

THÉRAPEUTIQUE

Effacité de l'escitalopram et sévérité de la dépression : nouvelles données

Efficacy of escitalopram and severity of depression: New data

C. Spadone

CHU Saint-Louis, AP-HP, université Paris-Diderot, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

Reçu le 10 juillet 2009 ; accepté le 5 octobre 2009

Disponible sur Internet le 31 octobre 2009

MOTS CLÉS

Antidépresseurs ;
Dépression ;
Dépression sévère ;
Escitalopram

Résumé Selon les données récentes de la littérature, les formes sévères de dépression représentent environ la moitié de l'ensemble des épisodes dépressifs caractérisés ; leur prise en charge est, de ce fait, un véritable enjeu de santé publique. Leur traitement repose en premier lieu, selon les recommandations des différentes autorités de santé, sur les médicaments antidépresseurs. Une méta-analyse récente sur 12 antidépresseurs de nouvelle génération (Cipriani et al., 2009) a montré que ces produits ne sont pas tous équivalents dans le traitement des dépressions majeures et qu'il existe des différences aussi bien en termes d'efficacité que d'acceptabilité. Ces différences d'efficacité apparaissent également vraies dans le traitement des dépressions sévères. Des publications très récentes ont montré, à l'aide de méta-analyses portant sur de larges populations de patients inclus dans des essais cliniques, une supériorité d'efficacité de l'escitalopram (qui est l'énantiomère le plus actif du composé racémique, le citalopram) dans les dépressions sévères (définies par un score total à l'échelle MADRS ≥ 30). Une analyse poolée de Kilts et al. (2009) a évalué la réponse au traitement en fonction de la sévérité initiale de la dépression, sous escitalopram et sous six comparateurs : citalopram, duloxétine, fluoxétine, paroxétine, sertraline et venlafaxine. Elle montre que le taux de répondeur aux différents traitements diminue lorsque la sévérité initiale augmente, ce qui est conforme aux données de la littérature, sauf pour l'escitalopram, pour lequel le taux de répondeurs reste stable. Une analyse poolée de Kennedy et al. (2009), reprenant en partie les mêmes études, a montré, pour l'ensemble des patients dont la dépression était sévère, une supériorité statistiquement significative de l'escitalopram sur les six mêmes comparateurs (différence estimée moyenne de 1,8 au score total MADRS [$p < 0,0001$] ; taux de répondeurs de 64,4% versus 55,8% [odds ratio = 1,60, $p < 0,0001$] ; taux de rémission de 47,7% versus 41,6% [odds ratio = 1,39, $p < 0,0007$]). Parallèlement à la significativité statistique des résultats, le critère de pertinence clinique des différences mises en évidence entre produits est d'une grande importance. En matière d'antidépresseurs, les critères de pertinence clinique les plus

Adresse e-mail : christian.spadone@sls.aphp.fr.

KEYWORDS

Antidepressant;
Unipolar depression;
Major depression;
Escitalopram

utilisés sont la différence des taux de répondeurs, le *number needed to treat* (NNT), et dans une moindre mesure, la différence des taux de patients en rémission et la différence d'effet du traitement. Montgomery et Möller (2009) ont évalué la pertinence clinique, selon ces critères, des résultats montrant une supériorité d'efficacité de l'escitalopram sur trois produits : le citalopram, la paroxétine et la duloxétine. Ils ont ainsi établi cette pertinence clinique pour l'ensemble des patients déprimés, mais aussi dans le cas particulier des dépressions sévères. L'ensemble de ces nouvelles données viennent confirmer l'intérêt de l'escitalopram dans le traitement des dépressions caractérisées, et en particulier de leurs formes sévères, avec un rapport efficacité/acceptabilité particulièrement favorable.

© L'Encéphale, Paris, 2009.

Summary According to recent data in the literature, severe forms of depression represent almost half of all characterised episodes of depression; in view of this their treatment is a real public health challenge. According to the recommendations of various health authorities, treatment first relies on antidepressant medication. A recent meta-analysis of 12 new generation antidepressants has shown that these products are not all equivalent in the treatment of major depression, and that differences exist in terms not only of efficacy but also of acceptability. These differences in efficacy also appear true in the treatment of severe depression. Very recent publications, with a meta-analysis carried out on large cohorts of patients included in clinical trials, have shown the superior efficacy of escitalopram (which is the most active enantiomer of the racemic component, citalopram) in severe depression (defined by a total score on the MADRS scale ≥ 30). A pooled analysis by Kilts et al. assessed the response to treatment according to the baseline severity of the depression, under escitalopram and under six comparable products: citalopram, duloxetine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. It showed that the rate of responders to the different treatments decreased when baseline severity increased, which agrees with the data in the literature, except for escitalopram, with which the rate of responders remained stable. The pooled analysis of Kennedy et al., that partly referred to the same studies, showed that for all the patients exhibiting severe depression, escitalopram was significantly superior to the other same six comparable products (mean estimated difference of 1.8 on the total MADRS score [$p < 0.0001$]; a rate of 64.4 responders vs 55.8% [odds ratio = 1.60, $p < 0.0001$]; rate of remission of 47.7 vs 41.6% [odds ratio = 1.39, $p < 0.0007$]). In parallel with the statistical significance of the results, the criterion of clinical pertinence of the differences revealed between the medicinal products is highly significant. Regarding antidepressants, the criteria of clinical pertinence most frequently applied are the difference in rate of responders, the number needed to treat (NNT) and, to a lesser extent, the difference between the rates of patients in remission and the difference in the effect of treatment. According to these criteria, Montgomery and Möller (2009) assessed the clinical pertinence of the results showing the superior efficacy of escitalopram on three products: citalopram, paroxetine and duloxetine. Hence, they established this clinical pertinence for all of the depressed patients, but also in the particular case of severe depression. All these new data confirm the interest of escitalopram in the treatment of characterised depression and notably in the severe forms, with a particularly favourable efficacy/acceptability ratio.

© L'Encéphale, Paris, 2009.

Introduction

Les données épidémiologiques récentes démontrent clairement la fréquence des dépressions sévères. La dernière grande étude épidémiologique française sur la dépression, l'étude Anadep, publiée en juin 2009 [2], a été réalisée sous l'égide de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) : elle montre en France une prévalence vie entière des épisodes de dépression majeure de 18 %, dont la moitié sont des épisodes sévères. Aux États-Unis, la National Comorbidity Survey-Replication (étude NCS-R), réalisée sous l'égide du National Institute of Mental Health (NIMH), est à ce jour l'étude épidémiologique de référence concernant la santé mentale dans les publications internationales [7]. Elle souligne également la fréquence des dépressions sévères : avec une prévalence annuelle estimée

de la dépression majeure de 6,6 %, cette étude retrouve 10 % de formes d'intensité légère, 38 % d'intensité moyenne, 38 % d'intensité sévère et 13 % d'intensité très sévère ; les formes sévères ou très sévères constituent donc également, dans cette étude, *au moins la moitié* des troubles dépressifs majeurs.

Dans un précédent article [14], nous avons présenté les résultats de méta-analyses établissant l'efficacité de l'escitalopram dans les formes sévères de dépression.

Cette mise au point présente les nouvelles données parues depuis, concernant l'efficacité de cette molécule dans la pathologie dépressive, en particulier en fonction de la sévérité symptomatique. Deux articles ont été publiés en 2009 sur l'efficacité de l'escitalopram, reprenant les données des principales études versus comparateur actif ;

l'un présente une méta-analyse axée sur la réponse au traitement en fonction de la sévérité initiale de la dépression [9]. L'autre présente une méta-analyse portant sur les troubles dépressifs majeurs dans leur ensemble et analyse les résultats concernant de manière spécifique les troubles dépressifs sévères [6].

Les méta-analyses ou analyses poolées sont un recours nécessaire lorsqu'on cherche à faire apparaître des différences entre antidépresseurs ; c'est la méthodologie qu'ont par exemple choisie Cipriani et al., dans la plus importante comparaison d'antidépresseurs de nouvelle génération à ce jour, parue dans le *Lancet* en février 2009 [3,4].

Les essais randomisés contrôlés en double insu sont en effet souvent de taille insuffisante pour montrer de façon cliniquement significative une supériorité d'un produit sur un autre, et même l'étude *Sequenced Treatment Alternative to Relieve Depression (STAR*D)* [13], qui est la plus vaste étude d'efficacité en conditions réelles de pratique dans la dépression et a randomisé plus de 4000 patients au total, n'a pu mettre en évidence de différence cliniquement significative entre les différentes stratégies médicamenteuses (deuxième étape, troisième étape ou quatrième étape) proposées en cas d'échec au citalopram.

Réponse au traitement en fonction de la sévérité initiale de la dépression

L'analyse poolée de Kilts et al. [9] visait à déterminer la relation existant entre la sévérité de la dépression avant traitement et la réponse au traitement par escitalopram, comparée à la réponse à d'autres antidépresseurs à action sérotoninergique : le citalopram, la duloxétine, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine.

L'ensemble des données reprises dans cette analyse poolée étaient issues d'essais cliniques randomisés et contrôlés en double insu, comparant l'escitalopram aux autres molécules dans le traitement de la dépression majeure. Les 15 essais retenus ont inclus au total 2216 patients traités par escitalopram et 2085 patients traités par l'un des autres antidépresseurs ; cinq de ces essais comportaient par ailleurs un bras placebo ($n = 710$). Le score moyen à la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) à l'inclusion était de 30,3, ce qui correspond à un échantillon de patients d'une sévérité moyenne : le score habituel pour définir une dépression sévère étant de 30 à la MADRS, ce score moyen signifie qu'environ la moitié des patients présentaient une dépression sévère, l'autre moitié une dépression non-sévère. Ce score moyen est similaire à celui de la méta-analyse de Cipriani et al. qui est de 30,1.

Comme dans la quasi-totalité des essais cliniques contrôlés d'antidépresseurs (surtout s'ils sont réalisés pour un dossier d'enregistrement de médicament) auprès des agences de santé, les patients qui avaient des idées suicidaires marquées (ici, un score d'au moins 5 à l'item 10 – idées suicidaires – de la MADRS) étaient exclus.

Le critère principal d'évaluation, commun aux différentes études, était le critère le plus couramment retenu pour apprécier l'efficacité d'un traitement antidépresseur dans les études pivotales, c'est-à-dire la variation du score total à l'échelle MADRS entre l'inclusion et la fin de l'étude, soit à la semaine 8 ; ce critère a été analysé au moyen

Tableau 1 Taux de répondeurs (%) en fonction de la sévérité initiale de la dépression (d'après Kilts et al., 2009).

