EXERCICE N° 48 : **Pêche au gros**

Mieux vaut exercer son esprit critique sur tout texte publié, y compris les textes de *Prescrire.* Pour vous entraîner à cet exercice, nous vous invitons à lire des extraits de l'article consacré à l'analyse du dossier d'évaluation de l'association *olanzapine + topiramate* (Obéfix°), publié dans le numéro 342 de *Prescrire*, puis de répondre à quelques questions. Suivent les propositions de réponse et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

« *olanzapine + topiramate (Obéfix°). Maintient le poids idéal, avec peu de risques*

(…) Dans les années 2000, des études réalisées chez des patients bipolaires ont contribué à des progrès dans la compréhension des phénomènes complexes qui régulent le poids corporel (1,2). Ces progrès ont conduit tout naturellement à proposer pour cette situation une association à doses fixes olanzapine (73,939 mg) + topiramate (14,776 mg) qui a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché recentralisée.
Sa balance bénéfices-risques est-elle favorable ?

Efficace à 80 %

Le dossier d'évaluation initial de l'association olanzapine + topiramate repose sur un essai principal de bonne qualité méthodologique dit essai "Qate-Moss" réalisé en Australie (3,4). Cet essai a inclus 12 431 adolescents vivant dans un même internat et ayant perdu récemment du poids grâce au régime Uncan Fourbis. Après tirage au sort, ces adolescents ont reçu en double aveugle soit l'association olanzapine + topiramate soit un placebo. (…)
Après une durée modale de traitement de 2,75 ans, le poids n'a pas varié de manière statistiquement significative dans le groupe olanzapine + topiramate (en moyenne + 0,0027 kg) alors qu'il a augmenté de manière statistiquement significative dans le groupe placebo (+ 3,799 kg) ($p < 0,00001$). La proportion de patients ayant un poids considéré comme stable (variation inférieure à + ou - 0,745 kg) a été de 80 % sous olanzapine + topiramate, celle des patients ayant encore maigri a été de 12 % et celle des patients ayant repris du poids de 8 %. Les proportions respectives sous placebo ont été de 57 %, 10 % et 6 %. Toutes les différences observées sont statistiquement significatives, en faveur du groupe olanzapine + topiramate.
(…)

Guère d'effets indésirables à moyen terme

Avec l'association olanzapine + topiramate, on peut s'attendre à retrouver les effets indésirables de chacun de ses composants pris isolément. Pour l'olanzapine, il s'agit surtout des effets indésirables des neuroleptiques atypiques : prises de poids, effets sédatifs, effets extrapyramidaux, hyperprolactinémies, allongements de l'intervalle QT, etc. (5). Pour le topiramate, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il s'agit surtout d'anorexies et de pertes de poids, de troubles neurologiques et métaboliques, de myopies aiguës et de glaucomes aigus, de lithiases urinaires (6).

Téléchargé sur prescrire.org le 27/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 48 : **Pêche au gros**

Le profil d'effets indésirables de l'association a été déterminé par la firme sur la base de 658 patients traités lors des essais cliniques.
Deux patients sont morts sous association olanzapine + topiramate au cours des essais cliniques versus aucun sous placebo. Dans ces deux cas, la mort n'a pas été considérée par les investigateurs comme liée à l'association olanzapine + topiramate : une mort subite, un suicide par déception amoureuse.

Excitation paradoxale. *Utilisés en monothérapie, l'olanzapine et le topiramate ont chacun un effet sédatif.*
Paradoxalement dans l'essai comparatif principal les difficultés d'endormissement ont été plus fréquentes sous olanzapine + topiramate : 7,81 % versus 4,22 % sous placebo (p < 0,01). Il en a été de même pour les états hypomaniaques : 77,21 % versus 41,41 % (p < 0,01).
De nombreuses hypothèses ont été émises pour tenter d'expliquer cet effet paradoxal. Deux paraissent à étudier plus particulièrement après commercialisation. Tout d'abord, l'hypothèse de soustraction d'effets indésirables qui fait qu'en associant deux médicaments diminuant la vigilance, on obtient parfois une augmentation de la vigilance. Et aussi l'hypothèse basée sur l'effet psychostimulant du chocolat, les patients du groupe olanzapine + topiramate ayant consommé statistiquement plus de barres chocolatées.

