

l'arrêt prématuré de l'étude était le manque d'efficacité avec le placebo (18%, comparé à 13%, 9% et 10% respectivement pour le topiramate 50, 100 et 200 mg par jour) et la présence d'effets indésirables avec le topiramate (17%, 27% et 21% respectivement dans les groupes 50, 100 et 200 mg par jour, comparée à 12% avec le placebo). Les analyses ont été réalisées en intention de traiter, incluant donc les patients ayant quitté l'étude, considérés comme n'ayant montré "aucune réponse".

Si la réduction de la fréquence moyenne des crises de migraine obtenue avec le topiramate 100 mg par jour et 200 mg par jour est significativement plus importante que celle obtenue avec le placebo, la différence ne représente qu'une crise évitée sur un nombre moyen d'environ 5,5 crises par mois. De plus, l'écart-type est important, ce qui indique une importante dispersion des résultats dans les différents groupes.

La proportion de patients répondeurs est significativement supérieure dans les trois groupes topiramate (39% à 50 mg par jour, 49% à 100 mg par jour et 47% à 200 mg par jour) comparés au groupe placebo (23%). Notons toutefois qu'environ un patient sur quatre dans le groupe placebo a

vu la fréquence moyenne des crises de migraine diminuer d'au moins 50%, comparé à environ un patient sur deux dans les groupes topiramate 100 mg par jour et 200 mg par jour.

#### Défaut d'études comparatives

Il n'existe aucune étude publiée comparant l'efficacité du topiramate à celle d'autres médicaments utilisés dans le traitement de fond de la migraine. Les possibilités de comparaison indirecte avec les différents médicaments utilisés dans cette indication sont limitées du fait des différences entre les études en ce qui concerne la méthodologie et les paramètres d'efficacité retenus. Il n'existe que peu d'études comparatives entre les différents traitements, mais aucune comportant le topiramate. Les contre-indications et précautions particulières recommandées dans les notices scientifiques du topiramate et des autres médicaments utilisés dans le traitement de fond de la migraine sont différentes. De ce fait, le topiramate pourrait constituer pour certains patients une alternative thérapeutique supplémentaire dans le traitement préventif de la migraine en cas de contre-indication aux autres médicaments.

## CONCLUSION



Cette étude contrôlée versus placebo, montre l'efficacité du topiramate dans la prévention des crises de migraine. En l'absence d'études comparatives avec d'autres traitements préventifs, il n'est pas encore évident que le topiramate ait une place dans le traitement de fond de la migraine.

## Références

1. Goadsby P, Lipton R, Ferrari M. Migraine – Current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346:257-70.
2. Flunarizine et traitement de fond de la migraine. *Revue Prescrire* 1993;13:446-8.
3. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'a-

dulte et chez l'enfant: Aspects cliniques et économiques. Tome 1: prise en charge diagnostique. ANAES, octobre 2002. <http://www.anaes.fr/ANAES/anaesparametrage.nsf/Page?ReadForm&Section=/anaes/SiteWeb.nsf/wRubriquesID/APEH-3YTFUH?OpenDocument&Default=y&>

## Alendronate: dix ans d'expérience

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.

Analyse: B. Michiels



## RÉSUMÉ

### Question clinique

Quelle est l'efficacité à long terme (10 ans) de l'alendronate dans le traitement de l'ostéoporose de la femme ménopausée?

### Contexte

Différentes RCTs et études de cohorte ont montré qu'un traitement par alendronate poursuivi durant sept ans di-

minue le risque de fracture vertébrale et d'autre fracture chez les femmes ménopausées<sup>1-4</sup>.

### Population étudiée

Les deux études originales ont inclus un total de 994 femmes en post-ménopause sur la base d'un T-score < -2,5 à l'ostéodensitométrie de la colonne vertébrale. Ces femmes étaient âgées de 63 ans en moyenne (ET 7,0) et mé-

nopausées depuis 16 ans en moyenne (ET 8,2). Les critères d'exclusion étaient: ostéoporose causée par des glucocorticoïdes, maladie de Paget, déficience en vitamine D, hyperparathyroïdie, ainsi qu'un ulcère à l'estomac, une fonction hépatique ou rénale altérée, des anomalies de la colonne lombaire, une anamnèse de fracture de hanche, un traitement par diphosphonate, par oestrogène ou progestagène, par calcitonine, par fluorure ou par stéroïde anabolisant<sup>3</sup>.

