

Efficience des antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie chronique

D'après Lieberman JA, Hsiao JK et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23. Epub 2005 Sep 19.

© *New England Journal of Medicine*

Le document suivant est un article paru en 2005 issu de la prestigieuse revue New England Journal of Medicine dont l'impact factor est d'environ 50.

Introduction

Les antipsychotiques sont devenus la pierre angulaire du traitement de la schizophrénie. Les neuroleptiques "conventionnels" de première génération sont des antagonistes ayant une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 ; ils sont plus efficaces sur les symptômes psychotiques mais s'accompagnent de taux élevés d'effets indésirables neurologiques, comme les symptômes extrapyramidaux et les dyskésies tardives.¹ La mise sur le marché d'antipsychotiques de deuxième génération, ou "atypiques", laissait espérer une amélioration en termes d'efficacité et de tolérance.² Sur le plan pharmacologique, les antipsychotiques atypiques diffèrent des anciens médicaments du fait de leur moindre affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et d'une plus grande affinité pour d'autres neurorécepteurs, notamment sérotoninergiques (5-hydroxytryptamine 1A, 2A, 2C, 3, 6 et 7) et noradrénergiques ($\alpha 1$ et $\alpha 2$).¹

Bien que des études aient indiqué que les antipsychotiques sont comparables aux neuroleptiques conventionnels en terme de diminution des symptômes psychotiques et avec une moindre survenue d'effets neurologiques, la preuve de leur efficacité supérieure n'est ni homogène, ni solide, si ce n'est avec la clozapine, qui s'est très souvent avérée efficace chez des patients dont l'affection était résistante à d'autres types de traitements mais qui présente des effets secondaires graves limitant son utilisation.⁹⁻¹¹ Les antipsychotiques plus récents semblent être plus efficaces que les neuroleptiques conventionnels en termes de diminution des symptômes déficitaires (par exemple manque d'émotion, d'intérêt, d'expression), peut-être en raison de l'absence de symptômes extrapyramidaux¹² ou d'autres causes secondaires de symptômes déficitaires (comme la dépression), plutôt que du fait d'un effet thérapeutique.¹³ Les résultats d'études examinant les effets des traitements sur les dysfonctionnements cognitifs et sur les symptômes thymiques n'ont pas été concluants.^{14,15} L'aptitude des antipsychotiques atypiques à prévenir les rechutes et leurs effets sur le fonctionnement social et professionnel, sur la qualité de vie, sur le devenir à long terme et sur la charge de travail des "accompagnants", n'ont pas été complètement explorés.^{8,12,16}

Les avantages des antipsychotiques atypiques sur le plan de la tolérance ont été remis en cause en raison de leur propension à induire une prise de poids¹⁷ et à modifier le métabolisme glycémique et lipidique.^{18,19} Pour autant, ces médicaments sont largement employés de par le monde et occupent 90% des parts de marché aux Etats-Unis,^{20,21} d'où un envol des couts. Dans le sillage de cette tendance, des questions ont été soulevées concernant les avantages cliniques et la rentabilité des antipsychotiques atypiques. Nous rapportons ici les résultats des critères principaux d'un essai clinique en double aveugle, contrôle versus médicament actif, financé par le NIMH (National Institute of Mental Health), dont l'objectif était de comparer l'efficience d'antipsychotiques atypiques et conventionnels.^{22,23}

Méthodes

Schéma de l'étude et mise en place

L'étude CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) a été initiée par le NIMH pour comparer des antipsychotiques en termes d'efficience. Le rationnel, le schéma et la méthodologie de l'étude ont été décrits précédemment.²⁴⁻²⁸ Le protocole a été rendu public pour commentaires, et un comité d'experts scientifiques, des gestionnaires de soins de santé et des représentants des consommateurs ont fait la critique de l'étude sous les auspices du NIMH. L'étude s'est déroulée de janvier 2001 à décembre 2004, dans 57 centres cliniques aux Etats-Unis (16 cliniques universitaires, 10 organismes publics de santé mentale, 7 centres médicaux d'anciens combattants, 6 organismes privés à but non lucratif, 4 cabinets de consultation privés et 14 centres correspondant à des systèmes mixtes). Les patients étaient initialement randomisés pour recevoir en double aveugle soit de l'olanzapine, soit de la perphénazine, soit de la quétiapine ou de la rispéridone, puis étaient suivis sur une durée pouvant aller jusqu'à 18 mois ou jusqu'à l'arrêt du traitement,

quelle qu'en soit la cause (phase 1). (La ziprasidone a obtenu l'autorisation de la FDA [Food and Drug Administration] après le démarrage de l'étude, et a été introduite dans l'étude en janvier 2002 sous la forme d'une gélule d'apparence identique aux autres traitements et contenant 40 mg de produit actif) Les patients ayant cessé de prendre le traitement qui leur avait été attribué pouvaient recevoir d'autres traitements dans le cadre des phases 2 et 3 de l'étude.²⁴ Le présent rapport se limite aux résultats de la phase 1.

Participants

Les patients éligibles étaient âgés de 18 à 65 ans, présentaient un diagnostic de schizophrénie établi en se référant à l'entretien clinique structure du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quatrième édition) ; étaient aptes à prendre un traitement antipsychotique par voie orale, leur aptitude étant déterminée par le médecin de l'étude. Les patients étaient exclus s'ils présentaient un diagnostic de trouble schizoaffectif, un retard mental ou d'autres troubles cognitifs, s'ils avaient des antécédents d'effets indésirables graves aux traitements proposés, s'ils n'avaient présenté qu'un seul épisode de schizophrénie, s'ils présentaient des antécédents de résistance au traitement, définie par la persistance de symptômes sévères malgré des tentatives d'utilisation adaptées de l'un des traitements proposés ou un traitement antérieur par clozapine. Étaient également exclus les patients souffrant d'une affection grave et non stabilisée et les femmes enceintes ou allaitantes.

L'étude a été approuvée dans chacun des centres par un comité d'éthique indépendant, et les patients ou leurs tuteurs légaux ont signé un consentement éclairé.

Déroulement

L'olanzapine (Zyprexa, Eli Lilly, 7,5 mg), la quétiapine (Seroquel, AstraZeneca, 200 mg), la rispéridone (Risperdal, Janssen Pharmaceutica, 1,5 mg), la perphénazine (Trilafon, Schering-Plough au moment de l'étude, 8 mg) et, à partir de janvier 2002, la ziprasidone (Geodon, Pfizer, 40 mg) étaient contenues dans des gélules d'apparence identique. L'emballage était effectuée par la société Quintiles. La posologie des médicaments était flexible et allait de 1 à 4 gélules par jour selon le jugement du médecin de l'étude. Un chevauchement du traitement à l'étude avec le traitement antipsychotique que les patients recevaient avant l'entrée dans l'étude était autorisé pendant les 4 premières semaines suivant la randomisation et ce, afin de permettre une transition progressive vers le médicament à l'étude. Les traitements concomitants étaient autorisés tout au long de l'essai, à l'exception d'autres antipsychotiques. Le médecin de l'étude recevait les patients en visite sur une base mensuelle.

Compte tenu des modalités de prescription des produits, la quétiapine et la ziprasidone ont été administrées en deux prises par jour, l'olanzapine, la perphénazine et la rispéridone l'ont été en une prise par jour. Pour préserver l'aveugle, la moitié des patients randomisées dans les groupes de traitement avec la perphénazine, l'olanzapine et la rispéridone ont été assignées à une prise deux fois par jour, et l'autre moitié à une seule prise quotidienne. Afin de minimiser les effets indésirables survenant en début de traitement, les patients randomisés dans le groupe quétiapine ont commencé le traitement avec une gélule de 100 mg les jours 1 et 2, une gélule deux fois par jour le jour 3, et une gélule pour la première prise le jour 4. Tous les patients assignés à une prise deux fois par jour ont reçu 5 gélules d'apparence identique pour commencer le traitement. Les patients présentant déjà des dyskinésies tardives pouvaient être recrutés, mais le schéma de randomisation leur interdisait d'être assignés au bras de traitement par perphénazine.

Objectifs et mesures

Nous avons posé comme hypothèse qu'il y aurait, entre l'olanzapine, la perphénazine, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone, des différences significatives en termes d'efficacité globale dans le traitement de la schizophrénie, reflétant des variations en termes d'efficacité et de tolérance. Le critère principal de mesure était l'arrêt du traitement, quelle qu'en soit la cause, une variable discrète choisie car les arrêts ou les modifications de traitements sont courants et constituent un problème majeur dans le traitement de la schizophrénie. En outre, cette mesure intègre l'opinion des patients et des médecins sur l'efficacité, la sécurité et la tolérance, dans une mesure globale d'efficacité qui illustre leur évaluation des bénéfices thérapeutiques par rapport aux effets indésirables. Les critères secondaires principaux étaient les motifs spécifiques d'arrêt du traitement (comme l'inefficacité ou une intolérance imputable aux effets secondaires, tels qu'une prise de poids, des symptômes extrapyramidaux ou une sédation selon le jugement du médecin de l'étude). Les autres critères secondaires d'efficacité comprenaient les scores obtenus sur l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) et sur l'échelle CGI (Clinical Global Impressions). Les scores sur la PANSS peuvent varier de 30 à 210, les scores les plus élevés indiquant une plus grande sévérité de la symptomatologie psychotique. Les scores sur l'échelle CGI peuvent varier de 1 à 7, les scores les plus élevés indiquant une plus grande

sévérité de la maladie. Les critères secondaires de sécurité d'emploi et de tolérance, évalués aux mois 1, 3, 6, 9, 12, 15 et 18, comprenaient l'incidence d'événements indésirables graves, l'incidence d'événements indésirables au cours du traitement, l'incidence d'effets secondaires neurologiques, et les variations de poids, d'observations électrocardiographiques et d'analyses biologiques.

Analyse statistique

La population en intention de traiter était constituée des patients randomisées ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Deux cent trente et un patients présentant des dyskinésies tardives n'ont pas été randomisés dans le bras perphénazine. La ziprasidone a été introduite dans l'étude, après qu'environ 40% des patients aient été recrutés. Par conséquent, les comparaisons impliquant le groupe perphénazine étaient limitées à des patients ne présentant pas de dyskinésie tardive, et les comparaisons impliquant le groupe ziprasidone étaient limitées à la cohorte de patients randomisés après l'introduction de la ziprasidone (la cohorte ziprasidone). De manière générale, l'essai avait une puissance statistique de 85% pour identifier une différence absolue de 12% en termes de taux d'arrêt de traitements entre deux antipsychotiques atypiques ; il avait cependant une puissance statistique de 76% pour les comparaisons impliquant la perphénazine et de 58% pour les comparaisons impliquant la ziprasidone.

Nous avons utilisé des courbes de survie de Kaplan-Meier pour estimer le temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement. Les comparaisons entre groupes de traitement étaient effectuées au moyen de modèles de régression à risques proportionnels de COX²⁹ stratifiés en fonction du site, avec un ajustement en fonction de la survenue ou de l'absence d'une exacerbation de la schizophrénie chez le patient au cours des 3 mois précédents, et en fonction de l'existence ou non des dyskinésies tardives (pour les modèles excluant la perphénazine). Les sites comportant 15 patients au moins étaient regroupés selon leur système de soins de santé.

La différence globale au sein des groupes olanzapine, quétiapine, rispéridone et perphénazine était évaluée en utilisant un test comprenant 3 degrés de liberté (ddl). Si la différence était significative a une valeur de p inférieure à 0,05, les trois groupes d'antipsychotiques atypiques étaient comparés les uns aux autres au moyen de procédures de tests hiérarchiques descendantes ou de tests fermes, avec une valeur de p inférieure à 0,05 considérée comme indiquant une significativité statistique. Chaque groupe était alors comparé au groupe perphénazine à l'aide d'un ajustement de Hochberg pour des comparaisons multiples.³⁰ La plus petite valeur de p qui en ressortait était alors comparée à une valeur de 0,017 (0,05 / 3). Le groupe ziprasidone était directement comparé aux trois autres groupes d'antipsychotiques atypiques et au groupe perphénazine au sein de la cohorte ziprasidone, en utilisant un ajustement de Hochberg pour 4 comparaisons par paires. La plus petite valeur de p en ressortant était comparée à une valeur de 0,013 (0,05 / 4).

Un temps de traitement efficace était défini par le nombre de mois sous traitement au cours de la phase 1 pendant lequel les patients présentaient un score sur l'échelle CGI à 3 (légèrement malade) ou un score de 4 (modérément malade) avec une amélioration d'au moins deux points par rapport au score initial. Les groupes de traitement étaient comparés par l'analyse de régression à risques proportionnels.

Une analyse de sensibilité du modèle de Cox pour l'arrêt de traitement, quelle qu'en soit la cause, a permis d'évaluer les effets de covariables initiales potentiellement importantes et leur interaction avec le groupe de traitement.