Peut-être un excès de diarrhées vertes. *Au cours de l'essai comparatif, les troubles digestifs ont fait l'objet d'un suivi particulier étant donné leur relation potentielle avec les variations du poids. L'association olanzapine + topiramate n'a pas davantage provoqué de diarrhées ou de constipations que le placebo. À 21 reprises, de manière aléatoire, le poids des selles quotidiennes a été mesuré chez tous les patients inclus dans l'essai. Il n'a pas différé entre les groupes. Les auteurs ont cependant noté une tendance, n'atteignant pas le degré de significativité statistique habituel, à une augmentation des diarrhées vertes sous olanzapine + topiramate. L'incidence des nausées est difficile à mesurer car il s'agit d'un critère subjectif. Au cours de l'essai, les patients nauséeux pouvaient recourir à une préparation méridionale (extrait d'anis et de réglisse alcoolisé). La consommation n'a pas été différente entre les groupes.*

Jeu pathologique. *Au cours de l'essai comparatif principal, les auteurs ont constaté une augmentation du temps passé à manipuler des jeux vidéos chez certains patients (1,2). Cet effet indésirable de découverte fortuite, n'étant pas prévu au protocole, aucune analyse chiffrée n'est disponible. Une analyse rétrospective, basée sur un interrogatoire en fin d'essai après levée du double aveugle, a conduit à suspecter un effet spécifique de l'association olanzapine + topiramate. Mais les sources de biais dans une telle analyse sont nombreuses. Par ailleurs, déterminer la part revenant au médicament et celle revenant aux comportements dans cette tranche d'âge est délicat. (…)*

1- Viata E et coll. "Effects on weight and outcome of long-term olanzapine-topiramate combination treatment in bipolar disorder" *J Clin Psychopharmacol* 2004 ; **24** (4) : 374-378.
2- Egger C et coll. "Influence of topiramate on olanzapine-related weight gain in women : an 18-month follow-up observation" *J Clin Psychopharmacol* 2007 ; **27** (5) : 475-478.
3- Parisian Medicines Agency "Universal Private assessment Report for Obefix" 1er avril 2011 : 179 pages.
4- Van en Du JL et coll. "Weight stabilization by Qate-Moss during stay in a single institution. Final results at five years" *Vogue Internat* 2009 ; **125** (278) : 14-56.

Téléchargé sur prescrire.org le 27/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 48 : **Pêche au gros**

5- Prescrire Rédaction “19-1-3. Profil d’effets indésirables des neuroleptiques” *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (338 suppl. Interactions médicamenteuses).
6- Prescrire Rédaction “12-1-10. Patients sous topiramate ou zonisamide” *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (338 suppl. interactions médicamenteuses) ».

©Prescrire

1- Prescrire Rédaction “olanzapine + topiramate - Obéfix°. Maintient le poids idéal, avec peu de risques” *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (342) : 248-251 + (343) : 322.

Téléchargé sur prescrire.org le 27/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 48 : **Pêche au gros**

Questions

Question n° 1

Sur le critère d'évaluation "variation de poids", quelle(s) comparaison(s) ont fait l'objet d'une analyse statistique ? Cette analyse prouve-t-elle une différence entre les deux groupes, en termes de variation de poids ?

Question n° 2

Quelle erreur de chiffres s'est manifestement glissée dans le paragraphe "Efficace à 80 %" ?

Question n° 3

Sur combien de patients a été effectuée l'analyse des évènements indésirables ? Cet effectif est-il satisfaisant ?

Question n° 4

Quel est l'argument présenté pour ne pas rapporter l'incidence de nausées ? Cet argument est-il convaincant ?

Question n° 5

La consommation d'une préparation à base d'anis et de réglisse pour lutter contre les nausées était autorisée dans l'essai. L'absence de différence de consommation d'une telle préparation entre les groupes suffit-elle à rassurer quant à l'absence d'un risque accru de nausées sous *olanzapine* + *topiramate* ?

