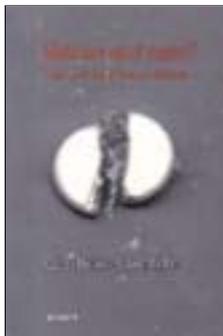


Antidépresseurs : les dépendances



La revue Prescrire a déjà présenté l'ouvrage "Medicines out of Control? Antidepressants and the Conspiracy of Goodwill" dans la rubrique Lu pour Vous et lui a décerné un des Prix Prescrire 2005 du livre médical et pharmaceutique (1,2). Il s'agit d'une contribution essentielle à la réflexion sur les déterminants autres que l'intérêt des patients, qui guident trop souvent aujourd'hui la prescription et la consommation des médicaments. Voici la traduction en français de quelques pages exemplaires de cet ouvrage (a).

« **A**u cours des 150 dernières années, les médecins ont prescrit une succession ininterrompue de médicaments contre la détresse psychologique, croyant chaque fois que ces médicaments n'entraînaient pas de dépendance, et que seuls les patients étaient à blâmer lorsqu'une dépendance survenait. Mais chacun de ces médicaments, d'abord officiellement proclamé exempt de tout risque de dépendance, a été déclaré ensuite précisément à l'origine de dépendances.

Entre 1860 et 1960, les médecins ont traité la souffrance psychologique en prescrivant de l'alcool et de l'opium, puis de la morphine, de l'héroïne et de la cocaïne. Vinrent ensuite le chloral, les bromures, les barbituriques et de nombreux médicaments similaires. Pour tous ces médicaments, il a ensuite été mis en évidence qu'ils étaient à l'origine de dépendances.

Autour des années 1960, il devint manifeste que la dépendance "d'origine iatrogène" (causée par une intervention médicale) était devenue largement répandue. Cela a entraîné un déplacement des prescriptions vers des "tranquillisants" tels que Valium° (*diazépam*), Librium° (*chlordiazépoxyde*), Témesta° (*lorazépam*), Xanax° (*alprazolam*), et Halcion° (*triazolam*). Il a fallu plus de 20 ans pour établir qu'ils étaient, eux aussi, à l'origine de dépendances, et une autre décennie pour prendre en compte le problème. Jusque dans les années 1980, le risque de devenir dépendant à un tranquillisant avait été officiellement décrit comme faible, mais, une fois encore, le contraire s'est révélé vrai.

Les médicaments d'aujourd'hui contre l'anxiété, la dépression et la détresse

psychologique datent des années 1990. Le risque de dépendance aux tranquillisants a été reconnu dans le monde entier, et leur utilisation a lentement décliné. En remplacement, les médecins ont alors commencé à prescrire une nouvelle classe d'antidépresseurs. La fluoxétine (Prozac°) a été le premier d'entre eux. Cette classe a engendré de nombreux autres "blockbusters" [NDLR : médicaments au chiffre d'affaires annuel supérieur au milliard de dollars] : la paroxétine (Deroxat°), la sertraline (Zoloft°), la citalopram (Seropram°), la venlafaxine (Effexor°), tous encore commercialisés aujourd'hui.

Cette fois encore, le risque de dépendance fut nié. Les médicaments furent promus comme s'ils étaient des suppléments indispensables pour aider à restaurer les concentrations d'une substance chimique cérébrale-clé pour la régulation de l'humeur : la sérotonine. En même temps, les autorités médicales ont officiellement redéfini le concept de dépendance, afin que les médicaments ne puissent pas être mis en cause. La plupart des médecins ne définissaient comme "dépendance" qu'une utilisation incontrôlée d'un produit, quelque chose de proche de la toxicomanie. Ceci explique pourquoi, aujourd'hui, la dépendance aux antidépresseurs apparaît comme une douloureuse réalité pour beaucoup d'utilisateurs, alors que le problème n'existe pas officiellement.

La crise fait surface. Officiellement il n'y avait donc pas de problème de dépendance aux antidépresseurs, mais une crise est tout de même survenue. Le point de départ remonte à une avalanche de révélations entre octobre 2002

et l'été 2003. La date-clé est probablement le 25 juin 2003, lorsque la firme GlaxoSmithKline a discrètement publié une modification en petits caractères du résumé des caractéristiques de la paroxétine. La firme avait révisé son évaluation datant de 2002 des risques de syndrome de sevrage, et fait passer sa fréquence de 0,2 % à 25 %. Le risque officiel de problèmes de sevrage avec la paroxétine est ainsi passé en une nuit de 1 sur 500 à 1 sur 4.

Cette augmentation d'un facteur 125 signalait que la science était en train de rejoindre le sens commun. (...)

Deux questions se sont alors posées :
1- Que révèle cet événement sur la qualité de la science médicale et les systèmes de contrôle des médicaments qui, malgré les alarmes et les précédents, ont mis plus d'une décennie pour identifier un effet indésirable visible et potentiellement grave qui affecte un utilisateur sur quatre ?

2- Alors que l'internet foisonnait de preuves du problème, pourquoi les plaintes et les remarques des utilisateurs ont-elles été ignorées ? Plus la crise des antidépresseurs se développe, et moins il semble que les notifications d'effets indésirables par les utilisateurs pourront être ignorées dans le futur.

L'histoire qui est arrivée au grand jour fin 2002 couvrait depuis le milieu des années 1990 : la croissance de l'Internet a commencé à modifier le cours de l'histoire, quand les utilisateurs d'antidépresseurs ont commencé à compa- ►►

a- La traduction a été assurée par la revue Prescrire. Extraits reproduits avec l'autorisation des auteurs.

► rer leurs expériences vécues et à échanger des informations. Des récits concrets de problèmes graves de sevrage ont commencé à être diffusés, puis des sites Internet spécialisés ont commencé à apparaître. (...)

Science et sens commun. Pendant les cinq ans de la période 1998-2002, les pouvoirs publics ont fait tout ce qu'ils ont pu pour nier les tristes réalités décrites par les utilisateurs d'antidépresseurs. Pendant cette période, les autorités se sont retranchées sur leur position.

Le secret a joué un rôle majeur pour maintenir le déni officiel. Vers la fin de cette période de 5 années, la tentative d'étouffement est devenue de plus en plus évidente, alors que les preuves étaient de plus en plus fortes, et que les protestations du public augmentaient. Des actions légales faisaient augmenter la pression et les médias ont commencé à jouer un rôle important. Finalement, deux émissions télévisées de la BBC britannique "Panorama" (2002, 2003) ont fait pencher la balance et annoncé la fin de la partie.

Les événements qui se sont succédés ensuite, et qui ont conduit à envisager une nouvelle émission de télévision pour début 2004, ont souligné la valeur et le pouvoir de l'intelligence des patients. Ceci met en question la relation entre "les preuves racontées" et la science, dont une conception orthodoxe voudrait qu'elle soit mise en danger par les opinions des patients.

Le modèle actuel de contrôle des médicaments considère la science comme l'étalon or et les "preuves racontées" comme vil métal. Mais qu'est-ce qui doit guider la médecine, sinon le partage de la connaissance ? (...)

Pourquoi le problème de la dépendance se repose-t-il régulièrement ? La réponse semble être moins liée aux performances du médicament qu'au comportement humain. Ce qui décide de la balance bénéfices-risques d'un médicament, ce sont essentiellement les comportements des firmes pharmaceutiques, des agences gouvernementales et des institutions professionnelles, et leurs relations avec les patients. Alors, comment ce puissant triumvirat de conspirateurs a-t-il contribué à la dépendance actuelle ?

Le rôle des firmes. Le rôle des firmes pharmaceutiques est central, avec une poignée de géants, surtout des États-Unis d'Amérique, qui dominent le marché mondial du médicament. Le

comportement des firmes a été largement attribué à la simple cupidité, mais le problème sous-jacent est qu'elles sont devenues incapables de survivre, n'étant plus en mesure d'entrer en compétition et de croître en inventant de nouveaux médicaments. Aussi étrange que cela puisse paraître, les firmes sont en crise, incertaines de leur capacité à survivre.

Les firmes sont devenues tellement énormes qu'elles peuvent espérer survivre seulement en créant rapidement des marchés de masse pour les "blockbusters" et des médicaments du "bien-être". L'arrivée de Prozac[®] (*fluoxétine*) et des antidépresseurs apparentés a inauguré une ère nouvelle où l'innovation en matière de médicament a laissé la place à un marketing intensif : c'est la seule façon pour les firmes d'assurer le retour sur investissement dont elles ont besoin pour se maintenir au même niveau. Une part du problème vient de la taille des firmes, de leur "obésité institutionnelle", et de leurs fusions successives.

L'importance nouvelle et centrale donnée au marketing tend à hypertrophier les bénéfices par rapport aux risques, et à promouvoir les médicaments pour beaucoup plus que ce qu'ils valent. Les firmes résolvent les problèmes en modifiant la perception du risque, ou en ignorant ou en niant les preuves d'effets indésirables. Ce faisant, elles exploitent systématiquement la "dépendance" à leur égard des gouvernements et des institutions médicales. Il y a eu peu de résistance, en partie du fait de cette dépendance.

Dans le dernier quart du 20^e siècle, le commerce a pris les rênes de la médecine et a commencé à faire pencher la santé vers les bénéfices commerciaux. Les firmes ont soigneusement arrangé les études et les essais de leurs médicaments ; elles sont devenues dominantes dans les domaines de la formation médicale et de la communication, et se sont imposées comme des sponsors indispensables. De derrière la scène, les firmes ont orchestré la vaste promotion de leurs produits et de leurs opinions, en plaçant et en promouvant les leaders et experts qu'elles avaient choisis. (...)

Les intérêts commerciaux ont soutenu et dégradé à la fois la réputation et l'indépendance des institutions politiques, professionnelles et universitaires, les systèmes de contrôle des médicaments, et même les associations de patients et l'Organisation mondiale de la santé. Par le biais des lobbying, marketing, promesses et menaces, les firmes ont commencé à changer la face de la

médecine, assurant la promotion des médicaments directement auprès des patients, et en allant jusqu'à informer le public de l'étendue de ses besoins.

Médicalisation et "prise de conscience de la maladie". La détermination des firmes à étendre leurs marchés a conduit à d'intenses pressions sur les gouvernements nationaux pour alléger les lois qui empêchaient de promouvoir les médicaments directement auprès des consommateurs relative aux médicaments de prescription. En 1997, La Food and Drug Administration des États-Unis d'Amérique a ouvert la voie en introduisant de nouvelles règles sur la "publicité directe aux consommateurs" relative aux médicaments de prescription. Elle a permis que Prozac[®] (*fluoxétine*) et d'autres soient largement promus, y compris à la télévision.

Ceci a entraîné une énorme augmentation de la demande d'antidépresseurs et d'autres médicaments (...), et aidé les firmes à étendre leurs marchés des antidépresseurs pour d'autres troubles. Les antidépresseurs ont ainsi dominé le marché du stress et de l'anxiété : terminé Valium[®], voici Prozac[®]. Au début du 21^e siècle, le marché des antidépresseurs en Angleterre a atteint le niveau de celui des tranquillisants à leur sommet. (...)

Beaucoup plus d'attention est accordée désormais aux vues des patients, mais leurs opinions sont de plus en plus orchestrées par les départements du marketing, des relations avec le public et des organisations sponsorisées par les firmes.

La régulation gouvernementale des médicaments. Au 21^e siècle, le standard mondial de régulation des médicaments reflète essentiellement les valeurs des principales nations produisant des médicaments, notamment les États-Unis d'Amérique. Le marché et les impératifs de santé sont entrés en conflit à partir du moment où les forces du marché, les intérêts nationaux et les pressions politiques sont devenus prépondérants.

À partir du début des années 1990, les États ont commencé à entrer en compétition entre eux pour développer des partenariats avec les firmes, pour attirer les investissements et prendre une part de la richesse. (...) En 2000, les principales nations industrialisées finançaient les contrôles du médicament grâce aux redevances que les firmes versent pour l'autorisation de mise sur le marché de leurs médicaments. ►►



ll

► Tout ceci est à l'origine de conflits d'intérêts, du secret endémique et des pressions politiques, économiques et bureaucratiques, qui construisent le problème de la dépendance. Cependant, les insuffisances réglementaires pour contenir le problème ont aussi une origine dans le système lui-même, en particulier

l'accent mis sur l'évaluation des médicaments avant commercialisation plutôt qu'après.

Le contrôle des médicaments repose classiquement sur des essais cliniques conduits par les firmes avant que le médicament n'arrive sur le marché. On s'intéresse beaucoup moins à la surveillance de ce qui se passe une fois que

le médicament est utilisé en pratique. Les essais cliniques avant commercialisation ont des limites majeures et peuvent laisser des questions primordiales sans réponse. (...)

Standards scientifiques. La science ne peut pas fonctionner et ne fonctionne pas indépendamment des impératifs économiques, politiques et professionnels. Les liens étroits des experts universitaires et cliniciens avec les firmes et les régulateurs sont réels et interfèrent avec la qualité des sciences médicales.

(...) La science semble essentiellement dédiée à mettre en évidence les avantages marginaux des médicaments (...). Des techniques sont développées et utilisées pour concevoir, interpréter les essais cliniques, et produire les résultats désirés. (...)

La science de qualité en médecine est rare, et les polémiques sont essentiellement consacrées aux cas isolés de fraude, plutôt qu'au quotidien de la recherche. (...)

Vers une solution. Une réévaluation des risques des antidépresseurs a été mise en route au Royaume-Uni (...). Il est clair que cette réévaluation ne s'orientera pas vers le point principal : le

besoin d'une nouvelle organisation du contrôle des médicaments, pour une politique cohérente de surveillance des effets indésirables, et pour des méthodes à même d'établir une nouvelle confiance du public et d'effacer les erreurs du passé.

L'histoire des antidépresseurs concerne des médicaments qui agissent sur le système nerveux central, mais elle illustre une réalité qui semble exister avec beaucoup d'autres types de médicaments. (...) Les mêmes firmes les fabriquent, et apprennent elles-mêmes aux médecins ce qu'ils doivent prescrire, et comment. Tous les médicaments sont étudiés, recommandés, commercialisés et régulés de la même façon, avec les mêmes méthodes scientifiques et les mêmes insuffisances (...).

Charles Medawar, Anita Hardon

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.
1- Medawar C et Hardon A "Medicines out of control ? Antidepressants and the conspiracy of goodwill" Pays Bas 2004 : 258 pages. Présenté dans *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (264) : 630.
2- Prix Prescrire 2005 du livre médical et pharmaceutique *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (265) : page IV.