



UN RISQUE TROP VITE EFFACÉ

La littérature médicale a occulté le risque suicidaire lié aux antidépresseurs

Les psychiatres l'ont remarqué dès les années 1950 : le risque suicidaire, constitutif de la dépression sévère, peut être accru par l'usage incontrôlé de certains antidépresseurs. Dans les années 1980, il est même apparu que les molécules de la famille du Prozac pouvaient mettre en danger des patients n'ayant pas de tendances suicidaires connues. Mais comment a-t-on pu ensuite, pendant dix ans, passer complètement cet effet sous silence ?

David Healy est depuis 1992 directeur du département de médecine psychologique en Galles du Nord. En tant qu'expert médico-légal, il a témoigné dans deux des trois affaires judiciaires qui ont impliqué des antidépresseurs ISRS et ont débouché sur un procès. Il a aussi témoigné à titre d'expert pour les plaignants dans sept actions en justice impliquant des ISRS ; enfin, il a été consulté à propos de plusieurs cas de tentatives de suicide, suicides et homicides survenus à la suite de traitements antidépresseurs et, dans la plupart des cas, a conclu à l'absence de responsabilité du traitement. Pour le compte du National Health Service britannique, son expertise a été requise dans une série d'actions judiciaires liées à des aléas thérapeutiques.
healey_
hergest@compuserve.com

LORSQUE, DANS LES ANNÉES 1950, le laboratoire Geigy développe le premier antidépresseur « tricyclique », l'imipramine, il propose à un grand psychiatre français, Pierre Deniker, de tester la molécule. Celui-ci fait immédiatement part de sa réticence : selon lui, donner un tel médicament à des patients suicidaires comporte un risque non négligeable de les voir passer à l'acte. L'essai se fera donc chez Paul Kielholz, professeur de psychiatrie à Bâle. Deux de ses patients commettent un suicide... Kielholz suggère alors que, de fait, les antidépresseurs sont liés au suicide parce que, dans la dépression, le risque suicidaire est maximal au cours des phases d'entrée et de sortie de la maladie. Un traitement qui accroît la fréquence des sorties, et donc des nouvelles entrées dans la maladie, ne peut que conduire à des suicides.

À cette première suggestion, Kielholz ajoute une remarque essentielle qui sera plus tard confirmée par d'autres spécialistes : tous les antidépresseurs ne sont pas équivalents du point de vue du risque suicidaire. Les antidépresseurs qualifiés de « stimulants » sont davantage susceptibles de causer un problème que les antidépresseurs à dominante sédatif. La poétesse Sylvia Plath, qui se suicide en février 1963, une semaine

après avoir commencé un traitement avec un antidépresseur stimulant, la phénelzine, de la famille des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), symbolise parfaitement ce risque.

À l'époque, la plupart des cliniciens ne doutent pas que, du point de vue statistique, le risque vaut la peine d'être couru. Mais l'usage des antidépresseurs est alors restreint aux patients atteints d'une dépression majeure, sujets à un risque important lié à leur maladie et, le plus souvent, le début du traitement s'effectue sous surveillance, à l'hôpital. Dans un tel contexte, le risque posé par le traitement est significativement plus faible que le risque lié à la maladie elle-même.

La situation change radicalement avec l'irruption de la nouvelle génération de molécules, les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine (ISRS, LIRE l'article de David Healy, p. 12). Tout d'abord, les ISRS s'avèrent relativement inefficaces pour traiter des dépressions sévères : le marché de ces molécules est celui des troubles nerveux au quotidien, celui de patients traités auparavant à l'aide de benzodiazépines, en clair de patients qui ne sont pas considérés comme sujets à un risque suicidaire significatif. Un facteur supplémentaire intervient : au fil des ans, les preuves s'accumulent pour suggérer

Texte traduit par
Gérard Chevalier.



© Jeanne Susplugas

que les ISRS peuvent induire des tendances suicidaires chez des patients qui n'ont pas de tendances suicidaires.

PARFOIS UN TRIPLEMENT

DES ACTES SUICIDAIRES. Au cours des essais cliniques du premier ISRS, la zimélidine, on détecte ainsi un doublement, et parfois un triplement, du taux d'actes suicidaires chez les patients sous médicament par rapport à ceux sous placebo. L'effet est retrouvé dans plusieurs études sur des volontaires sains et, dans les années 1980, les laboratoires pharmaceutiques finissent par reconnaître ouvertement que les ISRS peuvent induire chez les patients une agitation et ce que l'on nomme une suicidalité. En Allemagne, les instances réglementaires repèrent également ce phénomène sur la zimélidine, puis sur le deuxième ISRS soumis à leur agrément, la fluvoxamine, et enfin sur le Prozac®, qui, pour cette raison précise, ne sera autorisé sur le marché allemand que très tardivement.

