EXERCICE N° 21 : **Un assemblage fragile**

L'*agomélatine* (Valdoxan°) est un agoniste des récepteurs de la mélatonine pour lequel la firme Servier a reçu une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne pour le traitement de la dépression (lire dans ce numéro pages 646-650). Trois essais versus placebo ont fait l'objet d'une analyse groupée. Pour vous exercer à la lecture critique d'une analyse groupée d'essais, l'équipe *Prescrire* vous propose de lire des extraits du compte rendu de cette étude, puis de répondre à quelques questions. Suivent les réponses et commentaires de la Rédaction.

EXTRAITS
DE LA VERSION ORIGINALE DE LA PUBLICATION (1)

Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine
Montgomery SA and Kasper S.

Introduction
Major depressive disorder (MDD) is a serious and common disorder with a lifetime prevalence of 16-17% in Europe and the US. (…)

A substantial body of evidence suggests that the level of dysfunction increases with the severity of the condition as does the risk of suicide. The treatment of severe depression is therefore a particularly important target. (…)

Definition of severe depression
(…) Criteria based on scores on observer-rated severity scales such as the Hamilton Depression Scale (HAMD) and the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) are used widely (…). The most widely used criteria have been a score of 25 or more on the HAMD and a score of 30 or more on the MADRS. (…)

Evidence of efficacy in severe depression
Despite the methodological problems of defining severe depression it is clear from the literature that it has been possible to show not only that antidepressants are effective in severe depression but also that some may have a greater effect than others. (…) these studies have encouraged the opinion that TCAs [tricyclic antidepressants] *are more effective than newer antidepressants in severe depression and concerns about the efficacy of newer antidepressants remain.*

TRADUCTION
EN FRANÇAIS DES EXTRAITS CI-CONTRE

Dépression sévère et antidépresseurs : mise au point sur une analyse groupée d'essais comparatifs agomélatine versus placebo
Montgomery SA et Kasper S

Introduction
Le trouble dépressif majeur est une affection grave et fréquente avec une prévalence au cours de la vie estimée à 16 % - 17 % en Europe et aux États-Unis d'Amérique. (…)

Un ensemble substantiel de preuves suggère que le niveau de dysfonction ainsi que le risque de suicide augmentent avec la sévérité de l'affection. Le traitement de la dépression sévère est donc un objectif particulièrement important. (…)

Définition de la dépression sévère
(…) Les critères basés sur des scores établis par un observateur à partir d'échelles de sévérité telles que l'échelle de dépression de Hamilton (HAMD) et l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS) sont largement utilisés (…). Les critères les plus largement utilisés ont été des scores de 25 ou plus sur l'échelle HAMD et un score de 30 ou plus sur l'échelle MADRS. (…)

Preuves de l'efficacité dans la dépression sévère
Malgré des problèmes méthodologiques de définition de la dépression sévère, il est clair d'après la littérature qu'il a été possible de montrer non seulement que les antidépresseurs sont efficaces dans la dépression sévère, mais aussi que certains pourraient avoir un effet plus important que d'autres. (…) ces études ont conforté l'opinion que les antidépresseurs tricycliques sont plus efficaces dans la dépression sévère que les antidépresseurs plus récents, et des inquiétudes demeurent à propos de l'efficacité des antidépresseurs récents.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 21 : **Un assemblage fragile**

(…)
The present analysis, using a number of different criteria to define severe depression, was undertaken to investigate whether agomelatine, a new antidepressant with MT1 MT2 melatonergic agonist and 5HT2c antagonist properties, is effective in the treatment of severe depression. Three double-blind randomized placebo-controlled studies have shown the antidepressant efficacy of agomelatine (Loo et al, 2002; Kennedy and Emsley, 2006; Olié and Kasper [in press]). (…)

The discontinuation rate in the three studies was low with a discontinuation rate of 15.8% on agomelatine and 18.1% on placebo. The discontinuation rates owing to adverse events were similar for agomelatine and placebo (4.4 vs. 6.6%). Agomelatine in these effective doses of 25-50 mg was well tolerated and the emergent adverse event (AE) profile was benign. The most frequent AEs on both agomelatine and placebo were headache (7.7 vs. 13.7%), nausea (5 vs. 6.3%), and dizziness (5 vs. 3.6%).

