

Références

1. Van der Meer JB, Glazenberg EJ, Mulder PG et al. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. *Br J Dermatol* 1999; 149:114-21.
2. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4: 1-191.
3. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404.
4. Ellis C, Luger T, Abeck D et al. International Consensus Conference on atopic dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol* 2003;148(Suppl 63):3-10.
5. Smethurst D, Macfarlane S. Atopic eczema. *Clin Evid* 2003;9:1785-803.
6. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:198-208.
7. Kapp A, Allen BR, Reitamo S. Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic®). *J Dermatolog Treat* 2003;14(Suppl 1):5-16.
8. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six month study. *Dermatology* 2002;205:271-7.

Nom de marque

Propionate de fluticasone: Cutivate® onguent et crème

La mémantine ajoutée au donépézil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Tariot P, Farlow M, Grossberg G et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA* 2004;291:317-24.

Analyse: B. Michiels, E. Vermeire

RÉSUMÉ

Question clinique

La mémantine est-elle efficace et sûre chez des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer et déjà traités par donépézil?

Contexte

La mémantine est un antagoniste non-compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), possédant une affinité faible à modérée. L'efficacité et la sécurité de la mémantine ont déjà été montrées en monothérapie dans des études cliniques contrôlées. Des RCTs faites chez des patients Alzheimer recevant déjà un traitement à base d'inhibiteurs de la cholinestérase, n'ont pas encore été publiées.

Population étudiée

404 patients ambulants d'âge moyen de 75,5 ans (ET 8,5) présentant un diagnostic présumé de maladie d'Alzheimer modérée à sévère (score MMSE moyen de 10 (ET 3)) sont repris dans l'étude. Les critères d'inclusion sont: âge >50 ans, score MMSE de 5 à 14, RMN ou CT scan compatible avec une maladie d'Alzheimer, prise d'une dose fixe de donépézil (5-10 mg/jour) depuis au moins six mois. Sont exclus: les patients présentant une carence cliniquement significative en vitamine B₁₂ ou en acide folique, une affection interne active, une autre affection psychiatrique ou neurologique, d'autres causes de démences (confirmées par RMN, CT, Score d'ischémie de Hatchinski >4).

Aucune différence significative des caractéristiques de base entre les deux groupes n'est décelée.

Méthodologie

Dans cette étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, 203 participants reçoivent durant 24 semaines de la mémantine (dose de départ 5 mg/jour, augmentée jusqu'à 20 mg/jour dès la 4^{ème} semaine) et 201 participants reçoivent un placebo, en plus de leur traitement par donépézil. Des examens de suivi étaient planifiés à la fin des semaines 4, 8, 12, 18 et 24.

Mesure des résultats

Les critères de jugement primaires sont un changement après 24 semaines sur l'échelle SIB et ADCS-ADL19 comparé avec les mesure initiales. Les critères de jugement secondaires sont des changements sur les échelles CIBIC-plus et NPI et sur la BGP Care Dependency Subscale. Les analyses sont réalisées en intention de traiter.

Résultats

Le groupe mémantine présente un score significativement meilleur que le groupe placebo pour chacun des critères de jugement (*voir tableau*). Le nombre de participants ayant arrêté l'étude en raison d'effets indésirables est de 15 (7,4%) dans le groupe mémantine pour 25 (12,4%) dans le groupe placebo. Seules la confusion (7,9% versus 2,0%; p=0,01) et les céphalées (6,4% ver-



sus 2,5%; $p=0,09$) sont significativement plus nombreuses dans le groupe mémantine.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, chez les patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer et qui reçoivent un traitement d'entretien à base de donépézil, l'adjonction de mémantine offre un score significativement meilleur que le placebo dans les domaines de la cognition, des activités journalières, du fonctionnement global et du comportement. La mémantine est, de surcroît, bien tolérée.

Financement

Cette étude a été financée par l'Institut Forest Research, un département des Laboratoires Forest Inc..