Le débat clinique est rouvert en février 1990 lorsqu'une équipe de cliniciens de l'université Harvard rapporte les résultats d'une étude sur le Prozac. Ils y font état de l'induction d'une intense idéation suicidaire chez certains patients lors de phases précises du processus thérapeutique : au

tout début du traitement ou à l'occasion d'une augmentation de la dose. Ils ajoutent que l'idéation suicidaire disparaît lorsque le traitement est interrompu, et se reproduit dès sa reprise. Suite à cette publication, Eli Lilly, le fabricant du Prozac, se lance avec énergie dans une campagne de lobbying auprès des instances réglementaires et des médecins en recrutant un vaste réseau de cliniciens pour défendre son médicament. Cette mobilisation générale engendre la publication d'un grand nombre d'articles dans des journaux prestigieux, comme le *British Medical Journal*. Plus tard, on s'apercevra malheureusement que, parmi tous ces articles, plusieurs donnent une fausse représentation des données cliniques : des suicides survenus sous Prozac sont affichés dans la catégorie « sous placebo » !

Pendant que cette controverse se déploie sur la place publique, deux grands laboratoires, GlaxoSmithKline (GSK) et Pfizer, ont déjà soumis des dossiers sur leurs ISRS respectifs, la paroxétine et la sertraline, pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas de la paroxétine, les données soumises à la Food and Drug Administration (FDA) américaine montrent un taux d'actes suicidaires huit fois plus important sous paroxétine que sous placebo. Après l'irruption du débat sur le Prozac et

la suicidalité, la FDA pose des questions au fabricant de la paroxétine. Celui-ci est invité à soumettre de nouvelles données sur la suicidalité : étrangement, la seconde base de données montre un même taux d'actes suicidaires sous paroxétine ou sous placebo !

Quand on agrège les bases de données cliniques sur ces trois ISRS, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline, on relève néanmoins un taux de suicidalité sous médicament trois fois plus élevé que sous placebo. En toute logique, on aurait été en droit de voir la FDA et ses homologues émettre des avertissements officiels sur le risque suicidaire des ISRS. De plus, sachant que le phénomène apparaît progressivement chez les patients, il serait facile de réduire le risque par une surveillance clinique adéquate. Pourtant, force est de constater que la FDA n'émet aucun avertissement sur ce sujet. En conséquence, aucun système de surveillance épidémiologique ne se met en place. Or, au quotidien, les psychiatres et les généralistes modifient rapidement leurs pratiques : aux patients à qui ils prescrivait des benzodiazépines, Valium® et autres Témesta®, pour soigner leur anxiété, ils prescrivent désormais du Prozac, du Deroxat® ou du Zoloft® pour soigner leur dépression. Pourquoi se priver d'un suivi de ces changements afin de tracer le nombre de suicides qui pourraient y être liés ?

Les actes suicidaires sous ISRS

données publiées (en noir) et données réelles (en rouge)

Médicament	Nombre de patients	Nombre d'actes suicidaires	Nombre d'actes suicidaires par années-patients	Pourcentage de suicides et d'actes suicidaires
Prozac® Molécule de comparaison	6 903 2 310	63 15/7	0,054 0,043/0,002	0,91 % 0,65 %/0,30 %
Zoloft® Placebo	2 053 786	2 0	7 5/2	0,44 % 0,64 %/0,25 %
Deroxat® Placebo	2 963 554	5 2/0	40 6/1	1,52 % 1,44 %/0,20 %

Ce tableau a été conçu à partir de données

issues d'essais cliniques randomisés :

réalisés entre 1986-1991, ces essais ont été soumis aux instances réglementaires par Eli Lilly pour le Prozac (fluoxétine), Pfizer pour le Zoloft (sertraline) et Glaxo-SmithKline pour le Deroxat (paroxétine). Un examen complémentaire des données soumises initialement (en noir) fait apparaître que, dans la réalité (en rouge), le risque de suicides et actes suicidaires est significativement plus important pour les ISRS que pour un placebo ou un antidépresseur de comparaison issu d'une autre famille moléculaire.

Pendant une dizaine d'années, ces premières inquiétudes sur la suicidalité liée aux ISRS sont, pour des raisons qui mériteraient une enquête approfondie, quasiment oubliées. Elles n'émergent à nouveau qu'à la fin des années 1990 sous une double pression. D'une part, un petit nombre de plaintes portées devant les tribunaux américains conduit à la découverte de documents singulièrement « instructifs » : à l'intérieur des laboratoires pharmaceutiques, on avait en réalité parfaitement identifié, à de nombreuses reprises depuis le milieu des années 1980, un lien causal entre les ISRS et la suicidalité. D'autre part, un nouvel ensemble de données cliniques apparaît à l'initiative de laboratoires qui tentent d'obtenir une AMM en pédiatrie pour des ISRS. Dans ces études, le risque d'actes suicidaires semble trois fois plus important sous médicament que sous placebo.

La plus célèbre de ces études, dite l'étude 329, est publiée en 2001 et compare la paroxétine à un placebo⁽¹⁾. C'est l'un des très rares essais menés sur des enfants qui ait fait l'objet d'une publication : il dresse le portrait d'une molécule « sûre, bien tolérée et efficace ». Cependant, depuis sa parution, on s'est aperçu qu'un certain nombre d'enfants qui, au cours de l'essai, étaient prétendument devenus « labiles sur le plan de leurs émo-

tions » étaient en fait devenus suicidaires : il y a donc bien un risque accru, statistiquement significatif, de suicidalité sous paroxétine.

Intriguées par les anomalies de l'étude 329, les instances réglementaires américaines et européennes demandent à consulter toutes les données collectées lors d'essais d'antidépresseurs chez les enfants. Il leur apparaît clairement que, dans 13 essais sur 15, les nouveaux antidépresseurs ne sont pas meilleurs qu'un placebo, et que le risque d'actes suicidaires est environ trois fois plus important pour une molécule active que pour un placebo.

SIGNATAIRES SCIENTIFIQUES, AUTEURS INDUSTRIELS.

En mars 2004, la FDA se résout enfin à agir et émet un avis sur le lien entre antidépresseurs et suicidalité. Cet avis établit sans ambages que la suicidalité n'est pas créée uniquement par la maladie dépressive et, de plus, que le risque suicidaire n'est pas limité à la période initiale du traitement, mais qu'il est présent lors des phases d'augmentation ou de diminution des doses. Or, en pharmacologie, l'apparition d'une relation entre les transitions de dose et les effets indésirables offre l'une des preuves les plus convaincantes de l'existence d'un lien causal.

Avec cet avis, le débat est clos sur un point essentiel : on convient désormais qu'il peut y avoir un lien entre les ISRS et la suicidalité. Il demeure que plusieurs questions restent ouvertes. La première concerne le milieu scientifique : étant donné que l'existence de cette relation avait été suspectée dès l'origine, comment a-t-on pu la perdre de vue et, assez rapidement, se retrouver dans un état proche de la dénégation ? La deuxième concerne les patients : combien sont-ils à être soumis à ce risque suicidaire suggéré par les essais cliniques et par d'autres preuves plus indirectes ? Enfin, la troisième interroge l'avenir : les observations cliniques ont-elles encore un rôle à jouer en médecine ?

Pour examiner la première question, l'exemple de la littérature scientifique sur les traitements de la dépression chez l'enfant est particulièrement éloquent. Toutes les publications sur l'usage des ISRS en pédiatrie proclament en effet que ces médicaments sont sûrs, efficaces et bien tolérés⁽²⁾. Il n'existe probablement pas, dans l'ensemble de la médecine contemporaine, de plus grand écart entre, d'un côté, les affirmations de la littérature scientifique et, de l'autre, les données brutes ! Pourquoi ? Une explication réside peut-être dans ce fait, largement ignoré du grand public : une proportion croissante de la soi-disant littérature scientifique n'est pas écrite par les signataires des articles, mais confiée à des « nègres » opérant pour le compte des industriels. De plus en plus, un article publié dans une revue de recherche médicale n'est rien d'autre qu'un « infomercial » pour un produit industriel.

Cette soumission progressive de la littérature scientifique à des intérêts commerciaux permet, jusqu'à un certain point, de comprendre comment peut se mettre en place la dénégation d'un risque thérapeutique reconnu, ici l'apparition d'une suicidalité sous antidépresseur. Elle permet aussi d'interpréter la facilité avec laquelle les industriels sont parvenus à transformer, de façon massive et en quelques années, les patients anxieux en patients déprimés. En fait, la qualité et l'indépendance de la littérature scientifique sont un sujet majeur qui va bien au-delà de ce risque thérapeutique précis. Une façon de progresser dans ce domaine serait d'exiger des industriels, s'ils veulent continuer à faire la promotion de leurs produits sous la bannière de la science, qu'ils se mettent en conformité avec les normes en vigueur dans la recherche scientifique, notamment la transparence et la possibilité d'accéder aux données brutes. Sous la pression du procu-



© Jeanne Susplugas

reur de l'État de New York, un mouvement dans ce sens semble se dessiner aux États-Unis depuis le mois de juin dernier⁽³⁾.

MANQUEMENTS

AU DEVOIR. Notre deuxième question porte sur la collecte des données relatives aux patients traités et aux éventuels effets indésirables dont ils ont pu souffrir. Du point de vue de la connaissance des prescriptions, les pratiques des laboratoires sont extrêmement sophistiquées. Le degré de précision avec lequel ils opèrent surprendrait plus d'un médecin ! Mais, si les industriels savent combien de prescriptions sont rédigées pour telle ou telle molécule, les instances réglementaires, les cliniciens ou, par exemple, les associations de patients en sont réduits à un jeu de devinettes s'ils veulent estimer le nombre de personnes effectivement traitées. Dans ces conditions, on comprend qu'il soit difficile de traduire dans le monde réel, fait de milliers ou de millions de patients, le risque suicidaire estimé dans les petites cohortes des essais cliniques contrôlés. D'autant plus que les médecins ne signalent guère aux autorités médicales les cas de suicidabilité ou de mort sous traitement antidépresseur. On sait par exemple que les systèmes de pharmacovigilance n'ont à connaître qu'environ un suicide sur cent. Ne s'agit-il pas là d'un véritable manquement au devoir

de diligence du corps médical vis-à-vis des patients ?

Par ailleurs, cette incapacité à enregistrer les effets indésirables d'un traitement signe peut-être un autre problème général de la recherche médicale : le faible intérêt qu'elle porte aujourd'hui aux observations cliniques. En effet, ce numéro le montre à l'envi, les découvertes de médicaments efficaces sont souvent dues à l'identification d'un effet secondaire qui, une fois repéré par d'astucieux cliniciens, est transformé en effet principal (LIRE par exemple l'histoire du Viagra®, p. 40). Dans l'attente toujours repoussée d'un processus plus « rationnel », comment imagine-t-on maintenir le rythme des découvertes thérapeutiques sans un système rigoureux d'enregistrement des effets secondaires ?

Pour conclure, il semble qu'il y ait une

contradiction entre les pratiques industrielles du marketing, qui vise à fabriquer du consensus clinique, et les pratiques de la science, qui est censée progresser en brisant le consensus. Tout se passe aujourd'hui comme si les schémas mentaux des cliniciens avaient été façonnés de telle manière qu'ils s'avèrent désormais incapables d'intégrer des faits non conformes à ce qui leur est vendu. On en veut pour simple preuve la conversion massive et rapide des patients anxieux en patients déprimés. À ce stade de conformisme, on peut se demander si un quelconque domaine peut encore revendiquer le label de la science. Comment qualifier un domaine qui ne permet plus de voir émerger des données discordantes susceptibles de déplaire au département marketing d'un laboratoire pharmaceutique ? Osera-t-on l'adjectif « totalitaire » ? D.H. ♦

RÉFÉRENCES

(1) M.D. Keller *et al.*, *J Am Acad Child & Adolescent Psychiatry*, 40, 762, 2001.
(2) P.J. Ambrosini *et al.*, *J Am Acad Child & Adolescent Psychiatry*, 38, 566, 1999 ; L.G. Cohen *et al.*, *42nd Annual NCDEU Meeting*, Boca Raton, session 11-62, 2002 ; D.A. Geller *et al.*, *42nd*

Annual NCDEU Meeting, Boca Raton, session 11I-16, 2002 ; J.S. March *et al.*, *JAMA*, 280, 1752, 1998 ; K.D. Wagner *et al.*, *42nd Annual NCDEU Meeting*, Boca Raton, Session II - 61, 2002 ; K.D. Wagner *et al.*, *JAMA*, 290, 1033, 2003.
(3) G. Harris, *New York Times*, 3 juin 2004.

POUR EN SAVOIR PLUS

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