Antidépresseur	MADRS 22 → 29	MADRS ≥ 30	Différence
Escitalopram	63,1	64,1	1,0
Comparateurs ensemble	62,5	56,8	-5,7
Citalopram	55,5	45,8	-9,8
Fluoxétine	62,2	56,7	-5,5
Paroxétine	69,4	64,3	-5,1
Sertraline	68,8	62,4	-6,4
Venlafaxine	70,7	62,9	-7,8
Duloxétine	61,4	52,7	-8,6

d'une analyse de covariance, en utilisant la méthode *last observation carried forward* (LOCF) pour les données manquantes à huit semaines, et après ajustement pour la valeur de la MADRS à l'inclusion et pour les valeurs par centre.

La plupart des auteurs considèrent que les dépressions sévères ont un moins bon pronostic évolutif global et que la réponse aux traitements antidépresseurs est plus faible que pour les dépressions moins sévères [15]. Dans la méta-analyse de Kilts et al., les auteurs ont effectivement retrouvé que le taux de répondeurs aux comparateurs actifs (pris de façon poolée) diminuait lorsque la sévérité initiale augmentait. En revanche, le taux de répondeur à l'escitalopram reste stable quelle que soit la sévérité initiale (Tableau 1).

Cette méta-analyse montre ainsi une interaction significative ($p = 0,02$) entre le score total de base à la MADRS et la réponse au traitement administré (Fig. 1, voir diapositive 1, ou reprendre à partir de l'article original de Kilts et al., 2009).

Cette différence significative d'efficacité entre escitalopram et comparateurs selon la sévérité symptomatique initiale a été confirmée par l'analyse poolée de l'évolution

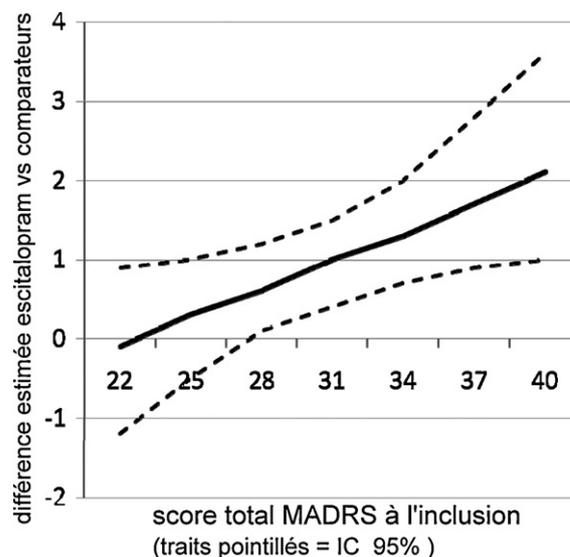


Figure 1

des scores à l'échelle de dépression de Hamilton à 24 items ($p=0,0018$), critère qui était utilisé comme critère secondaire dans dix des 15 essais inclus.

L'étude des comparaisons effectuées entre l'escitalopram et chacun des comparateurs montre que la différence significative d'efficacité en faveur de l'escitalopram par rapport à l'ensemble des comparateurs de façon poolée lorsque la sévérité initiale s'accroît, est en majorité liée à la différence entre l'escitalopram et deux comparateurs : le citalopram et la paroxétine.

Réponse au traitement dans le groupe des dépressions sévères et des dépressions très sévères

La méta-analyse de S. Kennedy et al. [6] a repris 16 études randomisées ($n=4549$) afin de comparer l'efficacité dans les troubles dépressifs majeurs de l'escitalopram ($n=2272$) à celle des comparateurs : quatre inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline ; $n=1750$) et deux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) (venlafaxine et duloxétine ; $n=527$). Comme dans la méta-analyse de Kilts et al. (les deux méta-analyses ont en commun 13 essais cliniques), le critère principal était la variation du score total à l'échelle MADRS entre l'inclusion et la fin de l'étude, c'est-à-dire à la semaine 8. Deux critères secondaires étaient également évalués : le taux de patients répondeurs (diminution d'au moins 50% du score à la MADRS) et le taux de patients en rémission (score final MADRS inférieur ou égal à 12, ou score final à l'échelle Hamilton-Depression à 17 items [Ham-D-17] inférieur ou égal à 7).

Seuls étaient retenus pour la méta-analyse les essais incluant des patient(e)s âgé(e)s de plus de 18 ans, remplissant les critères du DSM IV de trouble dépressif majeur ; les essais étaient être randomisés et contrôlés, et l'efficacité évaluée après au moins huit semaines de traitement.

Dans cette méta-analyse, l'escitalopram s'est montré, pour l'ensemble des patients, significativement plus efficace que les comparateurs quant à l'effet global du traitement (avec une différence estimée moyenne de 1,1 au score total MADRS, $p < 0,0001$), quant au taux de répondeurs (63,7% versus 58,4%, *odds ratio* 1,33, $p < 0,0001$) et quant au taux de rémission (53,1% versus 49,4%, *odds ratio* 1,22, $p = 0,006$).

Escitalopram versus comparateurs dans le sous-groupe des patients sévèrement déprimés

La méta-analyse effectuée par Kennedy et al. a étudié le sous-groupe des patients sévèrement déprimés, c'est-à-dire avec un score initial à la MADRS d'au moins 30. Elle retrouve des résultats similaires en faveur de l'escitalopram, avec une différence estimée moyenne de 1,8 au score total MADRS ($p < 0,0001$), un taux de répondeurs de 64,4% sous escitalopram versus 55,8% sous comparateur (*odds ratio* = 1,60, $p < 0,0001$) et un taux de rémission de 47,7% sous escitalopram versus 41,6% sous comparateur (*odds ratio* = 1,39, $p < 0,0007$).

La méta-analyse montre également que plus le score de dépression à l'inclusion est élevé, plus la différence moyenne de l'effet des traitements sur le score final en faveur de l'escitalopram est importante (Tableau 2).

Tableau 2 Différence d'effet moyen estimé entre escitalopram et comparateur selon la sévérité initiale (d'après Kennedy et al., 2009).

Score MADRS	Nombre de patients	Différence moyenne
≥ 22	4255	1,01*
≥ 24	3575	1,15*
≥ 26	3496	1,33*
≥ 28	3001	1,35*
≥ 30	2357	1,72*
≥ 32	1678	1,80*
≥ 34	1066	1,85*

* $p < 0,00001$.

En ce qui concerne l'acceptabilité, le taux de sortie d'essai (qui devient, dans la littérature, l'un des critères les plus utilisés) était, à huit semaines, de 5,4% sous l'escitalopram, contre 7,9% pour l'ensemble des comparateurs ($p < 0,01$), soulignant la bonne tolérance de l'escitalopram ; cette différence significative est essentiellement liée au plus fort taux de sortie d'essai sous IRSNA.

Escitalopram versus IRSNA dans le sous-groupe des patients sévèrement déprimés

Face aux IRSNA (venlafaxine et duloxétine), en ce qui concerne l'efficacité, la différence moyenne de traitement (critère principal) en faveur de l'escitalopram dans l'ensemble de la population traitée était de 1,7 points sur l'échelle MADRS ($p = 0,0038$) ; pour les critères secondaires, le taux de répondeur était de 68,3% sous escitalopram, versus 59,0% sous IRSNA (*odds ratio* de 1,63, $p = 0,0007$) et le taux de rémission était 57,8% sous escitalopram, versus 50,5% sous IRSNA (*odds ratio* de 1,45, $p = 0,0088$).

Dans la sous-population des patients sévèrement déprimés à l'inclusion (MADRS ≥ 30), la méta-analyse de Kennedy montre une différence significative entre escitalopram et IRSNA : dans ce groupe de patients, la différence moyenne de traitement (critère principal) en faveur de l'escitalopram était de 2,9 points sur l'échelle MADRS ($p < 0,0001$) ; pour les critères secondaires, le taux de répondeur était de 68,7% sous escitalopram, versus 54,3% sous IRSNA (*odds ratio* de 2,14, $p < 0,0001$) et le taux de rémission était 53,0% sous escitalopram, versus 40,4% sous IRSNA (*odds ratio* de 1,96, $p = 0,0003$) (Tableau 3).

Sous-analyse des données pour les bras à 20 mg (dose fixe) d'escitalopram

Une analyse poolée spécifique de ces données par Kennedy et al. a porté sur les cinq essais comportant un bras à dose fixe de 20 mg d'escitalopram ($n = 733$), montrant des différences d'effets plus marquées encore en faveur de l'escitalopram.

Dans ces cinq essais, face à l'ensemble des comparateurs et pour l'ensemble des dépressions, la différence estimée moyenne en faveur de l'escitalopram quant à l'effet global du traitement était de 2,0 au score total MADRS ($p < 0,0001$), le taux de répondeurs était de 65,5% versus 55,6% ($p = 0,0001$) et le taux de rémission de 49,2% versus 42,0% ($p = 0,005$).

Tableau 3 Comparaison des différences d'effet, des taux de répondeurs et des taux de rémission sous escitalopram par rapport à l'ensemble des comparateurs et par rapport aux seuls IRSNA, dans l'ensemble des dépressions et dans les dépressions sévères : résultats de méta-analyse (d'après Kennedy et al., 2009).

	Population totale	Population totale	Dépressions sévères	Dépressions sévères
	Ensemble des comparateurs	IRSNA	Ensemble des comparateurs	IRSNA
Différence d'effet (score MADRS)	1,1 $p < 0,0001$	1,7 $p = 0,004$	1,8 $p < 0,0001$	2,9 $p < 0,0001$
Taux de répondeurs (odds ratio)	1,33 $p < 0,0001$	1,63 $p = 0,0007$	1,60 $p < 0,0001$	2,14 $p < 0,0001$
Taux de rémission (odds ratio)	1,22 $p = 0,006$	1,45 $p = 0,009$	1,39 $p = 0,0007$	1,96 $p = 0,0003$

Dans le sous-groupe des patients sévèrement déprimés, c'est-à-dire avec un score initial à la MADRS d'au moins 30 ($n=580$), cette analyse poolée spécifique sur les essais avec un bras à dose fixe de 20 mg d'escitalopram retrouve également des résultats plus marqués en faveur de l'escitalopram, avec une différence estimée moyenne de 2,3 au score total MADRS ($p < 0,0001$), un taux de répondeurs de 67,9% sous escitalopram versus 55,4% sous comparateur ($p < 0,0001$) et un taux de rémission de 47,9% sous escitalopram versus 38,7% sous comparateur ($p = 0,0015$).

Enfin, sur le sous-groupe des patients très sévèrement déprimés, c'est-à-dire avec un score initial à la MADRS d'au moins 35 ($n=190$), elle retrouve une différence estimée moyenne de 3,3 en faveur de l'escitalopram au score total MADRS ($p = 0,0007$), un taux de répondeurs de 67,9% sous escitalopram versus 52,0% sous comparateur ($p = 0,0021$) et un taux de rémission de 44,2% sous escitalopram versus 33,3% sous comparateur ($p = 0,032$) (Tableau 4).

Cette méta-analyse qui élargit de manière très importante la taille de l'échantillon de patients étudiés par

rapport à la précédente méta-analyse du même auteur [5] montre à nouveau une supériorité de l'efficacité de l'escitalopram sur les autres IRS (l'essentiel de la différence étant expliquée par la différence entre escitalopram et citalopram) et sur les IRSNA. Par rapport à l'ensemble des comparateurs, la différence moyenne de l'effet du traitement sur huit semaines est donc de 1,1 au score MADRS en faveur de l'escitalopram. Si la taille de cet effet est relativement modeste, la solidité du résultat est soulignée par Kennedy, qui a calculé qu'il faudrait, pour rendre le résultat non significatif, soit que 59 essais supplémentaires, d'une taille moyenne similaire à ceux déjà inclus, soient ajoutés à l'analyse, montrant tous une absence de différence entre escitalopram et comparateur ; soit qu'un essai supplémentaire de même taille soit ajouté qui montrerait un avantage de 9,1 points à la MADRS en faveur du comparateur.

Pour les patients présentant une dépression sévère à l'inclusion (MADRS ≥ 30), pour lesquels la différence moyenne de l'effet du traitement sur huit semaines est de 1,8 au score MADRS en faveur de l'escitalopram, ce même

Tableau 4 Comparaison des différences d'effet, des taux de répondeurs et des taux de rémission sous escitalopram 20 mg par rapport à l'ensemble des comparateurs dans l'ensemble des dépressions, dans les dépressions sévères et dans les dépressions très sévères : résultats de méta-analyse (d'après Kennedy et al., 2009).

	Population totale	Population totale	Dépressions sévères	Dépressions très sévères
	Ensemble des comparateurs	Ensemble des comparateurs	Ensemble des comparateurs	Ensemble des comparateurs
	Escitalopram 10 à 20 mg	Escitalopram 20 mg	Escitalopram 20 mg	Escitalopram 20 mmg
Différence d'effet (score MADRS)	1,1 $p < 0,0001$	2,0 $p < 0,0001$	2,3 $p < 0,0001$	3,3 $p = 0,0007$
Différence des taux de répondeurs en faveur de l'escitalopram	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p = 0,0021$
Différence des taux de rémission en faveur de l'escitalopram	$p = 0,006$	$p = 0,005$	$p = 0,0015$	$p = 0,032$

calcul montre qu'il faudrait, pour rendre le résultat non significatif, soit 95 essais supplémentaires montrant tous une absence de différence entre escitalopram et comparateur ; soit qu'un essai supplémentaire montre un avantage de 17,4 points à la MADRS en faveur du comparateur.

Pertinence clinique des résultats statistiquement significatifs dans les essais comparatifs d'antidépresseurs

Une publication récente de Montgomery et Möller a évalué la question de la pertinence clinique des résultats statistiques montrant une supériorité de l'escitalopram sur les comparateurs [12]. Le modèle de significativité des hypothèses testées fourni par le test de Fisher permet d'obtenir relativement aisément des significativités importantes ($p < 0,01$) lorsque les effectifs d'une étude sont importants, mais cela peut être obtenu à partir de différences faibles sur un critère, et cela ne suffit pas pour conclure à une importance clinique. Les auteurs soulignent, avec l'exemple des dépressions sévères, que c'est l'importance des conséquences cliniques qu'il faut pouvoir évaluer. Ce critère de pertinence clinique prend dans les publications récentes une importance croissante.

Les méta-analyses les plus pertinentes sur le plan clinique sont celles qui regroupent un petit nombre d'études pivotales (utilisées dans les dossiers déposés auprès des agences sanitaires) avec les mêmes critères d'inclusion et d'évaluation. L'une des conditions de la pertinence clinique d'un résultat d'analyses groupées est qu'il soit de plus confirmé par des études individuelles prospectives : en effet, les méta-analyses, si elles permettent d'obtenir des effectifs importants, sont réalisées a posteriori et incluent des études dont les critères ne sont pas totalement homogènes.

Les critères d'évaluation les plus utiles pour évaluer la pertinence clinique de différences d'effets des antidépresseurs montrées par les études sont le taux de répondeur (largement privilégié par les recommandations de l'European Medicines Evaluation Agency), et à un degré moindre, le taux de rémission ; ils reposent sur la même échelle principale d'efficacité pivotale de l'étude (pour la dépression, la MADRS ou l'Ham-D), mais ils sont préférés à la mesure brute de l'évolution du score (différence d'effet) à cette échelle principale. On considère habituellement qu'une différence d'au moins 10 % entre les taux de répondeur est cliniquement pertinente ; cette même différence de 10 % est le seuil retenu comme pour définir une pertinence clinique entre les taux de patients en rémission.

Le *number needed to treat* (NNT) est un autre critère habituellement considéré comme cliniquement pertinent pour rendre compte de l'efficacité d'un traitement. Il représente le nombre de patients qu'il faudrait traiter pour obtenir un patient répondeur supplémentaire sous le traitement en question. Dans les critères du National Committee for Clinical Excellence (NICE, au Royaume-Uni), le NNT requis pour qu'une différence entre un traitement et le placebo soit cliniquement pertinente est de 10 ou moins – ce qui est un critère rigoureux, que peu de médicaments, dans tout le champ de la médecine, satisfont.

Même si l'on privilégie les critères de taux de répondeurs et de taux de rémission, l'effet du traitement (défini comme la différence entre le traitement et le placebo quant au changement moyen du score à l'échelle primaire d'évaluation, entre l'inclusion et la dernière évaluation) reste fréquemment utilisé pour définir la pertinence clinique d'une différence d'effet statistiquement significative d'un traitement par comparaison aux traitements existants. Pour les antidépresseurs, une différence moyenne de deux points *par rapport au placebo* sur l'échelle de dépression principale (MADRS ou Ham-D) est habituellement retenue pour les études court terme, pour établir la pertinence clinique d'un résultat statistiquement significatif. Pour Montgomery et Möller, pour établir la supériorité cliniquement pertinente d'un antidépresseur *par rapport à un autre*, il est raisonnable d'exiger un bénéfice supplémentaire de 50 % du traitement considéré versus le comparateur, par rapport au bénéfice versus placebo : cela correspond donc à une différence d'effet de traitement d'un point sur l'échelle de dépression principale entre le produit considéré et le comparateur actif.

Pertinence clinique de la supériorité de l'escitalopram sur les comparateurs

Montgomery et Möller (2009) ont appliqué ces recommandations pour analyser, sur les différents critères retenus, la pertinence clinique de cinq essais randomisés en double insu comparant un produit à un autre, ayant conclu à une supériorité statistiquement significative de l'escitalopram sur des comparateurs actifs. Il s'agit des études ayant montré la supériorité de l'escitalopram face au citalopram [11,17], face à la paroxétine [1] et face à la duloxétine (analyse groupée [10] des études de Khan [8] et de Wade [16]).

Taux de répondeurs

Versus citalopram, l'étude de Moore a montré une différence de près de 15 % dans les taux de répondeurs (76,1 % versus 61,3 %), ce qui est nettement supérieur au seuil de 10 % habituellement retenu pour définir une différence cliniquement pertinente ; l'étude de Yevtushenko montre une différence de 11,7 % dans les taux de répondeurs, ce qui est également supérieur au seuil de 10 %. Versus paroxétine, la différence des taux de répondeurs n'a été mesurée qu'à l'issue de l'étude qui était une étude à moyen terme : à 24 semaines, cette différence est de 5,3 % (82 % versus 76,7 %), soit inférieure au seuil de pertinence clinique.

Versus duloxétine, une analyse poolée de Lam (2008), regroupant deux études de design similaire (Khan 2007, Wade 2007), retrouve une différence de 14 % dans les taux de répondeurs en faveur de l'escitalopram (67 % versus 53 %), qui est donc cliniquement significative (Fig. 2, voir diapositive 2).

Nombre de patients à traiter

Sur le critère NNT basé sur le taux de répondeurs, l'étude de Moore montre un NNT de 7 pour montrer une supériorité

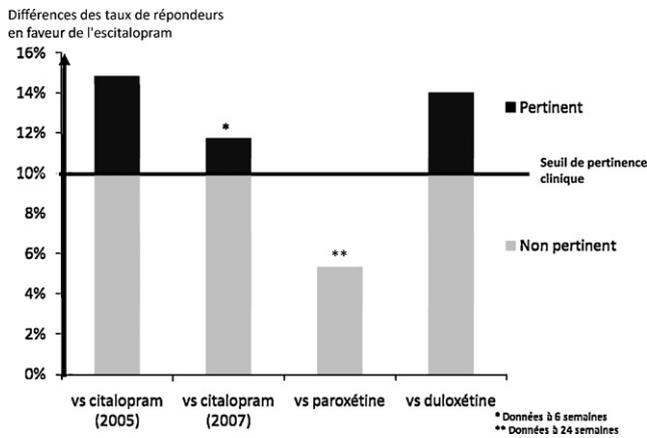


Figure 2 Pertinence clinique de la différence des taux de répondeurs sous escitalopram versus comparateurs.

de l'escitalopram sur le citalopram, ce qui satisfait donc également le critère de pertinence clinique ; l'étude de Yevtushenko (à six semaines) montre un NNT de 9 pour les taux de répondeurs et même de 3 pour le taux de patients en rémission.

Versus duloxétine, le NNT en faveur d'une efficacité supérieure de l'escitalopram, basé sur le taux de répondeurs, était de 9 dans l'étude de Wade et de 6 dans l'étude de Khan (Fig. 3, voir diapositive 3).

Taux de rémission

Le taux de patients en rémission ($MADRS \leq 12$) est un critère plus discuté pour évaluer la pertinence clinique d'une supériorité statistique d'un antidépresseur sur un autre dans les essais à court terme, d'autant que ce seuil de 12 n'est pas reconnu de façon indiscutable ; on retient toutefois généralement, dans la littérature, comme pour le taux de répondeurs, qu'une différence supérieure à 10% du taux de patients en rémission est cliniquement pertinente. Sur ce critère, les études versus citalopram montrent un taux de patients en rémission supérieur de 12,5% dans l'étude de Moore et de 39% dans l'étude de Yevtushenko, permettant

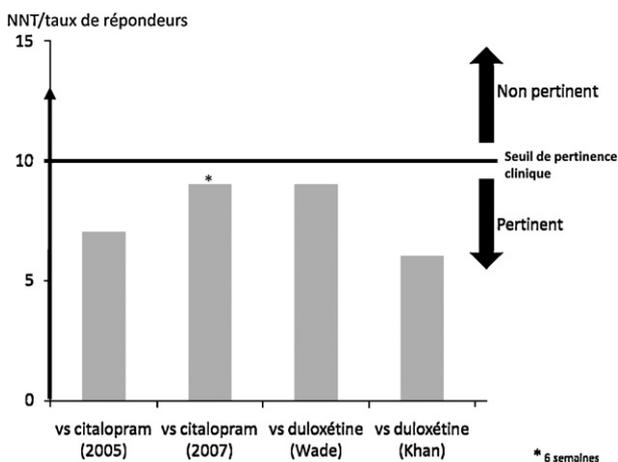


Figure 3 Number needed to treat (NNT) basé sur le taux de répondeurs pour montrer une supériorité de l'escitalopram sur les comparateurs.

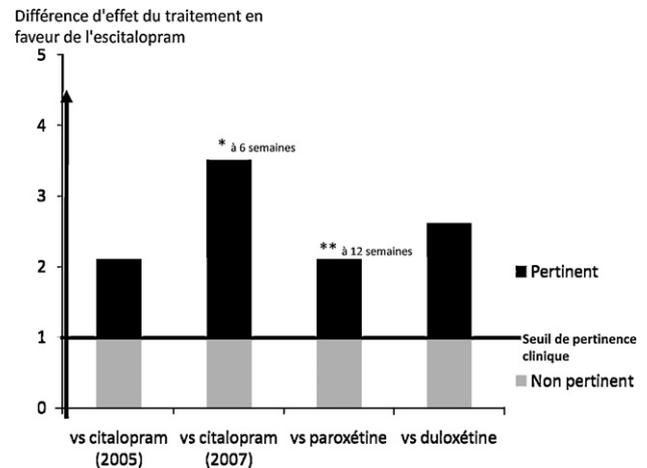


Figure 4 Pertinence clinique de la différence d'effet du traitement à huit semaines entre escitalopram et comparateur.

d'établir une pertinence clinique de la démonstration de la supériorité statistiquement significative de l'escitalopram dans chacune des deux études. Dans les études versus duloxétine, analysées de façon poolée, la différence entre les taux de patients en rémission est statistiquement significative en faveur de l'escitalopram, mais elle se situe juste au-dessous du seuil de 10% fixé pour une pertinence clinique (9,9% avec le seuil de rémission de 12 à la MADRS).

Différence d'effet du traitement

Sur le critère d'effet du traitement, les deux études versus citalopram montrent une supériorité cliniquement pertinente de l'escitalopram (bénéfice supplémentaire d'un traitement sur un autre d'au moins 50% par rapport à la différence versus placebo, correspondant à une différence d'effet de traitement d'au moins un point sur l'échelle de dépression principale), avec une différence d'effet de 2,1 points dans l'étude de Moore (étude à huit semaines, scores MADRS ajustés pour la sévérité initiale, analyse LOCF) et de 3,5 points dans l'étude de Yevtushenko (étude à six semaines, scores MADRS, analyse LOCF).

Versus paroxétine, la différence d'effet du traitement sur l'évaluation à court terme (12 semaines dans cette étude) est de 2,0 points de faveur de l'escitalopram ; à l'issue de l'étude (24 semaines), elle est de 2,1 (scores MADRS, analyses LOCF).

Versus duloxétine, l'effet du traitement des deux études poolées montrait un avantage significatif de 2,6 points sur la MADRS (analyse LOCF) en faveur de l'escitalopram (Fig. 4, voir diapositive 4).

Pertinence clinique de la supériorité de l'escitalopram dans les dépressions sévères

Dans les dépressions sévères ($MADRS \geq 30$), la différence en faveur de l'escitalopram par rapport au comparateur est plus marquée que dans l'ensemble de la population de déprimés, avec une pertinence clinique renforcée (Fig. 5, voir diapositive 5).

Versus citalopram, la différence d'effet est de 3,5 points dans l'étude de Yevtushenko à six semaines chez les

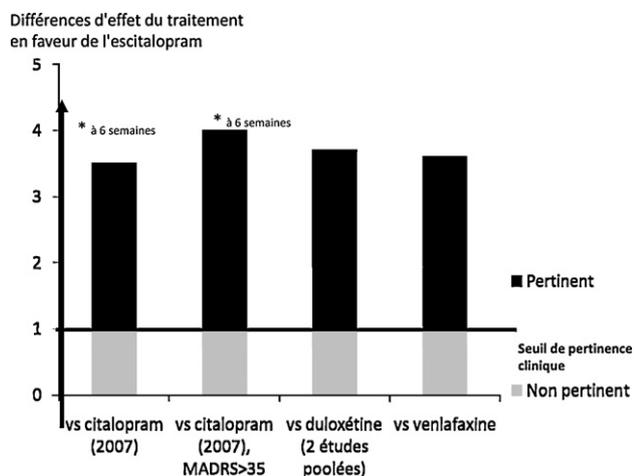


Figure 5 Pertinence clinique de la différence d'effet du traitement à huit semaines en faveur de l'escitalopram versus comparateur dans les dépressions sévères (MADRS > 30).

patients avec une dépression sévère (MADRS \geq 30) et de 4,0 points chez les patients avec une dépression très sévères (MADRS \geq 35).

Versus duloxétine, dans l'analyse poolée de Lam (2008) regroupant les deux études de design similaire de Khan (2007) et de Wade (2007), la différence des taux de répondeurs en faveur de l'escitalopram pour la population globale de l'étude est de 14% ; une sous-analyse concernant les patients présentant une dépression sévère (MADRS \geq 30) montre une différence de 19% (69% versus 50%) entre taux de répondeurs, différence qui est donc près du double de celle requise pour une pertinence clinique.

Dans cette même analyse groupée, la différence des taux de patients en rémission (avec un seuil de rémission de 12 à la MADRS) dans le sous-groupe des patients sévèrement déprimés (MADRS \geq 30) montre une différence de 13,9% en faveur de l'escitalopram par rapport à la duloxétine, ce qui est donc cliniquement pertinent.

Quant à la différence d'effet en faveur de l'escitalopram sur la duloxétine, elle passe de 2,6 pour l'ensemble des patients à 3,7 pour les dépressions sévères, ce qui en accentue la pertinence clinique.

De même, versus venlafaxine (analyse rétrospective, Montgomery 2006), la différence d'effet en faveur de l'escitalopram est de 3,6 points dans les dépressions sévères.

Dans l'étude de Boulenger versus paroxétine (tous les patients ont une MADRS \geq 30), le NNT basé sur le taux de patients en rémission est de 9 sous escitalopram 20 mg versus paroxétine 40 mg à l'issue des 24 semaines, donc toujours cliniquement pertinent par rapport au seuil de 10 habituellement retenu. La différence d'effet en faveur de l'escitalopram (2,0 points à 12 semaines et 2,1 points à 24 semaines) est plus marquée encore dans le sous-groupe des dépressions très sévères (MADRS \geq 35), puisqu'elle est de 3,4 points à 24 semaines.

L'avantage de l'escitalopram est donc, pour Montgomery et Möller, d'autant plus significatif que la dépression initiale est sévère, et la pertinence clinique de cet avantage apparaît d'autant plus évidente.

Discussion

Ces nouvelles analyses des données concernant l'efficacité de l'escitalopram confirment qu'il est possible, grâce à des méta-analyses incluant des populations importantes de patients, de montrer une supériorité d'un antidépresseur sur d'autres. Récemment, la méta-analyse de Cipriani et al., qui constitue la plus ambitieuse méta-analyse des antidépresseurs de nouvelle génération dans le traitement de la dépression majeure disponible à ce jour, a eu un retentissement médiatique et scientifique très important ; elle confirme l'intérêt de l'escitalopram. Utilisant des analyses statistiques complexes (méta-analyse multi-traitement, avec comparaisons directes et indirectes des produits), elle se fonde sur deux critères en revanche très simple (le taux de répondeur, pour l'efficacité, et le taux de sortie d'essai, pour l'acceptabilité), pour comparer les 12 antidépresseurs de nouvelles génération disponibles aux États-Unis et en Europe (bupropion, citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, milnacipran, mirtazapine, paroxétine, reboxetine, sertraline, venlafaxine). Les comparaisons entre produits montrent que quatre produits (mirtazapine, escitalopram, venlafaxine et sertraline) ont une efficacité significativement supérieure et que deux produits parmi ces quatre (l'escitalopram et la sertraline) présentent le meilleur profil d'acceptabilité. Cette question de l'acceptabilité paraît particulièrement importante en raison de ses liens avec l'observance, dimension essentielle dans la prise en charge des dépressions, à court terme et surtout à moyen et long terme.

Les dernières méta-analyses consacrées spécifiquement à l'escitalopram que nous avons présenté dans cet article soulignent, dans la sous-population des patients sévèrement déprimés, une plus grande efficacité de l'escitalopram sur les différents comparateurs ou groupes de comparateurs, la différence d'efficacité augmentant avec la sévérité initiale de la dépression. Cette supériorité se traduit à la fois par des différences statistiquement significatives entre l'escitalopram et les comparateurs, et par des différences cliniquement pertinentes, selon les critères habituellement retenus dans la littérature internationale. Or, puisqu'elle représente environ la moitié des cas de dépression majeure, la dépression sévère est fréquente : la prise en charge des dépressions sévères apparaît ainsi non comme une modalité thérapeutique très spécialisée, réservée aux psychiatres hospitaliers, mais bien comme une importante question de santé publique, qui concerne autant les soins primaires que le spécialiste.

Il est donc particulièrement utile de disposer de données permettant de choisir le traitement le plus adapté pour cette pathologie, c'est-à-dire celui qui présente le meilleur rapport efficacité/acceptabilité, et les méta-analyses portant sur de vastes échantillons sont un outil de choix pour éclairer le praticien.

Références

- [1] Boulenger JP, Huusom AKT, Florea I, et al. A comparative study of the efficacy of long term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7):1331-41.

- [2] Chan Chee C, Beck F, Sapiro D, et al. La dépression en France. Enquête Anadep 2005. INPES, juin 2009.
- [3] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009;373:746–58.
- [4] Gaillard R. Efficacité et comparabilité des antidépresseurs de nouvelle génération. Synthèse de la méta-analyse «Cipriani». *Encéphale* 2009;35:499–504.
- [5] Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional SSRI's and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122–31.
- [6] Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25(1):161–75.
- [7] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289(23):3095–105.
- [8] Kahn A, Bose A, Alexopoulos GS, et al. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Invest* 2007;27:481–92.
- [9] Kiltz CD, Wade AG, Andersen HG, et al. Baseline severity of depression predicts antidepressant drug response relative to escitalopram. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(6):927–36.
- [10] Lam RW, Andersen HF, Wade AG. Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:181–7.
- [11] Moore N, Verdoux H, Fantino B. Prospective multicenter randomised double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:131–7.
- [12] Montgomery S, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Internat. Clin Psychopharmacol* 2009;24:111–8.
- [13] Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs* 2009;23(8):627–47.
- [14] Spadone C. Formes sévères de dépression: efficacité de l'escitalopram. *Encéphale* 2009;35:152–9.
- [15] Thase ME. Treatment of severe depression. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 1):17–25.
- [16] Wade AG, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1605–14.
- [17] Yevtushenko VY, Belous AY, Yevtushenko YG, et al. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder. *J Clin Ther* 2007;29:2319–32.