d'hypothyroïdie purement biologique expliquant le nombre très élevé de sujets traités en France : près de trois millions. Une équipe de gériatres néerlandais a regroupé deux études randomisées comparant l'effet de la lévothyroxine par rapport à un placebo sur les symptômes de l'hypothyroïdie, notamment la fatigue, chez 251 sujets de plus de 80 ans (âge médian : 85 ans) [1, 2].

Les auteurs ont voulu s'intéresser particulièrement à l'effet sur la qualité de vie d'un tel traitement sur le grand âge. Ils ont ainsi décidé de compléter une première étude randomisée qui incluait des sujets de plus de 65 ans. Ils ont extrait ceux qui avaient 80 ans et plus, mais dont le nombre était insuffisant, en débutant un essai complémentaire avec le même schéma, limité aux sujets de cette tranche d'âge. Ces deux essais ont été menés d'avril 2013 à mai 2018 et ont inclus 112 sujets traités par

Levothyrox (respectivement 52 et 60 pour chacun des deux essais) et 139 (53 +86) par placebo, dont l'âge moyen était de 85 ans, avec 47 % de femmes.

L'objectif étant la qualité de vie en rapport avec la dysthyroïdie, le critère principal était un score (de 0 à 100) établi, au bout d'un an de traitement, sur la réponse à un questionnaire évaluant les symptômes liés à l'hypothyroïdie (ThyPRO) et un score évaluant la fatigue. Finalement 212 participants (84 %) sont allés jusqu'au bout de l'étude. Le score d'hypothyroïdie a diminué de 21,7 à 19,3 au bout d'un an dans le groupe traité, et de 19,8 à 17,4 dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes n'était pas significative ($p = 0,53$).

Le score de fatigue s'est amélioré dans les deux groupes, passant de 25,5 à 28,2 dans le groupe lévothyroxine, et de 25,1 à 28,7 dans le groupe placebo ($p = 0,96$).

Les effets indésirables observés ont été de 29,5 % dans le groupe traité (dont les plus graves ont été trois cas d'accidents vasculaires cérébraux)

et de 28,8 % dans le groupe comparateur (dont une pneumonie chez quatre sujets).

Les auteurs concluent donc en considérant qu'il n'y a pas de raison objective pour prescrire la lévothyroxine à des sujets âgés de 80 ans et plus lorsqu'est détectée une hypothyroïdie cliniquement asymptomatique.

1. Mooijaart SP, Du Puy RS, Stott DJ, et al. Association between Levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism. *JAMA*. doi : 10.1001/jama.2019.17274.
2. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. ; TRUST Study Group. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017 ; 376 (26) : 2534-2544.



Pour la pratique

- Une hypothyroïdie purement biologique découverte après 80 ans ne justifie pas de traitement.

Quelle mortalité liée aux affections psychiatriques ?

• Mots clés : mortalité ; psychiatrie ; cancer [mortality; psychiatry; neoplasms]

Les malades atteints d'affections psychiatriques ont-ils une survie écourtée ? Oui, sans nul doute, et diverses publications l'ont déjà démontré [1].

Une vaste étude épidémiologique danoise sur registre [2], comme les scandinaves en ont tant l'habitude, vient de donner des informations précises et étonnantes sur ce sujet.

Cette étude a mis en relation les registres danois de la recherche en psychiatrie et celui des décès, et a recherché le taux de mortalité et calculé les « années perdues » à chaque âge. L'étude a concerné la population danoise entre 1995 et 2015 (en s'intéressant aux personnes de moins de 95 ans) et un total de 762 419 sujets ayant eu un diagnostic d'affection psychiatrique (10,3 % de la population globale).

Elle confirme que le taux de mortalité (28,7 pour 100 000 habitants par an) est nettement plus élevé : globale-

ment 2,5 celui de la population générale, sans différence selon le sexe, et cela à tout âge, même s'il y a une nette majoration autour de 33 ans.

Ce qui apparaît en outre c'est que s'il y a une augmentation du nombre de suicides et de décès en rapport avec l'usage des drogues, ce n'est pas du tout la seule raison de la diminution de la survie. En fait toutes les causes de mortalité sont plus fréquentes sur ce terrain (entre 1,9 et 3,9 fois plus), y compris la fréquence de la mortalité par cancer.

En revanche, chez les sujets psychiatriques atteints de cancer, la mortalité est un peu moindre que dans la population générale, l'explication proposée étant que les sujets meurent davantage par d'autres causes organiques.

La diminution du nombre d'années de vie est de 5,42 années pour les causes organiques jusqu'à 14,82 pour les usagers de drogues.

1. Erlangsen A, Andersen PK, Toender A, Laursen TM, Nordentoft M, Canudas-Romo V. Cause-specific life-years lost in people with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017 ; 4 : 937-45.

2. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E, et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2019 ; 394 (10211) : 1827-1835.



Pour la pratique

- Les personnes atteintes de maladies mentales ont une durée de vie réduite, en particulier du fait de pathologies organiques, ce qui justifie une prise en charge globale, et pas seulement limitée à la psychiatrie.

~ **Liens d'intérêts** : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.



Mise à jour 2019

APPLICATION DOULEUR

Sous la direction scientifique
du Dr Marguerite d'Ussel

Conçu par le Comité de Lutte contre la Douleur, du Groupe Hospitalier Saint-Joseph, un outil pratique et interactif indispensable aux professionnels de santé pour :

ÉVALUER

TRAITER

PRÉVENIR

Une co-édition :





TÉLÉCHARGEABLE
GRATUITEMENT



Disponible sur
App Store

Disponible sur
Google play