EXERCICE N° 44 : **Les petites zones d'ombre font les gros doutes**

La *quétiapine* (Xeroquel°), un neuroleptique commercialisé depuis 1997 aux États-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni, a fait l'objet en 2010 en France d'une autorisation de mise sur le marché dans diverses indications, dont la prévention des récidives d'épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients atteints de troubles bipolaires (lire dans le numéro 332, pages 408-413). Pour obtenir l'inscription de Xeroquel° sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, la firme Astra Zeneca a présenté à la Commission de la transparence française des comptes rendus d'essais comparatifs, rassemblés dans une "note d'intérêt thérapeutique". Pour vous exercer à la lecture critique de ce type de compte rendu, l'équipe *Prescrire* vous propose d'en lire des extraits, puis de répondre à quelques questions. Suivent les propositions de réponse et les commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA NOTE D'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE RÉDIGÉE PAR LA FIRME (1)

Prévention des récidives des troubles bipolaires
3.1. Efficacité
3.1.1. Présentation des études
Objectifs et critères de jugement

Les données d'efficacité de la quétiapine en traitement prophylactique du trouble bipolaire de type 1 portent sur 3 études d'une durée maximale de 104 semaines, randomisées, en double aveugle, comparatives versus placebo menées en plan parallèle et précédées d'une phase de stabilisation en ouvert (tableau 3.7)
• 1 étude comparative avec la quétiapine en monothérapie versus placebo et lithium : étude 144
• 2 études comparatives avec la quétiapine ou placebo en association au lithium ou au divalproate : études 126 et 127.
Étude 144 : L'efficacité de [la] *quétiapine (monothérapie) sur la prévention des épisodes thymiques récurrents a été évaluée chez 2 438 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1. L'étude comportait une phase de traitement par quétiapine en ouvert (phase de stabilisation, 4 à 24 semaines) puis une phase randomisée en double aveugle (104 semaines) au cours de laquelle les sujets recevaient la quétiapine ou le placebo ou le lithium.*
(…)

Critère principal de jugement
Délai de survenue d'un épisode thymique (1) versus placebo durant la phase randomisée de traitement.
(…)

Population étudiée
Les critères d'inclusion étaient identiques dans les 3 études. Les sujets inclus présentaient un trouble bipolaire de type 1 tel que défini dans le DSM-IV et devaient présenter au moment de leur inclusion, un épisode maniaque ou dépressif ou mixte en cours (2) et au moins un autre épisode dans les 2 années précédentes.
Pour être inclus dans la phase randomisée, les sujets devaient avoir été traités par quétiapine pendant la phase ouverte et devaient être en rémission de l'épisode thymique (score total de manie YMRS ≤ 12 et score de dépression MADRS ≤ 12).

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Statistique
L'analyse principale de l'efficacité a porté sur la population en intention de traiter, en utilisant la méthode de la dernière valeur reportée (LOCF).
(…)

3.1.2. Résultats des études
Population étudiée
(…)
Étude 144
Un total de 2 438 sujets ont été inclus dans la phase ouverte de l'étude et 1 226 ont été inclus dans la phase randomisée de l'étude. Du fait des résultats positifs d'une analyse intermédiaire (3), l'étude 144 a été interrompue prématurément alors que 394 sujets avaient eu un épisode thymique.
(…)
Polarité de l'épisode index
À l'inclusion, l'épisode thymique en cours était majoritairement de type maniaque dans les deux études 144 et 126 (48,2 % et 39,7 % des sujets) et de type mixte dans l'étude 127 (44,3 %). Pour les 3 études, approximativement un tiers des sujets présentait un épisode dépressif.
La majorité des patients recevait un traitement psychoactif à l'inclusion (4).
Les données démographiques des patients étaient superposables dans les 3 études (annexe C, tableau 3.9). Il s'agissait de sujets jeunes (moyenne d'âge de 39 à 42 ans, dont 40 % d'hommes).
(…)

Critère principal d'évaluation de l'efficacité
Les résultats détaillés figurent dans le tableau 3.10 ci-après.