Each study was powered to detect a difference between active treatment and placebo. In the study, a pooled analysis of the data was undertaken to increase the power to investigate efficacy in the subgroup of those with severe depression.

Methods
The three studies included in the pooled analysis used very similar methodology: patients with a similar level of initial severity were included and the HAMD (17 item) was the pivotal scale (…). A difference existed between the studies in the duration of treatment which was 8 weeks in the study of Loo et al. (2002) and 6 weeks in the other two studies. (…)

Analysis of the subgroup with severe depression was carried out using a score of 25 or more on the HAMD 17-item scale as the definition of severe depression. (…)

An additional analysis of severity was defined by a CGI-S of 5 or more (marked depression) combined with the HAMD score of 25 or more; this analysis was planned in two studies (Kennedy and Emsley, 2006; Olié and Kasper [in press]) but not in the third study (Loo et al., 2002).
(…)

To examine the efficacy of agomelatine in the elderly, a separate analysis of elderly depressed patients aged 60 years and above in the dataset was carried out.

(…)
La présente analyse, utilisant différents critères pour définir une dépression sévère, a été entreprise dans le but d'évaluer si l'agomélatine, un nouvel antidépresseur agoniste des récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine ayant des propriétés 5HT2c antagonistes, est efficace dans le traitement de la dépression sévère. Trois essais randomisés en double aveugle comparatifs versus placebo ont montré une efficacité antidépressive de l'agomélatine (Loo et coll., 2002; Kennedy et Emsley, 2006; Olié et Kasper [sous presse]). (…)

Le taux d'arrêt de traitement dans les trois essais a été faible, avec un taux d'arrêt de 15,8 % sous agomélatine et de 18,1 % sous placebo. Le taux d'arrêt pour évènements indésirables a été similaire pour l'agomélatine et le placebo (4,4 % vs 6,6 %). L'agomélatine aux doses efficaces de 25-50 mg a été bien tolérée et le profil des évènements indésirables a été bénin. Les évènements indésirables les plus fréquents à la fois sous agomélatine et placebo ont été des céphalées (7,7 % vs 13,7 %), des nausées (5 % vs 6,3 %), et des sensations vertigineuses (5 % versus 3,6 %).

Chaque essai avait une puissance statistique suffisante pour détecter une différence entre le traitement actif et le placebo. Dans cette étude, une analyse groupée des données a été réalisée pour accroître la puissance, afin d'évaluer l'efficacité dans le sous-groupe de ceux ayant une dépression sévère.

Méthodes
Les trois essais inclus dans l'analyse groupée ont utilisé une méthodologie très proche : les patients inclus avaient initialement un même degré de dépression et l'échelle principale d'évaluation était l'HAMD (17 items) (…). Une différence existe entre les essais concernant leur durée de traitement qui était de 8 semaines dans l'essai de Loo et coll. (2002) et de 6 semaines dans les deux autres essais. (…)

L'analyse du sous-groupe "dépression sévère" a été réalisée en utilisant un score de 25 ou plus sur l'échelle HAMD à 17 items comme définition de la dépression sévère. (…)

Une analyse supplémentaire de sévérité était définie par un CGI-S de 5 ou plus (dépression notable) combinée avec le score HAMD de 25 ou plus ; cette analyse était prévue dans deux essais (Kennedy et Emsley, 2006; Olié et Kasper [sous presse]) mais pas dans le troisième essai (Loo et coll., 2002).
(…)

Pour évaluer l'efficacité de l'agomélatine chez les patients âgés, une analyse séparée des patients dépressifs âgés de 60 ans et plus a été réalisée.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 21 : **Un assemblage fragile**

The data from the subgroup of severely depressed patients included in a specific study in the elderly (not yet published) were also analysed. In this study the MADRS was the pivotal efficacy measure and the HAMD the secondary scale. (…)

Statistical methods
The meta-analysis provides an estimate of the overall average effect based on the individual effect of treatment compared to placebo estimated in the three studies. (…)

Results
In each of the three individual studies included in the pooled analysis, agomelatine was more effective than placebo in the severe subgroup defined as HAMD entry score of 25 or more.