Conflits d'intérêt

Les Laboratoires Forest Inc. ont été impliqués dans l'élaboration du protocole d'étude, dans le suivi, dans l'analyse des résultats et dans la rédaction de la publication de l'étude. Tous les auteurs ont des liens avec Forest et avec d'autres firmes pharmaceutiques.

Tableau: Moyenne de la modification (ET) entre la valeur initiale (score de départ) pour les scores SIB, ADCS-ADL19, CIBIC-plus, NPI-et BGP Care Dependency Subscale score et les valeurs de ces scores après 24 semaines, dans le groupe placebo comparé au groupe mémantine, en analyse en intention de traiter.

	Score initial		Modification du score après 24 semaines		
	Placebo	Mémantine	Placebo	Mémantine	Valeur p [†]
SIB	80,0 (1,13)	78,0 (1,11)	-2,5 (0,69)	+0,9 (0,67)	<0,001
ADCS-ADL19	35,8 (0,74)	35,5 (0,73)	-3,4 (0,51)	-2,0 (0,50)	0,03
CIBIC-Plus			+4,66 (0,075)	+4,41 (0,074)	0,03
NPI	13,4 (1,08)	13,4 (1,07)	+3,7 (0,99)	-0,1 (0,98)	0,002
BGP Care Dependency Subscale	9,8 (0,46)	9,5 (0,45)	+2,3 (0,38)	+0,8 (0,37)	0,001

[†]valeur p de la différence de score moyen entre le groupe placebo et le groupe mémantine

DISCUSSION

La place de la mémantine

La mémantine appartient à une nouvelle classe de médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Cette molécule est remboursée en Belgique depuis le 1er février 2004 en monothérapie dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer (MMSE <15). C'est un antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate, que freine l'excitation glutaminergique. Elle n'a aucune influence sur le système cholinergique sur lequel les médicaments actuels, tel le donépézil, agissent. Cette étude mesure uniquement le gain supplémentaire acquis par rapport à un traitement standard au donépézil. L'effet relativement bénéfique de la mémantine en monothérapie sur les fonctions cognitives chez les patients Alzheimer, ne fait pas l'objet de cette étude, mais est bien démontré dans une autre RCT¹ et a été antérieurement discuté dans Minerva². Il existe des preuves limitées de l'effet bénéfique de la mémantine dans les démences vasculaires³.

Limites de cette étude

Cette étude d'intervention, bien menée, en double aveugle et randomisée montre néanmoins quelques faiblesses, e.a. la courte durée du suivi (24 semaines). Ce problème se rencontre également dans les études avec le donépézil et dans les études précédentes concernant la mémantine³⁻⁵. Pour les critères de jugement, on peut regretter l'absence de suivi du MMSE, d'appréciation de la qualité de la vie, ainsi que d'une analyse coût-béné-

ficie. Ces mesures ont peut-être été omises parce qu'elles montraient un résultat final moins favorable. Il manque, dans le protocole d'étude, un troisième groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui n'aurait pris ni du donépézil ni de la mémantine. Pour ce motif, l'évaluation de l'efficacité du donépézil en monothérapie dans cette population est impossible et la comparaison avec d'autres études effectuées antérieurement malaisée⁴: les caractéristiques de bases des participants étudiés diffèrent d'une étude à l'autre.

Le gain est limité

Cette étude n'inclut que des patients Alzheimer modérément ou sévèrement atteints (MMSE 5-14), patients souvent hébergés dans une maison de repos et de soins et/ou nécessitant beaucoup d'interventions de soins. La signification clinique de la différence constatée dans le score BGP (dans quelle mesure les patients du groupe mémantine sont-ils moins dépendants de soins) est imprécise pour cette raison. La question éthique de la justification de ce traitement chez de tels patients peut se poser ici. Comme pour les inhibiteurs de la cholinestérase, la mémantine apporte un ralentissement léger du déclin cognitif et ceci sans une réelle et substantielle amélioration. Le fait que la qualité de vie n'ait pas été évaluée, empêche de répondre à une partie de la question concernant la pertinence clinique.