Tableau 3.10 – Prévention des récidives des troubles bipolaires – Épisode récurrent (incidence : n, %) [extraits]

n° d'étude	Groupe	N	Épisode thymique N (%)	Épisode maniaque N (%)	Épisode dépressif N (%)
144					
ITT intermédiaire	Quétiapine	366	60 (16,4)	39 (10,7)	21 (5,7)
	Placebo	364	156 (42,9)	98 (26,9)	58 (15,9)
ITT	Quétiapine	404	91 (22,5)	55 (13,6)	36 (8,9)
	Placebo	404	208 (51,5)	123 (30,4)	85 (21,0)
	Lithium	364	95 (26,1)	46 (12,6)	49 (13,5)

Étude 144
Dans le groupe quétiapine, le risque de survenue d'un épisode thymique (maniaque ou dépressif) a été significativement diminué de 74 % en comparaison au placebo (p<0,001 ; HR : 0,29 ; IC 95 % [0,23-0,38]). Au total, 60 sujets (16,4 %) du groupe quétiapine et 156 sujets (42,9 %) du groupe placebo ont présenté un épisode thymique.
Le délai de survenue d'un épisode thymique est présenté selon la méthode de Kaplan-Meier. Le délai de survenue d'un épisode récurrent (calculé lorsque 30 % des sujets avaient présenté un épisode récurrent) était de 318 jours dans le groupe quétiapine, de 57 jours dans le groupe placebo et de 169 jours dans le groupe lithium (Kaplan-Meier).
(…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 44 : **Les petites zones d'ombre font les gros doutes**

1- *La récurrence était définie par différents cas de figure : prescription d'un antipsychotique, d'un antidépresseur, d'un thymorégulateur ou d'un anxiolytique (autre que lorazépam) ; hospitalisation pour manie, dépression ou épisode mixte ; score YMRS ≥ 20 ou score MADRS ≥ 20 (lors de 2 visites consécutives) ; interruption prématurée de l'étude en raison d'un épisode maniaque, dépressif ou mixte.*
2- *Épisode maniaque, dépressif ou mixte en cours ou dans les 6 mois précédents traités par quétiapine pendant au moins 2 semaines.*
3- *L'étude 144 a été réalisée postérieurement aux études 126 et 127. Elle prévoyait initialement 2 100 patients randomisés afin d'observer 300 épisodes récurrents maniaques et 300 épisodes dépressifs avec une différence de 0,8 (Hazard Ratio) entre la quétiapine et le placebo (puissance 95 %, ∝ 5 %). Cependant les résultats favorables des études 126 et 127 ont suggéré que l'étude 144 pouvait être positive avec un nombre inférieur de sujets randomisés. Une analyse intermédiaire a donc été conduite lorsque 50 % du nombre total d'épisodes récurrents prévus avaient été atteints. Elle a porté sur le critère principal d'évaluation (délai de survenue d'un épisode thymique).*
4- *Dans l'étude 144, 62,1 % des sujets recevaient au moins un traitement psychoactif, la majorité d'entre eux (52,0 %) étaient traités par un antipsychotique, 43,8 % recevaient un thymorégulateur et 17,5 % un antidépresseur. (…) »*

1- Astra Zeneca "Xeroquel° LP - Note d'intérêt thérapeutique" Octobre 2010 : 108 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 44 : **Les petites zones d'ombre font les gros doutes**

Questions

Question N° 1

Quels étaient les principaux critères d'inclusion des patients dans l'essai 144 ? Les résultats de cet essai sont-ils extrapolables aux patients dont l'épisode thymique initial a été traité avec succès par le traitement de référence (*lithium* pour les épisodes maniaques, antidépresseur pour les épisodes dépressifs) ?

Question N° 2

Dans cet essai, quel est le délai d'inclusion par rapport à l'épisode aigu ? Ce délai est-il satisfaisant ?

Question N° 3

Quelles étaient les conditions pour réaliser une analyse intermédiaire ? Ces conditions ont-elles été respectées ?

Question N° 4

Quelle information essentielle manque dans ce rapport pour apprécier si le groupe traité par *lithium* l'a été de manière optimale ?

Question N° 5

Était-il justifié et éthique, d'inclure un groupe traité par placebo dans cet essai ?

