

Remèdes psychiatriques : les fondements scientifiques de leur utilisation et de leurs torts

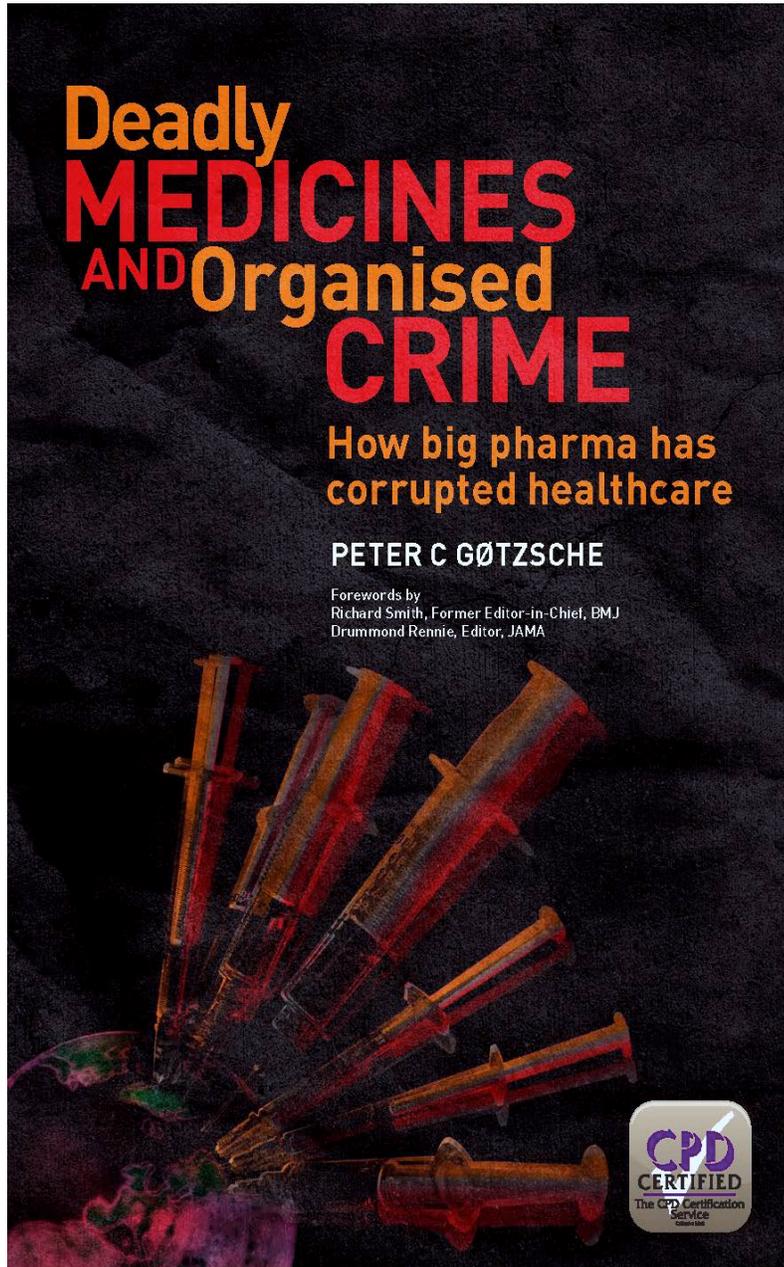
Peter C. Gøtzsche

Médecin spécialiste en médecine interne

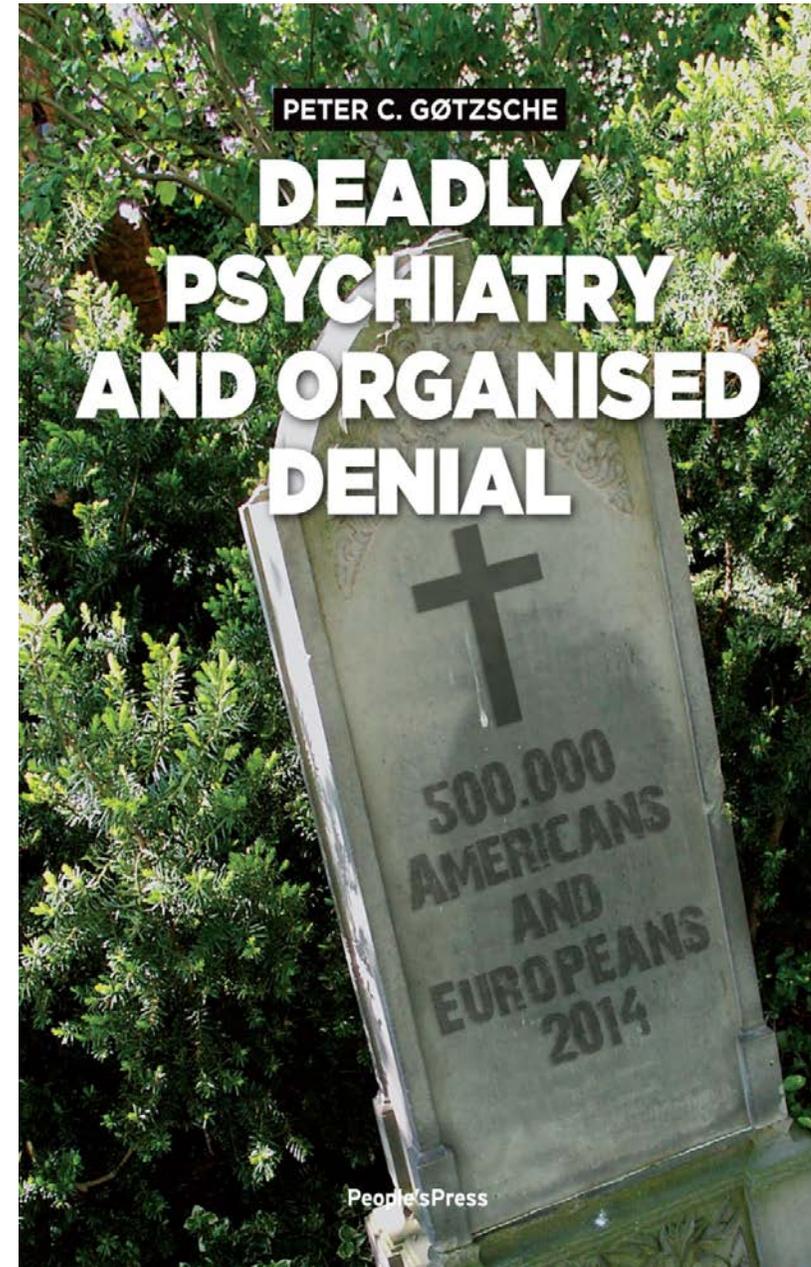
Directeur du centre Cochrane du Nord

Professeur Université de Copenhague

Les points de vue présentés sont les miens.