### Protocole d'étude

Deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, multicentriques, d'un suivi de trois ans, ont été prolongées jusqu'à une durée totale de dix ans. Les groupes ayant reçu 5 et 10 mg d'alendronate durant les trois années initiales ont poursuivi le même traitement (n=78 et n=86). Le groupe ayant initialement reçu 20 mg d'alendronate pendant 2 ans, a diminué sa dose à 5 mg pour les 3 nouvelles années et a reçu, ensuite, un placebo de l'année six à l'année dix de cette nouvelle étude (n=83). Le groupe original sous placebo (n=397) n'a plus été suivi à partir de l'année six.

### Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la modification de densité minérale osseuse de la colonne lombaire mesurée à l'aide d'une "dual-energy x-ray absorptiometry" avec lecture en insu. L'analyse de ce critère est faite en intention de traiter. Les critères de jugement secondaires sont: modification de la densité minérale osseuse du col fémoral, du trochanter, du fémur proximal en totalité, du corps entier et des avant-bras ainsi que des modifications des marqueurs biochimiques de la résorption et de l'ossification. Les fractures vertébrales mises en évidence par un examen morphométrique et la taille corporelle, considé-

rées comme indices de sécurité, sont comparées entre les différents groupes.

### Résultats

Dans le groupe poursuivant un traitement par alendronate 5 mg et dans celui arrêtant un traitement par alendronate 20 mg après six ans, la densité minérale osseuse moyenne de la colonne lombaire est augmentée de 9,3% (IC à 95% de 7,5 à 11,2). Dans le groupe sous alendronate 10 mg durant dix ans, l'augmentation est de 13,7% (IC à 95% de 12,0 à 15,5) pour la colonne lombaire. La densité minérale osseuse du col fémoral, de la totalité de la hanche et des avant-bras n'est pas significativement modifiée entre la 6<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> années pour les groupes 5 et 10 mg; elle diminue cependant significativement dans le groupe interrompant le traitement. Les paramètres biologiques demeurent inchangés pour les groupes 5 et 10 mg. L'incidence de fractures, de l'année six à l'année dix, n'est pas différente selon les groupes. Les paramètres concernant la sécurité ne sont également pas différents, de l'année huit à l'année dix.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'efficacité thérapeutique et la sécurité d'un traitement par alendronate sont maintenus après dix ans. L'arrêt du traitement après cinq ans entraîne une diminution lente de l'effet sur la densité minérale osseuse.

### Financement

L'étude est financée par la firme Merck Research Laboratories.

### Conflits d'intérêt

Tous les auteurs ont des liens financiers avec des firmes pharmaceutiques, dont Merck Research Laboratories.

## DISCUSSION

### Considérations sur la méthodologie

Les fractures survenant chez les femmes en post-ménopause font la plupart du temps suite à un traumatisme. Le risque est environ de 20% pour une fracture vertébrale, de 15% pour une fracture du poignet et de 18% pour une fracture de hanche. Le T-score est inférieur à -2,5 chez 50% des personnes âgées de plus de 80 ans. Deux tiers des fractures vertébrales ont un décours asymptomatique<sup>5,6</sup>. L'alendronate est le premier médicament à avoir montré une efficacité statistiquement significative sur la réduction du nombre de fractures chez les femmes après la ménopause<sup>6</sup> et en cas d'usage prolongé de corticostéroïdes après trois ans de traitement<sup>7</sup>. Cette étude de prévention primaire qui est une extension de précédentes études avec l'alendronate<sup>1-4</sup> veut principalement montrer la relative sécurité d'un traitement par alendronate 5 ou 10 mg durant dix ans. Il manque un groupe placebo réel - le groupe considéré comme contrôle a précédemment reçu de l'alendronate à dose élevée (20 mg) pendant deux ans, puis à dose de 5 mg durant trois ans. Le nombre de sorties d'étude est important: les données ne concernent que 51% des sujets de

l'étude initiale. Il est donc difficile de tirer des conclusions fondées sur l'intérêt d'un traitement par alendronate durant dix ans. De plus, seule la densité minérale osseuse est utilisée comme critère d'inclusion le plus important et comme critère de jugement. Il est bien connu qu'elle n'est pas le seul critère de risque de fracture. L'association de différents facteurs de risque tels que l'âge, le poids, le tabagisme, une mobilité réduite, des fractures non traumatiques et une fracture de hanche chez la mère sont plus prédictifs de fracture que la seule densité minérale osseuse<sup>5</sup>. L'incidence de fracture (traumatique ou non) n'est pas suivie de manière uniforme dans cette étude. Ce fait nous prive d'un critère de jugement fort pour montrer la pertinence clinique d'un traitement par alendronate poursuivi durant dix ans ainsi que de préciser sa sécurité.