Question n° 6

Parmi les références, lesquelles vous semblent a priori exactes (sous réserve de vérification) ?

Téléchargé sur prescrire.org le 27/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 48 : **Pêche au gros**

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Proposition de réponse. Dans chaque groupe, le poids des participants en fin d'essai a été comparé au poids en début d'essai (analyse intragroupe, de type "avant/après"). De telles analyses ne démontrent pas une différence d'efficacité entre les traitements. Pour cela, il aurait fallu comparer, par une analyse statistique, la variation du poids dans le groupe traité par *olanzapine* + *topiramate* versus la variation du poids dans le groupe placebo (analyse intergroupes).

Commentaires de la Rédaction. Qu'une variation de poids (ou toute autre variation) soit statistiquement significative dans un groupe et pas dans un autre ne signifie pas pour autant qu'il y a une différence statistiquement significative entre les groupes. Par exemple, si la perte de poids moyenne dans le groupe A est de 2,1 kg, statistiquement significative et la perte de poids moyenne dans le groupe B de 1,9 kg, non statistiquement significative, cela ne signifie pas pour autant que la différence entre les deux groupes (0,2 kg) est statistiquement significative.
Pourtant, l'utilisation à tort de deux comparaisons intragroupes à la place d'une seule comparaison intergroupe est une erreur méthodologique parfois constatée dans des comptes rendus d'étude.

Question n° 2

Proposition de réponse. Dans le groupe placebo, si on additionne le pourcentage de patients dont le poids est stable (57 %) + celui de ceux ayant encore maigri (10 %) + celui de ceux ayant regrossi (6 %), on obtient 73 % et non 100 %.

Commentaires de la Rédaction. On ne sait pas si les 27 % de patients manquants ont été perdus de vue, ou s'il s'agit d'une erreur de calcul ou d'une erreur typographique.
Parfois, la somme peut ne pas correspondre à 100 % des patients pour deux raisons légitimes : légère différence due à des arrondis dans les nombres exprimés ; différences dues au fait que les diverses modalités de résultats ne sont pas exclusives. Par exemple, écrire : « *40 patients ont eu des troubles hématologiques (22 patients une anémie et 20 patients une neutropénie)* » peut être exact si 2 patients ont eu à la fois une anémie et une neutropénie.
Par ailleurs, il y a dans ce paragraphe une autre erreur : si dans le groupe *olanzapine* + *topiramate*, 80 % des patients ont eu un poids stable, versus 57 % dans le groupe placebo, alors l'effet spécifique de l'association *olanzapine* + *topiramate* est une stabilité du poids pour 80 – 57 = 23 % des patients, et non pour 80 % des patients.

Téléchargé sur prescrire.org le 27/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 48 : **Pêche au gros**

Question n° 3

Proposition de réponse. Les évènements indésirables ont été recueillis chez 658 patients alors que 12 431 adolescents ont été inclus dans l'essai. Une telle proportion de patients non pris en compte (près de 95 %) interdit toute évaluation sérieuse de la nature et de la fréquence des effets indésirables.

Commentaires de la Rédaction. La très grande majorité des essais cliniques avant commercialisation sont conçus avant tout pour démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament. Le recueil des évènements indésirables, même graves, est souvent loin d'être systématique et leur fréquence est souvent différente d'un document à l'autre (publication de l'essai et rapport d'Agence par exemple). Exclure certains patients de l'analyse des effets d'un médicament diminue notablement le niveau de preuves apporté par les résultats. L'amalgame entre "événement indésirable" (événement survenant chez un patient, quelle qu'en soit la cause) et "effet indésirable" (événement indésirable plus ou moins imputable au médicament) complique parfois encore les choses.

Question n° 4

Proposition de réponse. L'argument présenté pour ne pas rapporter l'incidence de nausées est qu'il s'agit d'un critère subjectif, difficile à mesurer. Cet argument n'est pas valable : il est possible de mesurer correctement un critère subjectif, notamment à l'aide d'échelles verbales, d'échelles visuelles analogiques, etc.