2013
2015



Divulgation de conflits d'intérêts potentiels

(Principe de divulgation - «disclosure»)

*Afin de respecter les règles d'éthique en vigueur, je déclare
que je n'ai aucun conflit d'intérêt potentiel avec une
société commerciale.*

Engagement moral

Je m'engage auprès de l'auditoire à :

- *lui signaler toute indication non approuvée;*
- *utiliser les noms génériques;*
- *utiliser les NNT, les NNH et les niveaux de preuves lorsqu'ils sont disponibles;*
- *indiquer les améliorations en valeur absolue (et non uniquement en valeur relative).*

- Les antidépresseurs
- Les antipsychotiques
- Les remèdes du TDAH
- Font plus de tort que de bien et devraient être évités

Le diagnostic déprimant de la dépression

- Selon le US Center pour la prévention des maladies (2010)
- 9% des adultes seraient déprimés selon les critères du DSM-IV
- Vous étiez déprimé si vous aviez peu d'intérêt pendant 7 jours à faire des choses au cours des 14 derniers jours et que vous aviez un autre symptôme. Cela peut être bien des choses, par exemple:
 - Du mal à vous endormir,
 - Un appétit médiocre ou de la boulimie,
 - Être si excité ou nerveux que vous vous promenez sans jamais vous arrêter.

La médicalisation du chagrin

- Le deuil est un trouble dépressif s'il a duré plus de:
 - 1 an (DSM-III de 1980)
 - 2 mois (DSM-IV de 1994)
 - 2 semaines (DSM-V de 2013)
 - 2 jours peut-être dans le DSM-VI?

Pourquoi les psychiatres sont-ils incapables d'en avoir assez?

Les antidépresseurs ont-ils un avantage?

- L'analyse de la FDA en 2006, de 100 000 patients dans des études contrôlées au placebo:
 - Seulement 4 % sous traitement actif ont reçu des tricycliques
 - La moitié des patients étaient déprimés
 - 50 % ont répondu au remède et 40 % ont répondu au placebo
 - Le 40 % n'est PAS un effet placebo!

La révision Cochrane de la dépression en pratique générale :

58 % ont répondu au remède et 46 % ont répondu au placebo.

Ces estimés sont cependant sérieusement biaisés.

www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf et Arrol CD007954

Les antidépresseurs ont-ils un avantage?

L'effet est mesuré sur des échelles très subjectives: v.g Échelle Hamilton

La révision systématique de 21 études portant sur différentes phases de la maladie et dotées d'évaluateurs aveuglés et non aveuglés.

La plupart des études ont utilisé des résultats subjectifs.

Les résultats ont été exagérés de 36 % en moyenne (mesurés en rapports de cotes) par les évaluateurs non aveuglés.

Et si l'aveuglement avait été contourné pour tous les patients?

La différence de 10 % de l'effet devient égale à zéro (rapport de cotes 1.02)

Hrobjartsson et al, BMJ 2012;344:e1119.

Les antidépresseurs ont-ils un avantage?

- Révision Cochrane avec un placebo actif (atropine)
- 9 études comptant 751 patients.
- Antidépresseurs tricycliques
- Une étude avait un grand effet peu vraisemblable
- En ôtant cette étude, le SMD était 0.17
- Ce qui correspond à 1.3 sur l'échelle Hamilton 0-52, i.e aucun effet, (5 à 6 étant le minimum qu'on peut percevoir)
- Études incluses: 7 des années 1961-66, 2 des années 1970, 1 de 1984.

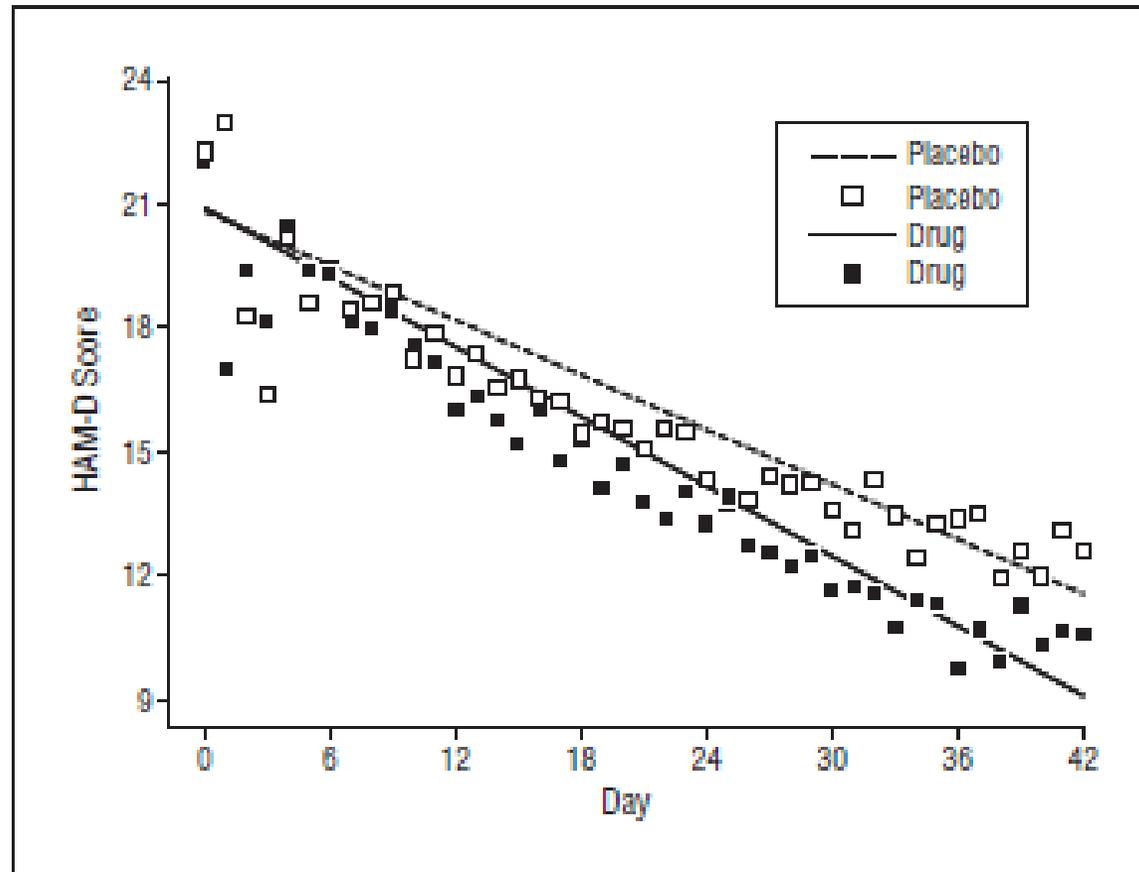
Moncrieff et al, Cochrane review, CD003012 et Leucht et al., J Affect Disord 2013;148:243-8.

Les antidépresseurs ont-ils des avantages?

- Que signifie le pauvre aveuglement?
- Effet chez les enfants et les adolescents selon deux révisions systématiques.
- DMG=0.25 (évaluation des psychiatres) (Hamilton 1.9)
- DMG=0.05 (évaluation des patients) (Hamilton 0.4)
- DMG=0.29 (évaluation des psychiatres)
- DMG=0.06 (évaluation des patients)
- Effet chez les adultes de vieux médicaments comme l'amitriptyline:
- DMG= 0.25 (évaluation des psychiatres)
- DMG=0.06 (évaluation des patients)

- Spielmans et al, Psychother Psychosom 2014;83:158-64
- Hetrick et al, Cochrane Database Syst. Rev 2012;11:CD004851
- Greenberg et al, J Consult Clin Psychol 1992;60:664-9

Après une semaine, le placebo rattrape le médicament actif



Études cliniques randomisées
réalisées par les commanditaires.

Très fortement biaisées.

Remarque: la régression linéaire
sur ces données est fautive.

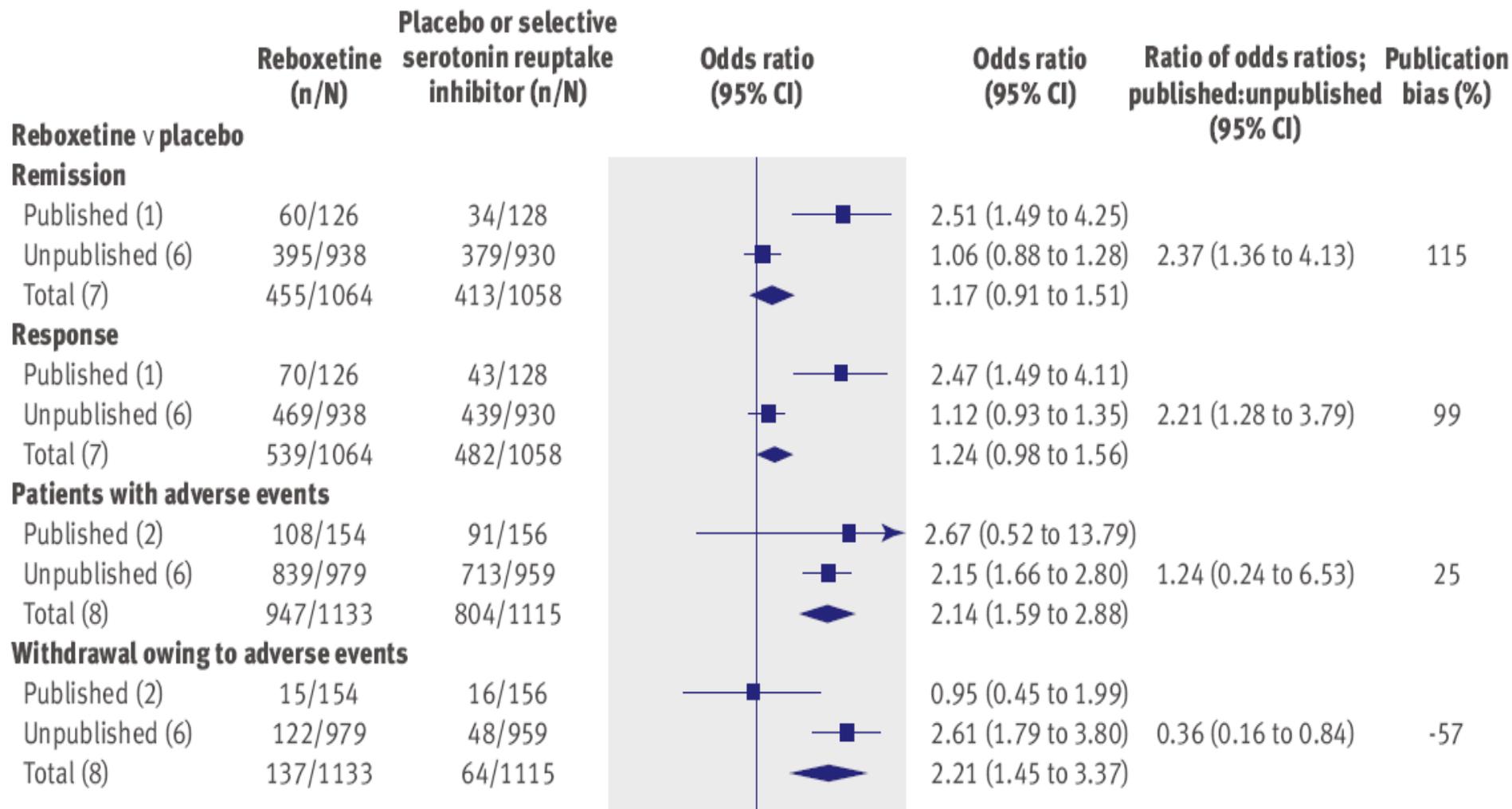
Gibbons et al,
Arch Gen Psychiatry.
En ligne, 5 mars 2012.
doi:10.1001/archgenpsychiatry.

2011.2044

Figure. Observed vs estimated depression severity time trends for drug vs placebo in 37 adult and geriatric studies. HAM-D indicates Hamilton Depression Scale.

Ne jamais faire confiance aux études publiées

Les données portant sur 74% des patients (3033/4098) ne furent jamais publiées. Eyding, IQWiG, BMJ 2010:c4737



Les antidépresseurs : des avantages?

- En comparant les avantages aux torts, les patients estiment ces médicaments inutiles.
- Autant de patients interrompent le traitement aux ISRS qu'au placebo pour toutes sortes de motifs.
- Après seulement deux mois, la moitié des patients ont arrêté le traitement.
- Au commencement, il en fut de même pour les psychiatres et les régulateurs des médicaments :
 - Le premier ISRS fut la fluoxétine et le régulateur allemand des médicaments l'estima complètement inconvenante pour le traitement de la dépression.
- Barbui, CMAJ 2008;178:296; Serna, Eur Psychiatry 2010;25:206.
- Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé, Québec, PUL 2017

Troubles sexuels

- Un scientifique de la FDA a trouvé que les compagnies avaient caché les problèmes sexuels en blâmant les patients plutôt que le médicament, i.e l'absence d'orgasme féminin a été codé « trouble génital féminin ».
 - Eli Lilly: seulement 2 % des patients ont des troubles sexuels.
 - Recherche indépendante: 59 % de 1022 personnes avec une vie sexuelle normale devinrent perturbés au plan sexuel dont 40 % avec une tolérance abaissée:
 - Diminution de la libido 57 % des patients;
 - Retard de l'orgasme ou de l'éjaculation : 57 %
 - Absence d'orgasme ou de l'éjaculation : 46 %
 - Dysfonction érectile ou diminution de la lubrification vaginale : 31 %
 - Certains patients baillaient pendant l'orgasme.
- Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL, 2017
- Montejo et al., J Clin Psychiatry. 2001; 62(Suppl. 3):10–21.

Symptômes de sevrage

- Non mentionnés dans le tableau des effets secondaires de l'emballage du citalopram au Royaume-Uni, mais dans le texte on trouve : « dans les études cliniques des effets secondaires indésirables sont survenus chez environ 40 % des patients lors de l'interruption du citalopram. »
- « Il est donc recommandé de réduire progressivement le dosage sur une période d'au moins une semaine. »

Symptômes de sevrage

- Les symptômes du sevrage étaient décrits en termes similaires pour les benzodiazépines et les ISRS et ils étaient similaires pour 37 des 42 symptômes mentionnés.
- Toutefois, ils n'étaient pas décrits pour être des manifestations de la dépendance aux ISRS.
- Définir des problèmes semblables comme « dépendance » pour les benzodiazépines et « réactions de retrait » pour les ISRS est irrationnel.
- Pour les patients, les symptômes sont identiques et il peut leur être très difficile d'arrêter les deux médicaments.

La dépendance aux ISRS

- Jusqu'en 2003, le régulateur des médicaments du Royaume-Uni a dit que les ISRS ne provoquaient pas la dépendance.
- En 2003, l'OMS a publié un rapport dans lequel on signalait que trois ISRS (la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline) faisaient partie des 30 médicaments au sommet de la liste des médicaments pour lesquels on avait signalé de la dépendance.
- En 2003, Glaxo révisa discrètement et en petits caractères, ses estimés du risque d'une réaction de retrait inclus dans les consignes concernant les prescriptions, passant de 0,2% à 25% soit une augmentation par un facteur de 100.

Medawar C, Hardon A. Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill.

Hollande: Aksant Academic Publishers; 2004.

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé, PUL, Québec, 2017.

Symptômes de sevrage chez des patients guéris de leur dépression pendant une période de 5 à 8 jours sur un placebo, de 4 à 24 mois après leur guérison

Symptômes	Fluoxétine (n=63)	Sertraline (n=63)	Paroxétine (n=59)
Humeur aggravée	22%	28%	45%
Irritabilité	17%	38%	35%
Agitation	16%	37%	31%
Augmentation Hamilton 8	6%	30%	36%

Rosenbaum, Biol Psychiatry 1998;44:77-87
Étude subventionnée par Eli Lilly

Les antidépresseurs : quels avantages?

- Plusieurs patients et médecins pensent qu'ils fonctionnent, mais ils oublient la cause naturelle de la dépression.
- Ont-ils quelque effet significatif sur les résultats qui importent, i.e. sauver les relations sociales et obtenir le retour au travail des gens traités?
- Ils provoquent des problèmes sexuels chez la moitié des gens traités, qui n'avaient aucun problème avant le traitement.

Montejo, J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl. 3):10–21.