### Valeur du critère densité minérale osseuse

Il est important de souligner que le groupe contrôle (arrêt de l'alendronate de l'année six à l'année dix) obtient des résultats semblables à ceux du groupe alendronate 5 mg pour ce qui concerne la densité minérale osseuse. Seule une légère diminution de la densité minérale osseuse est obs-

ervée après l'arrêt de l'alendronate. L'importance clinique de cette observation n'est pas évidente. D'autres études devront préciser la durée d'un traitement par alendronate pour obtenir un profil coûts/bénéfices optimal.

Le NHG-Standaard<sup>8</sup> et le NICE guidance<sup>9</sup> concernant l'ostéoporose mentionnent tous deux qu'une mesure de la densité minérale osseuse doit être réservée aux femmes

ayant déjà présenté une fracture ostéoporotique ou qui consomment des corticostéroïdes au long cours. Ils limitent également le traitement par alendronate aux patientes âgées de moins de 70 ans, présentant un T-score inférieur à -2,5 ou aux patientes âgées de plus de 70 ans avec un Z-score inférieur à -0,1 et pour un traitement de trois ans uniquement.

## CONCLUSION



Cette analyse de deux études prolongées conclut qu'un traitement ininterrompu par alendronate durant dix ans chez des femmes en post-ménopause présentant une ostéoporose (T-score <-2,5) est bien supporté. En l'absence de critères de jugement forts, l'incidence de fracture ne peut être correctement évaluée dans cette étude et le gain clinique ajouté d'un traitement prolongé (>5 ans) reste imprécis. La prévention des chutes reste la mesure préventive la plus importante en cas d'ostéoporose.

## Références

1. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med* 1996;101:488-501
2. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996;18:141-50.
3. Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
4. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109-15.
5. Vermeire E. Fractuurpreventie: de kracht van evidentie of de impact van optimisme? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(2):88-93.
6. Bruyere O, Edwards J, Reginster JY. Fracture prevention in postmenopausal women. *Clin Evid* 2004; 11:1450-67.
7. Homik JE, Cranney A, Shea B et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999;42:115-28. Issue 1. Art. No.:CD001347. DOI: 10.1002/14651858.CD001347.
8. Elders P, Van Keimpema JC, Petri H et al. NHG-Standaard Osteoporose. *Huisarts Wet* 1999;42:115-28.
9. Appraisal Consultation Document: Technologies for the prevention and treatment of osteoporosis and the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal woman. National Institute for Clinical Excellence 2003. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=97559>

## Exercices et soutien de l'aidant naturel en cas d'Alzheimer

Teri L, Gibbons LE, McCurry SM et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003;290:2015-22.

Analyse: M. De Jonghe et M. Roland



## RÉSUMÉ

### Question clinique

Pour des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, un programme d'exercices associé à un programme de gestion comportementale, comparé aux soins habituels, impliquant un membre qualifié de la famille améliore-t-il la santé mentale et physique et retarde-t-il le placement en institution?

### Contexte

La maladie d'Alzheimer touche 85 000 personnes en Belgique. Le médecin généraliste est souvent appelé à jouer un rôle de coordinateur entre les différents intervenants et à gérer les différentes approches, médicamenteuses

et non médicamenteuses<sup>1</sup>. La maladie d'Alzheimer altère les fonctions émotionnelles, cognitives et comportementales du patient ainsi que ses capacités physiques<sup>2</sup>. Il semble donc approprié d'évaluer des démarches globales visant la qualité de la vie. De nombreuses études ont été réalisées pour juger de l'efficacité de traitements médicamenteux, mais il en existe peu, par contre, évaluant les interventions non médicamenteuses.

### Population étudiée

153 personnes d'âge moyen de 78 ans (55 à 93 ans) dont 41% de femmes et 89% de race blanche, souffrant d'une maladie d'Alzheimer modérée à sévère (score MMSE=