

L'utilisation du citalopram pour traiter l'agitation et les symptômes psychotiques chez les patients souffrant de démence

Mylène Malenfant, Simon Tremblay, Danielle Laurin, Jean Lefebvre

Titre de l'article : *A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioural and psychotic symptoms associated with dementia.*

Auteurs : Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, Huber KA.

Commanditaires : Aucun

Cadre de l'étude : L'étude s'est déroulée dans un seul centre hospitalier, *University of Pittsburg Medical Center*, où le recrutement a été effectué entre février 2000 et juin 2005.

Objectif de l'étude : Comparer les effets du citalopram, un antidépresseur de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), et de la rispéridone, un antipsychotique atypique, dans le traitement des symptômes psychotiques et de l'agitation associés à la démence.

Devis : Essai clinique, à répartition aléatoire, contrôlé, mené en double aveugle.

Patients : Un total de 103 patients ont été répartis aléatoirement dans l'un ou l'autre des groupes à l'étude. Ces patients souffraient de démence de type Alzheimer, à corps de Lewy, mixte ou non spécifiée et présentaient des troubles de comportement modérés à graves. Les chercheurs ont tenté d'exclure les patients présentant une dépression associée à leur démence. Ainsi, les patients ayant présenté un épisode dépressif majeur dans les six derniers mois ou des symptômes dépressifs cliniques lors du recrutement en étaient exclus. Ont également été exclus les patients présentant un diagnostic de schizophrénie, de désordre schizo-affectif, psychotique ou bipolaire, un retard mental, un déficit cognitif secondaire à un traumatisme crânien ou un délirium induit par une substance, l'abus d'alcool ou de drogues, une dépendance ou la maladie de Parkinson. D'autre part, une maladie physique instable, une créatinine = 177 $\mu\text{mol/l}$, une enzyme hépatique (AST) ou une bilirubine supérieure à deux fois les limites normales, des causes de démence potentiellement réversibles, un traitement avec un neuroleptique dépôt dans les deux mois précédant le recrutement ou avec de la fluoxétine dans les quatre semaines précédant le recrutement menaient aussi à l'exclusion. Cet échantillon de 103 patients devait suffire à détecter une différence de 15 % entre les deux traitements, avec une puissance de 80 % et un alpha de 0,05.

Interventions : L'étude a duré douze semaines. Les patients étaient randomisés dans deux groupes et recevaient soit de la rispéridone ($n = 50$), soit du citalopram ($n = 53$). La dose initiale quotidienne de rispéridone était de 0,5 mg et elle était titrée à 1 mg après trois jours. Au besoin, elle pouvait être augmentée de 0,5 mg chaque deux semaines jusqu'à la dose quotidienne maximale de 2 mg. La dose initiale quotidienne de citalopram était de 10 mg et elle était titrée à 20 mg après trois jours. Au besoin, elle pouvait être augmentée de 10 mg chaque deux semaines jusqu'à la dose quotidienne maximale de 40 mg. Les patients étaient examinés au recrutement, au moment de la répartition aléatoire, après trois jours, sept jours, chaque semaine pendant cinq semaines et toutes les deux semaines par la suite. Les interventions étaient évaluées au moyen d'échelles analogues validées (NBRS : *Neurobehavioral Rating Scale* et UKU : *Udvalg for Kliniske Undersogelser*). Les inhibiteurs de la cholinestérase, la mémantine et le lorazépam étaient les seuls traitements concomitants permis pendant l'étude. Tous les autres médicaments psychotropes devaient être discontinués avant la répartition aléatoire des participants.

Points évalués : L'objectif primaire de cette étude était de comparer l'effet du citalopram et de la rispéridone dans le traitement des symptômes psychotiques et de l'agitation associés à la démence. L'objectif secondaire visait à comparer les deux traitements quant à la survenue d'effets indésirables. L'hypothèse des auteurs postulait que la rispéridone serait plus efficace pour le traitement des psychoses, tandis que le citalopram le serait davantage pour l'agitation, en provoquant moins d'effets secondaires que la rispéridone.

Mylène Malenfant, B. Pharm., est étudiante à la maîtrise en pharmacie d'hôpital à l'Université Laval

Simon Tremblay, B. Pharm., M.Sc., est pharmacien au pavillon CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec

Danielle Laurin, Ph.D., est professeur à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval

Jean Lefebvre, B. Pharm., M.Sc., est professeur à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et pharmacien au Centre de recherche du CHUL du Centre hospitalier universitaire de Québec

Principaux résultats : L'analyse des données a été effectuée avec l'intention de traiter. Les caractéristiques des participants au début de l'étude n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes, sauf en ce qui concerne le sexe ($p = 0,003$) et le résultat total sur l'échelle NBR ($p = 0,044$). Le taux d'abandon a été par contre élevé (56,3 %), mais les patients ont abandonné sensiblement au même moment dans les deux groupes ($p = 0,36$), soit dans les six premières semaines de traitement. Les doses moyennes de citalopram utilisées étaient de 29,4 mg/jour, tandis qu'elles étaient de 1,25 mg/jour avec la rispéridone. Les scores sur l'échelle NBR ont diminué par rapport à l'état basal de 12,5 % avec le citalopram ($p = 0,05$) contre 8,2 % avec la rispéridone ($p = 0,30$) pour le traitement des symptômes d'agitation. Pour les symptômes psychotiques, ces diminutions ont été de 32,3 % ($p < 0,004$)

pour le citalopram, contre 35,2 % ($p < 0,004$) pour la rispéridone. La différence entre les deux traitements n'était pas significative : agitation ($p = 0,57$) et symptômes psychotiques ($p = 0,79$). Une différence significative entre les deux groupes a été détectée en ce qui a trait à l'incidence des effets secondaires selon les scores de l'échelle UKU, lesquels ont augmenté de 19,2 % avec la rispéridone, mais diminué de 3,6 % avec le citalopram.

Conclusion des auteurs

Il n'y a aucune différence statistique entre l'efficacité de la rispéridone et du citalopram pour traiter les symptômes psychotiques et les symptômes d'agitation des patients souffrant de démence. Par contre, la rispéridone provoque davantage d'effets secondaires. Les auteurs insistent pour qu'une telle étude puisse être répétée avec un groupe placebo.

Tableau I : Principaux résultats en rapport avec les objectifs primaires et secondaires

Objectifs mesurés	Rispéridone Changement absolu (IC 95 %) [Changement relatif]	Citalopram Changement absolu (IC 95 %) [Changement relatif]	Différence entre les changements relatifs	valeur-p
Agitation (score NBR)	- 0,73 (-2,145, 0,676) [- 8,2 %]	- 1,26 (- 2,527, - 0,001) [- 12,5 %]	4,3 %	0,57
Psychose (score NBR)	- 2,16 (- 3,560, - 0,751) [- 35,2 %]	- 1,90 (- 3,165, - 0,639) [- 32,3 %]	- 2,9 %	0,79
Effets secondaires (score UKU)	2,33 (0,588, 4,065) [19,2 %]	- 0,49 (- 1,816, 0,835) [- 3,6 %]	22,8 %	< 0,011

NBR : Neurobehavioral Rating Scale ; UKU : Udvalg for Kliniske Undersogelser

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement ?	OUI, les patients ont été répartis au hasard dans les groupes citalopram et rispéridone, dans un rapport 1 : 1
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ?	NON, 43,7 % des patients ont complété l'étude de 12 semaines : 47,2 % dans le groupe citalopram et 40 % dans le groupe rispéridone. Cependant, le moment de l'abandon, toutes raisons confondues, ne différait pas de façon statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,36$). Même si le taux d'abandon est similaire à celui observé dans d'autres études menées auprès de populations comparables, il n'est pas impossible que le fort taux d'abandon ait aussi affecté la distribution des facteurs confondants dans les deux groupes et l'efficacité des traitements.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	OUI. Il n'y a pas eu de changements dans les groupe durant l'étude.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ?	OUI, le pharmacien de recherche était la seule personne à connaître le groupe de répartition aléatoire des patients. De plus, la présentation des deux traitements à l'étude avait le même aspect.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	NON, l'échantillon comprenait davantage de femmes dans le groupe rispéridone ($p = 0,003$) et le résultat de base sur l'échelle NBR était plus élevé dans le groupe citalopram ($p = 0,044$). L'analyse statistique a tenu compte de ces différences ; les améliorations des résultats selon les échelles NBR et UKU ont été exprimées en valeurs absolues et en proportions (%).
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ?	OUI, l'utilisation d'inhibiteurs de la cholinestérase, de mémantine et de lorazépam était autorisée. Aucun patient n'a reçu de mémantine, et la répartition entre les deux groupes était comparable pour les autres traitements concomitants.

Grille d'évaluation critique (suite)

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Les scores de l'échelle NBRS ont diminué par rapport à l'état basal de 12,5 % avec le citalopram ($p = 0,05$) contre 8,2 % avec la rispéridone ($p = 0,30$) pour le traitement des symptômes d'agitation. Pour les symptômes psychotiques, ces diminutions ont été de 32,3 % ($p < 0,004$) pour le citalopram, contre 35,2 % ($p < 0,004$) pour la rispéridone. La différence entre les deux traitements n'était pas significative : agitation ($p = 0,57$) et symptômes psychotiques ($p = 0,79$). Une différence significative entre les deux groupes a été détectée en ce qui a trait à l'incidence des effets secondaires selon les scores de l'échelle UKU. Les résultats sont supérieurs de 19,2 % avec la rispéridone, mais sont inférieurs de 3,6 % avec le citalopram.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.
Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques ?	
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?	NON. Parce que l'hypothèse de base postulait que la voie sérotoninergique jouait un rôle dans l'agitation et les symptômes psychotiques, les auteurs ont voulu évaluer le citalopram sur des patients qui ne présentaient pas de symptômes de dépression. Or, une part importante des patients souffrant de démence souffre également de dépression. Il est donc difficile d'appliquer ces résultats à une population standard de patients déments.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ?	OUI. Cette étude est une des rares comparaisons faites entre un ISRS et un antipsychotique dans le but d'évaluer précisément une diminution de l'agitation et des symptômes psychotiques associés à la démence. À efficacité égale, le citalopram est associé à moins d'effets secondaires que la rispéridone. Cette étude mérite d'être reproduite afin de confirmer les avantages cliniques obtenus.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ?	OUI. Dans la mesure où l'absence de différence observée dans l'efficacité des deux traitements n'est pas, en fait, le résultat d'une absence d'efficacité des traitements tout court. Cette éventualité est peu probable compte tenu des données individuelles disponibles sur le citalopram et la rispéridone, mais elle existe néanmoins. Pour s'assurer que les avantages associés aux deux traitements sont bien réels et équivalents, il aurait fallu inclure un groupe placebo. Les études antérieures ont en effet démontré un taux d'efficacité élevé associé au placebo pour cette catégorie de patients.

Discussion

Peu de traitements médicamenteux sont disponibles pour traiter les patients présentant des symptômes d'agitation et de psychose secondaires à une démence. Les antipsychotiques, conventionnels ou atypiques, sont des agents dont on a souvent recours tôt en thérapie malgré une efficacité partielle et des effets indésirables non négligeables chez les patients âgés¹. L'hypothèse voulant que la sérotonine jouerait un rôle dans les épisodes aigus de démence suggère que les antidépresseurs de la classe des ISRS seraient une alternative de traitement efficace chez ces patients^{2,3}. Les données produites sur l'utilisation des ISRS dans cette indication ont jusqu'ici été incertaines, car elles reposaient surtout sur des études de faible envergure qui incluaient des patients dont l'atteinte était de légère à modérée^{2,4}. Il y a donc nécessité d'aborder la question au moyen d'études plus rigoureuses⁵.

Le présent article présente une étude contrôlée, avec répartition aléatoire des patients entre les traitements. Elle vise à comparer le citalopram, un antidépresseur de la famille des ISRS, à la rispéridone, un antipsychotique atypique, dans le traitement des symptômes psychotiques et de l'agitation associés à la démence. Les auteurs ont voulu tester l'hypothèse voulant que l'efficacité du citalopram était supérieure dans les cas d'agitation et que la rispéridone était meilleure pour contrer les symptômes

psychotiques. Les résultats de l'étude montrent une diminution statistiquement significative de l'agitation (mais néanmoins limite, $p = 0,05$) avec l'administration de citalopram et non significative ($p = 0,30$) avec l'usage de rispéridone. Pour les symptômes psychotiques, les deux traitements produisent des améliorations substantielles selon les échelles utilisées ($p < 0,004$). Cependant, la différence des changements notés entre les deux traitements à l'étude ne diffère en aucun cas et se situe loin des changements de 15 % prévus au départ. Par contre, le citalopram a été beaucoup mieux toléré que la rispéridone durant les douze semaines de traitement. Cette étude, qui est une des rares comparaisons faites entre un ISRS et un antipsychotique dans le traitement de l'agitation et des symptômes psychotiques associés à la démence, milite en faveur du citalopram en tant que solution de remplacement efficace de la rispéridone. La validité de ces résultats est par contre limitée par une méthodologie d'étude imparfaite.

La faille principale de la présente étude est l'absence d'un groupe placebo. L'inclusion d'un groupe placebo dans l'étude aurait permis de mieux évaluer l'effet absolu des traitements sur les symptômes d'agitation et de psychose et de valider le taux élevé d'abandon des patients observé dans les deux groupes de traitement. Même si le taux d'abandon est comparable à celui observé dans d'autres études menées auprès de populations comparables³, un

doute subsiste à l'effet que l'absence de différence observée entre les traitements soit en fait le résultat d'une absence d'efficacité des traitements selon les paramètres de l'étude. En effet, les études antérieures ont démontré des taux d'efficacité élevés associés au placebo dans cette catégorie de patients¹. Par ailleurs, il n'est pas impossible que le fort taux d'abandon ait aussi affecté la distribution des facteurs confondants dans les deux groupes et l'efficacité des traitements. Apparemment, les auteurs de la présente étude ont été incapables d'inclure un groupe placebo pour des considérations d'ordre éthique. Ils suggèrent que les prochaines études menées sur le sujet puissent inclure un tel groupe.

Les doses utilisées dans l'étude peuvent également faire l'objet de discussion. En pratique, les doses habituelles de rispéridone en gériatrie se situent aux environs de 1 mg, tandis que la dose moyenne utilisée dans l'étude était de 1,25 mg. La différence n'est pas très importante, mais elle peut expliquer l'importance des effets secondaires survenus dans ce groupe. La prévalence d'effets extrapyramidaux est aussi surprenante, puisqu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes dans ce domaine, alors que l'on s'attendrait à ce que la rispéridone en cause plus que le citalopram. Notons également que les doses de citalopram moyennes de 29,4 mg par jour étaient également élevées par rapport à la pratique clinique.

Comme l'hypothèse de base présumait que la voie sérotoninergique jouait un rôle dans l'agitation et les symptômes psychotiques, les auteurs ont voulu évaluer le citalopram sur des patients qui ne présentaient pas de symptômes de dépression, puisque la contribution de cette voie physiologique avait déjà clairement été établie. La dépression est une co-morbidité fréquente chez les patients déments ; de 15 à 63 % des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer présenteraient des symptômes dépressifs⁴. Ces symptômes peuvent interférer avec ceux d'ordre cognitif et neuropsychiatrique et demeurent difficiles à reconnaître chez les patients déments en l'absence d'outils diagnostiques précis pour la dépister⁶. Dans la présente étude, il est impossible de savoir jusqu'à quel point

les chercheurs ont réussi à exclure les patients dépressifs de leur population et comment les résultats présentés ici ont pu être influencés par ce biais de sélection.

En somme, cette étude ne permet pas de conclure à la supériorité du citalopram par rapport à la rispéridone ou inversement dans le traitement de l'agitation et des symptômes psychotiques, malgré une meilleure tolérance des patients au citalopram. Elle ne permet pas non plus d'extrapoler les résultats aux ISRS en général, d'autres études cliniques randomisées étant nécessaires à cette fin. À ce stade de la recherche, aucune médication utilisée pour traiter les symptômes neuropsychiatriques non cognitifs ne semble avoir d'effet important. Le citalopram demeure donc l'une des options possibles, mais cette étude ne lui permet pas de se hisser parmi les choix de traitement de ces symptômes à privilégier.

Pour toute correspondance :

Jean Lefebvre, pharmacien

Faculté de pharmacie, Université Laval

Unité de recherche en hypertension artérielle, CHUQ

2705, boul. Laurier, S120a

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 525-4444, poste 48118

Télécopieur : 418 654-2759

Courriel : Jean.Lefebvre@pha.ulaval.ca

Références

1. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS et coll. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 2006;355:1525-38.
2. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA et coll. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:561-72.
3. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Sweet RA, Mazumdar S, Bharucha A et coll. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460-5.
4. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*.2005;293:596-608.
5. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:129-41. Erratum in: *Am J Geriatr Psychiatry*.2002;10:264.
6. Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctôt KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2007;52:248-55.