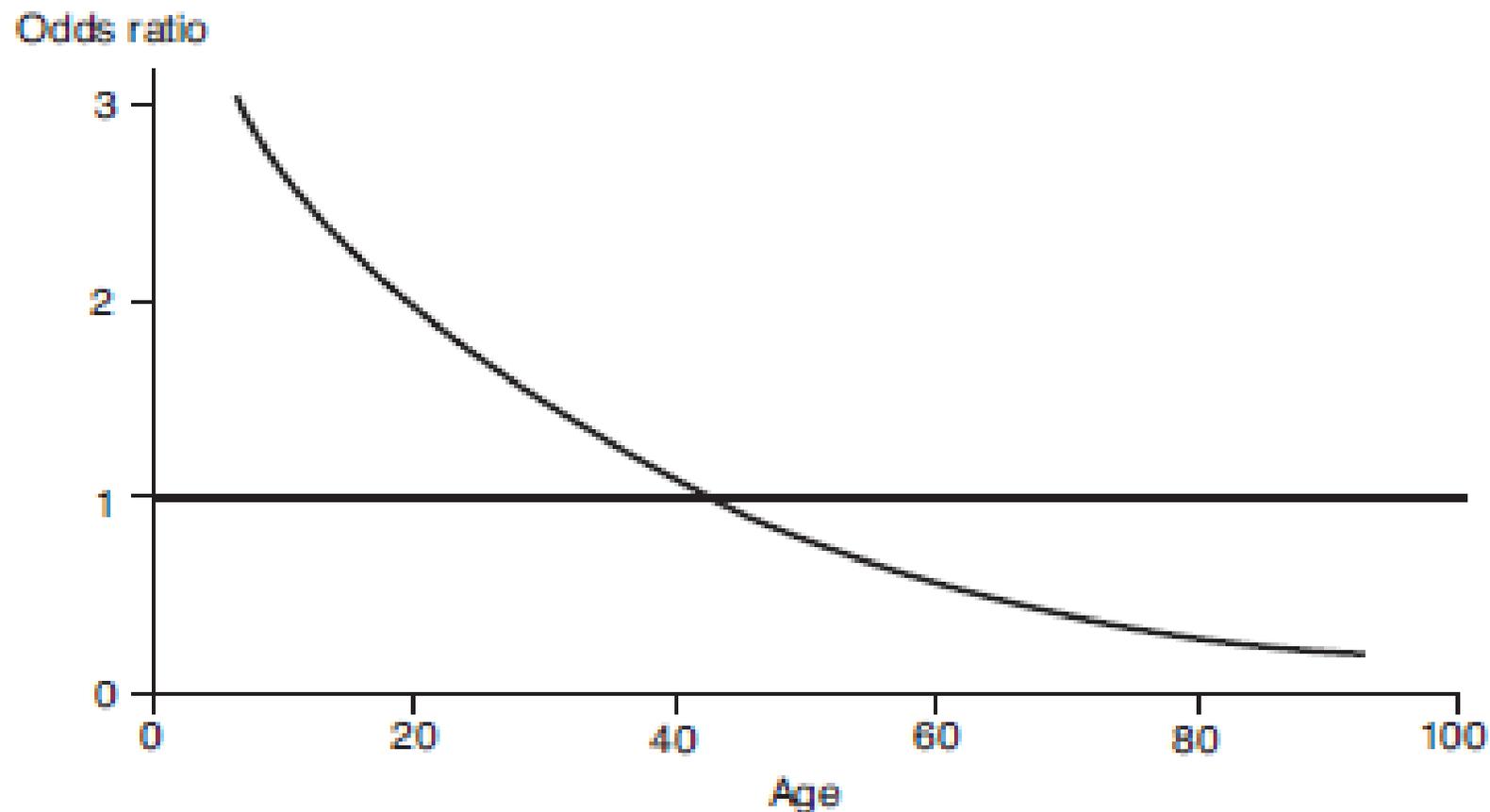
Le canular du déséquilibre chimique

- Environ la moitié des patients (sinon plus) se sont fait dire:
- « Vous avez un « déséquilibre chimique » dans le cerveau qu'il nous faudra corriger. » ou « Ceci est comme donner de l'insuline à un patient souffrant du diabète. »
- Si cela était vrai, le nombre de malades mentaux souffrant d'incapacité aurait diminué après qu'on ait introduit les antipsychotiques et les antidépresseurs.
- Le nombre des gens ayant un diagnostic psychiatrique et une pension pour incapacité a explosé.
- Les médicaments CRÉENT un « déséquilibre chimique », ce qui explique pourquoi il est si difficile de les arrêter. Au contraire de l'insuline, les médicaments sont complètement non spécifiques et ils transforment des problèmes temporaires en problèmes chroniques.

Whitaker R. Anatomy of an Epidemic. New York: Broadway Paperbacks; 2010 et enquêtes variées.

