



## 5 années d'analyse de médicaments psychotropes dans la revue *Prescrire* : bilan

### Résumé

● **Les résultats du bilan de 5 années d'analyse de médicaments psychotropes dans la revue *Prescrire* sont inquiétants : panne de l'innovation dans les domaines où les patients en ont besoin, extension tous azimuts des indications conduisant à la médication de l'existence et à faire prendre des risques aux patients.**

● **De nombreuses questions des soignants et patients restent sans réponse. La surconsommation de médicaments psychotropes fait peser des hypothèques sur l'avenir.**

Dans la revue, au cours des ces 5 dernières années, nous avons opéré un certain nombre d'analyses de médicaments psychotropes dans les rubriques "Rayon des nouveautés", qui examine l'ensemble des nouvelles spécialités pharmaceutiques commercialisées en France ainsi que les nouvelles indications des spécialités déjà commercialisées, et "Vigilance", qui présente l'actualité des effets indésirables des médicaments pour permettre aux soignants d'adapter leur pratique.

**Les troubles psychiques : une demande importante en pratique, mais peu de nouveautés médicamenteuses**

Les motifs psychologiques représentent une part notable des consultations des médecins. Cependant, on remarque que les nouvelles spécialités psychotropes ne représentent qu'environ 4 % de l'ensemble des nouvelles spécialités commercialisées, tous domaines confondus. La part des nouvelles indications pour les psychotropes déjà commercialisés se situe au même niveau parmi l'ensemble des nouvelles indications pour les spécialités déjà existantes, quel que soit leur domaine d'utilisation.

Si on examine par classe thérapeutique les nouvelles spécialités psychotropes et les nouvelles indications présentées dans la revue *Prescrire* entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2007, on constate que, durant ces 5 années, il y a eu seulement 11 nouvelles spécialités psychotropes et 15 nouvelles indications pour des spécialités déjà existantes.

**Neuroleptiques.** Parmi les 5 nouvelles spécialités neuroleptiques examinées, on ne compte que deux substances nouvelles : le *sertindole* (Serdolect<sup>®</sup>) et l'*aripiprazole* (Abilify<sup>®</sup>). La *palipéridone* (Invega<sup>®</sup>) ne saurait être considérée comme une nouvelle substance : il s'agit seulement du métabolite actif de la *rispéridone* (Risperdal<sup>®</sup>) dont elle partage la balance bénéfices-risques. Parmi les 3 nouvelles indications, on note l'apparition pour la première fois l'indication « *prévention des troubles bipolaires* » pour un neuroleptique : l'*olanzapine* (Zyprexa<sup>®</sup>).

Pour les neuroleptiques, l'examen des dossiers d'évaluation lors de l'octroi des autorisations de mise sur le marché montre que ni les nouvelles spécialités ni les nouvelles indications de spécialités existantes n'ont été l'occasion d'un quelconque progrès thérapeutique pour les patients atteints de troubles psychiques.

**Antidépresseurs.** Parmi les 2 nouvelles spécialités à base d'antidépresseurs analysées dans la revue *Prescrire* entre 2003 et 2007, on note : une seule nouvelle substance, la *duloxétine* (Cymbalta<sup>®</sup>), dont la balance bénéfices-risques semble proche de celle de la *venlafaxine* (Effexor<sup>®</sup>) ; et une fausse nouveauté : l'*escitalopram* (Seroplex<sup>®</sup>), qui n'est que la forme dextrogyre, active, du *citalopram* (Seropram<sup>®</sup>), déjà disponible. Parmi les 9 nouvelles indications examinées, quatre sont des "premières" pour des antidépresseurs. Ainsi en est-il de la phobie sociale pour la *paroxétine* (Deroxat<sup>®</sup>), de la prévention du trouble bipolaire pour la *sertraline* (Zoloft<sup>®</sup>) et la *venlafaxine*, du stress post traumatique pour la *paroxétine*, de la boulimie pour la *fluoxétine* (Prozac<sup>®</sup>).

On constate dans ces nouvelles indi-

cations un glissement progressif : celles-ci ne concernent plus seulement des maladies mais également des syndromes (tels que le syndrome de stress post traumatique) et même de simples symptômes tels que la boulimie.

Malgré ces extensions d'utilisation de plus en plus larges, que ce soit pour les nouvelles spécialités antidépresseurs ou les nouvelles indications, aucune des analyses des dossiers d'évaluation réalisées par la revue *Prescrire* n'a constaté de progrès thérapeutique.

**Anti-Alzheimer.** Depuis 2003 aucun progrès médicamenteux n'a été réalisé pour mieux prendre en charge les patients atteints de maladie d'Alzheimer. La *mémantine* (Ebixa<sup>®</sup>) n'est pas plus efficace que les médicaments déjà existants. Ceux-ci ont vu leurs indications s'élargir à 2 reprises sans que cela constitue un progrès. Pire on peut considérer que l'utilisation de la *rivastigmine*, qui inhibe la dégradation de l'acétylcholine, est un non sens pharmacologique pour le traitement des malades atteints de Parkinson, cette maladie se caractérisant sur le plan physiopathologique par un déséquilibre entre les neurotransmissions cholinergiques prédominantes et des transmissions dopaminergiques déficitaires. D'ailleurs, dans le dossier d'évaluation clinique initial de la *rivastigmine* dans cette indication, on trouve plus souvent des patients présentant des effets indésirables que des patients réellement améliorés.

**Antiépileptiques.** Pratiquement tous les antiépileptiques commercialisés ont des effets indésirables neuropsychiques, en particulier sédatifs. Ces effets secondaires ont conduit à une nouvelle indication. C'est ainsi que la *prégabaline* (Lyrica<sup>®</sup>) est le premier antiépileptique indiqué pour le traitement de l'anxiété généralisée, sans que son dossier d'évaluation montre un progrès par rapport aux benzodiazépines, médicaments existants depuis près de 50 ans et pour lesquels on dispose d'un recul important.

**Psychostimulants.** Les 2 spécialités examinées par la revue *Prescrire* ►►



► durant ces 5 dernières années concernent des formes à libération prolongée (alias formes LP) de spécialités déjà existantes. L'apparition de ces formes LP facilitent le traitement et l'imprégnation médicamenteuse sur toute la journée, ce qui contribue à augmenter fortement les ventes. L'utilisation des psychostimulants amphétaminiques chez des enfants dits "hyperactifs" soulevant de nombreuses questions, peut-être faut-il se féliciter du fait que les substances disponibles ne se multiplient pas.

**Tranquillisants-hypnotiques.** Aucune spécialité tranquillisante, benzodiazépine ou autre famille chimique, n'est apparue depuis 5 ans en France.

**En somme : panne de l'innovation mais dérapage des prix.** Les 5 dernières années se traduisent par une véritable panne d'innovation dans le domaine des psychotropes. Les firmes tentent de masquer l'absence de nouvelles substances réellement intéressantes pour les patients par de nouvelles indications plus ou moins discutables. Les gammes existantes s'étendent de manière inutile au risque de créer des confusions : formes orodispersibles, nouveaux dosages inutiles, voire dangereux.

Les autorités administratives ont accordé des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour de nouvelles spécialités ou de nouvelles indications sur la base de dossiers d'évaluation, dont aucun, selon l'examen de la revue *Prescrire*, ne montre un progrès thérapeutique même minime.

L'absence totale de progrès thérapeutique n'empêche pas le dérapage des prix. Par exemple, si on souhaitait traiter un patient avec la nouvelle spécialité à base d'*aripiprazole* (*Abilify*°), la dépense médicamenteuse serait multipliée par 20 par rapport à celle engendrée par une spécialité à base d'*halopéridol* (*Haldol*°). Le coût de traitement est multiplié par deux en utilisant l'*escitalopram* (*Sero-plex*°) à la place du *citalopram* (*Sero-gram*°).

### Médicaments psychotropes : des effets indésirables importants

Si on considère désormais la rubrique "Vigilance" de la revue *Prescrire*, le bilan de 5 années d'analyse de médicaments psychotropes est tout aussi décevant. Certains psychotropes devraient être

purement et simplement abandonnés. Nous avons eu de nombreuses occasions de préciser que la prise de psychotropes durant certaines périodes de l'existence expose à des risques particuliers.

**Des psychotropes clairement à abandonner.** Les premiers cas de dépendance à la *tianeptine* (*Stablon*°), un antidépresseur dont l'efficacité n'est pas clairement démontrée, ont été décrits il y a 15 ans. De nouveaux cas ont continué à être publiés au cours de ces 5 dernières années, mais il a fallu attendre 2007 pour que cet effet indésirable grave soit simplement mentionné dans le résumé des caractéristiques (n° 250, n° 280, n° 285). Demi-mesure qui ne protège guère les patients alors qu'un retrait du marché n'aurait créé aucun vide thérapeutique.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (*venlafaxine*, *duloxétine*) ne sont pas plus efficaces que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, ils ont les mêmes effets indésirables auxquels s'ajoutent, à doses thérapeutiques, des hypertension artérielles. En cas de surdosage, la *venlafaxine* a une toxicité cardiaque conduisant à une mortalité accrue. Ces antidépresseurs ne sont pas utiles pour mieux soigner les patients atteints de dépression.

**Enfants et les adolescents : effets indésirables avec les antidépresseurs et les psychostimulants.** Au cours de ces 5 dernières années, l'augmentation du risque de suicide chez les enfants et les adolescents traités par antidépresseurs s'est confirmée. C'est ainsi que, fin 2004, l'Agence européenne du médicament a réexaminé l'ensemble des données disponibles pour les inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine, la *venlafaxine*, la *miansérine* (*Athymil*°), la *mirtazapine* (*Norset*°) et le *milnacipran* (*Ixel*°). Avec tous les antidépresseurs pour lesquels les données sont suffisantes, il a été constaté une augmentation des tentatives de suicide et des idées suicidaires chez les adultes et les adolescents (n° 258). Cela confirmait les alertes lancées peu auparavant au Royaume-Uni et aux États-Unis d'Amérique concernant la *venlafaxine* et la *paroxétine* (n° 243).

Par ailleurs, des retards de croissance ont été décrits avec la *fluoxétine* chez les enfants lors d'un essai clinique (n° 237).

Les risques au long cours du *méthylphénidate* chez des enfants étiquetés comme "hyperactifs" sont mal connus

(n° 249). Au cours de ces dernières années se sont précisés cependant ses risques cardiaques (n° 272) et d'hallucinations visuelles (n° 275).

**Attention chez les femmes enceintes.** Une étude publiée en 2005 a montré que les nouveau-nés exposés in utero en fin de grossesse à des psychotropes ont présenté un poids, une taille, un périmètre crânien et un score d'Apgar moindres que ceux qui n'y avaient pas été exposés. Les nouveau-nés exposés (le plus souvent à des benzodiazépines ou à des opiacés) ont été hospitalisés plus longtemps et plus souvent en unités de soins intensifs (n° 265).

Diverses études ont montré que les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine pris en fin de grossesse exposent 20 % à 30 % des nouveau-nés à des troubles néonataux : agitations, troubles du tonus et de la succion, convulsions, hypernatrémies (n° 244, n° 273). Des données inquiétantes concernant un effet tératogène sont devenues disponibles en 2005. L'ensemble des inhibiteurs dits spécifiques de la recapture de la sérotonine, et plus particulièrement la *paroxétine* sont impliqués (n° 273).

Par contre, diverses études épidémiologiques ont montré que chez les femmes enceintes dépendantes aux opiacés, un traitement substitutif améliore le pronostic (n° 267).

**Éviter les neuroleptiques chez les patients âgés.** Chez des patients âgés atteints de démence, diverses synthèses d'essais cliniques ayant évalué des neuroleptiques récents (*olanzapine*, *aripiprazole*, *rispéridone*) ont mis en évidence une surmortalité surtout d'origine cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, mort subite) et infectieuse (pneumopathies). Étant donné que les profils d'effets indésirables des neuroleptiques sont très voisins les uns des autres, des risques avec d'autres neuroleptiques plus anciens ne sont pas exclus (n° 262).

Divers essais cliniques ont mis en évidence un excès d'accidents vasculaires cérébraux avec surmortalité chez des patients traités par *olanzapine* et *rispéridone* (n° 250). Et pourtant une prise en charge sans psychotrope est aussi efficace (n° 282).

**De nouveaux effets indésirables divers et variés.** De nouveaux effets indésirables ont été décrits au cours de ces 5 dernières années.



L'ensemble des médicaments anti-Alzheimer peuvent provoquer des effets indésirables cardiaques graves, parfois mortels (n° 276).

La *rivastigmine* a été responsable de ruptures de l'œsophage (n° 282).

