

# La pédopsychiatrie américaine au ban des accusés

Brigitte Chamak



CESAMES - Centre de recherche psychotropes, santé mentale, CNRS (UMR 8136), Inserm (U611), Université Paris Descartes, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France. [brigitte.chamak@paris5.sorbonne.fr](mailto:brigitte.chamak@paris5.sorbonne.fr)

Les psychotropes figurent parmi les médicaments les plus consommés à travers le monde. Le taux annuel de prescription de psychotropes chez les enfants et les adolescents aux États-Unis a commencé à augmenter au milieu des années 1990 avec une forte accélération après 1999 [1]. Les stimulants (méthylphénidate) et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine sont les plus fréquemment consommés par les moins de 18 ans [2]. Entre 1993 et 2002, le nombre de consultations avec prescriptions d'antipsychotiques pour les jeunes a été multiplié par six [3]. Les médicaments prescrits sont en majorité des antipsychotiques de seconde génération (92 %) et les indications de traitement dans la pratique des médecins recouvrent des troubles du comportement (37,8 %) incluant l'hyperactivité ; des troubles de l'humeur (31,8 %) ; l'autisme et les troubles apparentés (17,3 %) et les troubles psychotiques (14,2 %) [3].

Quels mécanismes concourent à cette augmentation de prescription et de consommation de psychotropes ? Quelles valeurs sociétales sous-tendent ce phénomène ? Dans une société où performance et autonomie guident les actions [4, 5], les psychotropes jouent parfois le rôle de béquilles pour des individus qui se sentent débordés et qui doivent, constamment et rapidement, s'adapter aux changements. Le contexte économique, les contraintes de la productivité, les conditions de vie, les transformations sociales rapides et la définition culturelle du mal-être participent à ce phénomène [6].

Un nombre croissant d'étudiants américains ont recours aux psychotropes. Ils pensent que les stimulants et les antidépresseurs sont des molécules qui permettent d'augmenter leurs performances avec un minimum de risques [7]. Les inquiétudes des parents à l'égard de

la scolarisation de leurs enfants et les difficultés des enseignants confrontés à des attitudes qu'ils ont du mal à gérer amènent parfois à faire appel à des professionnels de la santé. Le problème est étiqueté (déficit d'attention, hyperactivité, trouble du comportement...) et une médication est parfois proposée. Depuis les années 1990, les étiquettes se sont multipliées et les critères d'inclusion se sont élargis avec la dépression, le syndrome bipolaire, l'autisme, les troubles obsessionnels compulsifs, les attaques de panique, l'hyperactivité, etc. Les travaux de N. Rose [8] et de D. Healy [9] ont largement contribué à explorer les stratégies de marketing de l'industrie qui façonnent la perception du milieu médical et des médecins en quête de traitements. Dans cet article, il s'agira d'analyser l'articulation entre la construction de nouvelles catégories, l'élargissement des critères diagnostiques, et les liens entre pédopsychiatres et industrie pharmaceutique.

## Redéfinition des pathologies mentales et intérêts financiers

Au cours de l'été 2008, des investigateurs nommés par le Congrès américain ont mené une enquête, sous la direction du sénateur Charles Grassley, sur les relations financières entre chercheurs et entreprises pharmaceutiques. Trois pédopsychiatres de l'université de Harvard (Boston, MA, États-Unis) ont été soupçonnés de ne pas avoir déclaré toutes les sommes perçues en provenance de l'industrie : Joseph Biederman, Timothy Wilens et Thomas Spencer [10]. Ces pédopsychiatres ont participé à l'élargissement des critères diagnostiques des troubles bipolaires, de l'hyperactivité et de la dépression chez les



jeunes et ont favorisé l'augmentation des prescriptions d'antipsychotiques pour les enfants et les adolescents. Entre 1994 et 2003, le diagnostic de syndrome bipolaire chez les jeunes a été multiplié par 40 aux États-Unis [11]. Entre 2000 et 2007, Joseph Biederman a reçu au moins 1,6 million de dollars de Johnson & Johnson qui commercialise la rispéridone [12]. Les essais cliniques publiés entre 2001 et 2006 par le groupe de Harvard qui préconisait la rispéridone pour le syndrome bipolaire sont aujourd'hui controversés.