Commentaires de la Rédaction. Certains investigateurs tendent à privilégier les critères objectifs mesurés par les soignants par rapport aux critères subjectifs évalués par les patients, sous prétexte que les premiers seraient plus faciles à mesurer sans risque d'erreur, à l'inverse des seconds.
Ils ont tort. D'une part, parce que les patients sont a priori le mieux à même de juger leur état. D'autre part, parce que les mesures des critères objectifs ne sont pas toujours plus précises et plus reproductibles que les mesures des critères subjectifs (souvent fondées sur des échelles). Par exemple, le taux de réponse tumorale (c'est-à-dire le nombre de patients ayant une diminution d'au moins 30 % du volume de leur tumeur à la radiographie) est un critère fréquemment utilisé dans les essais de cancérologie. Or, il existe une différence, parfois importante, selon que la mesure soit effectuée par les investigateurs de l'essai (surtout s'ils ne travaillent pas en aveugle) ou par des experts indépendants.

Question n° 5

Proposition de réponse. La consommation de la boisson à base d'anis et de réglisse constitue un critère indirect d'évaluation. Cependant, l'absence de différence entre les groupes ne démontre pas l'absence de différence en termes de fréquence ou d'intensité des nausées. En effet, des biais sont possibles. Par exemple : certains patients peuvent ne pas aimer le goût de cette préparation, fort ressemblante au pastis.

Téléchargé sur prescrire.org le 27/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 48 : **Pêche au gros**

Commentaires de la Rédaction. En évaluant la fréquence et l'intensité des nausées (critère subjectif) par la consommation d'une boisson (critère objectif) on espère simplifier la mesure et la rendre plus précise, mais on risque alors d'introduire des biais.
La mesure dite du "supplément thérapeutique" est parfois utilisée pour remplacer un critère subjectif par un critère objectif. Par exemple : quand on évalue un traitement à visée antalgique, il est habituel de mesurer la douleur par une échelle visuelle analogique (ou autre), et de compléter cette mesure par une mesure indirecte en autorisant aux patients le recours à un autre antalgique et en comparant cette consommation entre les groupes. En raison des biais possibles dans cette mesure indirecte, c'est rarement le critère d'évaluation principal de l'essai, mais souvent un critère secondaire destiné à étayer les résultats sur le critère principal. Le recours à un supplément thérapeutique correspond parfois à des impératifs éthiques.

Question n° 6

Proposition de réponse. Les références 1, 2, 5 et 6 sont des références exactes d'articles réellement publiés. Seules les références 3 et 4 sont fictives.

Commentaire de la Rédaction. Vérifier, références en main, qu'un article a correctement rapporté les données et les faits figurant dans ces références est un contrôle qualité souvent utile. Par ailleurs, certains auteurs, après avoir écrit leur article, ajoutent des "références prestigieuses" sur le même thème alors que celles-ci n'ont pas du tout servi à l'élaboration de l'article. Mieux vaut ne pas se laisser impressionner par le nombre de références figurant à la fin d'un article, mais plutôt considérer leur qualité et leur pertinence.
Ici les références 1 et 2 correspondent à des articles réellement publiés. Elles montrent que des auteurs ont évalué l'intérêt éventuel d'ajouter du *topiramate* pour lutter contre la prise de poids induite par l'*olanzapine*.

Commentaire de la Rédaction sur l'ensemble de l'exercice

La publication dont nous avons isolé des extraits était le "poisson d'avril" 2012 de *Prescrire*. Lorsqu'une publication médicale semble intéressante pour sa pratique, mieux vaut la lire en entier… Avec un esprit critique !

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Effets indésirables mal rapportés dans les essais" *Rev Prescrire* 2001 ; **21** (218) : 489.
– Prescrire Rédaction "Écouter les patients enrichit la pharmacovigilance" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 590-592.
– Prescrire Rédaction "Effets des anticancéreux sur la durée de survie : souvent mal évalués" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (305) : 218-221.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n°7,9,13,14,23.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 27/04/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement