

Avis sur l'utilisation de placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs. Rapport.

N° 34 - 9 février 1993

Sommaire

[Avis](#)

[Essais en milieu hospitalier du développement d'une molécule](#)

[Essais thérapeutiques au long cours en ambulatoire](#)

[Rapport](#)

[Introduction](#)

[Dépression, syndrome ou symptôme ? Critères diagnostiques](#)

[Inclusions dans les études](#)

[Les essais comparatifs : traitement de référence ou placebo ?](#)

[Les autres conditions d'utilisation du placebo dans les essais](#)

[Placebo et périodes de pré-essai](#)

[Les essais comparatifs ultérieurs](#)

Avis

Les protocoles d'études cliniques les plus rapidement aptes à prouver qu'une nouvelle molécule exerce un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés justifient des essais contre placebo.

Or la pathologie dépressive, tant par ses risques propres ou son inconfort que par la sensibilité qu'elle présente aux effets placebo, commande des précautions particulières, dans le choix des critères d'inclusion comme dans la conduite des essais thérapeutiques.

Essais en milieu hospitalier du développement d'une molécule

- Ne sauraient être admis dans l'étude les patients adultes n'ayant pas accepté le principe de l'essai comparatif ou n'ayant pu fournir un consentement véritablement éclairé, ni ceux dont la gravité de l'état ou les antécédents nécessitent un recours immédiat à une thérapeutique éprouvée.

- Les inclusions doivent se limiter au nombre minimum de patients hospitalisés nécessaire pour permettre une comparaison statistique, patients atteints d'un syndrome dépressif d'intensité au moins moyenne. Ils feront l'objet d'une étroite surveillance médicale au sein d'Unités spécialisées, rompues à la conduite des traitements biologiques et à la prévention des comportements suicidaires. L'étude sera brève (de l'ordre de quatre semaines), ce délai étant suffisant pour apprécier un début d'activité antidépressive sur les troubles de l'humeur.

- Le protocole expérimental doit prévoir l'interruption prématurée de l'essai et le remplacement du traitement testé par un produit de référence si l'évolution de la maladie ne correspond pas à celle que l'on attend chez un patient traité par un antidépresseur efficace (absence d'amélioration au bout d'une semaine à dix jours et a fortiori aggravation sous traitement).

Essais thérapeutiques au long cours en ambulatoire

- Dans une phase ultérieure, l'évaluation globale des risques encourus par les malades traités au long cours exige que soient pris en compte à la fois les inconvénients liés à l'utilisation prolongée d'antidépresseurs ou des associations thérapeutiques et les risques de recrudescence symptomatique lors d'un traitement devenu inefficace.

- Enfin, chez les patients stabilisés par un traitement initial, la poursuite d'essais de longue durée invite à plusieurs recommandations : elles s'attachent notamment à la qualité de la surveillance médicale spécialisée (moyens de joindre un patient, vérification de l'observance, dépistage de facteurs de risques suicidaires) et à la modification du traitement dès que l'on observe des fluctuations jugées cliniquement significatives de l'état thymique.

Le Comité consultatif national d'éthique admet ce type d'essai thérapeutique sous réserve qu'il soit assorti des strictes conditions énumérées ci-dessus. Elles sont en effet propres à réduire autant que possible les risques potentiels auxquels est exposée cette catégorie de patients, sans altérer la valeur de l'expérimentation. Le problème particulier posé ici à propos des sujets déprimés mériterait une réflexion élargie sur le plan général où seraient examinées l'opportunité du placebo et ses règles d'utilisation.

Rapport

Introduction

Il n'est pas admissible de commercialiser dans l'indication des syndromes dépressifs, comme de toute autre pathologie, un produit qui n'aurait pas fait preuve d'une activité offrant un intérêt thérapeutique. Les études cliniques doivent donc fournir une preuve non ambiguë de l'activité antidépressive ainsi que des informations précises sur les doses efficaces. Les protocoles d'études cliniques les plus aptes à prouver qu'une nouvelle molécule a un effet psychotrope spécifique chez les patients déprimés sont des essais contre placebo.

L'utilisation du placebo au cours des dépressions ne soulève sans doute pas de problème rigoureusement spécifique. Cependant, certaines caractéristiques des syndromes dépressifs et de leur traitement justifient des recommandations particulières en matière de conduite des essais thérapeutiques. Les principales originalités des syndromes dépressifs résident, d'une part dans leur sensibilité à l'effet placebo, très variable d'un groupe de déprimés à l'autre, d'autre part dans le risque de suicide, beaucoup plus important chez les déprimés et chez les patients ayant une symptomatologie mixte, anxieuse et dépressive, que chez les patients ayant une symptomatologie purement anxieuse.

Ainsi, le taux de réponse au placebo en cas de dépression, en moyenne de 30 %, varie en fait de 3-5 % dans certains groupes de patients ayant résisté à diverses thérapeutiques (psychologiques ou biologiques) pourtant *a priori* bien conduites, à plus de 50 % au sein de certains autres échantillons de patients. Rappelons que le taux moyen de succès des antidépresseurs n'excède pas 60 à 70 % et que nous ne disposons d'aucun moyen pour déterminer *a priori* quel patient s'améliorera de façon significative et stable sous placebo et quel autre bénéficiera d'une chimiothérapie antidépressive malgré ses inconvénients propres.

Ce rapport est destiné à établir dans quelles conditions l'utilisation du placebo est acceptable sur le plan éthique chez les patients déprimés inclus dans les essais thérapeutiques. Seront successivement envisagés les problèmes pratiques soulevés par l'inclusion des patients dans ces essais cliniques, puis les modalités possibles d'utilisation du placebo.

Sources bibliographiques

Les principaux documents utilisés pour la rédaction de ce texte sont :

- L'ouvrage publié par le FUAG (France-Université, Antidépresseurs : Groupe d'études). " *Le placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs*" (1989).

- Un texte rédigé par la Commission des Communautés européennes destiné à faciliter, pour les demandeurs d'autorisation de mise sur le marché de nouvelles molécules, l'application des directives de la CEE. In ; " *La réglementation des médicaments dans la Communauté européenne volume III*" et ses suppléments : *Notes explicatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments à usage humain, au chapitre : "Etude clinique des médicaments antidépresseurs"*. (Réglementation des médicaments dans la CEE. Vol. III).

Dépression, syndrome ou symptôme ? critères diagnostiques.

Inclusion dans les études.

Définitions

Un produit ne peut être considéré comme un antidépresseur que lorsque son efficacité dans le traitement de syndromes dépressifs manifestes a été démontrée. Ceux-ci se distinguent des simples symptômes dysphoriques par la gravité et la durée du trouble de l'humeur et par la présence de symptômes associés comme l'agitation ou le ralentissement, les troubles du sommeil, les idées d'infériorité ou de culpabilité. L'étude des antécédents personnels et familiaux, la caractérisation du syndrome dépressif lui-même et sa quantification permettent des classifications, distinguant par exemple les dépressions primaires, isolées, des dépressions secondaires à une autre pathologie, les dépressions endogènes ou non-endogènes, unipolaires ou bipolaires. L'intérêt de ces distinctions est d'espérer qu'aux informations récentes dans le domaine de la génétique et aux acquisitions d'ordre biologique ou biochimique dans le domaine de la dépression, pourront bientôt correspondre des données issues de l'étude de la réactivité thérapeutique différentielle des patients.

Critères d'inclusion

La constitution de sous-groupes de patients suffisamment homogènes implique que les patients inclus dans les essais thérapeutiques répondent d'abord à des *critères diagnostiques* précis et largement employés sur le plan international. Il en est ainsi actuellement des critères américains, *Research Diagnostic Criteria* (RDC), et des critères du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, dont la troisième édition révisée DSM III-R a été publiée en 1987.

C'est aussi le cas des critères diagnostiques retenus par la dixième révision de la *Classification Internationale des Maladies*, CIM ou ICD-10, Genève, 1992).

De plus, les critères d'inclusion doivent nécessairement comporter des indications sur *l'importance et la gravité* du syndrome dépressif. La symptomatologie dépressive doit en effet être suffisamment manifeste et marquée pour qu'il soit possible de montrer l'efficacité d'un traitement. On dispose d'un certain nombre d'échelles d'évaluation ou de questionnaires de la symptomatologie dépressive qui, employés conjointement, permettent d'évaluer de façon globale la gravité de la dépression et le profil symptomatique de chaque patient ainsi que leur évolution sous traitement.

Les essais comparatifs : traitement de référence ou placebo ?

Du point de vue scientifique, il est préférable, pour évaluer correctement l'efficacité d'un médicament présumé antidépresseur, de procéder, dès le début des essais contrôlés, à des comparaisons randomisées en double aveugle versus placebo. La comparaison avec un placebo convient également pour différencier les manifestations morbides (notamment les symptômes somatiques des dépressions) des effets secondaires du médicament.