Question N° 6

De quelles informations dispose-t-on sur les médicaments associés ? Quelles sont les deux informations manquantes sur ces médicaments qui sont indispensables pour écarter certains biais ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 44 : **Les petites zones d'ombre font les gros doutes**

Propositions de réponses et commentaires de la Rédaction

Question n° 1

Proposition de réponse. Pour être inclus dans cet essai, il fallait :
– être atteint d'un trouble bipolaire de type 1 ;
– être traité par *quétiapine* pour un épisode maniaque ou dépressif ou mixte, et être en rémission de cet épisode ;
– avoir eu un autre épisode thymique au cours des 2 années précédentes.
Mieux vaut ne pas extrapoler les résultats de cet essai aux patients dont l'épisode thymique initial a été traité avec succès par *lithium* ou antidépresseur, car cela ne correspond pas aux patients inclus dans cet essai.

Commentaires de la Rédaction. Pour déterminer à qui s'appliquent les résultats d'un essai, il est nécessaire d'analyser la manière dont les participants ont été recrutés, les critères d'inclusion et de non-inclusion, et les caractéristiques démographiques des participants. Cette note d'intérêt thérapeutique rédigée par la firme ne fournit que quelques-uns des éléments nécessaires à cette analyse.
Les participants à cet essai sont des patients qui ont été traités avec succès par *quétiapine* lors de l'épisode thymique initial. Cela tend à sélectionner des patients répondeurs à la *quétiapine*, et à éliminer certains patients souffrant d'effets indésirables trop gênants avec ce médicament. Ce qui biaise les résultats de la comparaison *quétiapine* versus *lithium* en faveur de la *quétiapine*.

Question n° 2

Proposition de réponse. D'après la note 2, les patients étaient inclus dans un délai variable, allant jusqu'à 6 mois après l'épisode thymique aigu. Pour ne pas exclure certaines récidives précoces (ou rechutes), il aurait mieux valu que le délai soit identique pour tous les patients ou que l'inclusion ait lieu dès que le patient était considéré en rémission.

Commentaire de la Rédaction. Non traité, un épisode maniaque ou dépressif évolue généralement vers la rémission en quelques semaines ou quelques mois. Si on arrête trop tôt le traitement, les symptômes réapparaissent. On appelle cela généralement une rechute. La rechute est à distinguer de la récidive qui consiste, elle, en la réapparition d'un épisode thymique aigu à distance de l'épisode précédent avec un intervalle libre où le patient n'a pas de trouble thymique, même en l'absence de traitement. Comme le traitement psychotrope est généralement maintenu pendant plusieurs mois après un épisode aigu, la distinction entre rechute et récidive n'est pas toujours évidente. En général, on parle plutôt de rechute si un nouvel épisode, de nature identique, survient moins de 6 mois après l'épisode précédent.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Question n° 3

Proposition de réponse. D'après la note 3, l'analyse intermédiaire devait être conduite dès que 50 % du nombre total d'épisodes récurrents avaient été atteints. Les concepteurs de l'essai avaient prévu 300 épisodes récurrents maniaques et 300 épisodes récurrents dépressifs. L'analyse intermédiaire était donc prévue dès que 300 patients avaient eu un épisode récurrent, quel qu'il soit.
Le tableau 3.10 renseigne sur le nombre d'épisodes survenus dans les groupes *quétiapine* et placebo au moment de l'analyse intermédiaire (respectivement 60 épisodes et 156 épisodes), mais ne renseigne pas sur le nombre d'épisodes survenus alors dans le groupe *lithium*. Les données présentées ne suffisent pas pour vérifier que les conditions de l'analyse intermédiaire ont été respectées.

