

Comment évaluer un thymorégulateur : concept et dessin d'étude

How to assess mood regulator treatment: study designs

M. Garnier*, L. Samalin*, P.M. Llorca*

Le trouble bipolaire (TBP) est une pathologie mentale fréquente, chronique, caractérisée par la récurrence d'épisodes dépressifs et maniaques ou hypomaniaques. Elle affecte 1 à 2 % de la population et est associée à une morbidité et à une mortalité non négligeables (1). La prise en charge de ce trouble constitue un enjeu majeur de santé publique et comprend un double objectif : d'une part, le traitement des épisodes aigus et, d'autre part, le traitement à long terme pour éviter les rechutes et récurrences (2).

Historiquement, le traitement des patients souffrant de TBP s'est focalisé essentiellement sur la prise en charge de la manie. En 1952, la chlorpromazine est devenue en France le premier traitement efficace de la manie, avant que l'arsenal thérapeutique ne s'enrichisse avec l'arrivée d'autres neuroleptiques classiques (par exemple, l'halopéridol ou la loxapine). En parallèle, on a assisté, au début des années 1960, au développement du lithium, *gold standard* (traitement de référence) dans la prise en charge des TBP, qui sera commercialisé en 1973 comme anti-maniaque et thymorégulateur.

Les anticonvulsivants tels que le valpromide et la carbamazépine s'imposent par la suite, comme alternatives thérapeutiques au lithium (3), grâce à une meilleure tolérance et à un spectre d'activité parfois plus large ou différent, permettant d'améliorer la prise en charge de certains sous-types de troubles de l'humeur (manies dysphoriques, cycles rapides, manies consécutives à une atteinte organique ou abus de substances).

Au cours des 20 dernières années, le champ des troubles de l'humeur est devenu plus vaste et plus hétérogène sur le plan clinique. Les stratégies thérapeutiques développées ont fait des anticonvulsivants un élément central des prises en charge. D'autres anticonvulsivants, comme la lamotrigine, ont démontré leur efficacité dans le traitement du TBP.

Par ailleurs, la reconnaissance, ces dernières années, de l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération au cours des différentes phases cliniques du TBP, pose la question de la définition même d'un thymorégulateur.

Dans la littérature actuelle, les propositions de définitions sont relativement récentes, et il n'y a pas, à ce jour, de consensus clairement établi. La définition la plus exigeante serait qu'un stabilisateur de l'humeur obtiennent des résultats sur les 4 aspects suivants : diminution des symptômes maniaques au cours des épisodes maniaques, amélioration des symptômes dépressifs au cours des épisodes dépressifs, prévention des rechutes maniaques et prévention des rechutes dépressives. Nous retiendrons la définition moins restrictive proposée par Bowden (4) et reprise par Keck et Mc Elroy (5), qui caractérise un thymorégulateur comme une molécule qui diminue la fréquence et l'intensité des épisodes maniaques, hypomaniaques, dépressifs ou mixtes sans augmenter la fréquence ni l'intensité d'aucun autre épisode.

Au fil des années, de nombreux auteurs se sont consacrés à l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements normothymiques, dans le but d'améliorer les stratégies thérapeutiques dans le TBP. Cette évaluation s'avère complexe, et il est difficile d'en standardiser les critères. En effet, en raison de l'hétérogénéité des formes cliniques et de la variété des symptômes présents dans les TBP, les critères d'efficacité peuvent varier selon que l'on évalue la réponse sur les symptômes dépressifs ou maniaques, l'efficacité en phase aiguë ou à long terme.

Nous aborderons successivement les méthodes d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements normothymiques à court et à long terme, en présentant les avantages et les limites des critères d'évaluation et de la méthodologie utilisée.

* Service de psychiatrie B, CHU de Clermont-Ferrand; EA 7280, faculté de médecine, université d'Auvergne.

Points forts⁺⁺

- » L'évaluation de l'efficacité et la tolérance d'un thymorégulateur comprend l'évaluation du traitement à court terme (phase aiguë) d'un épisode dépressif, maniaque ou mixte et l'évaluation à long terme (phase de stabilisation, 2 à 6 mois après l'épisode aigu) puis en phase d'entretien (1 à 2 ans).
- » La majorité des études évaluant l'effet à court terme d'un thymorégulateur sont des études randomisées contrôlées qui offrent un haut niveau de preuve, mais leurs résultats sont peu généralisables en pratique clinique. Les études observationnelles sont moins faciles à mener, mais les résultats sont plus représentatifs des populations rencontrées dans notre pratique courante.
- » Pour l'évaluation à long terme, les études sont plus hétérogènes : méthodologies plus diverses, critères d'évaluation souvent différents d'une étude à l'autre. Par ailleurs, il manque des données concernant l'évaluation des traitements à plus long terme permettant d'évaluer l'intérêt d'un traitement à vie.

Mots-clés

Troubles bipolaires
Études randomisées contrôlées
Études observationnelles
Études miroirs
Thymorégulateurs

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un thymorégulateur à court terme

Il s'agit de l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements thymorégulateurs au cours d'un épisode aigu, c'est-à-dire au cours des épisodes maniaques, hypomaniaques, mixtes et dépressifs.

Schémas d'études

La majorité des études évaluant l'efficacité et la tolérance des traitements à court terme dans le TBP sont des études randomisées contrôlées utilisant des schémas similaires. Il s'agit soit d'études de supériorité, comparant une molécule à un placebo, soit d'études de non-infériorité, comparant une molécule à un autre traitement actif. Ces études ont pour but d'évaluer l'effet d'une molécule dans un type d'épisode, défini selon le DSM-IV (épisode maniaque, mixte ou dépressif) dans une population remplissant des critères stricts d'inclusion et d'exclusion. Seules quelques études observationnelles ont évalué l'efficacité des traitements normothymiques en phase aiguë sur un plus grand nombre de patients ; par exemple, l'étude EMBLEM (*European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication*) [6].

Durée de l'évaluation

Selon les études, la durée de l'évaluation du traitement en phase aiguë varie de 2 à 6 semaines dans les essais contrôlés (7), et peut aller jusqu'à 12 semaines pour les études observationnelles (6). Il est important de prendre en compte cette durée, car elle peut influencer sur les résultats. En effet, si elle est trop courte, certains traitements dont le délai d'action est plus long, comme, par exemple, les sels de lithium, pourraient être, à tort, considérés comme inefficaces, ce qui fausserait l'interprétation des résultats.

Critères d'efficacité et de tolérance

Les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement sont la réduction des symptômes sur les échelles d'évaluation de la manie ou de la dépression (8). Les outils classiquement utilisés sont l'YMRS (*Young Mania Rating Scale*) et la MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*). La réponse au traitement est souvent définie comme une réduction de 50 % de ces scores par rapport au score à l'inclusion (9).

La tolérance est évaluée en listant les effets indésirables (prise de poids, sédation, syndromes extrapyramidaux) ou en comptabilisant les sorties d'étude pour interruption de traitement (8, 10).

Avantages et limites

Les essais randomisés contrôlés ont une importance majeure dans le TBP, car ils utilisent souvent une méthodologie standardisée et offrent un haut niveau de preuve scientifique. Concernant le traitement des épisodes aigus dans le TBP, le débat porte donc essentiellement sur le choix des critères d'évaluation plus que sur les aspects méthodologiques. Premièrement, les essais randomisés utilisent des critères d'inclusion et d'exclusion stricts, afin d'avoir une population de patients la plus homogène possible et de s'assurer que les seules différences significatives observées dans les groupes comparés soient dues au traitement reçu. Ainsi, les patients présentant des comorbidités, notamment des comorbidités anxieuses ou addictives (dépendance à une substance) sont exclus, de même que les patients présentant les formes les plus sévères de la maladie (symptômes psychotiques, cycles rapides ou haut risque suicidaire). Deuxièmement, les essais contrôlés randomisés évaluent souvent l'efficacité d'un traitement en monothérapie, alors que les stratégies d'association sont fréquemment utilisées en pratique courante (1, 6). Ainsi, ces études démontrent l'efficacité d'un traitement dans une population sélectionnée, mais qui n'est pas représentative des patients que nous rencontrons en pratique clinique. Les résultats sont donc peu généralisables en pratique courante, ce qui

Highlights

» *The assessment of efficacy and tolerance of mood regulator treatments involves short term evaluation during acute depressive, manic or mixed episode and long term evaluation i.e. during stabilization phase (2 to 6 months after the acute episode) and then during maintenance phase (1 to 2 years after the acute episode).*

» *Most of studies assessing short term efficacy of mood regulator treatments are randomised controlled trials, providing high standard of proof but which results are difficult to generalize in clinical practice. Observational studies are more difficult to conduct but results are more representative of populations of patients met in our common practice.*

» *To assess long term effects of treatment, studies are more heterogeneous: different methodologies, various evaluation criteria (relapse and recurrence definitions, duration of the stabilization phase...). In addition, there is lack of longer term data, which would allow an assessment of necessity of a life-long treatment.*

» *The diversity of treatments, the co-existence of the two polarities of the disease, and the heterogeneity of clinical presentations complicate assessment of efficacy and tolerability of mood regulator treatments.*

Keywords

Mood disorder
Randomized controlled trials
Observational study
Mirror study
Mood regulator

limite l'avancement des connaissances et de la compréhension de la diversité des formes cliniques du TBP (6).