Dans les comparaisons d'un produit expérimental avec un produit de référence, l'absence de différence statistiquement significative n'indique pas nécessairement une équivalence thérapeutique. Dans les essais dits d'équivalence plusieurs centaines de patients s'avèrent nécessaires. Il est en fait indispensable de n'envisager ces études que, lorsqu'au préalable, une à deux études versus placebo se sont avérées concluantes. L'expérience montre, à ce propos, que 30 à 50 patients par groupe de traitement suffisent pour que la comparaison entre un produit pharmacologiquement actif et un placebo montre des différences statistiquement significatives sur les échelles classiques de dépression.

Cependant, du point de vue éthique, l'utilisation d'un placebo ne peut être envisagée que si "toutes les précautions sont prises en vue de minimiser l'impact de l'étude et l'inconfort qu'elle peut engendrer" (Notes explicatives, in ; *Réglementation des médicaments*, CEE Vol III).

Les critères de non-inclusion dans ces études sont nombreux.

Certains sont d'ordre général, non spécifiques des patients déprimés comme l'exclusion des enfants mineurs et des adultes n'ayant pas accepté le principe même de l'essai comparatif.

D'autres sont liés à certains types de patients déprimés. Enfin, lorsque l'inclusion dans un essai paraît envisageable, de nombreuses conditions du déroulement de l'étude doivent impérativement être réunies pour que celle-ci soit acceptable d'un point de vue éthique.

Le premier motif de non-inclusion est lié à la notion de consentement éclairé. En effet, certains patients déprimés ne sont pas en mesure de fournir un consentement valable (par exemple lors de certaines dépressions graves d'intensité mélancolique avec idées délirantes).

Les principales autres causes de non-inclusion liées à l'épisode dépressif sont les suivantes :

- symptômes d'intensité légère au cours desquels il est difficile de mettre en évidence une différence significative d'activité avec un placebo,
- à l'inverse, syndromes dépressifs dont la gravité ou les antécédents nécessitent le recours à une technique éprouvée telle que la sismothérapie d'emblée ou la perfusion d'antidépresseurs en raison de l'urgence, voire du danger vital (suicide ou atteinte de l'état général),

Il paraît aussi nécessaire de ne pas inclure dans de telles études des patients ayant fait preuve, dans le passé, d'une très bonne sensibilité à un antidépresseur connu et très bien toléré.

Enfin, les principales conditions de l'essai thérapeutique qui doivent impérativement être réunies pour que celui-ci soit acceptable sont les suivantes :

- inclusions limitées au nombre minimum de patients nécessaires pour permettre une comparaison statistique ;
- inclusions limitées aux patients ayant un syndrome dépressif manifeste d'intensité au

minimum moyenne ou modérée, étroitement surveillés d'un point de vue médical, en milieu hospitalier, dans des unités spécialisées, habituées à la conduite des traitements biologiques et à la prévention des comportements suicidaires ;

- durée de l'étude juste suffisante pour faire la preuve d'un début d'activité antidépressive, à savoir 4 semaines ;

- le protocole expérimental doit, d'autre part, prévoir l'interruption prématurée de l'essai (molécule expérimentale ou placebo) et le remplacement du traitement testé par un traitement de référence, dès lors que l'évolution constatée ne correspond pas à celle que l'on attend chez un patient traité par un antidépresseur efficace, c'est-à-dire, absence de début d'amélioration au bout d'une semaine à dix jours et, *a fortiori*, aggravation sous traitement.

Il est couramment admis que deux, voire trois semaines, s'avèrent nécessaires pour pouvoir juger d'un effet thymoanaleptique spécifique. Néanmoins, à l'exception de certaines dépressions dont le premier épisode apparaît tardivement dans la vie, après cinquante ans (dépressions tardives), le début d'une amélioration survient en règle générale sur des symptômes non spécifiques comme les troubles du sommeil ou les manifestations somatiques de l'anxiété, dès les premiers jours du traitement. Cet effet précoce serait même prédictif de la qualité du résultat ultérieurement observé.

Lorsque toutes ces conditions sont réunies, l'inclusion de déprimés hospitalisés dans des essais contre placebo ne représente pas un désavantage ou une perte de chance par rapport au risque suicidaire comme en témoignent plusieurs publications récentes. En effet, sur plus de 220 études (dont 60 % chez des patients ambulatoires) passées en revue et concernant des malades inclus dans des essais thérapeutiques (2168 sous placebo et 14763 sous produit expérimental ou molécule de référence), il a été observé : 0 suicide sous placebo, 0,9 % sous produit testé, 1,2 % sous produit de référence. En ce qui concerne les tentatives de suicide : 1,8 % sous placebo, 2,9 % sous produit testé, 2,2 % sous produit de référence (Cialdella Ph. et Boissel J.P. : Le risque suicidaire dans les essais cliniques d'antidépresseurs : placebo et molécules actives. In : *Le placebo dans les essais thérapeutiques d'antidépresseurs*, Fuag, Lyon, 1989). Dans l'interprétation de ces données, on doit tenir compte de la qualité de surveillance des patients inclus dans les essais thérapeutiques et de la dangerosité des antidépresseurs lors des intoxications volontaires.

Le cas des patients potentiellement suicidaires doit particulièrement retenir l'attention.

Une solution classique est d'exclure des essais contre placebo des sujets "à haut risque" suicidaire. L'estimation exacte du risque pour un individu donné, reste en réalité, discutable. Des stratégies alternatives ont été proposées au Symposium organisé par le FUAG en 1990 sur " *Risque suicidaire et essais thérapeutiques*" qui se rapportent à une véritable prévention du geste suicidaire dans des centres spécialisés. Sont, à ce titre, à prendre en considération : la qualité de la surveillance et un meilleur repérage des facteurs incontestablement aggravants que sont l'agitation anxieuse, les antécédents de passage à l'acte suicidaire et l'isolement social. Dans ces derniers cas, l'inclusion des patients dans un essai contrôlé n'est pas à réfuter, *a priori*, mais une surveillance hospitalière accrue et l'association de sédatifs de type neuroleptique à dose suffisante sont systématiquement recommandées.

Les autres conditions d'utilisation du placebo dans les essais

Placebo et périodes de pré-essai :

Une période initiale de traitement par placebo prescrit, en règle générale, en simple insu est souvent prévue avant le début d'un essai thérapeutique. Cette période est destinée à repérer les sujets rapidement placebo-sensibles (qui ne doivent pas être inclus) et à

éliminer les traces d'un éventuel traitement antérieur, à obtenir une "ligne de base" pré-thérapeutique suffisamment stable. La durée considérée comme adéquate pour cette période de pré-essai varie le plus souvent de 3 à 7 jours. Selon la nature du traitement antérieur, cette période peut s'avérer insuffisante.

Les essais comparatifs ultérieurs (phase III du développement)

Lorsque la phase initiale a démontré l'efficacité du nouveau produit chez des patients hospitalisés, il est permis d'envisager d'autres types d'essais, comme les essais conduits en ambulatoire, soit dans les dépressions légères, soit dans les dépressions récurrentes au cours d'essais à visée prophylactique. Les essais prophylactiques des rechutes et des récurrences dépressives posent des problèmes relativement spécifiques. Le risque de rechute (réémergence symptomatique au cours d'un même épisode) ou de récurrence (survenue d'un nouvel épisode) au cours des dépressions récurrentes, est en effet plus important dans les groupes traités par placebo que dans ceux traités par des antidépresseurs efficaces (50 % vs 20 à 25 % sur 12 à 18 mois).

Dans l'évaluation globale du risque couru par les patients, il est nécessaire de prendre conjointement en compte les inconvénients inhérents aux antidépresseurs pris au long cours et ceux liés au risque de recrudescence symptomatique lors d'un traitement devenu inefficace. Chez les déprimés améliorés de façon suffisante et stable par un traitement initial, deux mesures paraissent garantir un risque limité : la qualité de la surveillance médicale spécialisée (moyens de joindre un patient qui ne se présente pas à un bilan prévu, vérification de l'observance du traitement, dépistage des " *facteurs de risque*" suicidaires) et la décision d'une modification de traitement, dès l'observation de fluctuations jugées cliniquement significatives de l'état thymique.

Pour établir une action prophylactique, des études contrôlées en double insu sur des groupes parallèles doivent être effectuées.

Chez les patients bipolaires, les médicaments de référence sont les sels de lithium et le Tégrétol*. Chez les patients unipolaires récurrents, "les comparaisons-clés devraient être effectuées par rapport à un placebo. D'une manière générale, la durée de ces études doit être de un an au moins, mais une durée de deux ans ou plus s'avère parfois nécessaire" (Notes explicatives : *Réglementation des médicaments - CEE, Vol. III*).

Ici encore, la qualité et la régularité de la surveillance spécialisée sont les meilleurs garants du risques minimum.