

prednisolone 40 mg par jour (équivalent de 32 mg de méthylprednisolone) est recommandée durant 10 jours⁵. La prescription ou non de corticostéroïdes systémiques peut également être corrélée à une éventuelle réponse favorable lors d'épisodes précédents d'exacerbations¹². Chez des

patients diabétiques ou ayant des antécédents psychiatriques, les avantages éventuels des corticostéroïdes systémiques seront mis en balance avec leurs effets indésirables possibles. Les antibiotiques seront réservés aux patients sévèrement malades.

CONCLUSION



Cette étude semble montrer qu'un traitement par corticostéroïdes oraux (prednisolone), chez des patients présentant une exacerbation aiguë de BPCO, diminue le risque de rechute dans le mois suivant le traitement. Cette conclusion ne peut cependant pas être extrapolée à la médecine générale. Cette étude inclut des patients s'adressant à un service d'urgence (canadien) et qui reçoivent systématiquement un antibiotique. D'autres études en première ligne de soins sont indispensables.

Références

1. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
2. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999;340:1941-7.
3. Wood-Baker RW, Walters EH, Gibson PG. Oral corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162:2527-36.
5. The GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Executive Summary. Updated 2004: <http://www.goldcopd.com>
6. PRODIGY Guidance - Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised July 2004: http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=COPD#Acute_Exacerbation_Of_COPD
7. Dreesen RCJJ, Muris JVV. Van inhalatietragiek tot inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1997;40:48-50.
8. van Grunsven PM, Dompeling E, van Schayck CP et al. De lange adem van de CARA-patiënt. Een observatie van de inhalatietechniek. *Huisarts Wet* 1994;37:14-6.
9. van Grunsven PM. Behandeling van acute, ernstige dyspnoe bij astma en COPD in de huisartspraktijk. Een literatuuronderzoek. *Huisarts Wet* 1997;40:54-62.
10. Dekhuijzen PNR. Inhalatiemedicatie bij volwassenen met obstructieve longaandoeningen: poeder of aérosol? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1369-74.
11. Geijer RMM, Van Schayck CP, Van Weel C et al. NHG-Standaard COPD: Behandeling. *Huisarts Wet* 2001;44: 207-19.
12. Anonymus. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guideline Group of the Standard of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997;52(Suppl 5):S1-28.

Topiramate pour le traitement préventif de la migraine?

Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al. Topiramate for migraine prevention. *JAMA* 2004;291:965-73.

Analyse: I. Umbach



RÉSUMÉ

Question clinique

Quelle est l'efficacité du topiramate à différentes doses dans le traitement préventif de la migraine?

Contexte

Lorsque le traitement aigu de la crise migraineuse ne procure qu'un contrôle insuffisant des symptômes, un traitement de fond peut y être ajouté. Un tel traitement pourra diminuer de 50% la fréquence des crises chez environ deux tiers des patients¹. Différents médicaments ont démontré leur efficacité dans cette indication: les β -bloquants sans activité sympathicomimétique intrinsèque

(métoprolol, propranolol, bisoprolol, nadolol), le valproate de sodium (bien que non indiqué dans la migraine en Belgique), les antagonistes de la sérotonine (pizotifène, méthysergide), certains antagonistes du calcium (flunarizine²) et l'amitriptyline^{1,3}. D'autres médicaments, en particulier les antiépileptiques plus récents, ont également été étudiés dans le traitement préventif de la migraine.

Population étudiée

L'étude a inclus 483 patients des 2 sexes, âgés de 12 à 65 ans et atteints depuis au moins 6 mois de migraine diagnostiquée sur base des critères de l'**International Headache**

Society (IHS). Les patients devaient avoir présenté entre 3 et 12 accès de migraines durant la phase d'inclusion prospective de 28 jours, mais pas plus de 15 jours avec céphalée migraineuse ou non. Les critères d'exclusion étaient nombreux, incluant entre autres les abus d'analgésiques ou d'agents antimigraineux spécifiques, l'absence de réponse à deux traitements préventifs adéquats et le traitement chronique par une série de médicaments et de substances phytothérapeutiques.

Protocole d'étude

Il s'agit d'une étude randomisée, en double-aveugle, placebo-contrôlée, d'une durée de 26 semaines. Après une phase de sevrage de tout traitement préventif de migraine, les céphalées ainsi que leur traitement ont été notés au cours d'une phase d'inclusion prospective d'une durée de 28 jours. Tous les patients répondant aux critères d'inclusion (n=483) après cette phase ont été répartis par randomisation dans un des 4 groupes de traitement: placebo (n=120), topiramate 50 mg par jour (n=120), 100 mg par jour (n=122) ou 200 mg par jour (n=121). Après une phase de titration progressive d'une durée totale de huit semaines, les patients ont poursuivi l'étude durant dix-huit semaines. La dose, administrée en deux prises quotidiennes, pouvait être diminuée de maximum 2 x 25 mg au cours des 26 semaines de l'étude en cas de problèmes de tolérance. Les patients ayant terminé l'étude ou l'ayant quittée prématurément en raison d'un manque d'efficacité, ont eu la possibilité de participer à une phase d'extension en **étude ouverte**.