Commentaires de la Rédaction. Au plan méthodologique, l'interruption prématurée d'un essai n'est justifiée que si une analyse intermédiaire prévue a priori apporte une réponse sans ambiguïté à la question posée initialement, selon des critères déterminés avant le début de l'essai. Des raisons éthiques justifient parfois aussi une interruption prématurée. Ici, d'après la note 3, l'analyse intermédiaire semble avoir été décidée en cours d'essai, ce qui fragilise beaucoup ses résultats.
D'après le tableau 3.10, 394 épisodes thymiques étaient survenus lors de l'analyse finale : 91 épisodes dans le groupe *quétiapine* (dont 31 après l'analyse intermédiaire), 208 épisodes dans le groupe placebo (dont 52 après l'analyse intermédiaire), 95 épisodes dans le groupe *lithium*. Si l'on fait l'hypothèse, qui semble peu probable, qu'aucun épisode ne soit survenu après l'analyse intermédiaire dans le groupe *lithium*, cette analyse intermédiaire aurait alors été effectuée sur un total de 311 épisodes.

Question n° 4

Proposition de réponse. Pour savoir si le groupe traité par *lithium* l'a été de manière optimale, il faudrait connaître les lithémies extrêmes dans ce groupe, pour vérifier qu'elles correspondent bien à la fenêtre considérée comme optimale (entre 0,4 mEq/l et 1,0 mEq/l) pour obtenir l'effet préventif souhaité, sans avoir trop d'effets indésirables dose-dépendants.

Commentaire de la Rédaction. Une des manières de désavantager le groupe témoin est de sous-doser le médicament servant de comparateur pour avoir une efficacité moindre ou au contraire de le surdoser quand l'augmentation des doses n'entraîne pas de supplément d'efficacité mais plus d'effets indésirables. Mieux vaut s'assurer que la posologie du médicament du groupe témoin est celle habituellement préconisée dans la situation étudiée.

Question n° 5

Proposition de réponse. Il n'était ni justifié ni éthique d'avoir un groupe traité par placebo dans cet essai dans la mesure où le *lithium* est un traitement d'efficacité démontrée pour la prévention des épisodes thymiques du trouble bipolaire.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Commentaire de la Rédaction. Un essai n'est pas éthique si le fait d'y participer entraîne pour certains patients une perte de chance par rapport aux meilleurs soins disponibles au moment de la réalisation de l'essai. Concrètement perte de chance signifie ne pas être traité par le traitement de référence, quand il existe.

Question n° 6

Proposition de réponse. À l'inclusion, d'après la note 4, 62 % des patients recevaient un psychotrope : 52 % étaient traités par un neuroleptique, 43,8 % recevaient un thymorégulateur et 17,5 % un antidépresseur.
On ne dispose pas des données permettant de vérifier que la randomisation a bien abouti à constituer deux groupes similaires pour ce qui est des médicaments associés. On ne sait pas non plus si ces médicaments ont été arrêtés à l'inclusion dans l'essai ou s'ils ont été poursuivis, et dans ce cas, si cette poursuite s'est effectuée à la même posologie ou si des modifications de posologie étaient permises.

Commentaire de la Rédaction. Identifier les médicaments associés et avoir des informations précises sur leur utilisation est important, car ces médicaments associés sont parfois une source de biais dans les essais cliniques. Certains effets observés ne sont pas dus aux médicaments évalués, mais aux traitements associés. Certains patients peuvent arrêter ces médicaments sans le signaler aux investigateurs. D'autres au contraire, insuffisamment améliorés par les médicaments évalués dans l'essai, peuvent augmenter d'eux-mêmes la posologie des médicaments associés, voire prendre d'autres médicaments, sans toujours le signaler aux investigateurs de l'essai.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

EXERCICE N° 44 : **Les petites zones d'ombre font les gros doutes**

Commentaires de la Rédaction

Le compte rendu présenté par la firme à la Commission de la transparence française est trop succinct pour faire une analyse correcte des biais pouvant affecter les résultats de cet essai. Outre le manque d'information sur les conditions dans lesquelles l'analyse intermédiaire a été réalisée sur la lithémie des patients du groupe témoin, et sur les médicaments associés, il manque d'autres informations importantes, notamment le nombre de patients perdus de vue.
Quand on ne peut s'assurer de l'absence de certains biais, mieux vaut rester circonspect : l'accumulation de biais, même petits, aboutit parfois à des résultats totalement faussés.

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Prévenir les récidives au cours des troubles bipolaires. Lithium d'abord" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (261) : 363-367.
– Prescrire Rédaction "Urgences" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 567.

©Prescrire

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 3,4,6,10,14.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement