

L'étude DART-AD : les antipsychotiques dans la démence de type Alzheimer augmentent-ils la mortalité à long terme?

Rémy Charette Nguyen

Titre de l'article : The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-7.

Auteurs : Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K et coll. pour le groupe d'étude DART-AD.

Commanditaires : UK Alzheimer's Research Trust.

Cadre de l'étude : L'étude a été menée dans des établissements de santé de quatre régions du Royaume-Uni : Oxfordshire, Newcastle et Gateshead, Londres, et Édimbourg. Le recrutement s'est effectué d'octobre 2001 à décembre 2004, et le suivi s'est déroulé jusqu'à avril 2006.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une analyse secondaire d'un essai comparatif à répartition aléatoire, avec placebo, en double aveugle, avec cessation de traitement pour deux groupes suivis en parallèle. L'objectif primaire de cette étude était de comparer la mortalité à 12 mois pour le groupe traité par rapport au groupe placebo. La mortalité a également été évaluée à 24, 36 et 48 mois. Les patients demeuraient dans l'étude pour une période maximale de 54 mois. L'objectif de cette analyse secondaire est d'évaluer si le fait de poursuivre un traitement aux antipsychotiques de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer augmente le risque de mortalité.

Patients : Un nombre de 165 patients (âge moyen de 85 ans) ont été répartis au hasard en double aveugle, soit 83 patients dans le groupe de traitement aux antipsychotiques et 82 dans le groupe placebo. De ces patients, 37 n'ont pas commencé le traitement; il y avait donc 64 patients dans le groupe traité par un antipsychotique et 64 patients dans le groupe placebo. L'analyse des deux groupes a été effectuée en intention de traiter et en intention de traiter modifiée.

Les patients devaient prendre un des antipsychotiques suivants pour des troubles de comportement depuis au moins trois mois : la thioridazine, la chlorpromazine, l'halopéridol, la trifluopérazine ou la rispéridone.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : demeurer dans un centre de soins de longue durée ou une maison de repos, remplir les critères NINCDS-ADRDA pour une maladie d'Alzheimer possible ou probable, un *Mini Mental State Evaluation* (MMSE) de plus de six points ou un score *Severe Battery Impairment* (SIB) de plus de 30 points et prendre une dose quotidienne d'antipsychotique équivalant à 10 mg de chlorpromazine ou à 0,5 mg de rispéridone.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : l'incapacité à passer l'évaluation initiale visant à déterminer les critères de jugement; toute condition physique, y compris les réactions extrapyramidales marquées, pouvant augmenter la souffrance ou la détresse de participer à l'étude selon l'évaluation d'un clinicien de l'étude ou d'un responsable des soins du patient; la prise de thioridazine avec prolongation de l'onde QTc à l'électrocardiogramme et l'incapacité à avaler des capsules.

Interventions : Après la répartition aléatoire, un des groupes devait poursuivre le traitement à l'antipsychotique pendant 12 mois alors que l'autre recevait un placebo. On ne fait pas état d'une période de sevrage pour le passage au placebo. Les patients recevaient soit un antipsychotique à très faible dose, à faible dose ou à forte dose, en fonction de la dose la plus proche de celle qu'ils prenaient avant la répartition aléatoire, soit un placebo de présentation identique.

Les régimes médicamenteux utilisés étaient les suivants : rispéridone, 0,5 mg une fois par jour; rispéridone, 0,5 mg ou 1 mg deux fois par jour; chlorpromazine, 12,5 mg une fois par jour; chlorpromazine, 12,5 mg ou 25 mg deux fois par jour; trifluopérazine, 0,5 mg une fois par jour; trifluopérazine, 0,5 mg deux fois par jour ou 1 mg deux fois par jour; halopéridol, 0,75 mg une fois par jour; halopéridol, 0,75 mg ou 1,5 mg deux fois par jour. Les traitements respectifs étaient maintenus à la même dose fixe pendant les 12 mois. Notons que pour l'analyse à long terme, sept patients ayant reçu le placebo pendant au moins 12 mois ont ensuite commencé un traitement avec un antipsychotique. La

Rémy Charette Nguyen, B.Sc. Pharm., M.Sc., est pharmacien au Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

durée moyenne d'utilisation de l'antipsychotique dans le groupe ayant pris cette substance pendant au moins 12 mois était de 25,1 mois.