Mesure des résultats

Le critère d'évaluation primaire est la comparaison, entre les groupes topiramate et le groupe placebo, de la réduction de la fréquence mensuelle moyenne (28 jours) de migraine entre la phase d'inclusion et toute la durée de la phase en double-aveugle. La fréquence de migraine était évaluée par le nombre de périodes de migraine, celle-ci étant définie comme une céphalée migraineuse survenant, s'arrêtant ou récidivant endéans 24 heures. Une céphalée persistant pendant plus de 24 heures était considérée comme une nouvelle période de migraine. C'est le patient qui enregistrait ces données dans un journalier. Les critères d'évaluation secondaires sont: la proportion de répondeurs (dé-

finis comme présentant une réduction d'au moins 50% de la fréquence mensuelle de migraine), le changement moyen du nombre de jours de migraine mensuels, de la sévérité et de la durée, ainsi que le changement du nombre de jours par mois pendant lesquels un traitement de recours était nécessaire.

Résultats

Le taux de sortie d'étude est important et similaire dans les 4 groupes (de 42 à 51%). La fréquence mensuelle moyenne de migraine est diminuée de manière plus importante avec le topiramate qu'avec le placebo: pour le topiramate 50 mg par jour, 5,4 (ET 2,4) à l'inclusion pour 4,1 (ET 3,6) pendant l'intervention; pour le topiramate 100 mg par jour, 5,8 (ET 2,6) à l'inclusion pour 3,5 (ET 3,5) pendant l'intervention; pour le topiramate 200 mg par jour, 5,1 (ET 2,0) à l'inclusion pour 3,0 (ET 2,2) pendant l'intervention; pour le placebo, 5,6 (ET 2,2) à l'inclusion pour 4,5 (ET 2,9) pendant l'intervention. La différence entre topiramate et placebo est significative, dès le premier mois de l'étude, pour les doses de 100 mg par jour (p=0,008) et 200 mg par jour (p<0,001) mais pas pour la dose de 50 mg par jour (p=0,48). Le pourcentage de répondeurs est plus élevé dans les groupes topiramate versus placebo. Pour les autres critères secondaires, les résultats versus placebo sont statistiquement significatifs de manière variable suivant les doses de topiramate.

Conclusion des auteurs

Le topiramate a montré une efficacité significative dans le traitement préventif de la migraine; cette efficacité s'est manifestée dès le premier mois de traitement et a été maintenue tout au long de l'étude.

Financement

L'étude a été financée par la firme Johnson & Johnson qui a fourni un soutien financier et matériel, a réalisé le monitoring ainsi que la collecte, l'analyse et l'interprétation des données.

Conflits d'intérêt

Quatre des auteurs sont collaborateurs de la firme Johnson & Johnson. Tous les autres auteurs ont bénéficié du soutien financier (dons, honoraires d'orateur ou de consultance) de différentes firmes pharmaceutiques.

DISCUSSION

Considérations méthodologiques

La méthodologie de l'étude est adéquate et la présentation des données est conforme aux recommandations CONSORT. Il existe toutefois une discordance entre les résultats de l'analyse primaire dans le texte et dans le résumé: l'efficacité du topiramate 100 mg par jour et 200 mg par jour sur la fréquence mensuelle des crises migraineuses est inversée. La population étudiée a été définie sur base de critères diagnostiques (critères IHS) bien établis mais les critères d'exclusion multiples ont banni une partie des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement de fond de la migraine, dont les cas plus difficiles. Il faut également

souligner une implication importante, dans cette étude, de la firme productrice du médicament.

Réponse clinique variable et limitée

Une proportion importante de patients inclus n'a pas terminé l'étude: 48% dans le groupe placebo, 51% dans le groupe topiramate 50 mg par jour, 48% dans le groupe topiramate 100 mg par jour et 42% dans le groupe topiramate 200 mg par jour. De ce fait, la taille d'échantillon calculée (122) pour l'analyse statistique avec une **puissance** suffisante n'a pu être atteinte que dans un des 4 groupes (topiramate 100 mg par jour). La raison principale de

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 ménopausées¹⁻⁴.

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-