Pour terminer, le prix d'un traitement à base de deux médicaments coûteux est fort élevé pour un gain additionnel probablement faible.

CONCLUSION



Cette étude qui rajoute de la mémantine au donépézil (5 à 10 mg/jour), chez des patients atteints de façon modérée à sévère par la maladie d'Alzheimer, montre un ralentissement de la progression à court terme. La pertinence clinique est cependant faible et le coût du traitement considérable. Les messages-clés repris dans le numéro thématique Démence de Minerva⁶ restent donc valables: la prise en charge médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer a une pertinence clinique limitée, sans perspective de réduction des coûts. Le renforcement des soins par l'entourage et la réduction de l'utilisation des psychotropes ont davantage de sens.

Références

1. Reisberg B, Doody R, Stoffler A et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333-41.
2. Vermeire E. Mémantine pour traiter la maladie d'Alzheimer. *MinervaF* 2003;2(8):131-3.
3. Areosa Sastre A, Sheriff F. Memantine for dementia (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Feldman H, Gauthier S, Hecker J et al. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-20.
5. Roland M. Donépézil. *MinervaF* 2002;1(1):5-6.
6. Rédaction de Minerva. Messages-clés. *MinervaF* 2002;1(1):14.

La pénicilline pour le mal de gorge aigu chez l'enfant?

Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-7.

Analyse: M. De Meyere

RÉSUMÉ

Question clinique

Versus placebo, quelle est l'efficacité d'une cure de trois jours, versus sept jours, de pénicilline sur l'évolution des symptômes présentés par les enfants présentant un mal de gorge?

Contexte

Nous savons que, chez des adultes nécessitant un traitement antibiotique pour leur mal de gorge, une cure de sept jours est préférable à un traitement de trois jours¹⁻³. Pour les enfants, ceci n'est pas établi.

Population étudiée

Sont sélectionnés, des enfants âgés de 4 à 15 ans souffrant de mal de gorge et suivis dans 43 pratiques de médecine générale aux Pays-Bas. Les critères d'inclusion sont: mal de gorge aigu de moins de sept jours de durée et au moins deux critères de Centor (*voir encadré*). Parmi les 308 enfants, 45 ont été exclus: en raison d'une menace d'abcès amygdalien (28), d'une scarlatine (9), de la prise d'antibiotique (9) ou d'intolérance à la pénicilline (2). L'âge moyen des enfants était de 10 ans, la moitié était des garçons et la durée moyenne de mal de gorge avant la première consultation de trois jours.

Protocole d'étude

Cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée ver-

sus placebo, inclut finalement 156 patients répartis en trois groupes: pénicilline V durant sept jours (n=46) ou trois jours (n=54), ou un placebo (n=56). Le dosage est de 250 mg par capsule trois fois par jour pour les enfants jusqu'à 10 ans et 500 mg trois fois par jour pour les enfants d'au moins 11 ans. Un frottis de gorge est réalisé à la randomisation et après deux semaines. Un journalier est tenu par les parents, mentionnant l'absentéisme scolaire et les effets indésirables possibles de la pénicilline. Un dernier contrôle téléphonique est effectué après six mois. Pour mettre en évidence une différence d'un jour sur la durée des symptômes, avec un niveau de signification de 5% et avec une puissance de 90%, chaque groupe devait comporter au moins 52 enfants. L'analyse s'est faite en intention de traiter.

Mesure des résultats

Le critère de jugement primaire est la durée des symptômes (nombre de jours pour la disparition de la douleur). Les critères de jugement secondaires sont: prise d'analgésiques, absentéisme scolaire, complications locales (abcès rétro-amygdalien) et récurrence dans les premiers six mois.

Résultats

Aucune différence significative n'est observée pour la durée du mal de gorge entre les groupes recevant de la