À l'inverse, les études observationnelles sont menées dans des conditions proches de la réalité, en incluant un large panel de patients, et décrivent les caractéristiques et l'évolution des patients et du traitement. Cependant, même si l'échantillon de patients étudiés est plus hétérogène et plus proche de la diversité des situations rencontrées en pratique, les études observationnelles sont plus difficiles à mener – en raison, justement, des grands effectifs nécessaires –, et de méthodologie moins rigoureuse (6).

Les études randomisées contrôlées restent préférables pour évaluer l'effet des traitements à court terme, et permettent d'élaborer des recommandations pour améliorer les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des décompensations aiguës des TBP. Malgré leur haut niveau de preuve, ce type d'études présente toutefois des limites méthodologiques, notamment concernant le type de patients évalués et la durée de l'évaluation.

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un thymorégulateur à long terme

Il s'agit de l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements après la phase aiguë. Le traitement à long terme correspond à 2 phases : le traitement de stabilisation et le traitement d'entretien. Les méthodologies sont plus diverses que pour l'évaluation des effets à court terme.

Schémas d'études

Nous retrouvons des études randomisées contrôlées comparant 2 molécules. Elles ont un schéma similaire, et comprennent 3 phases : une phase de repérage, une phase de stabilisation en simple aveugle au cours de laquelle les patients reçoivent 1 des 2 traitements actifs, puis une phase de randomisation en double aveugle pendant laquelle les patients reçoivent soit le traitement actif, soit un placebo en association avec un autre traitement (10-12).

Il existe également des études observationnelles prospectives qui comparent plusieurs groupes de patients traités par des molécules différentes en évaluant, à plusieurs temps du suivi, les scores aux

échelles de manie et de dépression et les effets indésirables rapportés (13).

Enfin, on retrouve des études miroirs comparant, pour chaque patient, les données cliniques d'une période antérieure à l'introduction du traitement (de manière rétrospective) et d'une période équivalente postérieure (14).

Durée de l'évaluation

L'évaluation du traitement en phase de stabilisation a pour objectif la prévention des rechutes après la rémission partielle ou complète des symptômes aigus et dure de 2 à 6 mois (7).

L'évaluation du traitement au cours de la phase d'entretien a pour objectif de prévenir la récurrence de tout épisode, au moyen d'un traitement prophylactique, et nécessite des études plus longues, avec un suivi durant généralement de 1 à 2 ans. Il n'y a pas de consensus concernant la définition et la caractérisation des différentes phases de traitement du TBP à long terme : quand se termine la phase de stabilisation ? Quand commence la phase d'entretien ? Il est donc souvent difficile de faire la distinction entre prévention des rechutes et prophylaxie. Par ailleurs, s'il paraît évident en pratique clinique courante que, pour un certain nombre de patients, le maintien d'un traitement à vie est nécessaire, il n'y a pas de données à long terme, et il n'y a donc aucun consensus concernant la durée du traitement prophylactique (7).

Il existe également une confusion entre le traitement prophylactique, une fois la rémission complète obtenue, et le traitement à long terme des symptômes résiduels (15).

Critères d'efficacité et de tolérance

L'efficacité du traitement de stabilisation est le plus souvent évaluée en mesurant le taux de rechutes, c'est-à-dire de réapparitions d'un épisode thymique (maniaque, dépressif ou mixte) remplissant les critères du DSM-IV dans les premiers mois suivant la rémission partielle ou complète des symptômes (15).

Les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement d'entretien peuvent être la durée écoulée, après la phase de stabilisation, avant l'apparition d'un nouvel épisode thymique (maniaque, dépressif ou mixte), et la durée et l'intensité du nouvel épisode. L'apparition d'un nouvel épisode est définie soit par une recrudescence

cence des symptômes, mesurée par les échelles de dépression et de manie, soit par une hospitalisation ou la nécessité d'adapter le traitement (16).

Les critères de stabilisation (définition de la rémission partielle et complète), la durée de la phase de stabilisation et les critères de définition de la rechute et de la récurrence sont des facteurs qui diffèrent largement d'une étude à l'autre et influent sur les résultats retrouvés (17).

Par ailleurs, peu d'études prennent en compte les aspects du fonctionnement et de la qualité de vie des patients comme critères d'efficacité du traitement à long terme.

De plus, certaines études s'intéressent à la prévention de l'apparition d'un épisode de même polarité que l'épisode index, permettant de caractériser certaines molécules dans une indication précise, alors que l'évaluation d'un thymorégulateur, par définition, devrait prendre en compte la survenue de n'importe quel épisode thymique (16).

La tolérance est évaluée par la mesure de l'incidence des effets indésirables sévères et des sorties d'étude pour interruption de traitement (16). Certains effets indésirables sont recherchés de manière systématique par une évaluation clinique ou biologique et des échelles spécifiques. En revanche, la plupart des effets indésirables sont recueillis de manière descriptive en fonction de ce que les patients rapportent, ce qui ne permet pas de les connaître exhaustivement et conduit probablement à les sous-estimer.

