

CRITIQUE ET PRATIQUE FAIT ÉCOLE. DES RÉSIDENTS DE PREMIÈRE ANNÉE EN SPÉCIALITÉ DE L'UNIVERSITÉ LAVAL ONT RÉDIGÉ UN RÉSUMÉ CRITIQUE D'UN ARTICLE RÉCENT D'INTÉRÊT DANS LEUR DOMAINE. LE RESPONSABLE DU COURS D'APPRENTISSAGE DE LA LECTURE CRITIQUE, LE DR MICHEL CAUCHON, A INVITÉ DES CLINIENS ENSEIGNANTS EN SPÉCIALITÉ ET EN MÉDECINE FAMILIALE À COLLABORER À LA RÉVISION DE CE TRAVAIL DE SYNTHÈSE. QUELQUES-UNS DE CES TRAVAUX SERONT PUBLIÉS AU COURS DES PROCHAINES SEMAINES.

Efficacité et innocuité de l'olanzapine dans le traitement d'entretien du trouble bipolaire



hamelemilie@hotmail.com



andree.morin.1@ulaval.ca



andree-anne.proulx.1@ulaval.ca

RÉSUMÉ

Objectif

Comparer l'efficacité et l'innocuité de l'olanzapine par rapport au placebo dans la prévention des rechutes chez des patients traités pour un trouble bipolaire de type 1.

Conception

Essai clinique randomisé à double insu avec groupe témoin placebo.

Contexte

Un total de 44 centres aux États-Unis et de 5 centres en Roumanie.

Participants

Patients hospitalisés ou suivis en consultation externe ayant plus de 18 ans et rencontrant les critères du DSM-IV pour un épisode maniaque ou mixte d'un trouble bipolaire de type 1. Entre la 6e et la 12e semaine de traitement par olanzapine, les patients en rémission (lors de deux visites consécutives réalisées à une semaine d'intervalle) ont été randomisés. Les patients devaient avoir obtenu un score supérieur à 20 sur l'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) en phase aiguë de leur maladie et avoir vécu au moins deux épisodes mixtes ou maniaques au cours des six dernières années.

Ont été exclus: les patients présentant des effets secondaires à l'olanzapine à faible dose lors du traitement en phase aiguë et ceux étant toujours en phase aiguë de la maladie entre la 6e et la 12e semaine de traitement.

Interventions

Des 910 patients évalués au départ, 713 ont été traités avec l'olanzapine en phase aiguë. De ces derniers, 361 ont rencontré les critères d'inclusion et ont été randomisés selon un ratio 2:1, avec comme répartition finale **225 patients dans le groupe olanzapine (groupe 1) et 136 dans le groupe placebo (groupe 2).**

Au début de la phase de traitement d'entretien, la même dose (même nombre de comprimés) était administrée au patient. Puis, la dose pouvait être ajustée à raison de un à quatre comprimés (de 5 à 20 mg/jour). Si des effets secondaires indésirables se manifestaient, la dose était ajustée à la baisse.

Finalement, les patients qui rechutaient durant la phase de traitement d'entretien étaient admissibles au « bras de secours » de l'étude et traités avec l'olanzapine (de 5 à 20 mg/jour) pendant 44 semaines.

Principales mesures de résultats

La mesure principale était le temps écoulé avant l'apparition des symptômes de rechute du trouble bipolaire de type 1, que ce soit sous la forme d'un épisode mixte, maniaque ou dépressif. La mesure secondaire était le pourcentage de rechutes définies par un score d'au moins 15 sur l'échelle YMRS ou sur l'échelle HAM-D (21-item Hamilton Depression Rating Scale Total Score), le fait de répondre aux critères d'hospitalisation ou le jugement clinique du médecin.

Résultats

La survenue d'une rechute était significativement plus tardive dans le groupe traité par olanzapine (médiane: 174 jours), comparativement au groupe placebo (médiane: 22 jours - $p < 0,001$). **Un pourcentage significativement plus faible de rechutes a été noté dans le groupe olanzapine (46,7 %), comparativement au groupe placebo (80,1 % - $p < 0,001$; OR 4,61; IC 95 % 2,81-7,58).**

Le pourcentage d'abandons dans l'étude était élevé, soit 32 % ($n = 72$) pour le groupe olanzapine et 13,2 % ($n = 18$) pour le groupe placebo. **Le pourcentage d'abandons liés aux effets secondaires était significativement plus élevé dans le groupe olanzapine (7,6 %; $n = 17$) par rapport au groupe placebo (0 %; $n = 0 - p < 0,001$).** Dans le groupe olanzapine, le principal effet secondaire était la prise de poids. L'observance au traitement a été comparable entre les deux groupes.

Conclusion

En comparaison avec le placebo, l'olanzapine a démontré qu'elle retardait et diminuait de façon significative le risque de rechute du trouble bipolaire de type I (sous la forme d'un épisode mixte, maniaque ou dépressif) chez les patients qui avaient préalablement réagi à cette médication lors du traitement en phase aiguë d'un épisode mixte ou maniaque.