In the pooled analysis in this severe subgroup (HAMD score 25 or more), the overall effect with adjustment showed that agomelatine was more effective than placebo (P<0.001) (Table 2). (…)

The regression analysis showed there was a trend (P = 0.052) for an increase in treatment effect size with increasing baseline severity of depression.

Agomelatine was also more effective than placebo (difference: 3.48 CI = 2.08-4.89, P < 0,001) in the pooled analysis of the severe subgroup defined by the CGI-S of 5 (marked depression) or more combined with the HAMD score of 25 or more. (…)

Elderly with severe depression
In the pooled analysis of the three positive placebo-controlled studies, 29 patients in the agomelatine group and 24 in the placebo group were aged 60 or over. (…) The number of patients with severe depression in this elderly subgroup was too small for an adequate test of efficacy.

In the not yet published specific study of agomelatine in the elderly where agomelatine did no separate significantly from placebo, 48.1% of the study population had a baseline score of 30 or more on the MADRS. In the subanalysis of this group, the difference between agomelatine and placebo was 3.97 (SE: 2.14) on the MADRS (P = 0.066).
(…)

Les données issues d'un sous-groupe de patients sévèrement dépressifs dans un essai spécifique aux patients âgés (non encore publié) ont aussi été analysées. Dans cet essai, le MADRS était le critère principal de mesure de l'efficacité et l'HAMD une échelle secondaire. (…)

Méthodes statistiques
La méta-analyse fournit une estimation de l'effet moyen global, fondée sur l'effet du traitement comparé au placebo estimé dans chacun des trois essais. (…)

Résultats
Dans chacun des trois essais inclus dans l'analyse groupée, l'agomélatine a été plus efficace que le placebo dans le sous-groupe "sévère" défini par un score HAMD à l'inclusion de 25 ou plus.

Dans l'analyse groupée de ce sous-groupe "sévère" (score HAMD de 25 ou plus), l'effet global après ajustement a montré que l'agomélatine était plus efficace que le placebo (p < 0,001) (Tableau 2). (…)

L'analyse de régression montre qu'il y a une tendance (p = 0,052) à une augmentation de l'effet du traitement avec l'augmentation du score de sévérité de la dépression à l'inclusion.

L'agomélatine a été aussi plus efficace que le placebo (différence : 3,48 IC = 2,08-4,89, p < 0,001) dans l'analyse groupée du sous-groupe "sévère" défini par un score CGI-S de 5 (dépression notable) ou plus combiné avec un score HAMD de 25 ou plus. (…)

Patients âgés ayant une dépression sévère
Dans l'analyse groupée des trois essais comparatifs versus placebo favorables, 29 patients dans le groupe agomélatine et 24 dans le groupe placebo étaient âgés de 60 ans ou plus. (…) Le nombre de patients ayant une dépression sévère dans ce sous-groupe de patients âgés était trop petit pour tester l'efficacité de manière adéquate.

Dans l'essai non encore publié sur l'agomélatine chez les patients âgés, au cours duquel l'agomélatine ne s'est pas statistiquement différenciée du placebo, 48,1 % de la population étudiée avait à l'inclusion un score MADRS de 30 ou plus. Selon l'analyse secondaire de ce groupe, la différence d'effet entre l'agomélatine et le placebo a été de 3,97 (écart type : 2,14) sur le score MADRS (p = 0,066).
(…)

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 21 : **Un assemblage fragile**

Discussion

The analysis of the pooled data from three studies shows that agomelatine is clearly effective in treating patients suffering from severe depression. (…)

The larger patient numbers provided by the pooled analysis enabled us to examine the efficacy of agomelatine not only in severe depression overall but also in different levels of severity. (…) The results, which show an increasing magnitude of difference from placebo, may be interpreted as suggesting that agomelatine possesses particular efficacy in treating severe depression. (…)

In the three studies that formed the basis of the pooled analysis, the efficacy of agomelatine was demonstrated in the whole sample and separately in elderly patients aged 60 or over. Too few elderly patients were included to be able to investigate the subgroup of severely depressed patients. In the specific study in the elderly agomelatine failed to separate from placebo (…). Nevertheless in the study of agomelatine in the elderly our analysis of the patients fulfilling a post-hoc criterion for severe depression showed that agomelatine was effective in these patients. (…)

The present study has certain limitations. The analysis is based on the results of only three studies with a limited range of patients. (…) The relative paucity of patients in these studies at both ends of the severity spectrum makes it difficult to generalize beyond the HAMD score of 30 or below the score of 24. (…)

Despite these shortcomings, the results of this study are of considerable value. (…) Agomelatine is clearly effective in the treatment of severe depression. The evidence of efficacy was seen in the analysis of the severe subgroup of patients in the relatively small individual studies and is confirmed in the pooled analysis. Agomelatine offers an important and welcome alternative for the treatment of severe depression.

Declaration of interests

Both SA M. and S K. are consultants to a large number of pharmaceutical companies including Servier. (…) »

1- Montgomery SA et Kasper S "Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine" *Intern Clin Psychopharmacol* 2007 ; **22** (5) : 283-291.

Discussion

L'analyse des données groupées provenant de trois essais montre que l'agomélatine est clairement efficace pour traiter les patients souffrant de dépression sévère. (…)

Le plus grand nombre de patients que procure cette analyse groupée nous permet d'examiner l'efficacité de l'agomélatine non seulement globalement dans la dépression sévère mais aussi dans différents degrés de sévérité. (…) Les résultats, qui montrent une différence versus placebo d'intensité croissante, peuvent être interprétés comme suggérant que l'agomélatine possède une efficacité particulière pour le traitement de la dépression sévère. (…)

Dans les trois essais constituant le fondement de l'analyse groupée, l'efficacité de l'agomélatine a été démontrée dans l'échantillon total et séparément chez les patients âgés de 60 ans ou plus. Trop peu de patients âgés ont été inclus pour pouvoir évaluer l'effet dans le sous-groupe de patients âgés sévèrement déprimés. Dans l'essai spécifique chez les patients âgés, l'agomélatine a échoué à se distinguer du placebo (…). Néanmoins, dans l'essai de l'agomélatine chez les patients âgés, notre analyse des patients répondant a posteriori à un critère de dépression sévère a montré que l'agomélatine était efficace chez ces patients. (…) Cette étude a certaines limites. L'analyse se fonde sur les résultats de seulement trois essais avec relativement peu de patients. (…) Le faible nombre de patients inclus dans ces essais se trouvant aux extrêmes du spectre de sévérité rend délicat une généralisation au-delà d'un score HAMD de 30 ou en dessous d'un score de 24. (…)

Malgré ces limites, les résultats de cette étude sont d'une valeur considérable. (…) L'agomélatine est clairement efficace dans le traitement de la dépression sévère. Les preuves de son efficacité ont été apportées par l'analyse des sous-groupes de patients sévèrement dépressifs dans chacun des essais de relativement petite taille et sont confirmées dans l'analyse groupée. L'agomélatine offre une alternative importante et bienvenue pour le traitement de la dépression sévère.

Déclarations de conflits d'intérêts

SA M. et S K. sont des consultants d'un grand nombre de firmes pharmaceutiques, dont Servier (…). »

Traduction ©Prescrire

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 21 : **Un assemblage fragile**

Table 2 - Agomelatine compared to placebo in the subgroup of patients with baseline HAMD score of 25 or more LOCF analysis, wih adjustment, in the individual studies (mean±SD) and in the pooled analysis

Study	*N* Patients agomelatine/placebo	Final HAMD agomelatine	Final HAMD Placebo	E(SE)	95% CI	*P* value
Loo et *al.* (2002)	121/117	13.3±8.4	16.3±9.7	2.73 (1.13)	0.52-4.95	0.016[a]
Kennedy and Emsley (2006)	76/75	14.4±7.9	17.3±7.2	2.72 (1.19)	0.37-5.08	0.024[a]
Olié and Kasper [in press]	99/103	14.6±7.7	17.6±8.1	3.41 (1.02)	1.40-5.41	<0.001[a]
Pooled analysis	295/296	14.0±8.0	17.2±8.5	3.00 (0.64)	1.75-4.24	<0.001[b]

CI, confidence interval; E, estimate of the difference between treatments; HAMD, Hamilton Rating Scale for Depression; LOCF, last observation carried forward; SD, standard deviation; SE, standard error.
a- Covariance analysis wih adjusment for centre and baseline.
b- Meta-analystic estimation.

