

## Antidépresseurs : la méthode des comparaisons multiples

Stéphane Mouchabac

### 1. Prescrire des antidépresseurs : un art difficile

Prescrire un antidépresseur n'est pas une tâche si simple : entre les réticences du patient, le défaut d'observance, les effets secondaires et les données scientifiques parfois contradictoires, le praticien a parfois du mal à faire les bons choix (ceux qui conviennent au patient).

De même, les nombreuses guidelines ne parviennent pas toujours à faire le grand écart entre les données "dures" de l'Evidence Based Medicine (mais qui bien souvent répondent à des questions "larges" : efficacité, tolérance etc..) et les questions simples du quotidien du praticien. Il est rare qu'une seule publication réponde (ou permet de répondre) à toutes les questions qui peuvent se poser à propos de l'efficacité d'un traitement (tableau 1).

Or, la plupart des agences du médicament (FDA, Europe) demande des études contrôlées versus placebo pour

l'évaluation de l'efficacité d'un nouvel antidépresseur et leur autorisation de mise sur le marché.

Devant ces difficultés certains chercheurs souhaitent reconsidérer ces méthodes d'évaluation, car le choix du placebo comme éternel comparateur est aussi discutable, puisque sujet à des biais très importants (pour revue : (2)) De plus, lorsque l'on dispose de plusieurs traitements qui permettent de traiter des patients présentant la même pathologie (dans des conditions identiques), la plupart des études les évaluant se focalisent sur des comparaisons appariées ou directes des traitements, qui ne permettent pas toujours de déterminer le meilleur choix thérapeutique.

Et, en fonction du type de question posée, les études les plus adaptées ne possèdent pas toujours le même niveau de preuve. Ainsi, certaines relations de causalité peuvent rester imprécises (tableau 2).

Patients/population	Quelle population est considérée, comment peut-elle être le mieux décrite, doit-on prendre en compte des sous-groupes ?
Intervention	Quel traitement ou quelle intervention peuvent être utilisés ?
Comparaison	Quels sont les comparateurs connus ou les alternatives à cette intervention ?
Résultats	Qu'est ce qui est réellement important pour le patient ? Quels résultats peuvent être pris en compte : intermédiaires ou a court terme, mortalité, morbidité et complications liées au traitement, taux de rechute, réhospitalisation, fonctionnement physique et social, qualité de vie, statut de santé, coût ?

Tableau 1. Caractéristiques de la formulation de questions à propos de l'efficacité d'une intervention (d'après (1)).

Type de question	Méthodologie adaptée
Efficacité et impact d'une intervention	Essais randomisés, double aveugle
Précision d'une information (facteur de risque, test, prédiction)	Comparaison d'une information versus un comparateur valide dans un essai randomisé ou une étude de cohorte
Taux, fréquence, prévalence d'un événement	Etudes transversales, cohorte, analyse de registres
Coût	Etude naturalistique prospective

Tableau 2. Méthodologie adaptée à chaque type de question (d'après (1)).

La meta-analyse, est une méthode scientifique dite à haut niveau de preuve et comme nous l'avons décrit précédemment (2), elle a pour objectif principal la synthèse des résultats des essais disponibles sur une question du registre thérapeutique. Cette synthèse doit être "systématique" (avec recherche exhaustive de tous les essais publiés et non publiés) et "quantifiée" (utilisation de modèles de calculs statistiques permettant une estimation précise de la taille de l'effet du traitement). Autour de la problématique de la prescription d'antidépresseurs, la meta-analyse apparaît comme une solution idéale puisqu'elle augmente la puissance des populations étudiées et permet aussi de procéder à des analyses en sous-groupes pour répondre à des questions secondaires qui intéressent la pratique.

Plusieurs méta-analyses ont été publiées récemment (3, 4,5) ,avec parfois des interprétations douteuses qui au final apportent plus de doutes que de réponses ; surtout les comparateurs sont soit le placebo (4,5), soit des molécules de générations différentes avec une grande hétérogénéité des études (3).

Ces résultats ne permettent pas en définitive de faire un choix réellement argumenté parmi le panel de nouvelles molécules disponibles et dans certains cas ces articles montrent que les résultats sont soumis à des biais de publication (4,6).