Les groupes étaient comparés entre eux au niveau des scores totaux sur l'échelle PANSS et des scores sur l'échelle CGI en utilisant un modèle mixte incluant les mêmes covariables fixes, comme pour le temps écoulé jusqu'à l'arrêt du traitement, plus la valeur initiale, le temps, l'interaction entre le traitement et le temps, et l'interaction entre la valeur initiale et le temps. Le temps était découpé en mois (1, 3, 6, 9, 12, 15 et 18). Les résultats des évaluations effectuées en fin de phase 1 ont été affectés à l'intervalle suivant. La corrélation entre les mesures répétées prises pour chaque patient était modélisée à l'aide d'un effet aléatoire sujet et d'une matrice de covariance non structurée.

L'étude était financée par le NIMH. Les laboratoires pharmaceutiques dont les médicaments étaient inclus dans l'étude ont fourni gratuitement les médicaments, et chacun d'eux a prodigué des conseils sur la posologie de son propre produit ; ceci mis à part, les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas été impliqués dans le schéma de l'étude, dans les analyses ou dans l'interprétation des résultats. Seuls les auteurs cités ont rédigé le manuscrit.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients randomisés.*

Caractéristique	Olanzapine (N=336)	Quétiapine (N=337)	Risperidone (N=341)	Perphénazine (N=261)†	Ziprasidone (N=185)	Total (N=1460)
Caractéristiques démographiques						
Age – années	40.8±10.8	40.9±11.2	40.6±11.3	40.0±11.1	40.1±11.0	40.6±11.1
Sexe – nb (%)						
Masculin	244 (73)	255 (76)	253 (74)	199 (76)	129 (70)	1080 (74)
Féminin	92 (27)	82 (24)	88 (26)	62 (24)	56 (30)	380 (26)
Race – nb (%)‡						
Blanche	196 (58)	213 (63)	204 (60)	152 (58)	109 (60)	874 (60)
Noire	119 (35)	114 (34)	122 (36)	93 (36)	65 (36)	513 (35)
Autre	21 (6)	10 (3)	15 (4)	16 (6)	9 (5)	71 (5)
Espagnol, Hispanique, or ethnicité latine – nb (%)	42 (12)	48 (14)	38 (11)	24 (9)	18 (10)	170 (12)
Niveau d'études – années	12.2±2.2	12.1±2.4	12.0±2.2	12.1±2.1	12.0±2.5	12.1±2.3
Statut marital – nb (%)						
Marié	36 (11)	34 (10)	37 (11)	43 (16)	17 (9)	167 (11)
A été marié§	105 (31)	90 (27)	101 (30)	68 (26)	61 (33)	425 (29)
Jamais marié	195 (58)	213 (63)	203 (60)	150 (57)	107 (58)	868 (59)
Sans emploi – nb (%)¶	281 (85)	274 (84)	288 (86)	219 (85)	155 (85)	1217 (85)
Exacerbation au cours des 3 mois précédents – nb (%)	90 (27)	89 (26)	95 (28)	68 (26)	60 (32)	402 (28)
Score total PANSSζ	76.1±18.2	75.7±16.9	76.4±16.6	74.3±18.1	75.4±18.6	75.7±17.6
Score de sévérité CGI noté par le clinicien**	4.0±1.0	3.9±0.9	4.0±0.9	3.9±1.0	3.9±0.9	4.0±0.9
Histoire psychiatrique						
Age au 1er traitement pour problème comportemental ou émotionnel – années	24.1±9.0	23.6±8.1	23.7±9.3	24.5±8.6	24.1±9.7	24.0±8.9
Années depuis le 1er antipsychotique prescrit	14.5±11.0	14.6±10.3	14.8±10.7	13.8±11.0	14.0±10.5	14.4±10.7
Diagnostic SCID au cours des 5 dernières années – nb (%)						
Dépression	86 (26)	84 (25)	104 (30)	71 (27)	60 (32)	405 (28)
Dépendance à l'alcool ou abus d'alcool	74 (22)	81 (24)	92 (27)	74 (28)	37 (20)	358 (25)
Dépendance à la drogue ou abus de drogue	86 (26)	95 (28)	110 (32)	74 (28)	57 (31)	422 (29)
Trouble obsessionnel compulsif	10 (3)	22 (7)	21 (6)	12 (5)	8 (4)	73 (5)
Autre trouble anxieux	44 (13)	46 (14)	52 (15)	29 (11)	28 (15)	199 (14)
Antipsychotiques initiaux – nb (%)††						
Olanzapine seule	78 (23)	69 (20)	76 (22)	58 (22)	41 (22)	322 (22)
Quétiapine seule	24 (7)	17 (5)	22 (6)	15 (6)	17 (9)	95 (7)
Risperidone seule	57 (17)	59 (18)	63 (18)	64 (25)	32 (17)	275 (19)
Toute association incluant olanzapine, quétiapine ou risperidone	31 (9)	32 (10)	33 (10)	21 (8)	8 (4)	95 (7)
Tous les autres	52 (15)	58 (17)	60 (18)	30 (11)	29 (16)	229 (16)
Aucun	94 (28)	102 (30)	87 (26)	73 (28)	58 (31)	414 (28)
Diagnosics médicaux à l'entrée – nb (%)						
Diabète (type 1 or 2)	36 (11)	40 (12)	32 (9)	29 (11)	17 (9)	154 (11)
Hyperlipidémie	56 (17)	44 (13)	42 (12)	36 (14)	26 (14)	204 (14)
Hypertension	68 (20)	67 (20)	63 (18)	60 (23)	31 (17)	289 (20)

*Les valeurs de plus et moins sont des moyennes ± SD. Etant donné que les pourcentages sont arrondis, ils ne conduiront pas à un total de 100. SCID désigne entretien clinique structuré pour DSM-IV.

† Les patients présentant des cas de dyskinésie tardive étaient exclus du groupe perphénazine.

‡ La race était déclarée par les patients. "Autre" comprend des Indiens d'Amérique ou l'Alaska Native (moins de 1 % des patients), d'Asie (2 %), originaires de Hawaï ou autre îles du Pacifique (moins de 1%) et deux ou plusieurs courses (2 %). Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients dont les données sont disponibles : 336 dans le groupe olanzapine, 337 dans le groupe quétiapine, 341 dans le groupe risperidone, 261 dans le groupe de perphénazine et 183 dans le groupe ziprasidone.

§ Cette catégorie comprend les patients qui ont été veufs, divorcés ou séparés.

¶ Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients dont les données sont disponibles : 330 dans le groupe olanzapine, 328 dans le groupe quétiapine, 336 dans le groupe risperidone, 259 dans le groupe de perphénazine et 182 dans le groupe ziprasidone.

ζ Les scores pour schizophrénie sur l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) peuvent varier de 30 à 210, les scores plus élevés indiquant une psychopathologie plus sévère.

** Le score de sévérité CGI peut varier de 1 à 7, les scores les plus élevés indiquant une plus grande sévérité de la maladie.

†† Les pourcentages des médicaments à l'entrée sont basés sur le nombre de patients présentant des données relatives à des médicaments concomitants : 333 dans le groupe olanzapine, 333 dans le groupe quétiapine, 340 dans le groupe risperidone, 259 dans le groupe de perphénazine et de 184 dans le groupe ziprasidone.

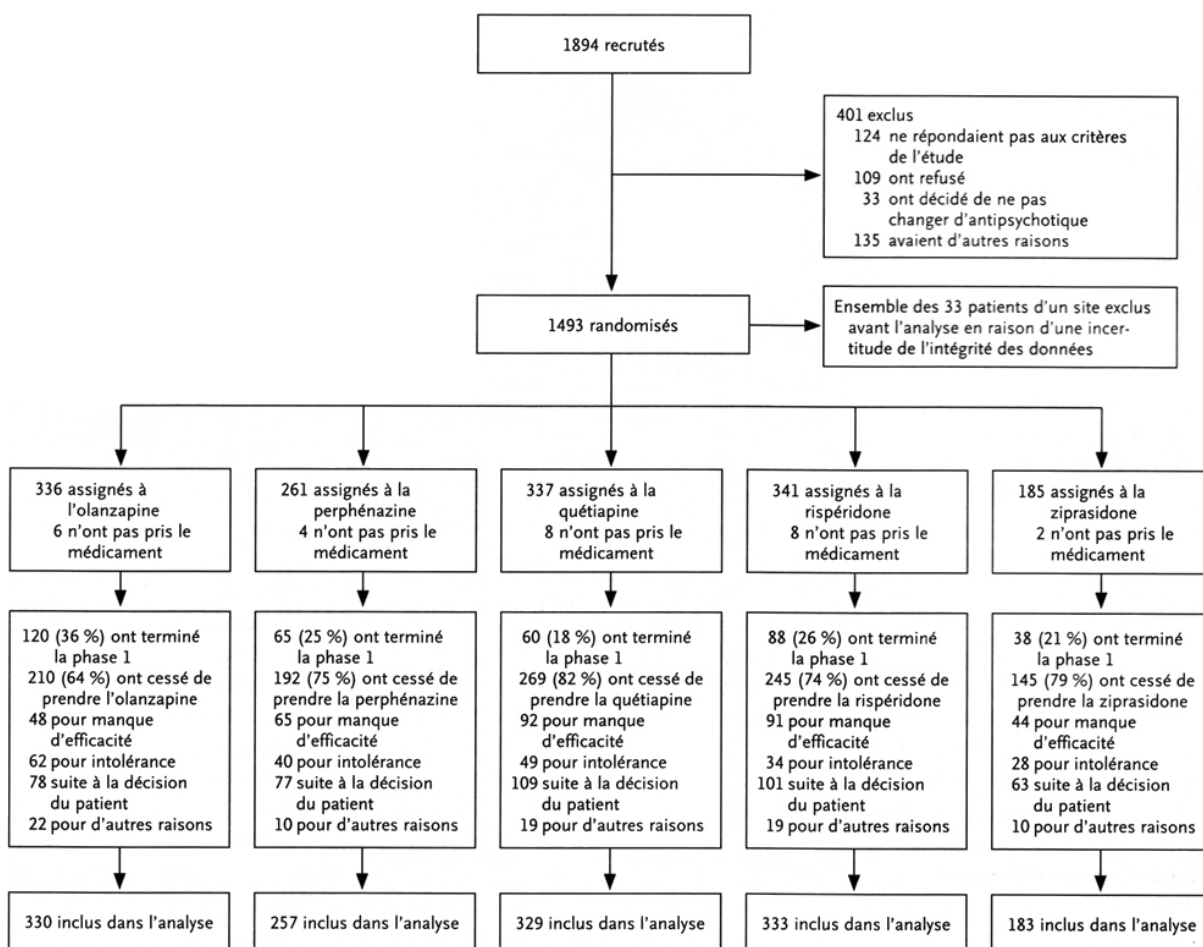
Résultats

Caractéristiques et répartition des patients

Le tableau 1 montre les caractéristiques démographiques et cliniques initiales des patients. La figure 1 décrit le recrutement, la randomisation et le suivi des patients de l'étude ; 1493 patients ont été recrutés dans l'étude et randomisés dans un groupe de traitement. L'ensemble des données provenant d'un site (33 patients) a été exclu avant analyse en raison d'une incertitude sur l'intégrité des données avant la fin de l'étude et avant la levée de l'aveugle. Les doses modales moyennes quotidiennes étaient de 20,1 mg pour l'olanzapine, de 20,8 mg pour la perphénazine, de 543,4 mg pour la quétiapine, de 3,9 mg pour la rispéridone et de 112,8 mg pour la ziprasidone (tableau 2). Dans l'analyse en intention de traiter, 74% des patients (1061 sur 1432) ont arrêté le traitement auquel ils étaient assignés au cours de la phase 1, avant 18 mois (médiane à 6).

Figure 1. Recrutement et critères.

Les personnes présentant des dyskinésies tardives n'étaient pas assignés à la perphénazine. La ziprasidone a été ajoutée dans l'étude après que 40% des patients aient été recrutés.



Arrêt du traitement

Le temps jusqu'à l'arrêt du traitement, quelle qu'en soit la cause, était plus long dans le groupe olanzapine comparativement au groupe quétiapine (hazard ratio de 0,63 ; $p < 0,001$), au groupe rispéridone (hazard ratio de 0,75 ; $p = 0,002$), ou au groupe perphénazine (hazard ratio de 0,78 ; $p = 0,021$) (tableau 2). Néanmoins, la différence entre le groupe olanzapine et le groupe perphénazine n'était pas significative après ajustement lié aux multiples (valeur de p requise, $\leq 0,017$). Au sein de la cohorte des 889 patients randomisés après l'introduction de la ziprasidone dans l'essai, les patients recevant l'olanzapine présentaient un intervalle plus long avant arrêt de traitement quelle qu'en soit la cause, par rapport à ceux du groupe ziprasidone (hazard ratio de 0,76 ; $p = 0,028$). Cette différence n'était cependant pas significative après ajustement lié aux comparaisons multiples (valeur de p requise, $\leq 0,013$).

Le temps jusqu'à l'arrêt du traitement pour manque d'efficacité était plus long dans le groupe olanzapine comparativement au groupe perphénazine (hazard ratio de 0,47 ; $p < 0,001$), au groupe quétiapine (hazard ratio de 0,41 ; $p < 0,001$), au groupe rispéridone (hazard ratio de 0,45 ; $p < 0,001$), ou au groupe ziprasidone

Tableau 2. Mesures des critères d'efficacité dans la population en intention de traiter.*

Critère	Olanzapine (N=330)	Quétiapine (N=329)	Risperidone (N=333)	Perphénazine (N=257)†	Valeur de P‡	Ziprasidone (N=183)§
Dose modale moyenne – mg par jour/total nb de patients	20.1/312	543.4/309	3.9/305	20.8/245		112.8/165
Dose maximale reçue – nb de patients (%)	124/312 (40)	137/309 (44)	122/305 (40)	98/245 (40)	< 0.001	80/165 (48)
Arrêt du ttt, toutes causes confondues						
Arrêt – nb de patients (%)	210 (64)	269 (82)	245 (74)	192 (75)		145 (79)
Kaplan-Meier time to Arrêt – mois						
Médiane (CI à 95%)	9.2 (6.9- 12.1)	4.6 (3.9-5.5)	4.8 (4.0-6.1)	5.6 (4.5-6.3)		3.5 (3.1-5.4)
Comparaisons des traitements avec modèle de Cox‡						
Olanzapine						
Hazard ratio (CI à 95%)		0.63 (0.52-0.76)	0.75 (0.62-0.90)	0.78 (0.63-0.96)	0.004**	0.76 (0.60-0.97)
Valeur de P		<0.001**	0.002**	0.021		0.028
Quétiapine						
Hazard ratio (CI à 95%)			1.19 (0.99-1.42)	1.14 (0.93-1.39)		1.01 (0.81-1.27)
Valeur de P			0.06	0.21		0.94
Risperidone						
Hazard ratio (CI à 95%)				1.00 (0.82-1.23)		0.89 (0.71-1.14)
Valeur de P				0.99		0.36
Perphénazine						
Hazard ratio (CI à 95%)						0.90 (0.70-1.16)
Valeur de P						0.43
Arrêt du ttt pour manque d'efficacité						
Arrêt – nb de patients (%)	48 (15)	92 (28)	91 (27)	65 (25)		44 (24)
Kaplan-Meier time to Arrêt – mois						
25th percentile (CI à 95%)	–††	6.0 (4.5-8.0)	6.0 (4.4-9.0)	6.1 (4.5-9.1)		6.9 (3.2-12.1)
Comparaisons des traitements avec modèle de Cox‡						
Olanzapine						
Hazard ratio (CI à 95%)		0.41 (0.29-0.57)	0.45 (0.32-0.64)	0.47 (0.31-0.70)	< 0.001**	0.59 (0.37-0.93)
Valeur de P		< 0.001**	< 0.001**	< 0.001**		0.026
Quétiapine						
Valeur de P			0.49	0.47		0.69
Risperidone						
Valeur de P				0.59		0.93
Perphénazine						
Valeur de P						0.44
Arrêt du ttt pour intolérance‡‡						
Arrêt – nb (%)	62 (19)	49 (15)	34 (10)	40 (16)		28 (15)
Comparaisons des tttts avec modèle de Cox‡						
Risperidone						
Hazard ratio (CI à 95%)	0.62 (0.41-0.95)	0.65 (0.42-1.00)		0.60 (0.36-0.98)	0.054	0.79 (0.46-1.37)
Valeur de P	0.027	0.051		0.043		0.41
Olanzapine						
Valeur de P		0.84		0.49		0.28
Quétiapine						
Valeur de P				0.97		0.87
Perphénazine						
Valeur de P						0.19
Arrêt du ttt par décision du patient§§						
Arrêt – nb (%)	78 (24)	109 (33)	101 (30)	77 (30)		63 (34)
Temps écoulé jusqu'à l'arrêt selon Kaplan-Meier – mois						
25e percentile (CI à 95%)	12.3 (8.0-17.8)	4.9 (3.1-7.0)	4.5 (3.1-8.8)	6.2 (4.7-8.1)		3.4 (3.0-6.1)
Comparaisons des traitements avec modèle de Cox‡						
Olanzapine						
Hazard ratio (CI à 95%)		0.56 (0.42-0.75)	0.67 (0.50-0.90)	0.70 (0.50-0.98)	0.034**	0.63 (0.43-0.93)
Valeur de P		<0.001**	0.008**	0.036		0.018
Quétiapine						
Valeur de P			0.21	0.46		0.63
Risperidone						
Valeur de P				0.95		0.21
Perphénazine						
Valeur de P						0.27

Durée du traitement efficace¶¶ Temps écoulé jusqu'à l'arrêt selon Kaplan-Meier— mois						
Médiane (CI à 95%)	3 (2-5)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-2)		1 (0-1)
Comparaisons des traitements avec modèle de Cox‡						
Olanzapine						
Hazard ratio (CI à 95%)		0.53 (0.43-0.67)	0.69 (0.55-0.87)	0.73 (0.57-0.93)	<0.001**	0.75 (0.58-0.94)
Valeur de P		<0.001**	0.002**	0.013**		0.017
Quétiapine						
Hazard ratio (CI à 95%)			1.30 (1.04-4.63)	1.28 (1.00-1.64)		1.06 (0.85-1.33)
Valeur de P			0.02**	0.05		0.61
Risperidone						
Valeur de P				0.72		0.74
Perphénazine						
Valeur de P						0.25

* CI signifie intervalle de confiance.

† Les patients présentant des dyskinésies tardives étaient exclus du groupe perphénazine.

‡ La valeur globale de p s'applique à la comparaison des olanzapine, quétiapine, rispéridone et perphénazine au moyen d'un test 3 ddl tiré d'un modèle de Cox pour les critères de survie, à l'exclusion des patients présentant des dyskinésies tardives. Si la différence entre les groupes était significative à une valeur de p inférieure à 0,05, alors les trois antipsychotiques étaient comparés les uns aux autres à l'aide de procédures de tests hiérarchiques descendants ou de tests fermés pour identifier les différences significatives entre les groupes ($p < 0.05$). Chaque antipsychotique a été ensuite comparé à la perphénazine au moyen d'un ajustement de Hochberg. La plus petite valeur de p pour le groupe de perphénazine était comparée à une valeur de 0.017 (0.05÷3).

§ Les analyses statistiques impliquant le groupe ziprasidone étaient limitées à la cohorte de patients randomisés après l'introduction du ziprasidone dans l'étude, à l'aide d'un ajustement de Hochberg pour 4 comparaisons deux par deux. La plus petite valeur de p était comparée à une valeur de 0.013 (0.05÷4).

¶ La posologie modale et les pourcentages de patients prenant la dose maximale sont basés sur le nombre de patients pour lesquels nous disposons de données de posologie. Ce n'était pas le cas pour quelques patients s'étant retirés précocement. Les valeurs p pour le pourcentage de patients atteignant la dose maximale étaient calculés au moyen d'un test à 4 ddl, comparant tous les groupes de traitement à partir d'une régression de Poisson qui tenait compte des temps d'exposition variables et effectuait l'ajustement en fonction de l'existence ou de l'absence d'une exacerbation chez le patient au cours des trois mois précédents.

‡ Pour les comparaisons deux à deux de groupes de traitement, les rapports de risque inférieurs à 1 avec le modèle de Cox indiquent un temps écoulé jusqu'à l'arrêt plus important pour le premier traitement dans la liste.

** La valeur de p est statistiquement significative.

†† Le 25e percentile selon Kaplan-Meier pour arrêt en raison d'un manque d'efficacité n'a pas pu être estimé pour olanzapine car les taux d'événement étaient bas.

†† Le 25e percentile selon Kaplan-Meier pour arrêt en raison d'une intolérance n'a pas pu être estimé car les taux d'événement étaient bas.

§§ Cette catégorie comprend les décisions prises par les patients comme par leurs représentants.

¶¶ Un traitement efficace était défini par un score de sévérité de 3 (légèrement malade) ou par un score de 4 (modérément malade) sur l'échelle CGI avec une amélioration d'au moins 2 points par rapport au score initial.

(hazard ratio de 0,59 ; $p = 0,026$) ; mais la différence entre les groupes olanzapine et ziprasidone n'était pas significative après ajustement lié aux comparaisons multiples (valeur de p requise, $\leq 0,013$) (tableau 2). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes en termes de temps jusqu'à l'arrêt du traitement pour effets indésirables ($p = 0,054$). Le temps jusqu'à un arrêt du traitement lié à la décision du patient (autrement dit, le patient a choisi indépendamment d'arrêter le traitement) était similaire à celui observé pour les arrêts de traitement quelle qu'en soit la cause (tableau 2).

La durée de traitement "efficace" était significativement plus longue dans le groupe olanzapine comparativement au groupe quétiapine (hazard ratio de 0,53 ; $p < 0,001$), au groupe rispéridone (hazard ratio de 0,69 ; $p = 0,002$), ou au groupe perphénazine (hazard ratio de 0,73 ; $p = 0,013$), et elle était significativement plus longue dans le groupe rispéridone que dans le groupe quétiapine (hazard ratio de 0,77 ; $p = 0,021$).

Ajustement des critères pour les covariables

Une analyse exploratoire a permis d'identifier les variables suivantes comme étant prédictives d'un temps plus court jusqu'à l'arrêt du traitement : un score initial plus élevé sur l'échelle PANSS ($p = 0,001$), un âge moins avancé ($p < 0,001$), une durée plus longue depuis le premier recours à un traitement antipsychotique ($p = 0,057$), et la prise d'un antipsychotique avant l'entrée dans l'étude ($p = 0,001$). Les antipsychotiques antérieurs étaient regroupés en 6 catégories (tableau 1). Les patients qui prenaient l'olanzapine ou la rispéridone avant l'inclusion dans l'étude sont restés plus longtemps dans la phase I de l'étude que ceux qui ne prenaient aucun antipsychotique, que ceux qui prenaient des traitements en zoothérapie, ou que ceux qui

recevaient un antipsychotique seul mais autre que l'olanzapine, la quétiapine ou la rispéridone ; pour les comparaisons par paires des groupes de traitement, les hazard ratio variaient de 0,68 ($p < 0,001$) à 0,80 ($p < 0,02$). Aucune interaction avec le groupe de traitement n'était significative, à une valeur de p inférieure à 0,10. Après ajustement en fonction de ces variables prédictives d'arrêt de traitement, les résultats des comparaisons entre groupes de traitement étaient similaires aux résultats principaux.

Mesures d'efficacité

Le score total sur l'échelle PANSS s'est amélioré dans tous les groupes au cours du temps (figure 2). L'analyse avec un modèle mixte a révélé une variation significative des effets du traitement au fur et à mesure que le temps s'écoulait ($p = 0,002$). Initialement, l'amélioration la plus notable était observée dans le groupe olanzapine, mais cet avantage a diminué au cours du temps. Le changement observé au niveau des scores sur l'échelle CGI était comparable à celui observé sur l'échelle PANSS ($p = 0,004$ pour l'interaction entre le traitement et le temps).

Événements indésirables

Les taux d'événements indésirables et d'effets secondaires apparaissent dans le tableau 3. Les patients hospitalisés pour une exacerbation des symptômes de la schizophrénie étaient moins nombreux dans le groupe olanzapine que dans les 4 autres groupes (11% vs 15 à 20%, $p < 0,001$). Après ajustement en fonction des différentes durées de traitement, le groupe olanzapine présentait un hazard ratio pour hospitalisation de 0,29 par année-sujet de traitement, comparativement à des hazard ratio compris entre 0,45 et 0,66 dans les autres groupes.

Les taux d'arrêt de traitement pour effets secondaires indésirables différaient selon les traitements ($p = 0,04$). La rispéridone présentait le taux le plus bas (10%), et le taux le plus élevé était attribué à l'olanzapine (18%). De plus, un plus grand nombre de patients ont cessé de prendre l'olanzapine en raison d'une prise de poids ou d'anomalies métaboliques (9% contre 1 à 4% avec les 4 autres médicaments, $p < 0,001$), et un plus grand nombre de patients ont cessé de prendre la perphénazine en raison d'effets extrapyramidaux (8% contre 2 à 4 $p = 0,002$).

Le pourcentage de patients présentant une insomnie était moindre dans les groupes olanzapine et quétiapine (respectivement 16 et 18%), comparativement aux patients des autres groupes (24% dans le groupe rispéridone, 25% dans le groupe perphénazine et 30% dans le groupe ziprasidone). La quétiapine était associée à un taux plus élevé d'effets anticholinergiques, comparativement aux autres médicaments (31% contre 20 à 25%, $p < 0,001$).

