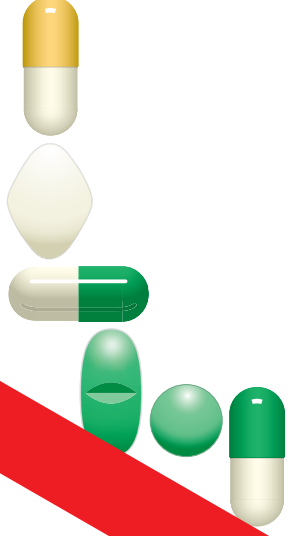


PROZAC©

LES BONNES FORTUNES D'UNE MOLÉCULE

L'enfance turbulente de [illegible] antidépresseurs

Parée par son fabricant de toutes les vertus de la rationalité m[illegible] la petite gélule verte et blanche traiterait la dépression en agissant sélective sur un neurotransmetteur, la sérotonine. Grâce à cette propriét[illegible] elle n'aurait guère d'effets secondaires et, à la différence des psychotropes de la génération précédente, n'entraînerait pas de dépendance. Cet argumentaire a fait le succès du Prozac à la fin des années 1980. Avec le recul, quelles étaient les parts respectives de la science et du marketing ?

Ancien secrétaire de l'Association britannique de psychopharmacologie, **David Healy** est depuis 1992 directeur du département de médecine psychologique en Galles du Nord. Il est l'auteur de plus de 120 articles scientifiques et de 12 livres, notamment d'une histoire de référence sur les antidépresseurs. À titre d'expert, il a témoigné dans deux des trois affaires d'ISRS qui ont débouché sur un procès. Ces dernières années, il a reçu un soutien financier à titre de consultant, de responsable d'essai clinique ou de conférencier de la part des firmes suivantes : Astra-Zeneca, Boots/Knoll Pharmaceuticals, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lorex-Synthelabo, Lundbeck, Organon, Pharmacia & Upjohn, Pierre-Fabre, Pfizer, Rhône-Poulenc Rorer, Roche, SmithKline Beecham, Solvay.
healy_hergest@compuserve.com

Avant le Prozac, aucun médicament n'avait atteint une telle notoriété, aucun n'était devenu une « marque » mondialement connue, un objet de désir pour des millions de patients. Comment cet antidépresseur, apparu sur le marché au milieu des années 1980, a-t-il atteint un tel statut ? Quels sont les ressorts de son succès et de la famille de molécules à laquelle il appartient ?

L'histoire débute dans les années 1960 quand un professeur de psychiatrie bâlois, Paul Kielholz, avance une idée neuve en matière de traitement contre la dépression [1]. Selon lui, les médicaments efficaces n'agiraient pas tous de la même façon ; certains, notamment, auraient un effet stimulant. Cette observation entre en contradiction avec la théorie dominante de l'époque qui, sur le plan moléculaire, postule un même mode d'action pour tous les antidépresseurs : ils agiraient au niveau de la fente synaptique entre deux neurones en inhibant, chez l'un des neurones, la recapture d'un seul et unique neurotransmetteur, la catécholamine (lire la deuxième partie : « Mécanismes », p. 49). L'un des pionniers des neurosciences, le futur prix Nobel Arvid Carlsson, remarque ensuite que les antidépresseurs qualifiés de stimulants ont des effets sur le système de la catécholamine alors que d'autres molécules, par exemple la clomipramine (nom commercial français : Anafranil©), agissent préférentiellement sur un autre système, celui de la sérotonine. À l'époque, il existe bien des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la catécholamine, mais on n'en connaît encore aucun analogue pour la sérotonine. Carlsson suggère donc de s'engager dans le développement de ce qu'on appellera bientôt des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine).

Avec la société pharmaceutique suédoise Astra, Carlsson crée le premier ISRS, la zimélidine, en partant d'une molécule connue pour avoir un effet antihistaminique*, la chlorphéniramine [2]. Un brevet est déposé le 28 avril 1971, soit trois ans avant

*L'histamine est une hormone impliquée dans les réactions allergiques. Dès les années 1930, on soupçonne qu'elle peut jouer un rôle dans les états de stress ou de choc, puis on s'aperçoit que les antihistaminiques ont une action sur le cerveau et les comportements, au minimum une action sédative. Dès 1943, des psychiatres français cherchent à exploiter cette propriété dans le traitement de la schizophrénie et de la psychose maniaco-dépressive.

Article traduit par Gérard Chevalier.

Arvid Carlsson, prix Nobel de médecine 2000 pour ses travaux sur le système dopaminergique, développe, au début des années 1970, la première molécule [illegible] famille des « inhibiteurs sélectifs [illegible]re de la sérotonine ».
©

©J. Susplugas

celui du composé qui connaîtra le succès sous le nom de Prozac. Sous l'appellation commerciale Zelmid©, la zimélidine arrive sur le marché en 1982 (six ans avant le Prozac). Lancé par une vigoureuse campagne de promotion, le Zelmid est abondamment prescrit pendant un an. Puis il est soudainement retiré de la vente quand, sur la base de plusieurs cas, on s'aperçoit qu'il peut déclencher un trouble neurologique grave, le syndrome de Guillain-Barré.

Chez Astra, on fabrique bientôt un successeur du Zelmid, l'alaproclate, mais, parce qu'il engendre des problèmes hépatiques chez la souris, il est lui aussi abandonné. Peu après, Astra lance sur le marché des neuroleptiques un médicament prometteur, le remoxipride, qui, quelques mois après son lancement, fait à son tour l'objet de signalements d'effets indésirables (il causerait une forme d'anémie) entraînant un nouveau retrait.