Il se confirme que le profil d'effets indésirables des neuroleptiques dits "atypiques" n'est globalement pas plus favorable que celui des autres neuroleptiques. Ils sont notamment eux aussi responsables de syndromes malins (n° 285). Les neuroleptiques dits "atypiques", tels que l'*olanzapine*, peuvent entraîner des prises de poids très importantes, au point que la firme Lilly a mis au point des programmes de diététique diffusés auprès des équipes psychiatriques (n° 282). L'ensemble des neuroleptiques peut provoquer des troubles thrombo-emboliques veineux, en particulier chez les patients prédisposés (n° 265).

Chez les patients agités, non seulement l'*olanzapine* injectable n'est pas plus efficace que l'*halopéridol* mais des cas de décès ont été notifiés notamment par dépression respiratoire, hypotension artérielle, bradycardie. L'*olanzapine* n'est pas le meilleur choix de sédatif en situation d'urgence (n° 268).

Les antidépresseurs inhibiteurs dits spécifiques de la recapture de la sérotonine et la *venlafaxine* peuvent provoquer un bruxisme durant le sommeil, parfois responsable de séquelles dentaires (n° 284). Entre 1996 et 2004, 13 cas de colites microscopiques dus à ces mêmes médicaments ont été notifiés en France, aux centres régionaux de pharmacovigilance (n° 265). La survenue de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement par ces antidépresseurs est aussi désormais un fait établi (n° 238).

Au cours de ces 5 dernières années, il a été confirmé que le *zolpidem* est un hypnotique qui se comporte comme les benzodiazépines. Des cas de somnam-

bulisme et de comportement automatique ont été publiés (n° 287). De même des cas d'usage abusif et de dépendances (n° 255).

**Des interactions à prendre en compte.** Les risques d'interactions avec les anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer sont nombreux, particulièrement pour des sujets âgés polymédicamentés, aboutissant à une augmentation de leurs effets indésirables cardiovasculaires, ou à un antagonisme d'effet, notamment avec les médicaments ayant des effets atropiniques (n° 269, n° 276, n° 279). Le peu d'efficacité de ces médicaments, les effets indésirables parfois graves dont ils sont responsables, et les risques d'interactions auxquels ils exposent, incitent à réduire très fortement leur utilisation et à remettre en cause régulièrement le bien fondé de la poursuite des traitements déjà institués.

Selon un bilan du centre régional de pharmacovigilance de Tours, l'association inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine + neuroleptique expose à un risque accru de troubles extrapyramidaux (n° 245). Cela concerne aussi les neuroleptiques dits "cachés" prescrits comme antiémétique (*métoclopramide*, *métopimazine*).

L'association de *tramadol*, un antalgique, avec un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine ou avec la *venlafaxine* expose à un risque accru de syndrome sérotoninergique ou de convulsions (n° 245).

### **En pratique, aucun progrès pour les patients, mais des hypothèques sur l'avenir**

Durant les cinq dernières années, il n'y a eu aucun progrès thérapeutique

dans le domaine des psychotropes. En l'absence de réelles innovations, les firmes pharmaceutiques se sont contentées de gérer l'existant : manipulation des molécules existantes pour lutter contre l'arrivée de copies, multiplication des gammes, extension des indications des spécialités existantes, etc.

Pourtant dans le même temps, un certain nombre de signaux d'alerte pointent des problèmes graves avec les psychotropes : mise en évidence des risques suicidaires lors de l'utilisation des antidépresseurs chez les enfants et les adolescents, risques des psychostimulants à long terme chez les enfants dits "hyperactifs", dangers chez les femmes enceintes et les nouveau-nés, effets indésirables graves chez les patients âgés des neuroleptiques et des médicaments de la maladie d'Alzheimer, confirmation que les nouvelles générations d'antidépresseurs et de neuroleptiques n'ont pas globalement un meilleur profil d'effets indésirables que les plus anciens.

Parallèlement, certains soignants et patients ont posé des questions importantes qui pour l'instant n'ont pas reçu de réponse satisfaisante : les antidépresseurs sont-ils réellement plus efficaces que des placebos ayant les mêmes effets indésirables ? Pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qu'en est-il du risque d'hétéroagressivité, de dépendance ? Finalement ces antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ne sont-ils pas plus proches pharmacologiquement des psychostimulants amphétaminiques que des antidépresseurs imipraminiques ? Que deviennent les enfants traités au long cours par *méthylphénidate* ? Que deviennent les enfants exposés in utero à des benzodiazépines ou à des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ?

©La revue Prescrire