Effets secondaires neurologiques

Aucune différence significative n'a été notée entre les groupes en termes d'effets secondaires extrapyramidaux, d'akathisie ou de mouvements anormaux, comme l'illustrent les résultats sur les échelles de mesure.

Prise de poids et modifications des paramètres métaboliques

Les patients du groupe olanzapine ont pris plus de poids que les patients de n'importe quel autre groupe, avec une prise pondérale moyenne de 0,9 kg par mois. La proportion de patients présentant une prise de poids d'au moins 7% de leur poids corporel initial était plus grande dans le groupe olanzapine que dans les autres groupes (30% contre 7 à 16%, $p < 0,001$).

L'olanzapine a entraîné des effets compatibles au développement éventuel d'un syndrome métabolique, et a été associée après la randomisation à une augmentation plus importante de l'hémoglobine glyquée, du cholestérol total et des triglycérides, comparativement aux autres traitements de l'étude, et ce, même après un ajustement lié à la durée de traitement. La ziprasidone a été le seul médicament étudié à être associé à une amélioration de chacune de ces variables métaboliques. Seule la rispéridone a été associée à une élévation substantielle des taux de prolactine.

Autres événements indésirables potentiels

Les médicaments n'ont pas entraîné d'effets substantiellement différents au niveau de la mesure électrocardiographique de l'intervalle QT corrigé ; et aucun patient n'a présenté de torsades de pointes. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour ce qui est de l'incidence de nouveaux cas de cataractes, ni pour ce qui est des taux de tentatives de suicide ou d'idées suicidaires, rapportées comme événements indésirables graves.

Tableau 3. Mesures des critères de tolérances chez les patients randomisés.

Critères	Olanzapine (N=336)	Quétiapine (N= 337)	Risperidone (N=341)	Perphénazine (N=261)*	Ziprasidone (N=185)	Valeur du p†
Hospitalisation pour exacerbation de schizophrénie						
Patients hospitalisés – nb (%)	38 (11)	68 (20)	51 (15)	41 (16)	33 (18)	<0.001
Nb d'hospitalisations/total sujets-année d'exposition	81/280	131/199	103/229	89/175	62/109	
Hazard ratio	0.29	0.66	0.45	0.51	0.57	
Événements indésirables – nb (%)						
Tout événement indésirable	32 (10)	32 (9)	33 (10)	29 (11)	19 (10)	0.47
Tentative de suicide	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0.99
Idées suicidaires	1 (<1)	2 (<1)	4 (1)	3 (1)	2 (1)	0.49
Tout événement indésirable modéré ou sévère identifié par questionnaire systématique	235 (70)	220 (65)	232 (68)	170 (65)	119 (64)	0.14
Insomnie	55 (16)	62 (18)	83 (24)	66 (25)	56 (30)	<0.001
Hypersomnie, somnolence	104 (31)	103 (31)	96 (28)	74 (28)	45 (24)	0.18
Retard de la miction, bouche sèche, constipation	79 (24)	105 (31)	84 (25)	57 (22)	37 (20)	<0.001
Baisse des pulsions sexuelles, de l'excitation sexuelle, de la capacité à atteindre un orgasme	91 (27)	69 (20)	91 (27)	64 (25)	35 (19)	0.59
Gynécomastie, galactorrhée	7 (2)	6 (2)	14 (4)	4 (2)	6 (3)	0.15
Irrégularités mensuelles‡	11 (12)	5 (6)	16 (18)	7 (11)	8 (14)	0.17
Incontinence, nycturie	18 (5)	15 (4)	25 (7)	6 (2)	10 (5)	0.04
Malaise orthostatique	31 (9)	38 (11)	37 (11)	29 (11)	24 (13)	0.08
Tout événement indésirable modéré ou sévère signalé spontanément	122 (36)	113 (34)	123 (36)	79 (30)	65 (35)	0.10
Effets neurologique – nb/total nb (%)§						
Score de sévérité globale ≥ 2 sur l'échelle AIMS	32/236 (14)	30/236 (13)	38/238 (16)	41/237 (17)	18/126 (14)	0.23
Score de sévérité globale ≥ 3 sur l'échelle de notation de l'akathisie de Barnes	15/290 (5)	16/305 (5)	20/292 (7)	16/241 (7)	14/158 (9)	0.24
Score moyen ≥ 1 sur l'échelle des symptômes extrapyramidaux de l'échelle Simpson-Angus	23/296 (8)	12/298 (4)	23/292 (8)	15/243 (6)	6/152 (4)	0.47
Arrêt du traitement pour cause d'intolérance – nb %						
Arrêt	62 (18)	49 (15)	34 (10)	40 (15)	28 (15)	0.04
Prise de poids ou effets métaboliques	31 (9)	12 (4)	6 (2)	3 (1)	6 (3)	<0.001
Effets extrapyramidaux	8 (2)	10 (3)	11 (3)	22 (8)	7 (4)	0.002
Sédation	7 (2)	9 (3)	3 (1)	7 (3)	0	0.10
Autres effets	16 (5)	18 (5)	14 (4)	8 (3)	15 (8)	0.16
Variation pondérale entre la pesée initiale et la dernière observation¶						
Prise de poids >7% – nb/total nb (%)	92/307 (30)	49/305 (16)	42/300 (14)	29/243 (12)	12/161 (7)	<0.001
Variation pondérale – livres						
Moyenne ±ET	9.4±0.9	1.1±0.9	0.8±0.9	±2.0±1.1	±1.6±1.1	<0.001
Médiane	7	1	0	±1	±2	
Etendue	±14 to 42	±25 to 25	±24 to 24	±29 to 22	±24 to 18	
Variation pondérale – livres/mois de traitement						
Moyenne ±ET	2.0±0.3	0.5±0.2	0.4±0.3	±0.2±0.2	±0.3±0.3	<0.001
Médiane	0.8	0.1	0.0	±0.1	±0.3	
Etendue	±1.4 to 9.5	±4.4 to 6.3	±4.6 to 5.7	±4.9 to 4.0	±5.3 to 5.9	
Variation des valeurs biochimiques par rapport aux valeurs initiales‡						
Glycémie – mg/dl						
Moyenne ±ET	15.0±2.8	6.8±2.5	6.7±2.0	5.2±2.0	2.3±3.9	
Médiane	7.0	4.3	5.5	1.5	2.5	
Moyenne ±ET corrigée en fonction de l'exposition	13.7±2.5	7.5±2.5	6.6±2.5	5.4±2.8	2.9±3.4	0.59
Hémoglobine glyquée – %						
Moyenne ±ET	0.41±0.09	0.05±0.05	0.08±0.04	0.10±0.06	±0.10±0.14	
Médiane	0.20	0.10	0.05	0.05	0.10	
Moyenne ±ET corrigée en fonction de l'exposition	0.40±0.07	0.04±0.08	0.07±0.08	0.09±0.09	0.11±0.09	0.01
Cholestérol – mg/dl						
Moyenne ±ET	9.7±2.1	5.3±2.1	±2.1±1.9	0.5±2.3	±9.2±5.2	
Médiane	8.5	3.5	±3.0	0.5	±1.0	
Moyenne ±ET corrigée en fonction de l'exposition	9.4±2.4	6.6±2.4	±1.3±2.4	1.5±2.7	±8.2±3.2	<0.001
Triglycérides – mg/dl						
Moyenne ±ET	42.9±8.4	19.2±10.6	±2.6±6.3	8.3±11.5	±18.1±9.4	
Médiane	33.5	17.5	3.0	2.0	±7.0	
Moyenne ±ET corrigée en fonction de l'exposition	40.5 ±8.9	21.2±9.2	±2.4±9.1	9.2±10.1	±16.5±12.2	<0.001

Critères	Olanzapine (N=336)	Quétiapine (N= 337)	Risperidone (N=341)	Perphénazine (N=261)*	Ziprasidone (N=185)	Valeur du p†
Variation des valeurs biochimiques par rapport aux valeurs initiales (suite)						
Prolactine – ng/dl						
Moyenne ±ET	‡6.1±1.2	‡9.3±1.4	15.4±1.5	0.4±1.7	‡4.5±1.6	
Médiane	‡0.9	‡2.7	9.2	1.4	‡2.4	
Moyenne ±ET corrigée en fonction de l'exposition	‡8.1±1.4	‡10.6±1.4	13.8±1.4	‡1.2±1.6	‡5.6±1.9	<0.001
Observations électrocardiographique**						
Variation moyenne (±ET) de l'intervalle QT corrigé entre l'observation initiale et la dernière – msec	1.2±1.8	5.9±1.9	0.2±1.8	1.4±2.0	1.3±2.2	0.25
Allongement de l'intervalle QT corrigé – nb/total nb (%)	0/231	6/214 (3)	7/218 (3)	2/172 (1)	2/148 (1)	0.03
Cataractes nouvelles – nb/total nb (%)††	3/272 (1)	1/258 (<1)	2/260 (1)	1/210 (<1)	0/142	0.81
Médicaments ajoutés – nb (%)‡‡						
Lithium	1 (<1)	4 (1)	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)	0.42
Anticonvulsivants	10 (3)	11 (3)	13 (4)	9 (3)	8 (4)	0.63
Antidépresseurs§§	40 (12)	28 (8)	54 (16)	28 (11)	26 (14)	0.03
Hypnotiques, sédatifs¶¶	22 (7)	14 (4)	32 (9)	23 (9)	17 (9)	0.03
Anxiolytiques	31 (9)	46 (14)	33 (10)	38 (15)	27 (15)	<0.001
Anticholinergiques	25 (7)	11 (3)	32 (9)	26 (10)	14 (8)	0.01
Hypoglycémiantes oraux, insuline	12 (4)	7 (2)	8 (2)	5 (2)	4 (2)	0.95
Médicaments à base de cholestatine	15 (4)	14 (4)	11 (3)	7 (3)	2 (1)	0.28

* Les patients présentant des dyskinesies tardives étaient exclus du groupe perphénazine.

† Les valeurs p, présentées à des fins descriptives, sont issu d'un test à 4 ddl comparant tous les groupes de traitement. Les valeurs de p pour les motifs d'arrêt sont issues d'un test de Chi-carré. Les valeurs p pour les pourcentages sont issues d'une régression de Poisson qui tenait compte des temps d'exposition variables et effectuait un ajustement en fonction de l'existence ou de l'absence d'une exacerbation chez le patient au cours des trois mois précédents. Les valeurs p pour un allongement de l'intervalle QT corrigé et pour les cataractes nouvelles sont issues du test exact de Fisher. Les valeurs p pour les valeurs biochimiques sont basées sur une analyse de covariance sur les rangs avec ajustement en fonction de l'existence ou de l'absence d'une exacerbation chez le patient au cours des trois mois précédents, et en fonction de la durée d'exposition au médicament à l'étude au cours de la phase 1. Les valeurs p pour les variations de poids et de l'intervalle QT corrigé sont basées sur une analyse de covariance, avec ajustement en fonction de l'existence ou de l'absence d'une exacerbation chez le patient au cours des trois mois précédents, et en fonction de la durée d'exposition au médicament à l'étude au cours de la phase 1.

‡ Les pourcentages sont basés sur le nombre de patientes : 92 dans l'olanzapine groupe, 82 dans le groupe quétiapine, 88 dans le groupe risperidone, 62 dans le groupe de perphénazine et 56 dans le groupe ziprasidone.

§ Les scores de sévérité globale supérieurs à 2 sur l'échelle AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale) indiquent au moins une sévérité légère des mouvements anormaux. Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients exempts de dyskinesie tardive qui avait un score initial inférieur à 2 sur l'échelle AIMS et au moins une autre mesure ensuite. Des scores de 3 ou plus pour l'évaluation clinique globale de l'échelle de notation de Barnes (Barnes Akathisia Rating Scale) indiquent une sévérité au moins modérée de l'akathisie. Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients ayant un score initial inférieur à 3 sur l'échelle de Barnes et au moins une autre mesure ensuite. Des scores moyens de 1 ou plus sur l'échelle des symptômes extrapyramidaux de Simpson-Angus indiquent une sévérité plus ou moins légère des symptômes extrapyramidaux. Les pourcentages basés sur le nombre de patients qui avaient un score initial inférieur à 1 sur l'échelle des symptômes extrapyramidaux de Simpson-Angus et au moins une autre mesure ensuite.

¶ Les pourcentages de prise de poids sont basés sur le nombre de patients ayant subi une pesée initiale et au moins une autre par la suite. Pour convertir des valeurs de poids en kilogrammes, divisez par 2,2. L'étendue des variations pondérales va du 5^e au 95^e percentile, qui exclut les aberrances extrêmes.

‡ Les patients devaient être à jeun ; Les résultats non à jeun n'ont pas été exclus. La variation a été définie par la différence entre la valeur initiale et la moyenne des deux valeurs suivantes les plus élevées. La moyenne corrigée en fonction de l'exposition est la moyenne par moindres carrés issue d'une analyse de covariance qui faisait une correction en fonction de l'existence ou de l'absence d'une exacerbation chez le patient au cours des trois mois précédents, et en fonction de la durée d'exposition au médicament à l'étude au cours de la phase 1. Etant donné que le dosage de l'hémoglobine glyquée a été ajoutée au protocole dans le cadre d'un amendement au protocole, le nombre de patients pour ce test sont plus petits: 151 dans l'olanzapine groupe, 137 dans le groupe quétiapine, 139 dans le groupe risperidone, 107 dans le groupe de perphénazine et 89 dans le groupe ziprasidone. L'analyse de toutes les autres variables biochimiques concernait 286 patients dans le groupe olanzapine, 268 dans le groupe quétiapine, 262 dans le groupe risperidone, 212 dans le groupe de perphénazine et 143 dans le groupe ziprasidone. Pour convertir les valeurs glycémiques en millimoles par litre, il faut multiplier par 0,05551. Pour convertir les valeurs de cholestérol en millimoles par litre, il faut multiplier par 0,02586. Pour convertir les valeurs des triglycérides en millimoles par litre, il faut multiplier par 0,01129.

** Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients qui présentaient un intervalle QT corrigé initial normal (450 msec ou moins pour les hommes et 470 msec ou moins pour les femmes) ainsi qu'au moins une mesure ensuite.

†† Les pourcentages sont basées sur le nombre de patients soumis à une évaluation après l'entrée dans l'étude.

‡‡ Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients dont les données sont disponibles : 333 dans le groupe olanzapine, 333 dans le quétiapine de groupe, 340 dans le groupe risperidone, 259 dans le groupe perphénazine et 184 dans le groupe ziprasidone.

§§ La trazodone était exclue.

¶¶ La trazodone était incluse.

Médicaments concomitants

Les différences substantielles observées entre les groupes de traitement en termes de pourcentages ou de classes de médicaments rajoutés au cours de l'étude étaient peu nombreuses. L'association d'anxiolytiques dans les groupes olanzapine et rispéridone a été la plus faible (respectivement 9 et 10% contre 14 à 15%). La prescription d'anticholinergiques dans le groupe quétiapine était la plus faible (3% contre 8 à 10%).

Discussion

Tous les antipsychotiques de deuxième génération ont été inclus dans la phase 1 de cette étude, à l'exception de l'aripiprazole (qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché par la FDA en novembre 2002) et de la clozapine, qui a été introduite lors de la phase 2 à l'attention des patients ayant arrêté le traitement pendant la phase 1 en raison d'un manque d'efficacité du médicament assigné. Bien que l'halopéridol constitue le médicament de comparaison de première génération le plus communément employé, nous avons porté notre choix sur la perphénazine en raison de son faible potentiel antagoniste D2 ("low potency") et de son profil de tolérance avec des effets secondaires modérés.³¹

Dans chaque groupe, seule une minorité de patients ont pris le médicament qui leur avait été assigné pour toute la durée de la phase 1 (les taux d'arrêt de traitement variaient de 64 à 82%). Ce résultat indique que les antipsychotiques, même s'ils s'avèrent efficaces, présentent des limites non négligeables en termes d'efficacité chez des patients souffrant de schizophrénie chronique. Même s'il est possible que les taux d'arrêt aient augmenté du fait que les patients participaient à un essai contrôlé en aveugle, les taux sont globalement en rapport avec ceux qui ont été préalablement observés.⁵ Dans le cadre de cette fourchette étroite d'efficacité, le groupe olanzapine est celui qui présentait le taux d'arrêt le plus faible, ce qui peut amener à considérer l'olanzapine comme étant le médicament étudié le plus efficace. Cette manifeste supériorité en termes d'efficacité transparait également au travers d'une réduction plus importante de la symptomatologie psychotique, d'une durée de traitement efficace plus longue, et d'un taux plus faible d'hospitalisation pour exacerbation des symptômes de la schizophrénie. Les résultats des autres antipsychotiques de deuxième génération et de la perphénazine, représentant les neuroleptiques conventionnels, étaient comparables pour la plupart des aspects. Il est important de souligner les différences modérées entre l'olanzapine et la perphénazine. En dépit de l'absence de différences significatives pour ce qui est du temps jusqu'à l'arrêt du traitement pour effets indésirables, il a été noté des différences en termes de taux d'arrêt. En outre, l'olanzapine a été associée à des prises de poids, à des augmentations de l'index glycémique et du métabolisme lipidique plus importantes que ne l'ont été les autres traitements.

Il est possible que la posologie ait constitué un facteur de performance des divers médicaments étudiés. Les fourchettes posologiques approuvées par la FDA pour la quétiapine et la ziprasidone sont peut-être en dessous des doses thérapeutiques optimales, et les doses recommandées de rispéridone (6 mg par jour au maximum), visant à limiter les symptômes extrapyramidaux, n'incluent peut-être pas l'intégralité de ses doses thérapeutiques.^{32,33} Pour autant, les fourchettes posologiques que nous avons utilisées étaient basées sur des informations provenant du fabricant de chaque médicament, auxquelles s'ajoutait la connaissance des pratiques cliniques. De plus, les posologies moyennes aux Etats-Unis de ces médicaments prescrits à des patients schizophrènes au cours de la période pendant laquelle l'étude a été menée (14 mg d'olanzapine par jour, 3,8 mg de rispéridone par jour, 388 mg de quétiapine par jour et 125 mg de ziprasidone par jour) étaient généralement comparables à celles que nous avons utilisées.³⁴ Le fait qu'une proportion plus élevée de patients assignés à la quétiapine et à la ziprasidone aient reçu la dose maximale autorisée dans l'étude suggère que ces médicaments sont soit moins efficaces, soit nécessitent des doses plus élevées (tableau 2). La fourchette posologique de la perphénazine a été déterminée dans le but de minimiser l'éventuelle survenue de symptômes extrapyramidaux, qui auraient pu biaiser les comparaisons précédentes de traitements de première et de seconde générations.^{4,7,31}

Le recours à des doses faibles de perphénazine semble avoir diminué la fréquence de survenue des effets indésirables extrapyramidaux chez les patients ayant reçu le neuroleptique de première génération. Contrairement à ce qui était ressorti d'études précédentes,³⁵ la proportion de patients présentant des symptômes extrapyramidaux dans notre étude ne différait pas en fonction de la prise d'un traitement de première génération ou de deuxième génération. Malgré ce constat, les patients arrêtant le traitement du fait d'effets extrapyramidaux étaient cependant plus nombreux sous perphénazine que sous les autres médicaments.

Comme dans d'autres études, nous avons constaté que la rispéridone était associée à une hyperprolactinémie, et que l'olanzapine était associée à une prise de poids substantielle, additionnée à des modifications

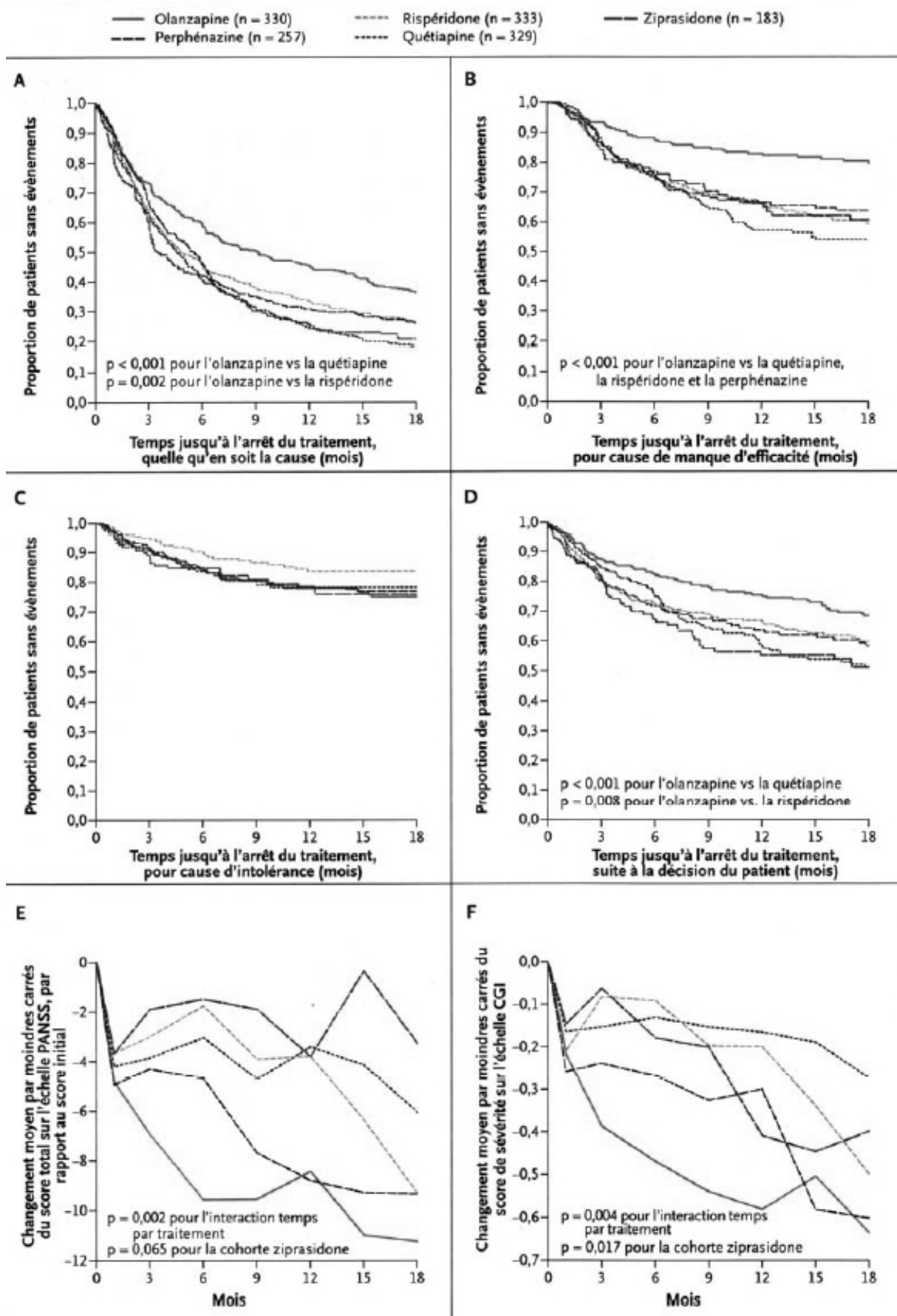
indésirables au niveau du métabolisme glycémique et du métabolisme lipidique, tout ceci constituant des caractéristiques du syndrome métabolique. Les préoccupations portant sur un allongement potentiel de l'intervalle QT corrigé avec la ziprasidone et sur la survenue de cataracte avec la quétiapine, ne se sont pas concrétisées dans cette étude.

Nous avons eu recours à des critères d'inclusion larges et à des critères d'exclusion minimaux, et nous avons permis le recrutement de patients présentant des comorbidités et de patients prenant d'autres traitements. L'étude était menée au sein de différents lieux de prise en charge de patients schizophrènes. Les caractéristiques de cette étude réalisée "en situation réelle de soins", et dont l'objet était de permettre une application large des résultats, expliquent peut-être les différences de résultats entre cette étude et des études antérieures comparant des antipsychotiques de première et de deuxième générations.

En résumé, le taux d'arrêt de traitement observé dans cette étude réalisée chez des patients souffrant de schizophrénie chronique s'est avéré élevé, ce qui indique des limites substantielles dans l'efficacité des médicaments. Dans cette fourchette étroite d'efficacité, l'olanzapine s'est avérée être plus efficace que les autres médicaments étudiés, et il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre la perphénazine, c'est-à-dire le neuroleptique conventionnel, et les autres médicaments de deuxième génération, en termes d'efficacité. Aucune différence significative n'est apparue entre les traitements en termes de temps jusqu'à l'arrêt du traitement pour cause d'effets indésirables. Néanmoins, l'olanzapine a été associée à une prise de poids plus importante et à une augmentation de l'hémoglobine glyquée, du cholestérol et des triglycérides, ces modifications étant susceptibles d'avoir des répercussions graves en termes de comorbidité médicale, comme le développement d'un syndrome métabolique. L'évaluation de la balance efficacité-effets indésirables et les prix des médicaments, par les cliniciens, les patients, les familles et les décideurs, détermineront dans le futur la démarche à adopter vis-à-vis de leur utilisation.

Figure 2. Mesure des critères d'efficacité. (cf. page en regard et illustration couleur à la fin de l'ouvrage).

Le nombre de patients inclus à chaque temps d'évaluation a diminué au cours du temps. Les estimations sont issues d'un modèle mixte, qui faisait l'hypothèse que les données étaient manquantes de manière aléatoire. Les scores sur les échelles PANSS et CGI ont été calculés à l'entrée dans l'étude et à 1, 3, 6, 9, 12, 15 et 18 mois après la randomisation. Les scores sur l'échelle PANSS peuvent aller de 30 à 210, les scores plus élevés indiquant une psychopathologie plus sévère. Les scores sur l'échelle CGI peuvent varier de 1 à 7, les scores plus élevés indiquant une plus grande sévérité de la maladie. Les analyses impliquant le groupe ziprasidone étaient limitées à la cohorte de patients randomisées après l'introduction de la ziprasidone dans l'étude (la cohorte ziprasidone). De ce fait, la valeur de p pour l'interaction globale entre le temps et le traitement exclut le groupe ziprasidone et est donnée à part pour la cohorte ziprasidone.



Références

1. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10:79-104.
2. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
3. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal sideeffects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35: 51-68.
4. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321:1371-6.
5. Wahlbeck K, Tuunainen A, Ahokas A, Leucht S. Dropout rates in randomized antipsychotic drug trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155:230-3.
6. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 553-64.
7. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1581-9.
8. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel U, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
9. Wahlbeck K, Chouinac J, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156:990-9.
10. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2001;158:518-26.
11. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002;56:1-10.
12. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2693-702.
13. Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997;154:466-74.
14. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25:201-22.
15. Tollefson GD, Sanger TM, Lu Y, Thieme ME. Depressive signs and symptoms in schizophrenia: a prospective blinded trial of olanzapine and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:250-8. [Erratum, *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1052.]
16. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16-22. [Erratum, *N Engl J Med* 2002;346:1424.]
17. Allison DB, Mentors JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.
18. Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, et al. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:19-28.
19. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59: 1021- 6.
20. Atypical antipsychotics - generating evidence to inform policy and practice. London: IMS Health, 2002. (Accessed August 26, 2005, at <http://research.imshealth.com/researchresearch-schizophrenia.htm>.)
21. Harrington C, Gregorian R, Gemmen E, et al. Access and utilization of new antidepressant and antipsychotic medications. Falls Church, Va.: Lewin Group, 2000. (Accessed August 26, 2005, at http://aspe.hhs.gov/search/healthreports/Psychmedaccessj_index.htm#TOC.)
22. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003;290: 1624-32.
23. Lebowitz BD, Vitiello B, Norquist GS. Approaches to multisite clinical trials: the National Institute of Mental Health perspective. *Schizophr Bull* 2003;29:7-13.
24. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 2003;29:15-31.
25. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, McEvoy JP, Nieri JM, Haak DC. Assessing clinical and functional outcomes in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. *Schizophr Bull* 2003;29:33-43.
26. Keefe RS, Mohs RC, Bilder RM, et al. Neurocognitive assessment in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology, and rationale. *Schizophr Bull* 2003;29:45-55.
27. Rosenheck R, Doyle J, Leslie D, Fontana A. Changing environments and alternative perspectives in evaluating the cost-effectiveness of new antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 2003;29:81-93.

28. Davis SM, Koch GG, Davis CE, LaVange LM. Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome-driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. *Schizophr Bull* 2003;29:73-80.
29. Cox DR. Regression models and lifetables. *J R Stat Soc [B]* 1972;34:187-220.
30. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* 1988;75:800-2.
31. Rosenheck RA. Open forum: effectiveness versus efficacy of second-generation antipsychotics: haloperidol without amicholinergics as a comparator. *Psychiatr Serv* 2005;56:85-92.
32. Citrome L, Volavka J. Optimal dosing of atypical antipsychotics in adults: a review of the current evidence. *Harv Rev Psychiatry* 2002;10:280-91.
33. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:192-208.
34. Intercontinental Medical Systems National Disease and Therapeutic Index. Plymouth Meeting, Pa.: IMS Health, January 2001- December 2004.
35. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:Suppl:1-56.

Questions

Question n° 1

Quel est, en une phrase, l'objectif principal de l'étude ?

Question n° 2

En dehors de la procédure d'aveugle qui est discutable, quelle limite, compte tenu des objectifs de l'étude et au regard des posologies de traitements, a pu engendrer la manière dont a été assuré le double aveugle ?

Quelle principale information pharmacologique pratique vous manque-t-il alors, pour chaque traitement, pour juger de l'existence et de l'importance de cette limite ?

Question n° 3

Les garanties éthiques indiquées dans cette étude vous apparaissent-elles suffisantes ?

Question n° 4

Concernant le tableau 1, qui présente la comparabilité initiale des différents groupes, pourquoi les degrés de significativités des différentes comparaisons ne sont pas, d'après vous mentionnés ?

Question n° 5

Est-ce que la figure 1 (« flow charts ») vous apporte la plupart des éléments que vous attendez d'une telle figure ? Si oui, lesquels ? Y a-t-il d'autres informations (majeures ou mineures) que vous auriez aimé trouver dans une telle figure ? Si oui, lesquelles ?

Question n° 6

Le « flow charts » vous permet-il de dire si oui ou non l'analyse en intention de traiter a été respectée ? Discutez.

Question n° 7

Concernant la ligne suivante « Patients hospitalisés », extraite du tableau 3, quel test statistique a-t-il du être utilisé ? Justifiez.

Critères	Olanzapine (N=336)	Quétiapine (N= 337)	Risperidone (N=341)	Perphénazine (N=261)*	Ziprasidone (N=185)	Valeur du p†
Hospitalisation pour exacerbation de schizophrénie						
Patients hospitalisés – nb (%)	38 (11)	68 (20)	51 (15)	41 (16)	33 (18)	<0.001

- Quelle en est l'hypothèse nulle H0 ?

- Quelle en est l'hypothèse alternative H1 ?

Discutez-en alors la conclusion et précisez-en la valeur informative.

Question n° 8

Concernant le critère de jugement principal, de quel type de variable s'agit-t-il ? Est-ce que la figure 2 (cadre A) est appropriée pour représenter ce type de critère de jugement ?

Question n° 9

Discutez la pertinence du critère de jugement principal.

Question n° 10

En quoi les résultats de cette étude peuvent être considérés comme polémiques ?

Résumé

Faites un résumé en 250 mots maximum en adoptant le plan suivant.

Grille de résumé

Contexte									
Objectif									
Méthode									
Résultat									
Conclusion									

Réponses

Question n°1

Quel est, en une phrase, l'objectif principal de l'étude ? (5)

L'objectif principal est de comparer l'efficacité pratique (5) de 4 antipsychotiques atypiques et 1 antipsychotique conventionnel chez des patients atteints de schizophrénie chronique.

Attention : il y a manifestement dans cet article initialement écrit en anglais une erreur de traduction entre efficacité (efficiency) et efficacité (effectiveness). Pour en savoir plus, consultez la partie commentaires.

Question n°2

En dehors de la procédure d'aveugle qui est discutable, quelle est, compte tenu des objectifs de l'étude et au regard des posologies de traitements, la ou les limites qui ont pu engendrer la manière dont a été assuré le double aveugle ?

- Quelle principale information pharmacologique pratique vous manque-t-il alors, pour chaque traitement, pour juger de l'existence et de l'importance de cette limite ? (10 points)
- L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité de différents antipsychotiques. L'efficacité correspond à une notion pratique et la mise en place du double aveugle doit au maximum respecter les conditions réelles d'application du traitement (3).
- Ces conditions ne sont pas toujours à fait respectées quand par exemple un médicament qui se prend en une prise est administré en deux prises en alternant médicament actif et placebo. Cependant il semble difficile de faire autrement et l'on comprend que le maintien de l'aveugle prime.
- Par contre il faut s'assurer que la mise en place du double aveugle ne limite pas la gamme des posologies utilisées en pratique (2). Ici il n'y a que 4 posologies possibles pour chaque traitement. Ceci doit donc nous amener à rechercher les informations suivantes concernant les traitements certaines sont évoquées au cours de la discussion :
 - Y a-t-il différentes formes galéniques pour chaque traitement ?
 - Quelles sont les différentes posologies possibles (2) pour chaque traitement ?
 - Quelle est la posologie maximum (3) de chacun des traitements ?
- Ces informations sont capitales et permettent de savoir par exemple si la dose maximale autorisée pour chaque traitement a pu être prescrite au patient en cas d'efficacité insuffisante, « comme dans la vraie vie » mais encore s'il n'y avait pas de dépassement de posologies. Elles sont d'ailleurs abordées dans le paragraphe discussion de l'article.
- Vous trouverez la réponse à ces questions dans la partie « commentaires ».

Question n°3

Les garanties éthiques indiquées dans cette étude vous apparaissent-elles suffisantes ? (10)

- Oui (2) les deux principales garanties sont assurées :
 - L'avis d'au moins un comité d'éthique indépendant (4)
 - Le respect du consentement éclairé des patients ou de leurs représentants légaux (4).

Question n°4

Concernant le tableau 1, qui présente la comparabilité initiale des différents groupes, pourquoi les degrés de significativité des différentes comparaisons ne sont pas, d'après vous mentionnés ? (12)

- Le tableau 1 permet de s'assurer que la randomisation aboutit à une comparabilité acceptable entre les deux groupes. Cette comparabilité est importante pour garantir que les résultats d'efficacité ne sont pas biaisés.
- Ce qui est important c'est donc de rechercher l'existence d'une différence (1) entre les groupes sur des critères pertinents et d'en préciser son importance (1). La démarche statistique est ici descriptive et non comparative (3).
- L'utilisation d'un test statistique repose sur des hypothèses précises et notamment une hypothèse nulle (H0) « la différence observée n'est due qu'au hasard et les deux échantillons sont issus de la même population » que l'on cherche à rejeter avec un degré de probabilité satisfaisant. Rejeter ici cette hypothèse nulle n'aurait que peu de sens (1) car, par définition, les différences observées entre les

deux échantillons ne le sont que du fait du hasard et des fluctuations d'échantillonnage (2) puisqu'ils proviennent de la même population (2) (en dehors du cas particulier du groupe « perphénazine ») et que la randomisation (2) a été à priori bien menée.

- Cela pourrait néanmoins se discuter pour le groupe « perphénazine » pour lequel il existe un critère de non inclusion supplémentaire (l'absence de dyskinésie tardive), qui ne provient alors pas de la même population initiale. Cependant, même dans ce cas, ce qui nous intéresse est plus la différence et son importance que la significativité statistique de la comparaison. En effet, le but de l'étude n'est pas la recherche d'une relation entre les dyskinésies tardives et tel autre critère.

Question n° 5

Est-ce que la figure 1 (« flow charts ») vous apporte la plupart des éléments que vous attendez d'une telle figure ? Si oui, lesquels ? A-t-il d'autres informations (majeures ou mineures) que vous auriez aimé trouver dans une telle figure ? Si oui, lesquelles ? (13)

- Oui, ce « flow charts » est bien construit et est informatif (2), comme on doit l'exiger d'une telle figure, au 1^{er} niveau suivant :
 - il donne des informations sur le recrutement (2)
 - en précisant le nombre de patients screenés / éligibles
 - en précisant les raisons de la non inclusion
 - en précisant le nombre de patients randomisés
 - il donne des informations sur l'intervention (2) qui a été réalisée dans chaque groupe :
 - en précisant le nombre de patients par groupe
 - en précisant aussi le nombre de patients n'ayant pas reçu le traitement
 - il donne des informations sur le suivi (2) des patients tout au long de cette partie de l'étude :
 - en précisant le nombre de patients ayant terminé
 - en précisant le nombre de patients sortis de l'étude
 - en précisant la cause ayant conduit à la sortie de l'étude
 - il donne des informations sur le nombre de patients analysés (2) par bras de randomisation.
- Il manque cependant la raison pour laquelle, dans chaque groupe certains patients n'ont pas reçu le traitement (3).

Question n° 6

Le « flow charts » vous permet-il de dire si oui ou non l'analyse en intention de traiter a été respectée ? Si oui, concluez. (10)

- Oui (2), le « flow charts » permet, lui seul, de répondre à cette question puisqu'il présente pour chaque groupe :
 - le nombre de patients randomisés (2)
 - le nombre de patients analysés (2)
- D'après cette figure, l'analyse en intention de traiter n'a pas été respectée au sens strict du terme (2). En effet, tous les patients randomisés n'ont pas été analysés ce qui doit être fait normalement dans une analyse en intention de traiter, même chez les patients n'ayant pas reçu de traitement.
- Si l'on reprend la définition des auteurs au paragraphe analyse statistique, la population en intention de traiter a été définie comme les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. C'est cette définition (discutable) qui a été appliquée dans cette étude et le Flow charts est alors en accord (2).
- Enfin il n'est pas précisé dans quels groupes avaient été randomisés les 33 patients exclus de l'analyse pour une incertitude de l'intégrité des données.

Question n° 7

Concernant la ligne suivante « Patients hospitalisés », extraite du tableau 3, quel test statistique a-t-il du être utilisé ?

- Quelle en est l'hypothèse nulle H0 ?
- Quelle en est l'hypothèse alternative H1 ?

Discutez-en alors la conclusion et précisez-en la valeur informative. (15)

- Cette ligne présente une comparaison entre les 5 groupes portant sur une variable qualitative à deux classes (Hospitalisation pour exacerbation de la schizophrénie : OUI/NON). Le test statistique utilisé pour l'étude d'une telle variable est le test du Chi². (3)

- L'hypothèse nulle (H0) d'un tel test est la suivante :
 - il n'y a pas de différence entre la répartition de cette variable dans les différentes populations d'où sont extraits les échantillons (2)

NB : ce qui différencie les populations c'est uniquement le traitement) et les différences observées sur les échantillons ne sont que le fait des variations de l'échantillonnage.

- L'hypothèse alternative (H1) d'un tel test est la suivante :
 - il y a une différence de répartition de cette variable entre au moins la population d'où est extrait un échantillon et les populations d'où sont extraits les autres échantillons (1)

Si l'on prend ce test et si le degré de significativité ($p < 0,001$) permet de rejeter l'hypothèse nulle au risque $\alpha < 0,001$ et de conclure qu'il y a une différence de répartition de cette variable entre au moins une des populations d'où est extrait l'échantillon et les populations d'où sont extraits les autres échantillons. La répartition des hospitalisations diffère donc significativement entre au moins un des groupes et les autres. (2) Cependant ce test ne permet pas de dire dans quel(s) groupe(s) il y a plus (ou moins) d'hospitalisations. (3) Il faudrait réaliser pour le savoir des comparaisons des groupes deux à deux, tout en gardant à l'esprit le possible gonflement du risque alpha liée à la multiplication des tests statistiques (ce qui fera utiliser un ajustement lié aux comparaisons multiples).

De manière plus globale, il faut prendre en compte le test au sein de l'étude et au sein des autres tests avec un gonflement du risque de première espèce alpha, lié aux comparaisons multiples. En effet, il n'a pas été fait, sur ce critère, d'analyse avec un ajustement lié aux comparaisons multiples. (2)

Il ne faut pas non plus dire que le résultat n'a pas de valeur, d'autant que le degré de significativité est $< 0,001$. On retiendra donc l'existence d'au moins une différence de répartition de cette variable entre les groupes pour ce critère de jugement secondaire, dont la valeur informative restera une valeur exploratoire. (3)

Question n° 8

Concernant le critère de jugement principal, de quelle variable s'agit-il ?

Est-ce que la figure 2 (cadre A) est appropriée pour représenter ce critère de jugement ? (5)

- Le critère de jugement principal correspond au délai jusqu'à l'arrêt du traitement quelle qu'en soit la cause. Il s'agit d'une variable censurée. (3)
- Oui, la figure 2 (cadre A) présente les courbes de survie de Kaplan Meyer (2) dans les différents groupes et il s'agit d'une représentation adaptée d'une variable censurée.

Question 9

Discutez la pertinence du critère de jugement principal. (15)

- Le choix du délai jusqu'à l'arrêt du traitement quelle qu'en soit la cause comme critère de jugement principal présente les avantages suivants :
 - c'est un critère objectif. (1)
 - c'est un critère simple, fiable. (2)
 - c'est un critère censuré qui permet alors de prendre en compte certaines spécificités propres au traitement de la schizophrénie (2) comme les abandons ou les changements de traitement et d'exploiter les informations jusqu'à la date de censure ; il faut d'ailleurs se rappeler ici que la schizophrénie est une maladie dans laquelle l'alliance thérapeutique n'est pas toujours bonne.
 - il reflète indirectement une mauvaise tolérance et/ou une mauvaise efficacité du traitement jugée par le patient et le médecin et se rapproche par là de la notion d'effectivité ; c'est ce que suggèrent les auteurs
- Cependant un tel choix présente les limites suivantes :
 - il est ambigu (2) et ne représente pas forcément bien la notion d'effectivité. Est-ce la plus importante chose attendue avec un traitement est que ce traitement soit suivi ? (3)
 - oui, en tout cas pour une maladie que l'on voit chronique, si cela reflète indirectement la balance bénéfique/risques et donc l'effectivité, comme le suggèrent les auteurs
 - cependant dans le paragraphe « objectifs et mesures », le choix de ce critère « discutable » comme critère de jugement n'est pas justifié par des références bibliographiques (2). on est en droit d'attendre une telle justification pour argumenter la pertinence du choix de ce critère de jugement : est-il unanimement reconnu par la communauté scientifique qu'il existe-t-il effectivement des

corrélations entre la durée jusqu'à l'arrêt du traitement et l'efficacité et/ou le manque de tolérance ?

- et plus la conclusion même de cette étude permet de discuter cette pertinence : bien que l'anzapine présente une différence en sa faveur statistiquement significative sur le critère de jugement principal, sa balance bénéfices/risques (notion à rapprocher de l'effectivité) est clairement discutée au regard des critères secondairement secondaires. à travers cet exemple on voit que le délai jusqu'à l'arrêt du traitement n'est pas à lui seul un bon indicateur de la notion d'effectivité.
- il faut aussi se demander si un patient qui va mieux grâce au traitement ne peut pas décider de l'arrêter parce que simplement il se sent bien (2) ; ce n'est alors ni un signe d'inefficacité ni de mauvaise tolérance, à l'inverse au contraire clairement c'est un gros facteur de risque de rechute, tant on sait que l'observance médicamenteuse et l'insight du patient est déterminant

NB : ici il n'est pas appliqué la pénalisation si le mot efficacité ne est utilisé à la place du terme efficacité clinique.

Question n° 10

En quels résultats de cette étude peuvent être considérés comme polémiques ? (5)

- Pour répondre à cette question, il faut mettre en parallèle le contexte et les résultats.
 - le contexte est celui d'une supériorité admise en terme de réduction des effets secondaires des antipsychotiques atypiques par rapport aux antipsychotiques conventionnels
 - les résultats :
 - sont en faveur d'une absence de différence significative (1) entre l'anzapine versus perphénazine sur le critère de jugement principal, si l'on prend en compte l'ajustement pour les comparaisons multiples ; il y a simplement une forte tendance en faveur de l'anzapine.
 - sont en faveur d'une absence de différence significative entre la perphénazine versus le reste de la gamme des antipsychotiques de seconde génération utilisés. (1)
 - ne portent pas par contre, sur d'autres éléments (1) jugés comme différenciant les antipsychotiques atypiques des conventionnels, tel que par exemple la réduction des signes déficitaires, les effets sur la cognition, l'humeur et la qualité de vie qui sont pourtant au cœur des discussions actuelles dans la communauté scientifique (Cf. introduction).

Résumé (20)

Contexte

- L'utilisation des antipsychotiques atypiques est privilégiée à celle des antipsychotiques conventionnels dans le traitement de la schizophrénie en dépit de l'absence de preuves solides.

Objectif

- L'objectif était de déterminer l'existence de différences d'efficacité (1) entre 4 antipsychotiques atypiques (1) et un conventionnel. (1)

Méthodes

- Cette étude prospective (1), contrôlée (1) versus médicament actif randomisée (1) en 5 groupes parallèles (1), en double aveugle (1), multicentrique (1), a concerné des patients schizophrènes chroniques majeurs capables de suivre un traitement oral, non résistants au traitement, ayant présenté plus d'un épisode de la maladie et sans comorbidités graves. (1 pour les critères d'inclusion) La durée du suivi a été de 18 mois. (1) Les 5 groupes ont reçu respectivement l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la perphénazine et la ziprazidone. (1 pour les 5 traitements) Le critère de jugement principal (1) était l'arrêt du traitement qu'elle qu'en soit la cause. (1)

Résultats

Le suivi de l'essai est terminé (1) et 142 patients ont été randomisés (1) dans 57 centres (1) différents. L'analyse a été réalisée en intention de traiter. (1) 74% des patients suivis ont arrêté le traitement avant la fin des 18 mois de suivi : 64% du groupe olanzapine, 82% du groupe quétiapine, 74% du groupe rispéridone, 75% du groupe perphénazine et 79% du groupe ziprazidone. Le temps jusqu'à l'arrêt du traitement qu'elle qu'en soit la cause était significativement plus long dans le groupe olanzapine que dans les groupes quétiapine ($p = 0,001$) et rispéridone ($p = 0,02$), (1) mais pas dans les groupes perphénazine ($p < 0,021$) et ziprazidone ($p < 0,028$). Les effets jusqu'à l'arrêt du traitement pour effets indésirables étaient similaires mais les taux différents ($p = 0,04$). L'olanzapine était associée à un avantage d'arrêt de traitement pour prise de poids et la perphénazine pour effets extrapyramidaux.

Conclusion

- La fourchette d'efficacité des antipsychotiques était étroite chez les patients schizophrènes chroniques. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative du temps jusqu'à l'arrêt du traitement entre la perphénazine et les antipsychotiques atypiques. (1)

~~Non respect des temps (présent pour les fautes graves, passé pour le reste, en particulier la méthode et les résultats) : - 2 pts~~

~~Déplacement du cadre, mots non écrits.~~

Résumé des auteurs de l'article

Généralités

- L'efficacité relative des antipsychotiques atypiques (de seconde génération), comparativement à celle des médicaments plus anciens, a été évaluée de manière incomplète, pourtant les antipsychotiques de nouvelle génération sont utilisés aujourd'hui bien plus couramment. Nous avons comparé un neuroleptique de première génération, la perchénazine, à plusieurs médicaments plus récents, dans le cadre d'une étude en double aveugle.

Méthodes

- Au total, 1493 patients souffrant de schizophrénie ont été recrutés dans 57 centres aux États-Unis, et randomisés pour recevoir soit de l'olanzapine (7,5 à 30 mg / jour), soit de la perchénazine (8 à 32 mg / jour), soit de la quétiapine (200 à 800 mg / jour) ou de la rispéridone (1,5 à 6,0 mg / jour), pendant une durée allant jusqu'à 18 mois. La ziprasidon (40 à 160 mg / jour) a été introduite après son approbation par la Food and Drug Administration. L'objectif principal de cette étude était de déterminer les différences en termes d'efficacité globale entre ces cinq traitements.

Résultats

- Dans l'ensemble, 74% des patients ont arrêté le médicament à l'étude avant la fin des 18 mois de suivi (1061 des 1432 patients qui avaient reçu au moins une dose) : 64% des patients dans le groupe olanzapine, 75% dans le groupe perchénazine, 82% dans le groupe quétiapine, 77% dans le groupe rispéridone, et 79% des patients dans le groupe ziprasidon. Le temps jusqu'à l'arrêt du traitement, quelle qu'en soit la cause, était significativement plus long dans le groupe olanzapine que dans le groupe quétiapine ($p < 0,001$) ou dans le groupe rispéridone ($p = 0,002$), mais pas dans le groupe perchénazine ($p = 0,02$) ou ziprasidon ($p = 0,028$). Le temps jusqu'à l'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables était similaire dans les différents groupes, mais les taux étaient différents ($p = 0,04$) ; l'olanzapine était associée à davantage d'arrêts de traitement pour prise de poids ou anomalies métaboliques, et la perchénazine était associée à davantage d'arrêts pour effets extrapyramidaux.

Conclusion

- La majorité des patients de chaque groupe ont arrêté le traitement qui leur avait été assigné pour inefficacité ou effets indésirables, ou pour d'autres raisons. L'olanzapine a été le traitement le plus efficace en termes de taux d'arrêts de traitement et l'efficacité du neuroleptique conventionnel, la perchénazine, s'est avérée similaire à celle de la quétiapine, de la rispéridone et de la ziprasidon. L'olanzapine a été associée à une prise de poids importante et à des élévations des marqueurs du métabolisme glucidique et lipidique.

Commentaires

Commentaires sur le fond

Question n°1

Si l'on reprend le protocole, l'objectif est bien d'évaluer l'effectivité et non l'efficacité. Les définitions suivantes (1) illustrent bien cette grossière erreur de traduction qui rend cette question, d'apparence banale, assez subtile voire difficile.

	Efficacité	Effectivité ou efficacité pratique ou efficacité de vie réelle	Efficiency
Traductions anglaises	Efficacy	Effectiveness	Efficiency
Définition	Action favorable d'un traitement ou d'une stratégie appliqués à un groupe sélectionné de patients, exprimée par rapport à une valeur observée, en l'absence de traitement ou obtenue par une stratégie qui tient lieu de référence.	Action favorable d'un traitement ou d'une stratégie dans les conditions réelles d'application, exprimée par comparaison avec l'absence de traitement ou obtenue dans les mêmes conditions par une stratégie qui tient lieu de référence.	Rapport entre la production de santé par un traitement ou par une stratégie préventive, et son coût monétaire. C'est-à-dire la quantité d'efficacité fournie ou attendue par unité.

Il faut retenir qu'il faut être vigilant devant une traduction française d'un article anglais.

Pour les ECN, on ne vous embête pas trop avec ces différences, sauf quand elles sont énormes comme c'est le cas ici.