Points évalués : Le résultat primaire évalué était la mortalité à 12 mois. Un suivi additionnel se poursuivait sur une période minimale de deux ans après l'inclusion dans l'étude et jusqu'à 54 mois, afin de déterminer l'effet à long terme de la poursuite ou de la cessation d'un traitement antipsychotique. Le suivi primaire de la mortalité à long terme était effectué au moyen d'entrevues téléphoniques. Les chercheurs ont essayé d'obtenir le certificat de chaque décès afin d'en préciser la date et la cause. Trois auteurs, ont déterminé en aveugle et par consensus s'il était possible, probable ou impossible que le décès ait été lié à une maladie cérébrovasculaire.

Résultats : Un traitement à haute dose a été utilisé sur 10 patients qui poursuivaient le traitement et 16 patients du groupe placebo. Tous les autres patients recevaient de petites doses; aucun n'a reçu de très petites doses. Les deux principaux traitements utilisés étaient la rispéridone (52 dans le groupe traitement et 49 dans celui placebo) et l'halopéridol (23 dans le groupe traitement et 20 dans celui placebo), qui représentaient 93 % des prescriptions. Dans l'analyse des patients ayant commencé le traitement qui leur était attribué (intention de traiter modifiée), les probabilités

cumulatives de survie étaient de 70,3 % (intervalle de confiance IC95 %; 57,5-79,9 %) dans le groupe de patients poursuivant l'antipsychotique, comparativement à 76,6 % IC95 %; 64,2-85,2 %) dans le groupe placebo. La différence est similaire en ce qui concerne l'analyse en intention de traiter. À l'analyse des courbes de survie Kaplan-Meier en intention de traiter modifiée, le test de logrank révèle une valeur de $p = 0,03$ et un rapport de hasard (HR) de 0,58 (IC95 %; 0,35-0,95) pour la cessation de traitement. À 24, 36 et 42 mois de suivi, les probabilités cumulatives de survie pour les groupes traitement et placebo était respectivement de 46 % vs 71 %, 30 % vs 59 % et 26 % vs 53 %. L'analyse en intention de traiter non modifiée révèle une différence similaire (HR = 0,58, IC95 %; 0,36-0,92). L'évaluation des certificats de décès est présentée dans le tableau I. Les auteurs de l'étude concluent qu'il existe une place importante mais limitée pour les antipsychotiques atypiques dans le traitement de symptômes neuropsychiatriques sévères de la maladie d'Alzheimer, particulièrement de l'agressivité. Ils notent cependant que l'accumulation de données inquiétantes sur leur innocuité, y compris une augmentation substantielle de la mortalité à long terme, souligne l'urgence d'arrêter leur prescription sans indication ou à long terme.

Tableau I : Analyse des certificats de décès

Cause vasculaire du décès	Intention de traiter			Intention de traiter modifiée		
	Traitement	Placebo	p*	Traitement	Placebo	p*
Aucune	16 (41 %)	12 (44 %)	0,06	20 (44 %)	15 (48 %)	0,30
Possible	9 (23 %)	3 (11 %)	0,06	9 (20 %)	4 (13 %)	0,30
Probable	2 (5 %)	7 (26 %)	0,06	4 (9 %)	7 (23 %)	-
Certificat non disponible	12 (31 %)	5 (19 %)	-	12 (27 %)	5 (16 %)	-

Données présentées : nombres (%)

* test exact de Fisher pour indiquer des proportions

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire par groupes de traitement?

Oui. Il ne s'agit pas, d'un point de vue statistique, d'un essai avec répartition aléatoire réelle. Les 22 premiers patients ont été répartis de façon purement aléatoire. Ensuite, un algorithme de minimisation a été utilisé pour assurer la comparabilité des deux groupes en fonction des facteurs pronostiques suivants : présence ou non d'effets extrapyramidaux, présence d'hallucinations visuelles, utilisation ou non d'inhibiteurs de la cholinestérase, test MMSE standardisé < 6 ou non, antipsychotiques atypiques ou classiques.

Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude?

Oui. On souligne cependant deux incertitudes de poids dans l'interprétation de l'analyse en intention de traiter. L'utilisation d'antipsychotiques chez les patients n'ayant pas commencé le traitement qui leur était attribué (37 sur 165 patients, 22,4 %) n'a pu être évaluée. De plus, parmi les 128 patients de l'analyse en intention de traiter modifiée, 21 (16,4 %) se sont retirés de l'étude et 4 (3,1 %) ont été perdus au cours du suivi.

Le suivi des patients a-t-il été mené à terme?

Non, il y a eu 10 retraits de l'étude et une perte au cours du suivi dans le groupe traitement et 11 retraits et trois pertes durant le suivi dans le groupe placebo. L'analyse de survie Kaplan-Meier tient compte des censures secondaires à ces pertes lors du suivi.

Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)?

Oui. Les résultats sont présentés en intention de traiter et en intention de traiter modifiée pour exclure les patients n'ayant pas commencé le traitement. Les caractéristiques des patients n'ayant pas entrepris le traitement qui leur était attribué ne sont pas présentées; il est ainsi impossible d'exclure un biais de sélection. Notons cependant que les HR pour les deux analyses sont très similaires.

Les traitements ont-ils été administrés à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés?

Oui.

Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude?

Oui. Les deux groupes sont comparables en ce qui concerne les cinq facteurs pronostiques utilisés dans l'algorithme de minimisation, ainsi que le sexe, l'âge, et les scores SIB, NPI (*neuroschizophrenia inventory*), FAST (*functional assessment staging*), mUPDRS (*modified unified Parkinson's disease rating scale*), BADL (*Bristol activities of daily living scale*), STALD (*Sceffield test for acquired language disorder*) et FAS (*functional assessment scale*).

Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche?

Oui. Notons qu'aucun recours à un ou à des antipsychotiques additionnels ou substitutifs et à des doses « au besoin » n'est rapporté.

Quels sont les résultats?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement?

Il y a eu une réduction statistiquement significative de la survie associée à la poursuite du traitement antipsychotique. La survie à 12 mois est de 70 % (IC95 %; 58-80 %) avec la poursuite du traitement comparée à 77 % (IC95 %; 64-85 %) en analyse de traitement modifiée. Le HR dans cette analyse est de 0,58 (IC95 %; 0,35-0,95).

Quelle est la précision de l'effet évalué?

Les IC95 % sont rapportés.

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?

Oui. Si le faible nombre de patients diminue la puissance statistique et plusieurs faiblesses du protocole de recherche limitent l'évaluation de la relation causale et de la quantification du risque, les résultats présentés s'ajoutent au corps grandissant de littérature soulevant l'importance de limiter la prescription des antipsychotiques.

Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération?

Non. L'évaluation des bienfaits neuropsychiatriques et des risques pour la fonction cognitive est présentée dans l'analyse primaire et est notamment limitée par une faible puissance statistique. Les effets secondaires autres que la mortalité et la qualité de vie des patients ne sont pas rapportés.

Est-ce que les bienfaits obtenus sont cliniquement significatifs?

Oui. Toute augmentation du risque de mortalité est cliniquement significative; l'évaluation des bienfaits associés au traitement et à l'individualisation des soins est donc nécessaire.

Discussion

Cette analyse secondaire¹ de l'essai DART-AD sur le retrait des antipsychotiques à des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer² s'ajoute aux nombreuses publications sur le risque de mortalité associé à la prise de ces agents. La progression de la démence de type Alzheimer se manifeste par un déclin fonctionnel et des symptômes neuropsychiatriques importants chez les patients. Une revue de 24 essais comparatifs à répartition aléatoire révèle que l'utilisation d'un antipsychotique classique ou atypique apporte une amélioration significative mais modeste des comportements agressifs comparativement à l'utilisation d'un placebo sur une période allant de 6 à 12 semaines dans une population souffrant de démence³. L'efficacité de ces agents s'est révélée beaucoup plus mitigée dans les études à long terme. Schneider et coll., dans l'essai comparatif multicentrique à répartition aléatoire, comptant 421 patients CATIE-AD, concluent que les effets secondaires associés à l'utilisation de l'olanzapine ou de la rispéridone dans le traitement de la psychose, de l'agitation ou de l'agressivité des patients souffrant de démence de type Alzheimer sont plus importants que les bienfaits⁴. Un autre essai comparatif à répartition aléatoire portant sur la rivastigmine ou la quétiapine parvient à une conclusion semblable⁵.

Malgré l'absence de données fiables sur leur efficacité, les antipsychotiques sont fréquemment utilisés pour le traitement des symptômes neuropsychiatriques des patients atteints de démence. Les auteurs du présent article rapportent un taux d'utilisation des antipsychotiques variant de 30 à 60 % et une utilisation dont la durée excède fréquemment une année. Une étude ontarienne menée en décembre 2003 rapporte un taux alarmant d'utilisation de 32,4 % pour des patients souffrant ou non de démence et demeurant en centre de soins de longue durée⁶.

Il existe un nombre important et grandissant de publications sur l'association entre les antipsychotiques et l'augmentation de la mortalité. La publication pivot sur le

risque accru de mortalité associé à la prise d'antipsychotiques atypiques par des patients souffrant de démence est la méta-analyse de 15 études d'une durée de 10 à 12 semaines de Schneider et coll. (2005)⁶. On y rapporte un taux de mortalité de 3,5 % comparativement à 2,3 % pour le groupe placebo pour un rapport de cote (OR) de 1,54 (IC95 %; 1,06-2,23). Wang et coll. rapportent un risque accru de décès de patients de plus de 65 ans qui prennent des antipsychotiques classiques comparativement à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques (OR = 1,37, IC95 %; 1,27-1,49)⁷. Ces résultats sont subséquentement confirmés par Gill et coll.⁸. La mise en garde de la FDA est depuis élargie à toutes les classes d'antipsychotiques⁹.

Quelques points faibles peuvent être mentionnés au sujet de cette étude. On ignore si les patients avaient d'autres pathologies et s'ils prenaient d'autres médicaments. De plus, les patients pouvaient avoir des pathologies qui les prédisposaient à un risque de mortalité important. Si le protocole de recherche utilisé semble a priori intéressant dans cette étude, rappelons qu'il s'agit ici d'une analyse secondaire. Ainsi, le calcul de la taille de l'échantillon a été mené pour détecter une différence statistiquement significative quant au score SIB et non quant à la mortalité. La faible puissance statistique se manifeste notamment par des IC95 % très larges. Qui plus est, les groupes analysés étaient comparables sur le plan des facteurs pronostiques cognitifs et neuropsychiatriques aux critères d'évaluation de DART-AD. Le modèle de minimisation ne prenait pas en compte les divers facteurs de risques cérébrovasculaires, et la faible taille de l'échantillon utilisé pour la répartition aléatoire ne permet pas d'exclure un biais de confusion. Rappelons également qu'après la période initiale de 12 mois de l'essai à répartition aléatoire, les patients n'étaient plus placés sous la supervision stricte qui est associée à ce type d'étude, celle-ci étant ouverte. Les données à long terme, du 12^e au 54^e mois, sont donc issues d'un cadre méthodologique beaucoup moins étroit. On rapporte néanmoins que seulement sept des patients du groupe placebo ont recommencé à prendre un

antipsychotique alors que la durée moyenne d'utilisation d'antipsychotiques dans le groupe traitement était supérieure à 25 mois. L'utilisation d'antipsychotiques « au besoin » n'était pas proscrite dans le protocole, et celle-ci n'est pas rapportée. Le recours aux certificats de décès visant à évaluer la cause des décès (tableau I) est intéressant, mais le nombre de certificats disponibles étant limité et le biais d'information ne pouvant être écarté, les résultats sont difficiles à interpréter. L'utilisation du test de Fisher n'est pas appropriée, car cette évaluation ne tient pas compte de la gradation entre les catégories impossible, possible et probable. Par exemple, la valeur p de 0,06 en intention de traiter modifiée est presque significative alors que les données brutes révèlent qu'il y a plus de décès de causes vasculaires « possibles » quand les patients sont sous l'effet d'antipsychotiques mais moins de « probables », ce qui est difficile à analyser. Notons finalement que la conclusion des auteurs de l'étude ne porte que sur les antipsychotiques atypiques. Ce fait est inusité si l'on considère l'importante proportion de leur population à l'étude recevant des antipsychotiques classiques.

Il reste encore beaucoup d'inconnues quant au risque réel de mortalité associé aux antipsychotiques. Cette publication s'ajoute à plusieurs autres pour soutenir l'existence de ce risque, mais notons que ces résultats n'ont pu être reproduits par une très récente étude rétrospective portant sur 2363 patients placés en soins de longue durée¹⁰. À l'opposé, une autre publication récente¹¹ souligne un risque accru de mort subite en présence d'antipsychotiques et pose comme hypothèse pathophysiologique l'allongement de l'onde QTc. Cette étude soulève la possibilité d'utiliser l'électrocardiogramme comme outil de gestion du risque.

Toutes ces données soulignent donc l'importance de n'utiliser les antipsychotiques pour les patients souffrant de démence que lorsqu'ils sont nécessaires, et ce, en cas d'échec des mesures non pharmacologiques. Les antipsychotiques typiques ou atypiques comportent les mêmes risques. La possibilité que le danger de mortalité augmente avec le temps souligne l'importance d'une bonne évaluation des troubles de comportement présentés par le patient et une réévaluation constante de l'utilisation de ces médicaments. L'innocuité des antipsychotiques doit être également évaluée : la sédation, la confusion, l'hypotension orthostatique, la présence de chutes, les effets extrapyramidaux. Les symptômes neuropsychiatriques se modifient avec le temps et avec l'évolution de la maladie, un arrêt de ces médicaments doit donc être envisagé.

Pour toute correspondance :
 Rémy Charrette Nguyen, pharmacien
 Centre universitaire de santé McGill
 Hôpital Général de Montréal
 1650, avenue Cedar
 Montréal (Québec) H3G 1A4
 Téléphone : 514 934-1934 poste 43321
 Télécopieur : 514 934-8301
 Courriel : remy.charrette.nguyen@umontreal.ca

Références

1. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K et coll. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-7.
2. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R et coll. A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5:e76.
3. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:492-500.
4. 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. *N Engl J Med* 2006;355:1525-38.
5. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A et coll. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874.
6. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294:1934-43.
7. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH et coll. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335-41.
8. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K et coll. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146:775-86.
9. US Food and Drug Administration. Antipsychotics. US Food and Drug Administration, FDA Public Health Advisory, Centre for Drug Evaluation and Research 2008. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm084149.htm> (site visité le 13 juin 2009).
10. Simoni-Wastila L, Ryder PT, Qian J, Zuckerman IH, Shaffer T, Zhao L. Association of antipsychotic use with hospital events and mortality among medicare beneficiaries residing in long-term care facilities. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:417-27.
11. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.