À la fin des années 1980, on estime que, pour développer une molécule à potentiel thérapeutique et l'amener jusqu'au stade commercial, il faut être prêt à débourser environ 300 millions de dollars. Chez Astra, [illegible]succession de ces différents échecs incite [illegible] toute recherche sur des molécules [illegible] succès mondial d'un produit dest[illegible]tre l'ulcère lui permet un temps de p[illegible]activité, mais Astra devra quand m[illegible]fusion-acquisition au cours des a[illegible]histoire de la firme suédoise illustre[illegible]les enjeux d'un développement the[illegible] un effet secondaire indésirable appar[illegible] tôt dans la vie d'un nouveau composé peu[illegible] entraîner à court terme la disparition de la société qui l'a développé…

Peu d'observateurs ont remarqué que, pour fabriquer le principe actif du Zelmid, Carlsson était parti d'une molécule non brevetée, la chlorphéniramine. Depuis, on sait que cet antihistaminique est aussi un ISRS puissant et qu'il est efficace dans le traitement de certains troubles nerveux. Si des chercheurs avaient voulu connaître les effets d'une « inhibition sélective de la recapture de la sérotonine » sur le comportement humain, ils n'avaient donc pas besoin de se compliquer la vie en créant des composés nouveaux ! Mais seule une molécule brevetée offre des possibilités de retour sur investissement… Cette simple observation suffit à comprendre que, dès l'apparition du Zelmid, l'histoire des ISRS est davantage motivée par la recherche du profit que par la poursuite de la connaissance.

Retraits en chaîne d'antidépresseurs. Pendant toute la décennie 1970, de nombreuses firmes fabriquent des ISRS. Pour certaines équipes de chercheurs, il s'agit surtout d'un exercice académique destiné à créer un test de [illegible]ortement animal. La sérotonine n'est [illegible]ment le neurotransmetteur à la [illegible] par exemple, fabrique une série d[illegible] le recul, font partie des plus puis[illegible]le ce type jamais synthétisés. Pour[illegible]'entre eux n'est entré en phase de d[illegible]

Pendant que la zimélidi[illegible] point en Suède, Gérard Le Fur, au[illegible] patron de la recherche chez Sanofi-Syn[illegible]

LES MOLÉCULES SŒURS

Le laboratoire danois Lundbeck a produit deux ISRS, le citalopram (Seropram© sur le marché français, Celexa© aux États-Unis) et l'escitalopram. Arrivées sur le marché après plusieurs concurrents, ces molécules bénéficieront d'une stratégie commerciale efficace : Lundbeck les dotera d'un prix nettement inférieur et, surtout, mettra l'accent sur la sélectivité de la première, suggérant ainsi de moindres effets indésirables.

Conçue par Pfizer en 1979, la sertraline (Zoloft©) fait une apparition progressive sur le marché mondial entre 1990 et 1993. Pfizer met en avant plusieurs différences d'ordre technique entre sa molécule et ses concurrentes : elle aurait une demi-vie plus courte, suivrait une voie de dégradation biochimique plus propre, aurait une plus faible propension à interagir avec d'autres composés dans l'organisme, en bref serait beaucoup plus sûre. Une telle stratégie marketing exhibe les atours de la science en accumulant de grandes quantités de données, moléculaires ou physiologiques. La plupart n'ont pourtant guère de pertinence clinique, mais, pour le laboratoire, l'important est de donner du Zoloft une image de molécule « propre » par comparaison avec le Prozac et le Deroxat©.

En termes de vente, le Celexa et le Zoloft se situent derrière les deux antidépresseurs-vedettes que sont le Prozac et le Deroxat. Ce dernier a commencé sa vie, en 1978, sous le nom de paroxétine. À l'époque, il s'agit du deuxième ISRS fabriqué par Jorgen Buus-Lassen, du laboratoire danois Ferrosan [16]. Beecham Pharmaceuticals l'achète à Ferrosan en 1980 et, suite à diverses fusions d'entreprises, la paroxétine est désormais la propriété de Glaxo-SmithKline (GSK).

Cette molécule a failli disparaître par négligence. Dans les premiers essais cliniques, elle semble en effet moins efficace que les antidépresseurs de la précédente génération. En dehors de l'hôpital, le marché des antidépresseurs semble encore relativement étroit. Même s'il est plus sûr d'emploi, il n'est pas évident qu'un médicament moins efficace puisse emporter une part de marché intéressante. L'industriel hésite et le développement clinique de la paroxétine prend du retard par rapport au futur Prozac. La molécule ne reçoit finalement une autorisation de mise sur le marché qu'en 1990-1991 en Europe, où elle est commercialisée sous le nom de Seroxat© ou Deroxat, puis en 1992 aux États-Unis (nom commercial américain : Paxil©). Ce sont les spécialistes du marketing qui, arguant de la meilleure sélectivité de la paroxétine, rajoutent un « S » aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et forgent le sigle ISRS. Celui-ci a si bien fonctionné qu'il a été adopté par toute cette classe de molécules ! On peut donc affirmer que c'est le Deroxat qui a fait du Prozac et du Zoloft des ISRS... ◇

labo, développe lui aussi, au sein du laboratoire français Fournier, plus tard racheté par Rhône-Poulenc, une molécule à partir d'un antihistaminique. Sous le nom d'Upstene©, l'indalpine entre sur le marché français peu après l'irruption du Zelmid. Parce qu'elle semble agir avec efficacité sur des patients récalcitrants aux médicaments existants, elle est accueillie avec enthousiasme par les psychiatres.

Au cours des essais cliniques de l'indalpine, un effet indésirable est bientôt signalé chez divers patients : une diminution des globules blancs dans le sang. De nombreux psychotropes suscitent un tel effet, le plus souvent temporaire et inoffensif, mais, à la surprise générale, le laboratoire Fournier retire son produit du marché dès qu'il en a connaissance. Les psychiatres français en sont très mécontents, et exercent diverses pressions sur le laboratoire et le gouvernement, mais Rhône-Poulenc ne reviendra pas sur sa décision.

Cet abandon d'une molécule prometteuse ne semble curieux que si l'on oublie le contexte de l'époque. Dans ces années-là, après la mise sur le marché, des études de toxicologie animale continuent d'être menés en parallèle avec les essais cliniques. Or, il apparaît que certains animaux développent un cancer du foie sous indalpine. Il y a peu de raisons de penser que le même phénomène se produira chez l'humain mais, dès lors que le médicament se trouve prescrit beaucoup plus largement que prévu, il est certain, d'un point de vue statistique, que des patients auront un cancer du foie pendant qu'ils sont sous indalpine. Qui saura dire si ces cancers sont dus à une simple coïncidence ou s'ils n'auront pas été causés par le médicament ?

Pour Rhône-Poulenc, ces problèmes de globules blancs et de cancers du foie se posent au moment où, en Europe, émergent les premiers groupes militants qui, dans le sillage du mouvement antipsychiatrique des années 1960, luttent contre certains modes d'intervention thérapeutique. Ces mouvements de protestation avaient connu un premier succès en réussissant à faire interdire la pratique des électrochocs dans plusieurs pays. Rhône-Poulenc avait aussi en mémoire l'exemple malheureux de l'un de ses concurrents : sous la pression des médias, le laboratoire Hoechst avait récemment dû retirer du marché un antidépresseur, la nomifensine (Hoechst avait admis la survenue de 14 décès sous nomifensine, l'un des patients décédés étant la fille d'un homme politique). Dans cette ambiance d'une psychiatrie assiégée, on comprend la prudence dont fait preuve Rhône-Poulenc en abandonnant son indalpine [3].

SÉROTONINE ET TOC. Sur le marché mondial, le premier ISRS qui survit durablement est la fluvoxamine, développée par le laboratoire néerlandais Duphar. Dérivée elle aussi d'un antihistaminique, la fluvoxamine est lancée entre 1983 et 1986 à travers l'Europe. Seule l'Allemagne suspend sa décision de mise sur le marché parce que, dans les essais cliniques, son instance de réglementation a repéré chez les patients sous fluvoxamine un nombre de suicides supérieur à ceux qui disposaient de la molécule de comparaison. Quoi qu'il en soit, une fois lancée, la fluvoxamine ne connaît guère de succès sur le plan commercial.

Longtemps, le salut de la fluvoxamine ne semble pas résider dans le traitement de la dépression, mais dans une voie annexe. Une molécule de la génération précédente, la clomipramine, a elle aussi dû emprunter ce chemin de traverse. Apparue en 1958, elle est aujourd'hui considérée comme l'antidépresseur le plus puissant sur le marché. Mais cette molécule, qui agit à la fois sur les systèmes de la norépinéphrine et de la sérotonine, a d'abord paru trop peu innovante aux yeux des instances réglementaires, notamment de la Food and Drug Administration, pour qu'on lui accorde une autorisation en matière de dépression. Il existait néanmoins une issue de secours… En France et en Espagne, certains travaux préliminaires avaient suggéré que la clomipramine pouvait avoir une certaine efficacité dans le traitement d'une autre pathologie mentale : les troubles obsessionnels compulsifs (TOC). Dans les années 1970, ayant eu vent de ces travaux, George Beaumont, alors au laboratoire suisse Geigy, mène lui-même quelques études liées aux TOC. Il observe une réponse positive à la clomipramine et, sur cette base,

obtient pour la molécule une autorisation de mise sur le marché pour le traitement conjoint de la dépression et des TOC [4].

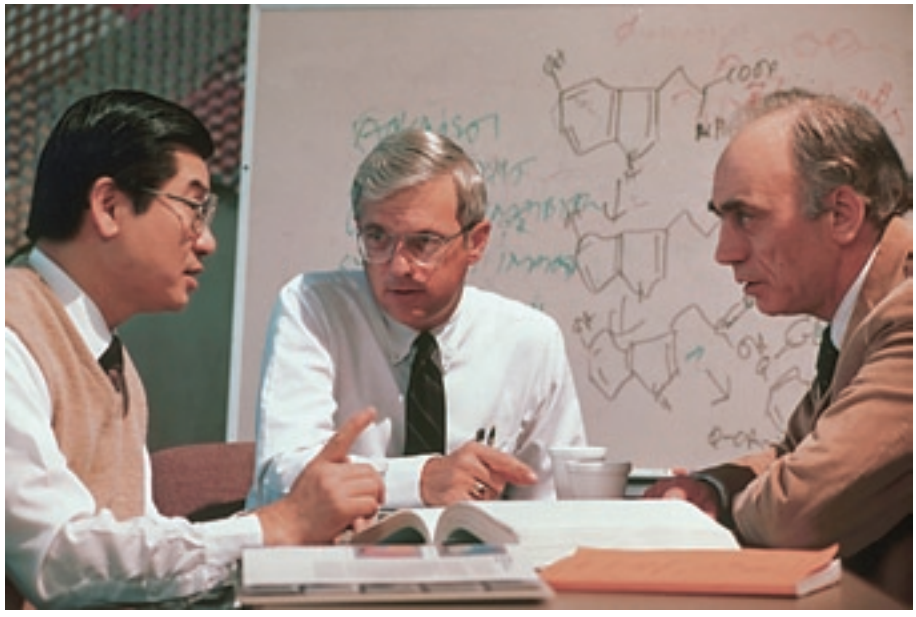
Dans le sillage de la clomipramine, des travaux ultérieurs montreront que des molécules agissant sur le système de la sérotonine ont bien un effet spécifique sur les troubles obsessionnels compulsifs. Pour les industriels, les TOC ont longtemps représenté un marché encore moins intéressant que celui de la dépression, mais, grâce à des campagnes d'information à l'intention des médecins, ils sont parvenus à construire un marché non négligeable, et c'est ainsi que le premier survivant des ISRS, la fluvoxamine, viendra y rejoindre la clomipramine.

Dans les années 1960, chez Eli Lilly, le futur fabricant du Prozac, l'antidépresseur-vedette était la nortriptyline, un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. En 1971, le chimiste Bryan Molloy poursuit cette piste et synthétise un groupe de 57 molécules (des phénoxyphényl-propylamines, pour être précis). L'une d'entre elles, plus tard appelée la nisoxétine, agit sur le système de la noradrénaline, et Eli Lilly en fait son prochain candidat sur le marché des antidépresseurs. Comme ses concurrents, la société ne manifeste alors que peu d'intérêt pour un quelconque inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Mais, conformément aux bonnes pratiques de laboratoire, l'un de ses chercheurs, David Wong, étudie les propriétés de ces 57 molécules vis-à-vis de plusieurs neurotransmetteurs. Un composé, le LY-110140, l'intrigue : c'est celui qui a le moins d'effets sur la recapture de la noradrénaline et, en même temps, il agit sur le système de la sérotonine. À ce stade, la caractérisation des effets du LY-110140 n'est rien d'autre qu'un exercice académique méritant une publication dans un journal scientifique [5].

Quand le Zelmid connaît ses premiers succès sur le marché de la dépression, deux pharmacologues de Lilly, Frank Bymaster et Ray Fuller, s'emparent du LY-110140 et en évaluent les propriétés antidépressives. À l'aune du test animal le plus ordinaire, le composé en semble dépourvu, mais les chercheurs notent qu'il augmente l'agressivité chez le rat. Vers 1975, Lilly dispose donc d'une molécule dotée d'un effet biochimique inhabituel et d'un effet comportemental peu caractérisé, en bref un produit énigmatique.

Le 11 septembre 1975, le LY-110140 franchit une première étape importante dans la vie d'une molécule : il est baptisé, et reçoit le nom de fluoxétine. Quel est son avenir prévisible ? Dans les modèles animaux, les molécules sérotoninergiques affichent des propriétés d'hypotenseur et, à l'époque, ce marché semble bien plus prometteur que celui de la dépression. Si la fluoxétine avait démontré un effet antihypertenseur significatif chez l'humain, nul doute qu'elle aurait été développée pour cette indication : ses effets comportementaux auraient alors été soigneusement rayés de l'argumentaire marketing, comme ils le sont aujourd'hui pour certains médicaments prescrits dans le domaine cardiovasculaire, par exemple les statines.



Les trois inventeurs de la fluoxétine.

Bryan Molloy (à droite) a synthétisé la molécule. David Wong (à gauche) l'a testée sur des cerveaux de rats. Puis Ray Fuller (au centre) a montré que la substance avait un effet inhabituel sur le comportement d'animaux de laboratoire.

©Lilly France

LA CIBLE DE LA DÉPRESSION LÉGÈRE.

Mais, à cette époque, d'autres possibilités lucratives se profilent à l'horizon. Des études préliminaires ont en effet suggéré que la fluoxétine pourrait induire une perte de poids. Le marché anti-obésité n'est-il pas, *a priori,* une source de profit bien plus intéressante que celui des antidépresseurs ? Un éminent pharmacologue britannique, Alec Coppen, se souvient avoir suggéré, à la fin des années 1970, que la fluoxétine pouvait jouer un rôle antidépresseur : chez Lilly on lui a répondu que, si cette molécule parvenait un jour sur le marché, il y avait bien peu de chances pour que ce soit dans le domaine de la dépression [6] ! De fait, en 1990, Lilly tentera encore d'obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un comprimé de 60 mg de fluoxétine, sous le nom commercial Loban©, pour lutter contre l'obésité…

Sur la base des premiers essais cliniques, Lilly a de bonnes raisons de douter des capacités de sa fluoxétine en matière de dépression. Le premier clinicien à avoir mené de tels essais, Herbert Meltzer, a en effet identifié chez certains patients divers symptômes de dystonie ou d'akathisie (incapacité pour certains malades de rester assis ou de garder une position). Or de tels symptômes sont plus fréquemment associés à la prise de neuroleptiques que d'antidépresseurs. De plus, Meltzer n'a trouvé que peu d'effets antidépresseurs pour la fluoxétine. Un peu plus tard, d'autres cliniciens confirmés parviennent à des conclusions similaires. Dans la plupart des centres d'essais cliniques, on observe ainsi des patients agités ou « akathisiques », ce qui incite d'ailleurs les responsables chez Lilly à recommander que certains patients soient mis sous benzodiazépines en association avec la fluoxétine. En fait, dans aucun essai clinique la fluoxétine ne fait preuve d'une authentique propriété permettant de la qualifier d'antidépresseur (jusqu'à présent, le Prozac n'a d'ailleurs jamais démontré d'efficacité dans le traitement de patients hospitalisés pour dépression sévère). Que faut-il donc faire de cette molécule ?

La hiérarchie de Lilly penche pour l'abandon de son développement. Mais ses promoteurs plaident en sens inverse et font remarquer que le Zelmid s'apprête à recevoir une autorisation de mise sur le marché dans

le champ de la dépression. En dernier ressort, un programme d'essais cliniques est alors mis sur pied à l'intention des dépressifs légers. Le clinicien texan Louis Fabre, qui sera plus tard accusé par le laboratoire Upjohn de *« recruter ses patients dans un centre de réadaptation pour alcooliques »,* est sollicité [7]. Il donne de la fluoxétine à cinq patients : tous répondent positivement. C'est ainsi que le courant s'inverse…

L'étape suivante consiste à donner un nom commercial à la molécule. Lilly se tourne vers la société Interbrand [8]. Jusqu'alors, les médicaments avaient des noms à consonance scientifique qui, à l'instar du Zelmid, faisaient plus ou moins référence à celui de la molécule correspondante. Pour la fluoxétine, rien de tel : grâce à Interbrand, Prozac sera son nom ! De façon délibérée, la première moitié du mot évoque le professionnalisme, tandis que la seconde dérive d'une onomatopée utilisée pour décrire le son que produit une flèche se fichant au cœur de la cible.

Dans la jungle des essais cliniques.

Pendant que le Prozac mène sa course chaotique vers le marché, le contexte de la réglementation des médicaments se modifie : aux États-Unis, le soutien fédéral à la recherche psychopharmacologique se tarit. La fin des essais cliniques indépendants est programmée. De plus en plus, pour de nombreux médecins, la seule façon de continuer à mener des recherches réside dans la participation à des essais conduits par un industriel. L'industrie rémunère les chercheurs-cliniciens jusqu'à 5 000 dollars par patient recruté et, logiquement, accorde ses faveurs à ceux qui font preuve de célérité en la matière et produisent de « bons » résultats. À la fin des années 1980, ce type de pratique donnera lieu à quelques dérives qui seront révélées dans la grande presse : patients fantômes créés de toutes pièces dans les bases de données, patients professionnels se retrouvant simultanément impliqués dans des essais de médicaments différents ; dans certains cas, on verra même des non-cliniciens mener à la fois le recrutement des patients et l'évaluation des résultats !

Parallèlement, un débat se fait jour au sein de l'instance de réglementation américaine, la Food and Drug Administration (FDA). Entré de fraîche date à la FDA, un certain Paul Leber avance un argument qui a les apparences du bon sens : si un essai montre une équivalence entre deux molécules, un ancien antidépresseur et un médicament candidat, il n'est pas illégitime d'imaginer qu'aucun des deux « ne marche ». Leber en tire une conclusion radicale : la preuve de l'efficacité d'un nouveau composé ne peut être apportée que par comparaison avec un placebo [9].

Cette recommandation soulève un véritable tumulte. En effet, de nombreux protocoles d'essais en cours ne font pas appel à un placebo. Rebâtir des essais entraînerait un retard dans le développement des molécules et, bien sûr, des coûts considérables. Pire encore, dans les rares essais où un placebo est utilisé, il s'avère souvent laborieux de démontrer la supériorité de la molécule candidate. Pour les industriels, l'inquiétude grandit : les autorisations de mise sur le marché de nouveaux antidépresseurs ne seront-elles désormais délivrées qu'au compte-gouttes ?

La situation est particulièrement délicate pour la classe émergente des ISRS, dont on ne parvient pas à démontrer qu'ils « marchent » à l'hôpital, c'est-à-dire dans le traitement de dépressions graves. Or, la FDA est consciente du fait que les ISRS représentent la majorité des antidépresseurs en cours de développement. Elle s'aperçoit vite que sa volonté de réforme entraîne l'arrêt momentané de l'arrivée sur le marché américain de nouveaux antidépresseurs. Paradoxalement, la première molécule qui y parviendra en tirera les bénéfices quand, après un retard d'une longueur toute relative, elle comblera les amateurs de nouveauté… Son nom ? Le Prozac, bien sûr !

La réforme initiée par Leber impose d'une part qu'un nouveau médicament fasse preuve de ses capacités dans au moins deux essais contre placebo et, d'autre part, que l'analyse agrégée de l'ensemble des essais fournisse un résultat positif. Dans le dossier soumis pour l'autorisation du Prozac, trois études font appel à un placebo. L'une, conduite sous la responsabilité de Karl Rickels à Philadelphie, affiche un résultat négatif. Dans la deuxième, menée sur six centres, le Prozac est comparé à un antidépresseur ancien, l'imipramine, et à un placebo. À la demande de la FDA, les données émanant de l'un des centres sont supprimées pour cause d'incohérences. Quand les études restantes sont agrégées, le Prozac est inférieur à l'imipramine, légèrement supérieur au placebo selon certaines échelles d'évaluation de l'état dépressif, équivalent au placebo selon d'autres échelles. Évalués indépendamment, trois des six centres échouent à démontrer la supériorité du Prozac vis-à-vis du placebo. Enfin, dans la troisième étude, menée sous la responsabilité de Louis Fabre, seuls onze patients sont encore présents au terme de l'essai, qui n'aura pourtant duré que quatre semaines. Mais elle est positive pour le Prozac !

Qu'est-ce qu'un médicament qui marche ?

Chez Lilly, on avait prévu de lancer le Prozac sur le marché américain en 1986. La procédure d'agrément traîne pourtant trois ans dans les bureaux de la FDA : celle-ci ne donnera son accord qu'à la fin de l'année 1987. Un relâchement des contraintes pesant sur l'agrément des antidépresseurs commence à se mettre en place. Ce mouvement s'inscrit sur une longue durée puisque, aujourd'hui, il n'est pas inhabituel de voir arriver à la FDA des dossiers de nouveaux composés n'ayant démontré leur supériorité sur un placebo que dans deux essais sur six. À la vue de tels dossiers, on pourrait légitimement conclure que le médicament candidat n'est finalement pas plus efficace qu'un placebo, voire que son efficacité est si faible qu'il ne mérite pas d'entrer sur le marché. La FDA adopte une autre attitude en rejetant d'emblée certains essais : si, dans une étude impliquant à la fois un nouveau composé, un ancien antidépresseur et un placebo, l'ancien ne prouve pas sa supériorité sur le placebo, la FDA conclut à l'échec de l'étude, et non à celle du médicament candidat !

Les conséquences d'une telle attitude s'illustrent dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un concurrent du Prozac, le Zoloft©, en 1990 (VOIR l'encadré « Les molécules sœurs », p. 14). Initialement, sa supériorité sur un placebo n'apparaît que dans une étude sur cinq. Puis le fabricant produit un sixième essai : selon lui, la supériorité du Zoloft y est démontrée par le fait que certains patients, qui avaient arrêté le traitement, ont *« rechuté »*. On pourrait aussi interpréter une rechute comme un syndrome de « manque » du Zoloft… Quoi qu'il en soit, le Zoloft se comporte moins bien que l'amitriptyline et échoue dans deux études sur la dépression en milieu hospitalier [10]. Pendant la réunion du comité qui examine le dossier Zoloft, Paul Leber livre son point de vue sur la situation :

« Comment devons-nous […] *interpréter deux résultats positifs au regard de plusieurs études ayant échoué à démontrer le moindre effet ? Je ne suis pas sûr d'avoir une réponse à cette question, ni d'ailleurs que la loi m'y oblige – heureusement ou malheureusement. Mais cela*

Il lave plus bleu ! Cette parodie du médicament déguisé en lessive est diffusée par des activistes canadiens qui, entre autres revendications, plaident pour une « Déclaration universelle des droits et libertés de l'esprit ».

© www.adbusters.org

signifie, d'une certaine manière, qu'un fabricant peut continuer à mener des études jusqu'à ce que "les vaches rentrent à l'étable", c'est-à-dire jusqu'à ce que deux d'entre elles, par le seul fait du hasard, dépassent le seuil de signification statistique, méritent donc d'être publiées et permettent ainsi au fabricant de remplir le critère d'autorisation de mise sur le marché. »

Leber aurait pu aller encore plus loin dans son questionnement. En effet, que signifie l'expression « deux résultats positifs » ? Que, dans deux études, le médicament « a marché » et qu'il a permis de guérir des dépressions ? Nullement ! Cela signifie simplement que, dans deux études, il a été démontré que le médicament « faisait quelque chose ». Que ce soit une bonne idée de le prescrire est moins évident. Dit autrement, ces études ne fournissent pas de preuves qu'un médicament « marche » au sens ordinaire, c'est-à-dire qu'il règle le problème pour lequel il a été développé…

RUMEURS ET ARGUMENTAIRES DE LANCEMENT. Une fois obtenue l'autorisation de mise sur le marché, les fabricants ne sont pas tenus de révéler la faiblesse des preuves sur lesquelles cette autorisation est fondée. La nouvelle molécule peut alors être commercialisée en étant parée de tous les atours de l'ingénierie moléculaire. Entretenir une rumeur sur ses propriétés amaigrissantes, voire associer son nom à celui de quelques personnalités célèbres n'est pas non plus interdit ! Et, depuis les années 1980, les fabricants ne risquent pas d'être perturbés par des chercheurs indépendants qui mettraient en doute l'efficacité réelle de leurs produits : dans le domaine de la psychopharmacologie, l'espèce « chercheurs indépendants » est en voie de disparition [11]…

Sur le plan légal, le trouble est également manifeste. Quel est en effet le mandat d'une instance réglementaire comme la FDA ? Autoriser la mise sur le marché de médicaments qui ont prouvé un effet, quel que soit cet effet ? Si tel est le cas, les pratiques récentes de l'autorité américaine se justifient. Mais si l'on exige de ces instances, comme l'expriment leurs statuts dans la plupart des pays, d'approuver des médicaments « efficaces », alors il est beaucoup plus délicat d'affirmer que les ISRS ont répondu à une telle exigence.

Pour lancer son Prozac, Eli Lilly commence par diffuser un argumentaire qui s'inspire de la campagne du Zelmid : ce nouvel inhibiteur de la recapture de la sérotonine n'a pas les effets indésirables des vieux antidépresseurs tricycliques ; il est aussi efficace et, sous la forme d'une pilule quotidienne, sa posologie est plus confortable. Un accent particulier est mis sur sa sécurité d'emploi : le Prozac n'engendrerait pas de problèmes de surdoses. Enfin, on laisse entendre qu'il induirait une perte de poids. Le succès est au rendez-vous : quand le Prozac arrive enfin sur le marché, les patients font la queue chez les psychiatres américains et, pour la première fois, demandent en masse la prescription d'un médicament précis, d'une « marque ».

Au cours des années suivantes, d'autres ISRS arrivent au terme de leur développement (VOIR l'encadré « Les molécules sœurs », p. 14). Chaque industriel conduit ses essais cliniques en comparant son produit avec un antidépresseur tricyclique. Quand une analyse d'ensemble est réalisée, les ISRS ne s'avèrent pas plus efficaces que les tricycliques dans les dépressions traitées en dehors de l'hôpital [12]. Le taux de défection des patients suite à des problèmes de tolérance aux produits est à peu près identique entre les deux générations d'antidépresseurs. Pourtant, dans un tiers des études, le tricyclique de comparaison avait été judicieusement choisi par les industriels, puisqu'il s'agit de l'amitriptyline, réputé pour être le produit qui, parmi ceux de sa génération, engendre le plus d'effets secondaires [13]. Entre l'emphase du discours marketing et la faiblesse des résultats cliniques, le contraste ne pouvait être plus saisissant. Plus curieux encore, une analyse statistique de ces études révèle que le meilleur facteur prédictif du résultat n'est autre que le sponsor de l'étude [14]. Plus tard, on s'apercevra également qu'un grand nombre d'essais, moins favorables aux ISRS, n'ont pas été publiés et que les données résultant de l'utilisation des échelles de qualité de vie n'ont quasiment jamais été rendues publiques.

60 % DES PATIENTS ARRÊTENT LE TRAITEMENT. Sur le marché des antidépresseurs, les ISRS jouent d'un atout maître : par rapport à leurs concurrents, un plus grand nombre de patients est susceptible d'en prendre et, par ailleurs, ces patients peuvent rester plus longtemps sous ce qu'on appelle la *« dose thérapeutique »*. Mais une énigme demeure : pourquoi à peine 40 %

En 1995, le Prozac est alors au sommet de la vague de son succès sur le marché français, mais, selon la rubrique « Bien-être » du quotidien *Libération*, *« apparaissent les premières contestations et des signes indiscutables de méfiance ».*

© S. Clerc

LE SPECTRE DE LA DÉPENDANCE

Le terme « inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine » suggère un médicament spécifique, c'est-à-dire plus « propre », moins doté d'effets secondaires que la génération précédente. Cependant, pour les pharmacologues, les ISRS agissent sur l'ensemble des systèmes cérébraux à l'exception du système noradrénergique. En ce sens, les ISRS sont en fait plus « sales » que bien des molécules plus anciennes ! Mais, en mettant l'accent sur l'adjectif « sélectif » dans ses messages promotionnels en direction des médecins, le fabricant du Deroxat© est parvenu à suggérer que la molécule n'agit que dans une seule zone du cerveau. Le Deroxat est ainsi ciblé pour le trouble panique, les dépressions anxieuses et, plus tard, la phobie sociale. Cette stratégie commerciale habile lui permettra de dépasser le Prozac sur le marché mondial.

Pourtant, peu après son lancement, des médecins généralistes et des spécialistes ont commencé à rapporter, *via* les systèmes de pharmacovigilance, des phénomènes de dépendance aux ISRS et, singulièrement, au Deroxat [17]. Quand des symptômes de manque sont décrits au milieu des années 1990, le fabricant du Prozac, Eli Lilly, convoque un panel de « leaders d'opinion » pour discuter de ce phénomène identifié sous le nom de « syndromes d'interruption d'un traitement antidépresseur ». Pour Lilly, il y a là une opportunité commerciale à saisir : le Prozac bénéficiant d'une plus longue demi-vie dans l'organisme que ses concurrents, il devrait en effet engendrer moins de problèmes liés à une interruption brusque du traitement. Très vite, Lilly fait donc paraître des messages publicitaires centrés sur ces fameux syndromes d'interruption.

Ce faisant, le laboratoire pointe un problème général des ISRS. Si cette famille de molécules a connu le succès, c'est justement parce que les cliniciens soupçonnaient que les tranquillisants, comme les benzodiazépines et les barbituriques, entraînaient une dépendance. Par contraste, ces stimulants que sont les ISRS avaient, au début des années 1990, convaincu les cliniciens qu'ils disposaient enfin d'antidépresseurs n'engendrant pas de phénomènes d'addiction.

Si, en utilisant le terme « addiction », on entend qu'un médicament va transformer un patient en un toxicomane prêt à hypothéquer son avenir et à commettre des crimes pour assurer sa dose quotidienne de produit, alors ni les ISRS ni les benzodiazépines n'entraînent évidemment une addiction. Mais cela ne signifie pas pour autant que les ISRS n'entraînent pas une dépendance. De fait, on constate que de nombreux patients éprouvent de grandes difficultés à arrêter une cure de Deroxat ou de Zoloft. L'histoire est cruelle : il est finalement aussi facile de devenir « accro » à certains ISRS qu'aux benzodiazépines !

On lit parfois que, à l'instar des diabétiques qui, toute leur vie, doivent prendre de l'insuline, certains patients ne devraient jamais arrêter leur traitement d'ISRS. Comment ne pas être irrité par de telles déclarations ? Il semble en effet que, bien avant la mise sur le marché, le laboratoire Beecham avait remarqué, dans des essais sur des volontaires sains, la capacité du Deroxat à induire une dépendance et, de plus, que la société avait été avertie de ce risque par des spécialistes du domaine [18].

Des millions d'entre nous prennent en permanence des ISRS sans problème, affirment les fabricants. Le spectacle de nouveau-nés entrant en convulsion parce qu'ils sont en état de manque après leur naissance n'a malheureusement pas encore suffi à réduire à néant ce genre de discours publicitaire... ◇

des patients poursuivent-ils leur traitement au-delà de quelques semaines ? Manifestement, pour les 60 % restants, il y a quelque chose qui ne va pas. Ce « quelque chose » incite les cliniciens à porter le blâme sur les patients. Quant aux experts du domaine, ils adressent leurs reproches aux médecins prescripteurs, qui ne sauraient pas expliquer aux patients l'importance de rester sous traitement pendant six mois au minimum. Nulle part dans la littérature, on ne suggère que, peut-être, les ISRS ne conviennent tout simplement pas à 60 % des patients qui sont censés en bénéficier !

Au moment où le Prozac obtient son autorisation de mise sur le marché, la crise des benzodiazépines s'est considérablement aggravée. Chez les psychiatres et les généralistes, on a accepté petit à petit l'idée que, derrière chaque cas d'anxiété, se cache une dépression. Et personne ne doute plus que, pour les troubles nerveux « en ville », les antidépresseurs sont un traitement plus scientifique et rationnel que les anxiolytiques. L'idée qu'un antidépresseur puisse engendrer une dépendance n'effleure pas davantage les médecins qui, par ailleurs, apprécient la plus grande sécurité d'emploi qu'offrent les ISRS vis-à-vis des surdoses (VOIR ci-dessus l'encadré « Le spectre de la dépendance »). En résumé, il semble bien qu'il n'y ait aucune raison de ne pas prescrire des ISRS !

En est-on si sûr ? La fluoxétine aurait dû être lancée sur le marché allemand en 1984, mais le Fluctin©, comme le Prozac est connu en Allemagne, n'y parviendra que six ans plus tard. Peu de gens en dehors du fabricant Eli Lilly auront probablement eu connaissance de l'opinion émise par l'instance de réglementation allemande en mai 1984 : *« En considération des bénéfices et des risques, nous estimons que cette préparation est totalement inadaptée au traitement de la dépression* [15]. » D.H. ◆

RÉFÉRENCES

(1) P. Kielholz, *Diagnose und Therapie der Depressionen fur Praktiker,* J.F. Lehmanns, 1971.
(2) A. Carlsson *et al., Acta Psychiatrica Scandinavia, 63*, 1981.
(3) D. Healy, *The Creation of Psychopharmacology,* Harvard University Press, 2002.
(4) G. Beaumont, D. Healy, *Journal of Psychopharmacology, 7,* 383, 1993.
(5) D.T. Wong *et al., Life Sciences, 15,* 471, 1974.
(6) A. Coppen, *in* D. Healy, *The Psychopharmacologists*, vol. I, Arnold, 265, 1996.
(7) J. Abraham, J. Sheppard, *The Therapeutic Nightmare,* Earthscan, 84, 2000.
(8) A. Feuerstein, « Meet the Street: How to Name a Blockbuster Drug », www.meetthestreet.com, 2001.
(9) Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee, réunion consacrée au Prozac, 10 octobre 1985.
(10) Psychopharmacological Drugs Advisory Committee, réunion consacrée au Zoloft, 19 novembre 1990.
(11) M. Fink, *in* T. Ban, D. Healy, E. Shorter (éd.), *The Triumph of Psychopharmacology,* Animula, 441, 2000.
(12) I.M. Anderson, B.M. Tomenson, *Journal of Psychopharmacology, 8,* 238, 1994.
(13) I.M. Anderson, B.M. Tomenson, *British Medical Journal, 310,* 1433, 1995.
(14) S.M. Gilbody, F. Song *Psychological Medicine, 30*, 253, 2000 ; N. Freemantle *et al., British J Psychiatry, 177*, 292, 2000.
(15) Communication adressée par Lilly Allemagne à Lilly US, contenant la traduction d'un commentaire non officiel sur le dossier d'autorisation de la fluoxétine déposé auprès des instances allemandes, 25 mai 1984.
(16) Buus-Lassen, *J. Acta Psychiatrica Scandinavia, 80,* 350, 1989.
(17) C. Medawar, *International J of Risk & Safety in Medicine, 10,* 75, 1997.
(18) D. Healy, transcriptions du procès Tobin *vs* SmithKline (2001), disponibles sur www.healyprozac.com

POUR EN SAVOIR PLUS

D. Healy, *Le Temps des antidépresseurs,* Les Empêcheurs de penser en rond, 2002.
D. Healy, *Let Them Eat Prozac: The Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression,* New York University Press, 2004.
www.healyprozac.com
www.larecherche.fr