Pour votre pratique ultérieure, cela doit vous inciter à consulter les articles dans la langue où ils ont été publiés. Souvent, vous pouvez trouver l'anglais médical est facile d'accès.

Question n°2 :

Les posologies maximales utilisées en pratique et les posologies maximales utilisées dans l'étude CAMEL vous sont données, pour information, dans le tableau suivant :

	Olanzapine	Risperidone	Perphénazine	Halopéridone
Posologie maximale en pratique (2) mg/jour	20	8	Généralement 24 mg en ambulatoire, parfois 64 mg chez les patients hospitalisés	200
Posologie maximale dans l'étude (mg/jour)	30	6	32	120
Moyenne des doses utilisées par groupes (dans l'étude) mg/jour	20,1	3,4	20,5	112

- La possibilité d'utiliser l'olanzapine à des posologies plus hautes que les posologies habituelles complique alors l'interprétation des résultats de cette étude (2).

Question n° 3

- Comme pour les cas cliniques, en LCA, il y a des réflexes simples à acquérir. En voici un :
- Question éthique : Comité d'éthique (CPP en France) et consentement libre et éclairé.

Question n° 4

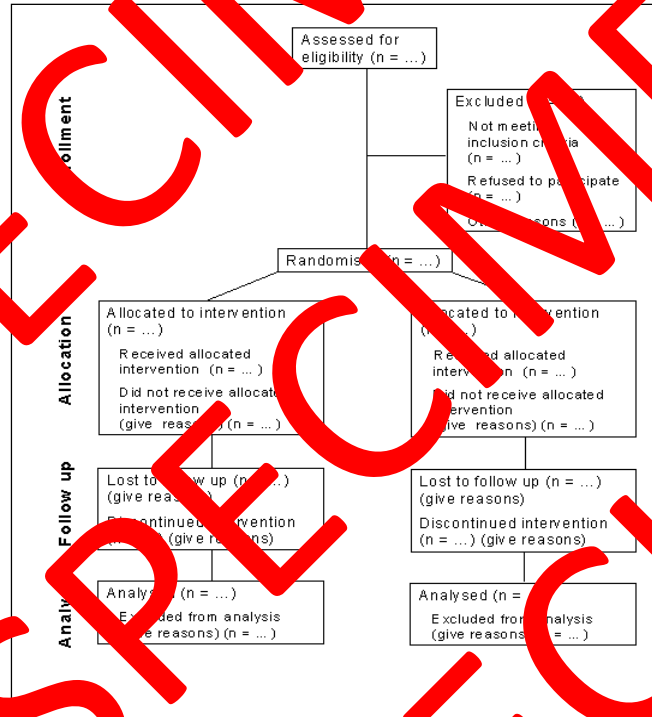
La pratique de la plupart des revues actuelles est de ne plus mettre les degrés de significativité lors de la comparaison initiale des groupes pour les raisons exposées ci dessus. Ce débat est cependant encore assez vif entre les différents reviewers.

On peut remarquer ici que le choix de ne pas inclure des patients avec des dyskinésies tardives dans le groupe perphénazine, alors que cela est possible dans les autres, fausse la comparabilité initiale de ce groupe par rapport aux autres. Aurait-il été plus judicieux de faire des dyskinésies tardives un critère de non inclusion pour tous les groupes ?

Question n° 5

- Les critères CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) doivent être respectés pour la publication d'essais cliniques randomisés en groupes parallèles comme celui-ci. Ces recommandations (4, 5) proposent qu'un graphique de flux ou « flow chart » doit systématiquement être présenté dans les publications d'essais cliniques. C'est un grand classique de la lecture critique d'un essai clinique que vous devez maîtriser !

Figure 1 : Modèle de diagramme de flux d'après les critères CONSORT



Question n° 6

- Vous devez connaître les différents types d'analyses possibles (6).

	En intention de traiter	En per protocole	En traitement reçu
Descriptif	Tous les patients randomisés sont analysés dans le groupe où ils ont été randomisés : - quelle que soit leur observance vis-à-vis du traitement - quel que soit le traitement reçu - quel que soit l'éventuel retrait du patient de l'étude - quelles que soient les éventuelles déviations au protocole	Seuls les patients traités de manière conforme au protocole sont analysés. Ne sont donc pas analysés les patients suivants : - les patients non observants - les patients traités avec le médicament du (ou de l'un des) autre(s) groupe(s) - les patients inclus à tort	Les patients sont analysés en fonction du traitement reçu, même si celui-ci n'a pas été alloué par la randomisation.

- L'analyse en intention de traiter est plus adaptée pour des études cliniques ou de santé publique où l'on cherche à montrer un bénéfice clinique ou efficacité (clinical effectiveness), comme c'est le cas dans cette étude, car elle donne la réponse la moins biaisée, la plus proche de la réalité à la question posée. Elle limite en effet les biais liés à l'arrêt du traitement et aux déviations au protocole.
- L'analyse en per protocole est utilisée volontiers par le pharmacologue, le chercheur qui cherche à mettre en évidence un effet théorique d'un traitement dans des conditions expérimentales strictes. Mais ce type d'analyse surestime souvent l'efficacité d'un traitement, telle qu'elle pourrait être obtenue en pratique.
- Dans une lecture critique portant sur l'analyse en intention de traiter il faut vérifier différentes parties de l'article :
- Le chapitre « Méthode statistique » doit préciser si l'analyse en intention de traiter a été faite. Cet article en est un bon exemple puisque cela est bien précisé dans la définition que donne l'article de l'analyse en intention de traiter est d'ailleurs discutable (Cf. partie reports).
- Le premier paragraphe du chapitre « Résultat » donne la description du nombre de patients, de retraits de consentement, de perdus de vues.
- Le flow charts est alors incontournable et doit faire comparer, par groupe, le nombre de patients randomisés avec le nombre de patients analysés. Dans cet article on a, en conformité avec la définition donnée au paragraphe méthode statistique, moins de patients analysés que de patients randomisés.
- Les différents tableaux avec les effectifs sont présentés. Dans cet article, on peut d'ailleurs remarquer que la description de la comparabilité initiale est faite à partir des échantillons obtenus après la randomisation ($n = 1460$) tandis que les analyses comparatives sont faites à partir de la population analysée ($n = 1432$).

Question n°7

- Il vous faut avoir pour la PCA quelques bases de statistiques. Rassurez vous, on ne vous demandera pas de faire des calculs !
- Le test du Chi² s'applique aux variables qualitatives et permet de comparer les effectifs observés dans les échantillons aux effectifs théoriques que l'on observerait sous H₀. Lorsqu'un test du Chi² s'applique à plusieurs groupes, il ne permet pas de dire quel(s) groupe(s) diffère(nt) des autres.

Question n°8

Voici un deuxième réflexe à avoir concernant l'analyse d'une variable censurée :

- Variable censurée = courbe de survie de Kaplan Meier et test du Log Rank.

Question n°9

- Un critère de jugement :
 - doit être pertinent et admis par la communauté scientifique comme tel
 - doit être reproductible, répétable, fiable, sensible et spécifique
 - peut être objectif ou subjectif, qualitatif, quantitatif ou censuré principal et secondaire
- Un critère de jugement principal (un seul par étude) :
 - doit répondre à la question posée sans ambiguïté et c'est autour de lui que se construit l'étude
 - permet de calculer le nombre de sujets
- Les critères de jugement secondaires (plusieurs par études) :
 - sont en nombre limité (une quinzaine)
 - ont une valeur « exploratoire » du fait de la capacité limitée à mettre en évidence une différence sur ces critères, puisque le nombre de sujets nécessaire n'a été calculé que pour le critère de jugement principal
 - sont soumis au risque d'inflation du risque alpha du aux comparaisons multiples

Question n°10

- Ce caractère polémique explique l'accueil assez critique de cette étude au sein de la communauté scientifique.

- Cette absence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal entre la perphénazine et les autres traitements, qui avait pourtant été mise en évidence par le passé sur d'autres critères peut s'expliquer :
 - par les critères d'inclusion larges et les critères de non inclusions restreints
 - par les caractéristiques de cette étude « en situation réelle » de soins
 - par certaines limites que nous avons pu discuter dans cette lecture critique :
 - limite liée aux posologies utilisées
 - limite liée à la pertinence du critère de jugement principal
 - etc.

Cette étude est alors un classique de la littérature en psychopharmacologie, citée dans de nombreux articles et éditoriaux. Elle est une porte ouverte sur le reste de la littérature passionnante concernant les antipsychotiques et plus largement les psychotropes.

Résumé

- Il faut garder à l'esprit que l'on vous demande un résumé de l'article neutre tel qu'il aurait pu être fait dans un journal. On entend ici par neutre le fait qu'il ne faut pas tenir compte des critiques que vous avez pu faire de l'article. Un bon exemple est ici qu'il faut parler d'efficacité et non d'effectivité, bien que l'on sache ce mot plus juste, mieux traduit et adapté.

Commentaire sur la forme

- Dans la littérature médicale, vous aurez les noms des médicaments en DCI et sûrement pas les noms commerciaux qui d'ailleurs peuvent être différents d'un pays à l'autre. Bien entendu, on ne vous posera pas de question de cours sur quel médicament est utilisé, mais il est intéressant pour vous de bien comprendre de quoi l'on parle. Ceci n'est pas sans rappeler qu'il faut connaître pour l'ENC et pour « la vraie vie » les DCI des différents médicaments.

- Cette LCA est assez difficile puisque elle touche au domaine de la psychiatrie avec de nombreuses particularités. Il faut comprendre que l'on essaye d'évaluer différents traitements chez des patients atteints d'une pathologie ou « trouble » dont une des expressions principales est le déni (ou pour d'autres l'anosognosie). Difficile alors pour un patient de prendre un traitement quand il ne se reconnaît pas malade, ou pire quand il pense que ce traitement l'empoisonne dans une logique de persécution. Difficile aussi de prendre un traitement quand il ne sait pas ce qu'il est supposé prendre (avec l'aveugle) et difficile aussi pour les médecins de travailler l'alliance thérapeutique qui est fondamentalement alors qu'ils se placent aussi en situation d'expérimentateurs.

Il est très difficile d'évaluer le traitement sans le biais que représentent les perdus de vue et il faut donc bien comprendre ces spécificités liées à la pathologie étudiée pour analyser soigneusement les choix méthodologiques faits. Dans les questions ainsi que dans la correction vous n'avez pas insisté sur ces spécificités propres à la maladie qui font appel à trop de notions de cours. Le CNCI insiste sur le fait qu'en LCA on ne doit pas poser des questions qui sortent de l'article. Retenez cependant cette ambiguïté dans les textes : les LCA doivent porter sur des items traités dans le programme du DCEM, ce qui sous-entend que vous devez quand même avoir des connaissances de base.

- Une autre difficulté de cette LCA est de poser des questions de biostatistique de base, de niveau P1.
- Une LCA en psychiatrie (c'en est le prototype) devrait aussi vous faire discuter de la pertinence des échelles subjectives comme la PANSS et des critères de qualité que vous attendez d'une telle échelle : reproductibilité, fiabilité inter-cotateur... etc. Il s'agit d'un nombre de questions limité à 10 par le CNCI qui a empêché de vous poser une telle question.
- Vous devez impérativement aller consulter le site du CNCI (7) pour comprendre dans quel état d'esprit seront posées les questions.
- Une LCA vous fait discuter sur la forme et la forme de l'article. Vous ne devez pas oublier que le mot critiquer veut aussi bien dire souligner les points négatifs que souligner les points positifs.
- Cet article est issu du New England Journal Of Medicine et vous devez connaître ce journal ne serait-ce que pour son facteur d'impact astronomique. Cela ne veut pas dire qu'il n'y a rien à discuter et qu'il est parfait. L'impact factor est un indicateur qui a aussi quelques biais notamment en rapport avec les politiques éditoriales des différentes revues :
 - les revues généralistes comme le New England Journal Of Medicine bénéficient de plus de citations que les revues spécialisées

- un article polémique comme c'est le cas ici sera inévitablement cité plus souvent, que ce soit par ses détracteurs ou par ses défenseurs

Bibliographie

1. Lohrke J, Grenier B. La lecture d'articles médicaux. Doin éditeurs. Reuil Malmaison. 2002, 172 p.
2. Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Le guide du prescripteur. Médecine-Science Flammarion. Paris. 2007, 111 p.
3. Metzger HY, Bobo WV. Interpreting efficacy findings in the CATIE study : What clinicians should know. CNS Spectr 2006;11(Suppl. 7): 1-10.
4. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT Statement : Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. Annals of Internal Medicine. 2007 ; 134 (Number 8) : 657-662.
5. Site Internet CONSORT : <http://www.consort-statement.org/>
6. Cucherat M, Lièvre M, Brogioni A, Boissel JP. Lecture critique et interprétation des résultats des essais cliniques pour la pratique médicale. Médecine-Science Flammarion. Paris. 2004, 176 p.
7. Site Internet du CNCI : <http://www.cnci.univ-paris5.fr/medecine/>