L'évaluation des effets du traitement à long terme semble donc plus complexe ; elle a des résultats hétérogènes et soulève un certain nombre de problèmes méthodologiques et de difficultés terminologiques.

Les études observationnelles correspondent aux populations observées en pratique courante et fournissent des informations importantes en clinique. En revanche, elles offrent des résultats de moins bon

niveau de preuve que les essais randomisés contrôlés, et leurs résultats sont difficiles à intégrer dans les recommandations de pratique clinique.

Par ailleurs, il n'existe aucune étude à très long terme permettant d'évaluer l'intérêt d'un traitement prophylactique dans des conditions qui se rapprocheraient de la pratique clinique, afin, par exemple, de répondre à la question de l'intérêt d'un traitement à vie.

Conclusion

La diversité des traitements, la cohabitation des 2 polarités de la maladie et l'hétérogénéité des tableaux cliniques rendent l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance des traitements normothymiques complexe.

Les études évaluant l'efficacité des traitements en phase aiguë sont plus homogènes et plus rigoureuses, mais peu généralisables en pratique clinique courante. Les études menées à long terme sont plus hétérogènes et soulèvent la question de la différence entre prévention des rechutes dans une polarité donnée et traitement prophylactique (en prévention de n'importe quel épisode thymique). La preuve de l'efficacité de nouvelles molécules, comme les antipsychotiques de seconde génération, a entraîné une modification des prescriptions et, notamment, une diminution de l'utilisation du lithium, pourtant encore considéré dans les recommandations comme le *gold standard* dans le traitement du TBP (1).

Il semble nécessaire de réaliser des études plus spécifiques de certains sous-types de patients ou de certaines formes de la maladie, afin de permettre une individualisation de la prise en charge des patients. De même, les recherches actuelles en pharmacogénétique pourraient permettre de mieux prédire la réponse au traitement. ■

Références bibliographiques

1. Friedman ES, Calabrese JR, Ketter TA et al. Using comparative effectiveness design to improve the generalizability of bipolar treatment trials data: contrasting LITMUS baseline data with pre-existing placebo controlled trials. *J Affect Disord* 2014;152-4:97-104.

2. Seddon K, Nutt D. Pharmacological treatment of bipolar disorder. *Psychiatry* 2007;6(7):305-8.

3. Post RM, Denicoff KD, Frye MA et al. A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20th century. *Neuropsychobiology* 1998;38(3):152-66.

4. Bowden CL. New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology* 1998;19(3):194-9.

5. Keck PE, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord* 2003;73(1-2):163-9.

6. Reed C, Novick D, Gonzalez-Pinto A, Bertsch J, Haro JM. Observational study designs for bipolar disorder — what can they tell us about treatment in acute mania? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009 15;33(4):715-21.

7. Mendlewicz J, Souery D, Rivelli SK. Short-term and long-term treatment for bipolar patients: beyond the guidelines. *J Affect Disord* 1999;55(1):79-85.

8. Vita A, De Peri L, Siracusano A, Sacchetti E, ATOM group. Efficacy and tolerability of asenapine for acute mania in bipolar I disorder: meta-analyses of randomized-controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2013;28(5):219-27.

9. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2007;9(6):551-60.

10. Cipriani A, Barbui C, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378(9799):1306-15.

11. Kemp DE, Hert MD, Rahman Z et al. Investigation into the long-term metabolic effects of aripiprazole adjunctive to lithium, valproate, or lamotrigine. *J Affect Disord* 2013;148(1):84-91.



Retrouvez l'intégralité
des références bibliographiques
sur www.edimark.fr

Comment évaluer un thymorégulateur : concept et dessin d'étude

How to assess mood regulator treatment: study designs

M. Garnier, L. Samalin, P.M. Llorca

Références bibliographiques (suite)

12. Yatham LN, Fountoulakis KN, Rahman Z et al. Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode. *J Affect Disord* 2013;147(1-3):365-72.

13. Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *J Affect Disord* 2003;76(1-3):267-71.

14. Nielsen J, Kane JM, Correll CU. Real-world effectiveness of clozapine in patients with bipolar disorder: results from a 2-year mirror-image study. *Bipolar Disord* 2012;14(8):863-9.

15. Arvilommi P, Suominen K, Mantere O, Leppämäki S, Valtonen HM, Isometsä E. Maintenance treatment received by patients with bipolar I and II disorders — a naturalistic prospective study. *J Affect Disord* 2010;121(1-2):116-26.

16. Vieta E, Suppes T, Eggers I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109(3):251-63.

17. Gitlin MJ, Abulseoud O, Frye MA. Improving the design of maintenance studies for bipolar disorder. *Curr Med Res Opin* 2010;26(8):1835-42.