Tableau 2 - Agomélatine versus placebo dans le sous-groupe de patients ayant un score HAMD à l'inclusion de 25 ou plus (analyse LOCF avec ajustement) dans chaque essai (moyenne ± ET) et l'analyse groupée

Essai	N Patients agomélatine/placebo	Score final HAMD agomélatine	Score final HAMD placebo	E(SE)	IC 95 %	Valeur p
Loo et coll. (2002)	121/117	13,3±8,4	16,3±9,7	2,73 (1,13)	0,52-4,95	0,016[a]
Kennedy et Emsley (2006)	76/75	14,4±7,9	17,3±7,2	2,72 (1,19)	0,37-5,08	0,024[a]
Olié et Kasper [sous presse]	99/103	14,6±7,7	17,6±8,1	3,41 (1,02)	1,40-5,41	< 0,001[a]
Analyse groupée	295/296	14,0±8,0	17,2±8,5	3,00 (0,64)	1,75-4,24	< 0,001[b]

CI : intervalle de confiance ; E : estimation de la différence entre les traitements ; HAMD : échelle de dépression d'Hamilton ; LOCF : dernière observation rapportée ; ET : écart type ; SE : erreur standard
a- Analyse de covariance avec ajustement selon le centre et la valeur à l'inclusion.
b- Estimation selon la méta-analyse.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 21 : **Un assemblage fragile**

Questions

Question n° 1

Quelle est la question principale à laquelle cherche à répondre cette étude ? Quelle méthode a été choisie pour y répondre ?

Question n° 2

Tous les essais pertinents pour répondre à la question principale ont-ils été inclus dans cette étude ?

Question n° 3

En tant que soignant de patients souffrant de dépression sévère, quelles sont vos attentes principales concernant l'efficacité d'un médicament antidépresseur ?

Question n° 4

Dans cette étude, quel est le critère principal d'évaluation de l'efficacité ? Dans le sous-groupe de patients ayant une dépression sévère, comment ce critère a-t-il évolué chez les patients du groupe témoin ? Même question pour le groupe *agomélatine*.

Question n° 5

Quels sont les évènements indésirables graves survenus chez les patients traités par *agomélatine* ? Quelle est l'incidence des suicides ?

Question n° 6

Les auteurs concluent : *« L'agomélatine offre une alternative importante (…) pour le traitement de la dépression sévère ».*
Cette conclusion est-elle en adéquation avec les résultats ?

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Propositions de réponses de la Rédaction

Question n° 1

Cette étude cherche à répondre à la question : « L'*agomélatine* est-elle un traitement de la dépression sévère plus efficace qu'un placebo ? »
Pour répondre à cette question, les auteurs ont assemblé les données de 3 essais randomisés, en double aveugle, *agomélatine* versus placebo, pour en faire une analyse groupée. Cette analyse porte sur le sous-groupe des patients ayant une dépression sévère, définie par un score de sévérité supérieur à 25 sur l'échelle de dépression d'Hamilton (dans sa version à 17 items).

Question n° 2

Les auteurs n'ont pas décrit leur éventuelle méthode de recherche documentaire, ni les critères de sélection des essais inclus dans cette analyse groupée. On sait néanmoins, d'après le dernier paragraphe de la partie "méthode" et le paragraphe "patients âgés ayant une dépression sévère", qu'un essai réalisé chez des patients âgés n'a pas été retenu dans l'analyse groupée, sans que les raisons de son exclusion ne soient clairement explicitées.

Question n° 3

En tant que soignant de patients souffrant de dépression sévère, on attend principalement d'un médicament antidépresseur qu'il réduise le risque de suicide et fasse disparaître quasiment tous les symptômes de la dépression, avec un minimum d'effets indésirables.

Question n° 4

Dans cette étude, le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été l'évolution des symptômes de la dépression, quantifiée par l'échelle d'Hamilton. D'après le tableau 2, dans le sous-groupe de patients ayant une dépression sévère définie par un score supérieur ou égal à 25 sur l'échelle d'Hamilton, le score sur l'échelle d'Hamilton a diminué d'au moins 7,8 points en moyenne dans le groupe témoin (au minimum 25 points à l'inclusion, et en moyenne 17,2 points en fin de suivi : 25 - 17,2 = 7,8) et d'au moins 11 points en moyenne dans le groupe *agomélatine* (en moyenne 14 points en fin de suivi).

Question n° 5

Seuls les évènements indésirables les plus fréquents sont rapportés. Rien n'est dit sur d'éventuels évènements indésirables rares et graves survenus au cours des essais, si ce n'est que le profil d'effets indésirables de l'*agomélatine* a été jugé "bénin" par les auteurs de l'étude. Cela est un jugement de valeur porté par les auteurs et non un fait. Rien n'est dit sur d'éventuels suicides, comportements et idées suicidaires.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 21 : **Un assemblage fragile**

Question n° 6

L'efficacité de l'*agomélatine* dans le traitement de la dépression sévère est incertaine : amélioration modeste, de pertinence clinique douteuse, d'un critère de jugement intermédiaire. Elle a été comparée au placebo mais pas aux autres médicaments disponibles de la dépression sévère, alors qu'il existe, d'après les auteurs, une référence : les antidépresseurs imipraminiques. Pour affirmer que l'*agomélatine* soit une « *alternative importante* » comme concluent les auteurs, il aurait fallu soit comparer l'efficacité et les effets indésirables de l'*agomélatine* à au moins un antidépresseur imipraminique, soit comparer l'*agomélatine* versus placebo chez des patients en situation d'échec du traitement par imipraminique. Cette conclusion n'est donc pas en adéquation avec les résultats.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Exercice N° 21 : **Un assemblage fragile**

Commentaires de la Rédaction

Commentaires de la Rédaction sur la question 1. Pour que la comparaison de deux interventions thérapeutiques ne soit pas biaisée, il faut s'assurer que les groupes de patients ne diffèrent que par l'intervention reçue. C'est ce à quoi sert le tirage au sort. Ici, les auteurs analysent les résultats observés parmi les patients ayant un score supérieur ou égal à 25 sur l'échelle d'Hamilton, dans trois essais randomisés différents. Cependant, on ne sait pas si, dans ces essais, le tirage au sort a fait l'objet d'une stratification. C'est-à-dire s'il a été réalisé séparément dans le sous-groupe des patients ayant un score supérieur ou égal à 25 sur l'échelle d'Hamilton. L'absence de stratification augmente la probabilité que les sous-groupes soient, par hasard, différents sur plusieurs critères pertinents autres que les traitements reçus. Ce qui peut conduire à observer des différences d'effet qui ne sont pas seulement dues aux traitements (au sujet de la "stratification" du tirage au sort, lire aussi l'exercice n° 19 des Lectures critiques *Prescrire*, en accès libre sur le site www.prescrire.org, en rubrique "Formations - APP").

Commentaires de la Rédaction sur la question 2. Il est utile de faire la différence entre une analyse groupée d'essais, qui regroupe les données de plusieurs essais ayant des méthodologies semblables, et une synthèse méthodique avec méta-analyse (lire les exercices n° 13 et n° 17 des Lectures critiques *Prescrire*). Ici, on ne sait rien d'une recherche documentaire méthodique, et les critères de sélection des essais retenus ne sont pas explicites. Il ne s'agit donc pas d'une synthèse méthodique avec méta-analyse.
Les auteurs de cette étude disposaient des résultats d'au moins 2 essais non publiés : 1°) l'essai "Olié et Kasper", dont les résultats sont favorables à l'*agomélatine* ; 2°) l'essai évaluant l'efficacité de l'*agomélatine* chez les patients âgés, dans lequel il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre l'*agomélatine* et le placebo. De ces deux essais, seul l'essai Olié et Kasper, aux résultats favorables à l'*agomélatine,* a été retenu pour l'analyse groupée.
L'existence de liens d'intérêts entre les auteurs de la méta-analyse et la firme titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de l'*agomélatine* fait penser que ce choix n'est pas fortuit.
En pratique, on peut retenir qu'une analyse groupée d'essais peut être très biaisée si ses auteurs ont oublié, volontairement ou involontairement, d'y inclure les essais les moins favorables au traitement évalué.