COMMENTAIRE

Pertinence de l'étude

L'olanzapine a été approuvée par la Food and Drug Administration dans le traitement de la manie aiguë d'un trouble bipolaire. Toutefois, son potentiel d'effets stabilisateurs de l'humeur (prévention des rechutes) en monothérapie n'avait pas encore été étudié adéquatement. **Dans un premier temps, il serait intéressant de savoir si l'olanzapine présente cette caractéristique et, dans un second, de déterminer si cette molécule possède des avantages comparativement aux autres options utilisées dans un tel but** (lithium, acide valproïque, etc.). Cet article nous permet d'aborder la première question.

Importance des résultats

À première vue, la différence du délai avant une rechute symptomatique dans le groupe utilisant l'olanzapine (durée moyenne de 174 jours) comparativement à celle des patients du groupe placebo (22 jours) est impressionnante. Ces résultats sont significatifs peu importe le type d'épisode lors de la rechute. De plus, la différence entre les deux groupes quant au pourcentage de rechutes à 48 semaines est importante: 46,7 % des patients sous olanzapine ont rechuté, comparativement à 80,1 % sous placebo. Il est donc nécessaire de traiter seulement trois patients avec l'olanzapine pour éviter une rechute de plus, comparativement au traitement par placebo.

Toutefois, d'autres aspects doivent être pris en compte, dont le coût plus élevé de l'olanzapine (par rapport à d'autres options thérapeutiques: lithium, acide valproïque, etc.) et le profil d'effets secondaires. Le pourcentage élevé d'abandons dans le groupe olanzapine en raison des effets secondaires - gain de poids, xérostomie, augmentation de l'appétit, somnolence, sédation, fatigue et insomnie - est à souligner.

Critique de la méthodologie

Il s'agit d'un essai clinique randomisé à double insu de bonne qualité méthodologique. Le processus de randomisation et d'assignation n'est pas décrit de façon explicite par les auteurs. La taille de l'échantillon et la durée de l'étude sont adéquates. Les groupes étudiés ont été divisés en fonction d'un ratio de 2:1 pour minimiser le nombre de patients sous placebo. Certains patients ont pu être réticents à participer à une étude avec placebo sur une période prolongée.

Les patients des deux groupes présentaient des caractéristiques cliniques similaires, mais nous avons noté une différence pour ce qui est de la présence d'éléments psychotiques (16,9 % pour le groupe olanzapine vs 20,6 % pour le groupe placebo) et du nombre de patients ayant des cycles rapides (52,9 % vs 44,1). L'âge du début de la maladie, la fréquence des rechutes au long cours et la dose de départ d'olanzapine ne sont pas précisés. Il n'était pas mentionné non plus si les patients présentant des comorbidités avaient été exclus de l'étude.

Les points d'aboutissement sont d'intérêt pour les patients et les cliniciens: impact sur l'évolution clinique, la morbidité (rechutes) et le soulagement des symptômes. Il faut signaler que la population étudiée était très ciblée et, ainsi, la généralisation des résultats se limite aux patients ayant réagi à l'olanzapine lors de la phase aiguë.

Les instruments de mesure utilisés (échelles YMRS et HAM-D) sont standardisés et couramment employés. Les seuils établis pour déterminer les rémissions et les rechutes nous semblent également valides. Par contre, la validité interévaluateurs, le nombre d'évaluateurs et leur formation n'ont pas été précisés. Par ailleurs, les effets secondaires observés ont pu permettre de « démasquer » les patients sous olanzapine.

L'analyse a été faite selon l'intention de traitement. Par contre, nous ne pouvons pas établir clairement la proportion de sujets ayant fait l'objet d'une analyse, quoique les graphiques et tableaux soient concordants. Le pourcentage d'abandons est non négligeable, soit 32 % pour l'olanzapine contre 13,2 % pour le placebo. Seuls les patients sous olanzapine se sont retirés en raison d'effets secondaires (7,6 % vs 0 %; $p < 0,001$).

Il est à noter que l'étude a été subventionnée par les Laboratoires de recherche Lilly, fabricant de l'olanzapine.

Mise en perspective selon l'état des connaissances

Il s'agit de la première étude publiée qui évalue l'efficacité de l'olanzapine en monothérapie pour la prévention des rechutes chez les patients atteints de trouble bipolaire de type 1. Il n'y a pas d'étude comparant directement les différentes molécules utilisées dans la prévention des rechutes de la maladie bipolaire; il est donc difficile de mettre ces résultats en perspective.

Le guide de pratique du traitement de la maladie bipolaire de l'Association américaine de psychiatrie¹ recommande l'arrêt des antipsychotiques pour le traitement d'entretien, à moins qu'ils soient nécessaires pour contrôler la maladie.



Décision



Points forts



Points faibles

Psychiatrie

Article de référence

Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, et coll. *Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. American Journal of Psychiatry, février 2006; 163:247-56.*

Référence

1. McIntyre JS, et coll. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder, Second Edition, novembre 2005.*

Tous les textes de Critique et pratique sur Internet

<http://machaon.fmed.ulaval.ca/medecine/cetp>



CONTRIBUTION À LA PRISE DE DÉCISION CLINIQUE

Dans l'attente d'études comparatives, les médicaments de première intention demeurent le lithium et l'acide valproïque dans le traitement d'entretien de la maladie bipolaire.