Un autre exemple met en cause la politique de l'université de Stanford. L'un de ses plus grands psychiatres, Alan Schatzberg, n'a pas déclaré la totalité des 6 millions de dollars en actions reçus d'une entreprise qui produit un agent thérapeutique, la mifépristone (RU 486, stéroïde indiqué pour l'interruption de la nidation en cas de grossesse), dont les essais cliniques sont financés par le NIH (*National Institute of Health*) et supervisés par ce même psychiatre. A. Schatzberg est le cofondateur de Corcept Therapeutics qui cherche à faire reconnaître par la FDA (*Federal Drug Administration*) l'intérêt de la mifépristone pour traiter la dépression. Il est, par ailleurs, le président de l'APA (*American Psychiatric Association*). Cette association travaille actuellement à réécrire le manuel de diagnostic qui définit et classe les maladies mentales. Le sénateur Charles Grassley demande que l'APA rende des comptes sur son mode de financement [13].

### Conflits d'intérêts

Les chercheurs qui reçoivent des financements des entreprises ont davantage tendance à trouver des résultats positifs (5 fois plus) et les conflits d'intérêts financiers qui ont trait aux essais cliniques sont très répandus, surtout en psychiatrie [14]. Pour favoriser la collaboration entre chercheurs et industrie, une loi avait été votée en 1980, le *Bayh-Dole Act*. Cette loi a stimulé l'accélération du transfert des découvertes académiques mais elle a également favorisé la multiplication des conflits d'intérêts. Le Sénat américain examine actuellement un projet de loi qui exigerait des entreprises pharmaceutiques qu'elles déclarent tout versement aux médecins supérieur à 500 dollars par an [10]. Cependant, il a été démontré que diminuer les intérêts financiers ne contribue pas à éliminer les biais inconscients [15].

Un conflit d'intérêts existe quand des intérêts financiers influencent le jugement professionnel. Une étude réalisée aux États-Unis en 1980 montrait que 85 % des étudiants en médecine trouvaient inadmissible que des politiciens acceptent des cadeaux d'entreprises alors que seulement 46 % d'entre eux trouvaient inacceptable qu'eux-mêmes puissent recevoir des cadeaux de valeur équivalente d'entreprises pharmaceutiques. Bien que la plupart des médecins ne pensent pas être influencés par leurs contacts avec les visiteurs médicaux et les cadeaux des entreprises pharmaceutiques, ils estiment que leurs collègues le sont [16]. Des recommandations concernant cette question ont été publiées par des associations médicales sans changer le résultat, à savoir que les cadeaux augmentent le taux et les coûts des prescriptions et se traduisent par des effets négatifs sur la santé des patients [17]. Des travaux en sciences sociales ont confirmé que lorsque les individus tentent d'être objectifs, leur jugement est soumis

à des biais inconscients et non intentionnels [15]. Les incitations financières altèrent le jugement et les petits avantages ne sont pas moins susceptibles d'influencer les individus. Quand un chercheur a intérêt à trouver des résultats positifs, le poids des arguments est biaisé sans qu'il soit conscient de ce biais. Les incitations sont nombreuses pour les médecins : invitations à des repas, à des colloques ; distribution d'échantillons gratuits ; financement des essais cliniques ; rétributions en tant que consultants, intervenants, conseillers ; visibilité médiatique et reconnaissance institutionnelle accrue. Comme toute entreprise, les compagnies pharmaceutiques ont pour objectif de faire des profits, ce qui détermine leurs priorités. Elles veulent vendre leurs produits en grande quantité et étendre leurs marchés et leur clientèle. Les efforts faits pour rapprocher les chercheurs et les entreprises et les incitations qui ont conduit à transformer des chercheurs en entrepreneurs ont abouti à amplifier les conflits d'intérêts et à jeter le discrédit sur la recherche médicale. Que l'industrie cherche à réaliser des profits n'étonne personne mais ce qui pose problème, dans le cas de la santé publique, c'est le manque de moyens alloués aux agences gouvernementales pour vérifier les résultats produits par les entreprises et pour réaliser des essais cliniques qui ne concernent pas seulement les molécules avec brevet. Les règles du jeu pour les entreprises pharmaceutiques sont de financer et de promouvoir des recherches qui vont dans le sens qui leur convient. Ainsi, un laboratoire de neuropharmacologie qui définirait les pathologies mentales comme des pathologies du cerveau et qui décrirait le cerveau comme un système régulé par des molécules, en l'occurrence des neurotransmetteurs, est susceptible de recevoir des financements. En effet, envisager un problème de santé mentale en termes de molécules, c'est pouvoir le traiter par des médicaments (agonistes ou antagonistes des neurotransmetteurs considérés). Financer de préférence ces laboratoires, c'est consolider un phénomène autoentretenu qui relègue au second plan les composantes sociales, économiques et culturelles des problèmes de santé mentale.

### Conclusion

L'exemple des États-Unis est intéressant à plus d'un titre puisque les choix réalisés outre-Atlantique servent souvent de modèle aux pays européens. Ainsi la loi française de l'innovation de 1999 visait le même objectif que le *Bayh-Dole Act*, à savoir rapprocher l'industrie et le milieu de la recherche académique. Suivant le modèle du *FDA Modernization Act* voté en 1997, la nouvelle réglementation européenne en faveur des essais cliniques pédiatriques,

adoptée en juin 2006, accorde une prolongation des droits des brevets de six mois aux entreprises pharmaceutiques qui mèneraient des études pédiatriques approuvées par l'Union européenne. La revue *Prescrire* (novembre 2005) analysait cette réglementation en constatant des manques importants malgré des améliorations certaines par rapport à la proposition avancée par la Commission européenne en 2004 qui était centrée sur les intérêts des industriels, avant ceux des enfants. Le texte a été amélioré au Parlement européen, grâce notamment au collectif Europe et Médicament. Les députés européens ont mieux défini les besoins des enfants et les priorités de recherche. Cependant, incitations et récompenses restent déconnectées du progrès thérapeutique apporté aux enfants et du coût réel des recherches mises en œuvre. L'exemple américain donne l'opportunité d'analyser, avec un recul de dix ans, les conséquences de ce type de loi qui, en réalité, permet à l'industrie de bénéficier de six mois de prolongation de brevet pour les agents thérapeutiques les plus intéressants d'un point de vue financier, mais pas du point de vue de l'innovation et de l'intérêt des patients. Entre 1989 et 2000, la FDA a estimé que 76 % des nouveaux agents thérapeutiques homologués ne représentaient que de très modestes innovations par rapport aux traitements déjà existants alors que leur prix moyen était deux fois plus élevé [15]. En France, la revue *Prescrire* (janvier 2008) confirmait, à partir d'un bilan de cinq années d'analyse de médicaments psychotropes, une panne de l'innovation mais un dérapage des prix. Parmi les éléments qui participent à l'augmentation de prescription et de consommation de psychotropes chez les jeunes figurent la redéfinition des maladies avec un élargissement des critères diagnostiques (dépression, troubles bipolaires, troubles du comportement incluant l'hypertativité, l'autisme, les phobies...) et l'introduction des antipsychotiques atypiques, dits de seconde génération. Présentés comme étant meilleurs que ceux de première génération parce que mieux tolérés et ayant moins d'effets secondaires, ces agents thérapeutiques ont fait l'objet d'essais cliniques dont il est difficile de mesurer la pertinence compte tenu des biais majeurs liés aux conflits d'intérêt. Un article publié en janvier 2008 dans le *New England Journal of Medicine* [18] révélait ce biais majeur de l'*evidence-based medicine* : la sélection de publication des essais cliniques. Parmi les 74 études sur des antidépresseurs enregistrées par la FDA, 31 % n'ont pas été publiées. Sur les 38 études présentant un résultat positif, 37 ont été publiées alors que seulement 3 des 36 études présentant des résultats négatifs ont été publiées. Une méta-analyse à partir de cette littérature indique 94 % d'essais avec un résultat positif alors que l'analyse de la FDA montre que seulement 51 % sont effectivement positifs.

La mise en évidence par les investigateurs du Congrès américain des conflits d'intérêts concernant les psychiatres impliqués dans la redéfinition des pathologies mentales et la mise en œuvre ou la supervision d'essais cliniques vantant les mérites des antipsychotiques atypiques font soupçonner et mettre en cause ces psychiatres et leurs recommandations si largement suivies.

L'augmentation de prescription de psychotropes aux enfants et aux adolescents correspond à la redéfinition du normal et du pathologique induite par les nouveaux modes de vie et de valeurs qui recherchent l'optimisation des compétences cognitives et sociales. La commercialisation et la promotion des agents thérapeutiques pour traiter les troubles du comportement contribuent à stabiliser cette entité nébuleuse des « troubles des conduites » [19] qui est transformée en réalité sociale à traiter, de préférence, par des médicaments et des méthodes comportementales [20]. L'émergence de la catégorie floue « santé mentale » [21] autorise cette confusion qui consiste à mettre sous une même étiquette ce qui peut être une réaction de détresse à un environnement délétère, une maladie mentale caractérisée ou un acte d'incivilité lié à un manque d'éducation. ♦

### US pediatric psychiatry under scrutiny for conflict of interest

#### RÉFÉRENCES

1. Thomas CP, Conrad P, Casler R, Goodman E. Trends in the use of psychotropic medications among adolescent, 1994 to 2001. *Psychiatric Services* 2006 ; 57 : 63-9.
2. Jensen PS, Bhatara VS, Vitiello B, et al. Psychoactive medication prescribing practices for US children: Gaps between research and clinical practice. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999 ; 38 : 557-65.
3. Olsson M, Blanco C, Liu L, et al. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006 ; 63 : 679-85.
4. Ehrenberg A. *L'individu incertain*. Paris : Calmann-Lévy, 1995.
5. Ehrenberg A. *La fatigue d'être soi*. Paris : Odile Jacob, 1998.
6. Ehrenberg A. Les changements de la relation normal-pathologique. À propos de la souffrance psychique et de la santé mentale. *Esprit* 2004 ; 5 : 133-56.
7. Kadison R. Getting an edge: use of stimulants and antidepressants in college. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1089-91.
8. Rose N. Neurochemical selves. *Society* 2003 ; 41 : 46-59.
9. Healy D. Shaping the intimate: influences on the experience of everyday nerves. *Soc Stud Sci* 2004 ; 34 : 219-45.
10. Kaiser J. Senate inquiry on research conflicts shifts to grantees. *Science* 2008 ; 320 : 1708.
11. Moreno C, Laje G, Blanco C, et al. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry* 2007 ; 64 : 1032-9.
12. Harris G, Carey B. Researchers fail to reveal full drug pay. *The New York Times* 8 juin 2008.
13. Carey B, Harris G. Psychiatric group faces scrutiny over drug industry ties. *The New York Times* 12 juillet 2008.
14. Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, et al. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiat* 2005 ; 162 : 1957-60.
15. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* 2003 ; 290 : 252-5.
16. Steinman MA, Shlipak MG, McPhee SJ. Of principles and pens: attitudes of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med* 2001 ; 110 : 551-7.
17. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry. Is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000 ; 283 : 373-80.
18. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 252-60.
19. Ehrenberg A. Santé mentale : malaise dans l'évaluation. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 548-53.
20. Chamak B. L'autisme n'est plus ce qu'il était. In : Champion F (sous la direction de). *Psychothérapie et société*. Paris : Armand Colin 2008 : 167-85.
21. Ehrenberg A. Les changements de la relation normal-pathologique. À propos de la souffrance psychique et de la santé mentale. *Esprit* 2004 ; 5 : 133-56.

#### TIRÉS À PART

B. Chamak