Commentaires de la Rédaction sur la question 3. Avant de lire le compte rendu d'un essai, il est important de se demander quel serait le critère d'évaluation le plus pertinent pour les patients de la population étudiée. Pour le traitement d'une dépression, ce qui intéresse avant tout les patients, leur entourage et les soignants, c'est la prévention des suicides et la rémission clinique, c'est-à-dire la disparition de quasi tous les symptômes dépressifs. La mesure de l'efficacité sur un score calculé à partir d'échelle n'est qu'un critère intermédiaire.

Commentaires de la Rédaction sur la question 4. Dans cette étude, l'évaluation de l'effet antidépresseur repose sur des scores établis par les investigateurs selon diverses échelles couramment utilisées dans les essais cliniques. L'échelle d'Hamilton et celle de Montgomery et Asberg sont des échelles permettant d'apprécier l'évolution de la symptomatologie dépressive en quantifiant l'intensité de symptômes tels que tristesse, troubles du sommeil, etc. Dans la version à 17 items de l'échelle d'Hamilton, utilisée dans ces essais, le score maximal est de 52 points.

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

L'amélioration moyenne du score sur l'échelle d'Hamilton est d'au moins 7,8 points dans le groupe témoin. Elle est probablement due à l'évolution naturelle de l'affection, à un effet placebo et à un éventuel soutien psychologique. Comparée à cette évolution dans le groupe témoin, l'efficacité de l'*agomélatine* est modeste : en moyenne, une baisse supplémentaire de 3 points, d'après le tableau 2. La pertinence clinique de cette différence est douteuse. En l'absence de résultats sur des critères plus pertinents cliniquement que l'évolution d'un score, cette étude ne suffit pas à démontrer que l'*agomélatine* est plus utile qu'un placebo pour le traitement de la dépression sévère.

Commentaires de la Rédaction sur la question 5. Les essais comparatifs incluent habituellement trop peu de patients pour identifier les effets indésirables rares.
Réunir plusieurs essais permet théoriquement d'augmenter la probabilité d'identifier des effets indésirables rares. Dans la pratique, cet espoir est souvent déçu. Ici, dans les trois essais combinés, seulement 357 patients ont reçu de l'*agomélatine* à une dose supérieure ou égale à 25 mg par jour. Cela est insuffisant pour espérer mettre en évidence un effet indésirable grave qui ne surviendrait que chez 1 patient sur 1 000. Par ailleurs, les évènements indésirables sont rarement rapportés correctement dans les comptes rendus d'essais, avant tout conçus pour évaluer l'efficacité. De plus, la durée des essais convient rarement à l'évaluation des effets indésirables survenant à long terme. Enfin, les patients les plus à risque d'évènements indésirables sont souvent exclus des essais. C'est pourquoi une pharmacovigilance active reste toujours utile.
Compte tenu de l'affection traitée et du fait que certains médicaments antidépresseurs augmentent le risque suicidaire, une attention particulière est à porter aux idées suicidaires, aux comportements suicidaires et aux suicides. Dans ce texte consacré au traitement de la dépression sévère, le suicide n'est évoqué qu'une seule fois (dans l'introduction).

Commentaires de la Rédaction sur la question 6. L'interprétation faite par les auteurs manque de réserve et dépasse la portée des résultats obtenus. Peut-être est-ce à cause de leurs liens d'intérêts avec la firme détenant l'autorisation de mise sur le marché de l'*agomélatine* ?
La lecture de cette étude ne devrait pas conduire à changer de pratique. Mieux vaut en rester à un antidépresseur éprouvé.

©Prescrire

Pour aller plus loin

– Prescrire Rédaction "Gare aux analyses en sous-groupes a posteriori" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 625.
– Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.
– Prescrire Rédaction "Critères diagnostiques et échelles d'évaluation des états dépressifs" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (166) : 668.

Cet exercice aborde certains objectifs pédagogiques proposés en France pour l'épreuve de lecture critique d'un article médical : les objectifs n° 1,2,6,9,13,14,17,18,19,21.

■

Téléchargé sur prescrire.org le 01/02/2024
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement