La réponse à la monothérapie du trouble dépressif majeur dans les essais randomisés avec placebo, soumis au FDA : Analyse des données individuelles des participants

Response to acute monotherapy for major depressive disorder in randomized, placebo controlled trials submitted to the US Food and Drug Administration: individual participant data analysis.



**INTRODUCTION :**

 La dépression est l'une des principales causes d'invalidité dans le monde, affectant 300 millions de personnes dans le monde, causant une réduction importante de la qualité de vie. Près de 13% des Américains utilisent des antidépresseurs, leur utilisation dans les pays économiquement développés a plus que doublé entre 2000 et 2015. Les méta-analyses ont montré de petites différences moyennes entre le médicament et le placebo, et la signification clinique de ces différences continue d'être débattues. Dans cet article, les auteurs rapportent une analyse au niveau des participants des essais randomisés contrôlés par placebo de la monothérapie pour le traitement du trouble dépressif majeur soumis à la Food and Drug Administration américain de 1979 à 2016 où ils ont également examiné les relations entre l'âge, le sexe, la gravité de la dépression au départ, et leurs interactions, et les réponses moyennes.

Les objectifs : Caractériser les distributions des réponses au niveau des individus à une monothérapie pour le trouble dépressif majeur dans des essais randomisés, contrôlés par placebo, soumis à la US Food and Drug Administration de 1979 à 2016.

**METHODES :**

 La base de données contenait 232 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo et portant sur la monothérapie pour le trouble dépressif majeur soumis par les développeurs de médicaments à la FDA, comprenant 733 888 participants. Afin d’effectuer des analyses de la sévérité du trouble dépressif majeur dans les essais ayant utilisé différents instruments, nous avons converti tous les scores en équivalents de l'échelle d'évaluation de Hamilton pour la dépression (HAMD17) vu qu’elle est la mesure la plus largement utilisée dans l'ensemble de données. Les distributions des réponses ont été analysées à l'aide de modèles finis.

**RESULTATS :**

 La moyenne d’âge des participants étaient de 41,8 ans. Les différentes caractéristiques (sexe, âge, gravité) ont été étudiées en interaction avec les réponses au traitement antidépresseur et au placebo.

Les participants qui ont été traités avec un médicament étaient plus susceptibles de présenter une réponse importante (24,5 % contre 9,6 %) et moins susceptibles d'avoir une réponse minimale (12,2 % contre 21,5 %).

Lorsque l'âge, le sexe et leur interaction ont été inclus, les deux sexes ont montré une réponse similaire au placebo, qui diminue avec l'âge, mais avec le médicament actif, la différence entre les sexes augmentait avec l'âge d'environ 0,13 point par an.

Chez les femmes, l’amélioration la plus importante par rapport à la ligne de base avec le médicament a été estimée à 10,1 points à l'âge de 30 ans ; la différence la plus importante entre le médicament et le placebo a été estimée à 2,2 points à l'âge de 62 ans. Chez les hommes, l'amélioration la plus importante par rapport aux valeurs de départ avec le médicament a été estimée à 9,8 points entre les âges de 22 et 23 ans ; la différence la plus importante entre le médicament et le placebo a été estimée à 2,2 points à 62 ans. Lorsque l'âge, la sévérité de base et leur interaction ont été inclus, ces facteurs étaient de puissants prédicteurs du changement par rapport à la ligne de base, tant pour le médicament que pour le placebo. Tant pour le médicament que le placebo, l'amélioration par rapport à la ligne de base augmentait avec la sévérité de base et diminuait avec l'âge.

La différence moyenne à effets aléatoires entre le médicament et le placebo favorisait le médicament. Les différences entre le médicament et le placebo ont augmenté de manière significative (P<0,001) ave la gravité de base. Après avoir pris en compte les caractéristiques des participants au début de l'étude, il n’y avait aucune tendance de l'effet du traitement ou de la réponse au placebo dans le temps.

Les médicaments présentant l'effet bénéfique le plus important (amitriptyline, clomipramine et venlafaxine) ont également des effets plus importants dans les essais où ils étaient directement comparés avec d'autres agents. Ces médicaments représentaient environ 10 % (4 689 sur 4 895) des participants qui ont reçu le médicament actif, et la distribution des réponses pour ces médicaments différait modestement de celle des autres antidépresseurs.

**DISCUSSION :**

 Cette analyse au niveau des participants de tous les essais contrôlés par placebo d'efficacité des antidépresseurs en monothérapie soumis à la FDA entre 1979 et 2016 fournit une analyse complète, au niveau des réponses au traitement et des effets nets du médicament. Les auteurs rapportent un effet médicamenteux chez les adultes équivalent à 1,82 points, avec une différence moyenne standardisée de 0.24. Chez les participants pédiatriques, l'effet du médicament était de 0,71 point, avec une différence moyenne standardisée de 0.13. Certaines études ont attribué les différences au placebo au fil du temps, mais cette hypothèse n'a pas été confirmée dans cette étude. Cependant, il a été constaté que les participants semblaient appartenir à l'un de trois types de populations de réponse. Environ deux tiers des participants ayant reçu le médicament et le placebo avaient une une réponse non spécifique. Ceux traités avec le médicament étaient plus susceptibles de présenter une réponse Large (24,5 % contre 9,6 % avec le placebo), et moins susceptibles de présenter une réponse minime (12,2 % contre 21,5 %). Ainsi, les avantages observés des antidépresseurs par rapport au placebo sont mieux compris comme affectant une minorité de patients comme soit une augmentation de la probabilité d'une réponse Large ou une diminution de la probabilité d'une réponse minimale.

La distribution non spécifique comprenait un large éventail de réponses. Sa large gamme distincte et sa probabilité similaire pour les groupes médicament et placebo suggère que ces réponses pourraient refléter les diverses interactions des caractéristiques individuelles avec le placebo et d'autres effets non liés au traitement médicamenteux, tels que la réponse à un contact clinique accru, et des améliorations spontanées. La réponse large était plus de deux fois plus probable avec le médicament que le placebo et pourrait être qualitativement différente, montrant un changement dans l'état dépressif plutôt qu'une atténuation symptomatique ; >90% des personnes ayant une réponse Large étaient sous le seuil ou n'étaient pas déprimés selon les critères du NICE.

Nos résultats pourraient donc suggérer une autree discussion sur l'équilibre entre les avantages et les inconvénients potentiels pour la prescription des antidépresseurs. Nos résultats suggèrent que plutôt que d'être susceptibles de réduire les symptômes (au-delà d'une réponse réponse au placebo), il existe une probabilité légèrement accrue d'obtenir une réduction importante des symptômes à court terme ou de prévenir une sévérité continue des symptômes à court terme qui n'aurait pas eu lieu autrement. En outre, les patients qui ne présentent qu'une amélioration modeste de leurs symptômes avec un essai adéquat de traitement antidépresseur pourraient avoir besoin de passer à un autre traitement.

Les analyses précédentes de la relation entre la gravité de base et l'efficacité des antidépresseurs ont révélé des effets nuls à modérés et ces effets pourraient être attribuables à l'instrument plutôt qu'à l'expérience du patient. Nous avons constaté que l'effet de la sévérité de base était statistiquement significatif mais faible.

Ce résultat pourrait être partiellement dû aux effets de plafonnement de l'amélioration chez les participants moins déprimés, mais elle pourrait également être attribuable à une probabilité accrue d'un phénotype répondant spécifiquement aux médicamenteux parmi ceux dont les symptômes sont plus sévères. Conformément aux lignes directrices du « National Institute for Health and Care Excellence » (NICE), étant donné la probabilité absolue modeste d'un bénéfice substantiel par rapport au placebo, et lorsque cela est compatible avec la disponibilité et les préférences des patients, il faut commencer par les traitements à faible risque de la dépression aiguë légère à modérée en l'absence de trouble dysthymique sous-jacent.

**CONCLUSION :**

 Les patients souffrant de dépression sont susceptibles de s'améliorer de leur dépression avec un médicament ou un placebo. Bien que l'effet moyen des antidépresseurs ne soit qu'une faible amélioration par rapport au placebo, l'effet du médicament actif semble augmenter la probabilité qu'un patient bénéficie substantiellement du traitement d'environ 15 %. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier le sous-ensemble de patients qui sont susceptibles de nécessiter des antidépresseurs pour une amélioration substantielle.

**Dr Salahddine Zineb.**

**Service de psychiatrie**

**CHU Souss Massa. Septembre 2022**