## 2. Les comparaisons mixtes de traitement

En l'absence d'études suffisantes en nombre et en qualité pour effectuer toutes les mesures comparatives des traitements entre eux, certains auteurs proposent d'avoir recours aux comparaisons "indirectes" de ces traitements : Il est possible de faire des comparaisons indirectes lorsque chacun des traitements évalués ont été déjà

comparés avec d'autres traitements. Par exemple, si nous disposons d'un essai  $E_{AB}$  évaluant le traitement A vs B et  $E_{BC}$  qui évalue B vs C (mesure directes) , alors on peut proposer une méthode de mesure "indirecte" permettant de comparer A à C. Ce qui laisse sous tendre que les comparaisons A vs B et B vs C, contiennent des informations permettant de comparer A à C et que dans une meta-analyse les données obtenus, même de manière indirecte ne seront pas nécessairement à exclure.

Ainsi l'odds ratio de AC est obtenu de la manière suivante :  $OR_{AC} = OR_{AB} \cdot OR_{BC}$ .

Mais, la tâche devient plus complexe lorsque l'on dispose de plusieurs comparaisons pour un même traitement (par exemple A vs D, E, F).

Bien souvent, il faut construire un modèle (en fait un "réseaux de preuve") pour estimer l'efficacité comparée de tous les traitements inclus, et les classer selon un calcul de probabilité (figure 1).

Ces modèles peuvent être considérés comme des extensions logiques et cohérentes des analyses appariées, avec un niveau de complexité supérieur :

- Les informations issues des essais randomisés forment un réseau connecté.
- Les informations directes et indirectes circulent sur ce réseau de manière complexe.
- Certaines paires vont donc contenir des preuves directes d'un effet, alors que d'autres paires vont permettre d'obtenir des informations indirectes pour accroître cette estimation.
- Les comparaisons indirectes sont des sources importantes : par exemple pour une analyse de 5 traitements on a 10 comparaisons directes possibles et 120 indirectes.

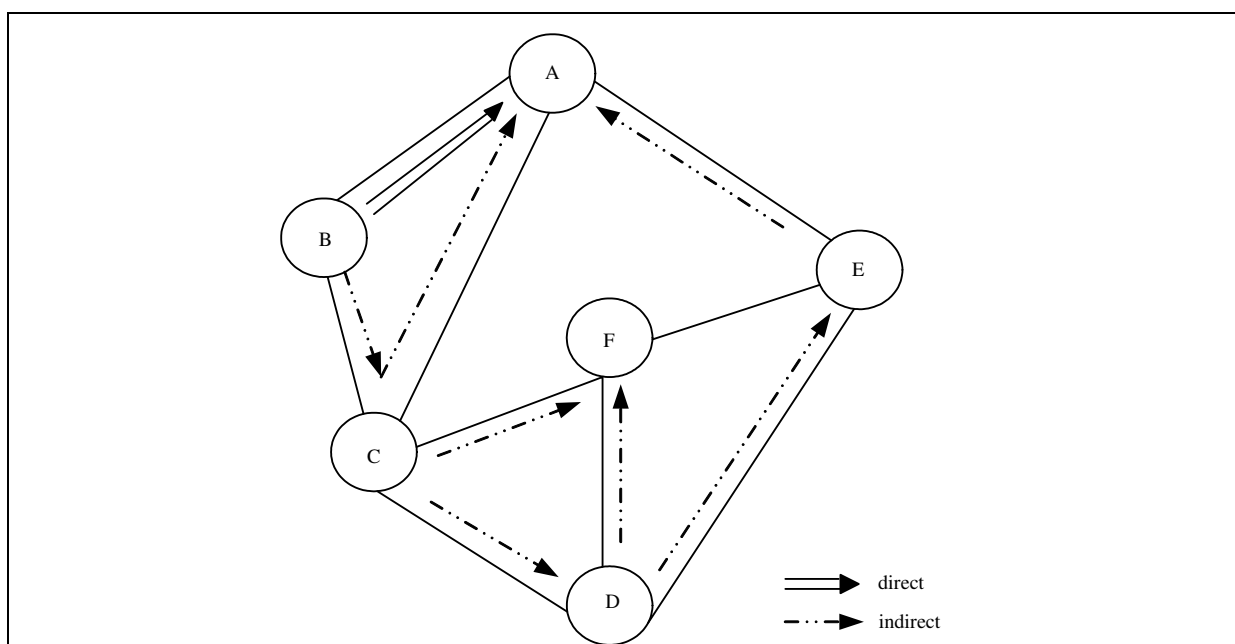


Figure 1. Réseau MTC pour des traitements d'après (7).

C'est ce que l'on appelle la méthode des comparaisons mixtes de traitement qui associe des mesures directes et indirectes (MTC : Mixed (ou Multiple) Treatment Comparisons) (7) (figure 1).

Elle est très informative lorsque par exemple, il faut analyser une situation où plus de 5 traitements sont disponibles pour une même situation clinique.

On doit donc ensuite déterminer la cohérence du système qui repose sur un ensemble de relations en rapport avec les données et qui représentent les interactions entre les comparaisons. L'hétérogénéité représente les variations d'un même effet au travers différentes études, alors que l'incohérence souligne les divergences de résultats entre différents types de comparaisons.

Pour une comparaison indirecte, on ne dit pas (AB) est cohérent avec (BC), mais (AB), (BC) et (AC) sont cohérents entre eux, c'est-à-dire qu'on ne note pas de grande divergence dans les résultats. On comprend alors l'importance de l'analyse et la recherche de la cohérence. Pour une MTC qui nécessite K traitements et T types de comparaisons, alors il y a K-1 paramètres de base et T-K+1 paramètres fonctionnels. La relation de cohérence peut être décrite comme  $D_F = FD_B$  où F est une matrice connue avec pour entrées 1, -1 ou 0.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour les MTC, mais selon plusieurs auteurs, une approche par un modèle hiérarchique bayésien à effet randomisé semble la plus adaptée pour évaluer K traitements (8).

L'utilisation de réseaux bayésiens est doublement intéressante puisqu'elle permet de créer des modèles de représentation de la connaissance (relations causales au sein d'un graphe) et de calculer des probabilités. En fonction des informations observées, on va déterminer la probabilité des données non observées.

Il permet alors de déterminer la probabilité pour un traitement d'être classé en premier, puis en deuxième, jusqu'à la dernière place des traitements étudiés.

Ce type de méthode est aussi applicable afin de résoudre plusieurs problématiques :

- S'il existe des informations directes, mais qui ne fournissent pas assez d'éléments pour une analyse statistique, on utilise alors la puissance des comparaisons indirectes.
- S'il n'y a pas de comparaison directe d'un traitement d'intérêt, alors que l'on a besoin de comparer ou de classer plusieurs traitements.

"Emprunter" la force d'une comparaison d'une preuve indirecte est donc une idée séduisante.

### 3. La méta-analyse de Cipriani : bis repetita ou innovation ?

C'est dans cet logique que *Cipriani et coll.* proposent cette méthodologie différente pour leur méta-analyse

évaluant 12 antidépresseurs "nouvelle génération" : brupopion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, minalcipran, mirtazapine, paroxétine, reboxétine, sertraline, venlafaxine.

Afin de comparer ces différents traitements, 117 essais contrôlés et randomisés ont été sélectionnés et portent sur un échantillon important (25 928 déprimés unipolaires). On ne compare plus un traitement au placebo, mais seulement les traitements entre eux (et dans le cas d'une étude à 3 bras, les groupes placebo étaient exclus de l'analyse des données).

Deux variables ont été étudiées :

- L'efficacité, définie de manière classique comme une réduction d'au moins 50% des symptômes de la dépression à la 8ème semaine sur une échelle HAMD ou MADRS (sachant que si une étude utilisait les deux, par convention c'est la HAMD qui était prise en compte). Le calcul est en intention de traiter.
- L'acceptabilité qui est évaluée à partir du nombre de sujets sortis d'étude à la 8ème semaine, quelle qu'en soit la raison (ainsi, moins il y a de sorties d'études, plus le traitement est considéré comme acceptable).
- Conjuguant ces deux paramètres, on obtient une balance efficacité/acceptabilité qui doit permettre de différencier les traitements entre eux.

Afin d'obtenir une bonne validité, l'équivalence des dosages utilisés dans les essais a été évaluée (selon une échelle de bioéquivalence) et testée à partir d'une analyse de sensibilité (pour déterminer comment les variations de doses pouvaient influencer le modèle).

Sur le plan statistique, lorsque des analyses par paires étaient possibles (s'ils disposaient d'essais comparant la même intervention) alors ils utilisaient un modèle à effet randomisé, qui suppose que l'effet n'est pas fixe selon les études, mais varie autour d'une moyenne.

Sinon, le modèle bayésien permettait d'obtenir des mesures indirectes, comme nous l'avons expliqué précédemment. Cette méthode combinant les mesures directes et indirectes, elle évaluait l'efficacité et l'acceptabilité en calculant la probabilité que chaque traitement soit le meilleur, puis le deuxième etc... sur la base de l'Odd Ratio (OR) de chacun.

Pour l'estimation du niveau de cohérence, le rapport des odd-ratios obtenus par méthode directe et indirecte était calculé et l'incohérence a été définie par une différence avec un intervalle de confiance de 95% excluant 1.

La fluoxétine a été choisie comme comparateur, du fait de son ancienneté et du grand nombre d'études où elle était utilisée comme référence. Enfin, pour éliminer un "effet sponsor", une méta-régression a été faite (les résultats ne seront que peu affectés par cet effet).

A l'aide de cette méthode évaluant les ORs, quatre antidépresseurs sont significativement plus efficaces que les autres molécules: l'escitalopram, la mirtazapine, la

sertraline et la venlafaxine. Les ORs se situent entre 1,22 et 2,03. La reboxétine ayant les résultats les moins bons. Pour le critère d'acceptabilité, l'escitalopram et la setraline présentent le meilleur profil.

A partir de ces résultats, ces deux dernières molécules obtiennent les meilleures balances efficacité/acceptabilité. Puis, sur la base du coût (la sertraline étant générique) dans de nombreux pays, les auteurs proposent que la sertraline soit d'une part le traitement de première intention et le comparateur de référence pour les futures études.

#### 4. Quelles implications ?

La critique systématique ne doit pas non plus être la règle et cette approche comporte des qualités indéniables, ainsi que des résultats intéressants, dans la forme. Surtout, ils suggèrent que l'on puisse dépasser l'objectif habituel de la supériorité "versus placebo" dans l'évaluation des thérapies antidépressives alors que l'on possède des traitements de référence l'ayant déjà démontré. Les aspects éthiques et méthodologiques (dans l'assouplissement de certains critères d'inclusions) s'en trouveraient changés de manière bénéfique.

Le problème majeur reste la durée moyenne du traitement, 8 semaines qui correspond au traitement d'attaque où l'on cherche à obtenir une réponse et non une rémission (si elle est présente, c'est une valeur ajoutée, mais rarement l'objectif principal d'une étude à 8 semaines). Sans oublier les critiques habituelles de la HAMD comme "gold standard" de l'évaluation des antidépresseurs.

Or, les recommandations (et l'expérience) insistent sur une durée minimale de traitement de 6 mois, voire plus dans certains cas et de maximiser les stratégies thérapeutiques afin d'obtenir une rémission. Aussi, on ne peut prédire sur ces résultats, l'évolution de l'efficacité des traitements au cours du temps et le résultat "final" sur la rémission. De même, une différence statistique entre deux traitements peut être peu significative sur le plan clinique.

Surtout, le critère d'acceptabilité se base sur le nombre de sortis d'étude, quel qu'en soit le motif. Or, ces motifs peuvent être multiples : type de patient, sévérité de la baseline, rémunération ou non, comorbidités, dosages, nature et type des effets secondaires, critères d'exclusion "per protocole" qui peuvent être très variables selon les études (par exemple anxiolytiques interdits, contrôle des toxiques etc..).

De plus, bien que la méthode soit contrôlée, on note des résultats non cohérents : alors que les mesures directes ne retrouvent pas de différences pour certaines molécules (escitalopram et citalopram, mirtazapine et venlafaxine),

les auteurs préfèrent en tirer partie en soulignant l'intérêt des mesures indirectes qui réduiraient certains "biais de sponsors".

Les critères NICE ont déjà introduit ces résultats dans leur réactualisation de 2009 (1), pour les traitements de première intention dans le cadre de la dépression. Mais, on attend avec impatience la même méthode avec des résultats à 6 mois.

#### REFERENCES

1. Depression: management of depression in primary and secondary care. Depression : the treatment and management of depression in adults. (update) National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical practice guideline CG23.2009.<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/DepressionUpdateFullGuidelineDraft.pdf>.
2. Mouchabac S. "Antidépresseurs": les limites d'une méta-analyse. Neuropsychiatrie : Tendances et Débats 2008 ; 33 : 13 – 21.
3. Hansen A.R., Gartlehner G., Lohr K.N., Gaynes B.N., Carey T.S. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. Ann Intern Med 2005 ; 143 : 415–426.
4. Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., Tell R.A., Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Engl J Med 2008 ; 358, 252-260.
5. Kirsch I., Deacon B.J., Huedo-Medina T.B., Scoboria A., Moore T.J., Johnson B.T. Initial severity and antidepressant benefits : a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 2008 ; 5 : e45.
6. Bottéro A. Les antidépresseurs à l'épreuve de toutes les preuves. Neuropsychiatrie : Tendances et Débats 2008 ; 32 : 25 – 26.
7. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. Statist Med 2002 ; 21 : 2313–2324.
8. Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons Statist Med 2004 ; 23 : 3105–3124.

**Mots clés :** dépression, antidépresseurs, méta analyse