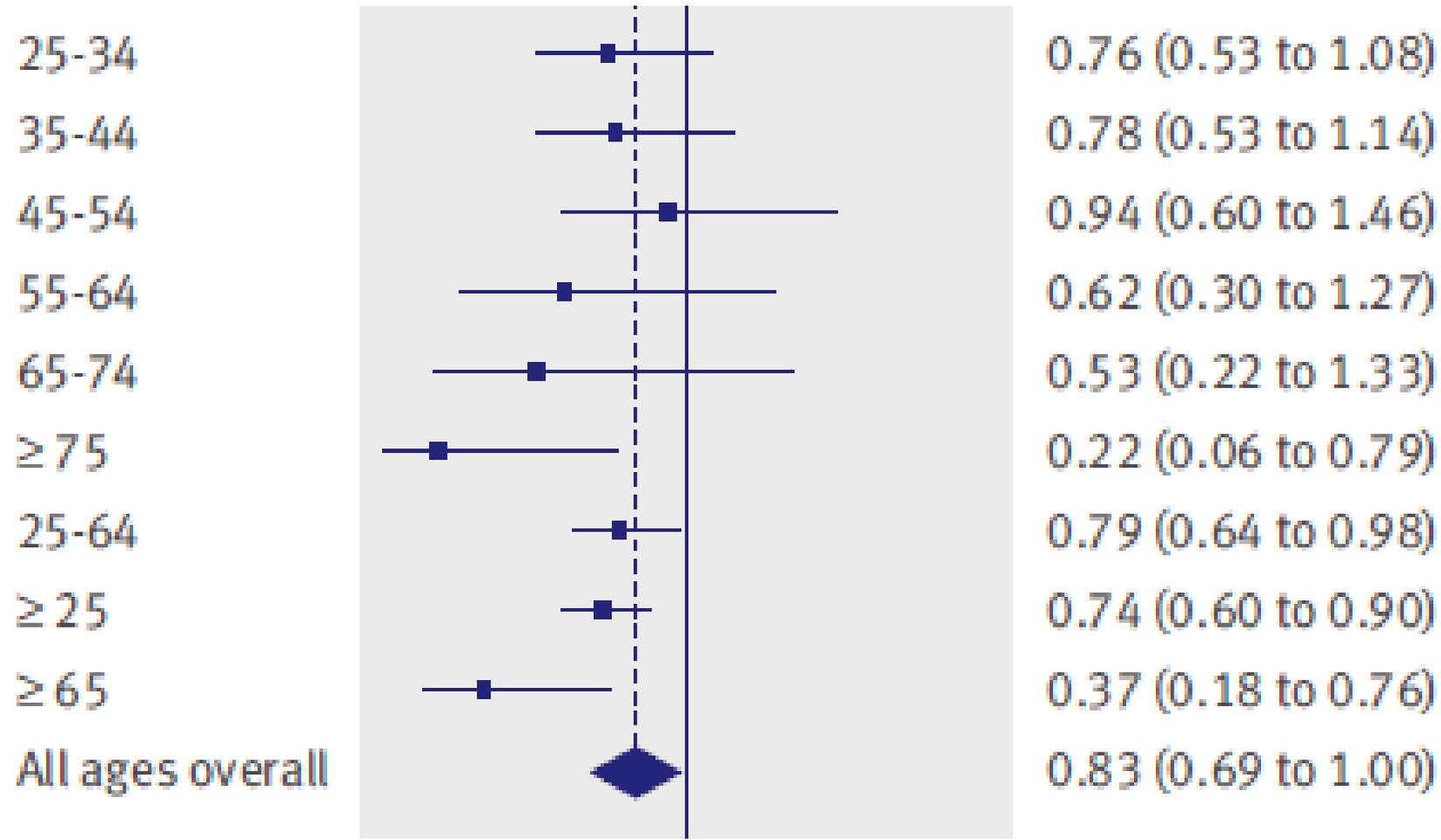
Les antidépresseurs et le suicide

L'analyse de la FDA: les antidépresseurs augmentent le comportement suicidaire jusqu'à 40 ans



www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf

Antidépresseurs et le suicide



par comparaison avec le placebo chez les adultes souffrant de maladie psychiatrique.
Stone et al., BMJ 2009;339:b288C.

Le risque de suicide est bien pire que ce qu'a trouvé la FDA

- Suicides dans les études:
- 5 suicides chez 52,960 patients sous antidépresseurs dans l'analyse de la FDA en 2006, 1 par 10 000
- 5 suicides chez 2,963 patients sous paroxétine dans la méta-analyse de 1993, 17 par 10 000
- 2 suicides chez 1,427 patients sous fluoxétine en 1984, 14 par 10 000
- 9 suicides chez 6,993 patients sous fluoxétine en 1990, 13 par 10 000
- Laughren, analyse 2006 de la FDA: 1 par 10 000
- Laughren, études de la FDA 2001: 10 par 10 000 (22 suicides chez 22 062 patients sous médication).
- Il est probable qu'il y ait eu 15 fois plus de suicides que ce qu'on a rapporté dans l'analyse de la FDA, une erreur de 1,400 %
- Seuls les évènements survenant en dedans de 24 heures après l'arrêt d'un médicament ont été retenus.
- Les gens souffrant d'agitation /akathisie ont été mis aux benzodiazépines. Un foule d'autres défauts.

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL, 2017

Risque du suicide chez des adultes volontaires et bien portants

- 13 études contrôlées au placebo chez des adultes volontaires et bien portants.
- Torts liés au risque de suicide, à l'hostilité, aux événements psychotiques et aux troubles de l'humeur:
 - Rapport de cotes : 1.85 (IC 95 % 1.11 à 3.08)
 - Nombre requis pour nuire (NRN) :16 (IC 95 % 8 à 100)
 - Nous avons sous-estimé les torts infligés par les antidépresseurs.
 - Nous n'avons eu accès aux articles publiés que pour 11 de nos 13 études.
 - Bielefeld, Danborg et Gøtzsche. J.R. Soc Med 2016;109:382-91

Risque de suicide chez des femmes d'âge moyen souffrant d'incontinence urinaire

- Tentatives de suicide chez des adultes dont l'âge moyen est de 52 ans.
- Quatre études contrôlées au placebo de la duloxétine pour traiter l'incontinence urinaire de stress (1913 patientes).
- Rapports d'études cliniques provenant de l'Agence Européenne du médicament (EMA) (6870 pages, données individuelles des patientes).
- Événement central ou potentiellement activateur: RR 4.45 (3.22 à 6.14).
- Trouble émotif: RR 4.73 (1.62 à 13.85).
- Interruption du traitement en raison d'un événement hostile: RR 5.73 (4.00 à 8.20)
- Événement central ou potentiellement psychotique: RR 2.25 (1.06 à 4.81)

Maund, Guski et Gøtzsche, CMAJ 2016, 14 novembre

Risque de suicide chez des femmes d'âge moyen souffrant d'incontinence urinaire

- Tentatives de suicide chez des adultes dont l'âge moyen est de 52 ans.
- Phase d'extension d'études contrôlées au placebo de la duloxétine pour traiter l'incontinence urinaire de stress.
- 11 parmi 9 400 femmes ont eu une tentative de suicide pour un taux de 12 par 10 000.
- Le taux de tentative de suicide était 2,6 fois plus élevé que pour les autres femmes du même groupe d'âge.

FDA. Historical Information on duloxetine hydrochloride (marketed as Cymbalta).
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm114970.htm>

Maund E. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) on suicidality and violent behaviour. PhD thesis. University of Copenhagen 2015; June 28: pages 89-90. Available from: <http://nordic.cochrane.org/research-highlights>.

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé, Québec, PUL, 2017

Les antidépresseurs et le suicide

- Le risque de suicide est plus de 10 fois pire que ce qu'a trouvé la FDA.
- De nombreux événements suicidaires ont été codés sous d'autres codes et les compagnies savaient que la FDA ne les contrôlerait pas quand elle leur demanda leurs données.
- Certaines études comportaient des périodes de réchauffement sous médicament actif.
- Seuls les gens à très bas risque de suicide ont été recrutés pour les études.

Gøtzsche PC, Psychiatrie mortelle et déni organisé, Québec, PUL, 2017

Études écologiques du suicide

Plusieurs études ont prétendu que lorsque les ventes diminuaient, les suicides augmentaient et que cette association est causale. i.e. les études de:

Robert Gibbons, Göran Isacson, Christine Lu (BMJ 2014;348:g3596)

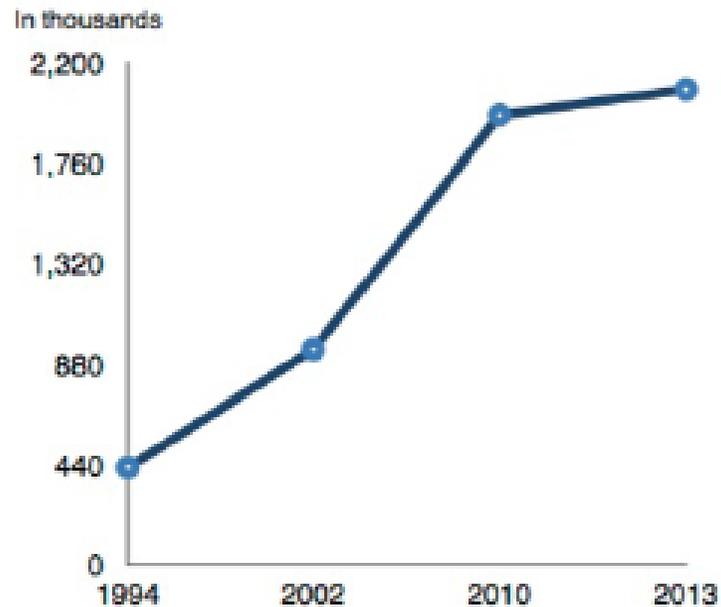
Ces études ont de nombreux défauts. Il n'y a pas une étude sans défaut qui ait jamais trouvé cela.

Des prétentions sont souvent fondées sur l'avertissement solennel de la FDA en 2004 à propos du risque de suicide chez les enfants traités aux ISRS et celui de 2007 concernant les adolescents:

« Nous résumons ici cinq sources d'information facilement accessibles par internet et qui fournissent plus de mesures valides du comportement suicidaire chez les jeunes et nous discutons des problèmes que pose la procuracy utilisée dans l'étude de Lu (empoisonnements aux psychotropes)...Les découvertes de Lu ne sont en général pas confirmées par les données nationales. » (Miller BMJ 2014;348:g3596)

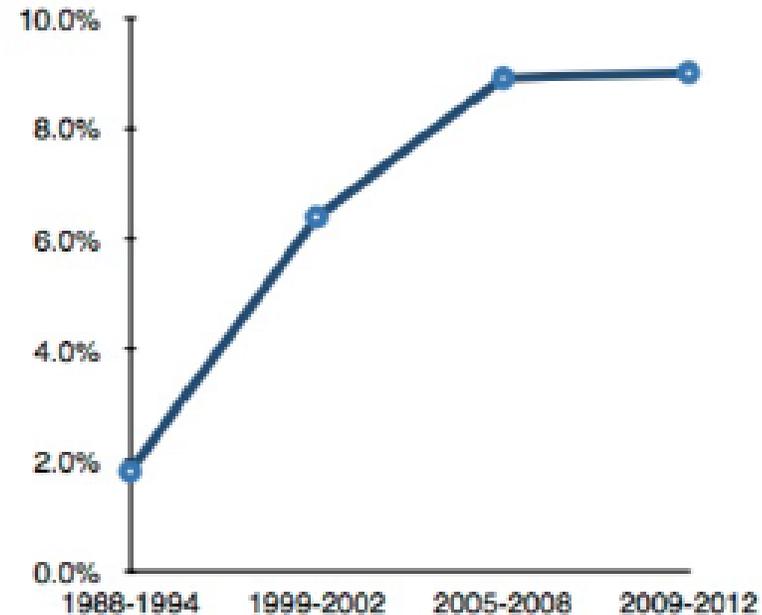
Etats-Unis, 1988-2013

Number on government disability due to mood disorders



Source: R. Rosenheck. "The growth of psychopharmacology in the 1990s." *Int J of Law and Psychiatry* 28 (2005):467-83. U.S. Social Security Administration. Annual Statistical Report on the

Percent of population who used antidepressants in past month



Source: U.S. Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. "Health, United States, 2014."

Psychothérapie pour la prévention de l'automutilation répétée : Révision Cochrane

- **Objectifs:** Évaluer l'effet de traitements psycho-sociaux spécifiques par comparaison avec le traitement usuel, le traitement usuel plus intense et d'autres formes de traitement psychologique, chez des adultes ayant récemment connu de l'automutilation (moins de 6mois).
- 12 études, 1317 patients, suivi de 6 mois : rapport de cotes 0,54 (IC 95 % 0,34 à 0,85)
- 10 études, 2142 patients, suivi de 12 mois : rapport de cotes 0,80 (IC 95 % 0,65 à 0,98)

Hawton et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD012189

Conclusions à propos des antidépresseurs

- Les antidépresseurs sont dangereux tant à commencer de les consommer qu'à l'arrêt de leur consommation, tout en étant inefficaces.
- Le meilleur conseil est de les éviter. *Peter Breggin, psychiatre des É-U.*
- Breggin, Brain-disabling treatments in psychiatry. New York; 2008

Deux défauts des études des antidépresseurs

- Patients sous traitement
 - Période de sevrage
 - Randomisation
- Placebo
 - Traitement

– Les évènements survenant après le traitement sont ignorés.

Exemple : Les études de la sertraline chez les adultes, suicides et tentatives de suicide

Études	suivi	Sertraline		Placebo		Risque
		n	N	n	N	RR (IC95%)
FDA 2006	24 hres	7	6950	7	6047	0.87(0.31,2.48)
Pfizer2009	24 hres	5	6561	8	5480	0.52(0.17,1.59)
Pfizer2009	30 jours	25	10917	14	9006	1.47(0.77,2.83)
Gunnell 2005(MHRA)	24 hres et plus	24	7169	8	5108	2.14(0.96,4.75)

FDA: suicide, tentative de suicide ou auto-mutilation(Laughren, voir la réf. Dans diapos. antérieures)

Pfizer: les mêmes définitions (Vanderburg, J Clin Psychiatry 2009;70:674)

Gunnell: suicide ou auto-mutilations non fatales(BMJ 2005;330: 19 Fév)

Antidépresseurs, suicides et chutes

- Des gens d'âge moyen qui étaient parfaitement normaux ont aussi commis des suicides (ou des homicides) sous antidépresseurs.
- Une étude de cohorte contrôlée de gens déprimés de plus de 65 ans a montré que les ISRS mènent aux chutes. Pour chaque 28 personnes traitées pendant une année aux ISRS, il y avait un décès de plus par comparaison à l'absence de traitement.
- Il est douteux que ces médicaments soient inoffensifs à n'importe quel âge.
- La FDA 2007 : a reconnu indirectement que les ISRS peuvent provoquer le suicide à tous les âges.
« Garder à l'abri des enfants » pourquoi pas à l'abri de tout le monde?

Coupland et al, BMJ 2011;343:d4551

Les antidépresseurs et la violence

Les antidépresseurs peuvent mener à des actes violents à n'importe quel âge, y compris le suicide et l'homicide.

Lucire Y, Pharmgenomics Pers Med 2011; 4: 65–81.

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL, 2017

Violence déclarée à la FDA

- Effets secondaires défavorables des médicaments signalés à la FDA entre 2004 et 2009
- 1937 cas de violence dont 387 étaient des homicides.
- La violence est particulièrement souvent signalée pour les médicaments psychotropes:
 - les antidépresseurs,
 - les sédatifs et les hypnotiques,
 - les médicaments du TDAH.

Moore et al, PLoS One 2010;5:e15337

Les antidépresseurs et l'homicide

Les antidépresseurs peuvent mener au suicide et à l'homicide à n'importe quel âge. 10 personnes avec des mutations du CYTP450

Genre, âge	Médicament	Indication	Évènement
Femme, 35	Nortriptyline	Détresse liée à l'ivrognerie de son mari	A tué sa fille adolescente en délire toxique après trois jours
Homme, 18	Fluoxétine	Sœur était comateuse après un accident de voiture	Akathisie violente pendant 14 jours; a tué son père 4 jours après qu'il eut manqué de pilules
Homme, 35	Paroxétine	Détresse liée à une relation orageuse avec la mère de son enfant	A poignardé plus de 30 fois son ancienne conjointe après 11 semaines d'akathisie sous paroxétine
Homme, 46	Paroxétine	Anxiété liée à l'impossibilité de gagner assez d'argent pour soutenir sa famille	A tué son fils dans un délire alternant l'akathisie et la manie après 42 jours sous paroxétine et 20 jours après qu'on eut augmenté sa dose

Les antidépresseurs et l'homicide

Genre et âge	Médicament	Indication	Évènement
Homme, 16	Fluoxétine	Déprimé, difficultés à l'école et quitté par son amie	A tué un thérapeute à l'hôpital après 11 semaines
Homme 50	Venlafaxine	Chagrin suite à un divorce	A tiré un étranger 4 jours après avoir arrêté le médicament
Homme 24	Sertralin, Escitalopram	Anxiété et consommation de drogues illégales	A presque tué son partenaire
Femme 26	Plusieurs ISRS	Difficultés avec ses beaux-parents	Deux tentatives de tuer deux enfants
Femme 52	Plusieurs ISRS	Harcèlement au travail	A tenté de tuer deux enfants
Femme 25	Citalopram, venlafaxine	Détresse conjugale	S'est jetée devant un train avec un enfant

Toutes les 10 personnes sont parvenues à arrêter les antidépresseurs et à retrouver leur personnalité antérieure qui était normale.

Le défaut fatal des études d'entretien

- Les patients traités avec succès
- Randomisation
- Placebo
- Traitement continué
- Les symptômes de sevrage dans le groupe assigné au placebo sont interprétés comme étant des symptômes de la maladie

Les antipsychotiques — La bannière de la psychiatrie

- La Chlorpromazine a été lancée en 1954. Au début: une lobotomie chimique ou une camisole de force, sans propriétés antipsychotiques spécifiques.
- Une année plus tard, le battage publicitaire était extrême. Harold Himwich, président de la Société de la psychiatrie biologique des États-Unis avança l'idée complètement bizarre que les antipsychotiques agissaient comme l'insuline pour le diabète.
- « Elle a vidé les asiles d'aliénés » (pas vrai)
- *Une étude à double-insu: les chercheurs de la NIMH qui n'avaient pas été correctement aveuglés ont vu exactement le contraire de ce qui est actuellement vrai quand ils traitent des patients avec des médicaments; réduction de l'apathie, amélioration de la motricité et moins d'indifférence.*

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec. PUL;2017

Traitement de la schizophrénie

- 2 000 études en schizophrénie
- « Un demi siècle d'études de qualité, de durée et d'utilité clinique limitées laisse une occasion considérable pour réaliser des études bien construites, dirigées et publiées. »

(BMJ 1998;317:1181)

Les antipsychotiques fonctionnent-ils?

- Ils ne sont pas des médicaments spécifiques (« anti ») est un nom mal approprié.
- Les études contrôlées au placebo sont très défectueuses:
 - Défaut d'aveuglement
 - Interruption brusque dans le groupe placebo = un tort iatrogène
- En dépit de ces défauts, l'effet des soumissions les plus récentes à la FDA est de 6 points sur l'échelle du syndrome positif et négatif
- Le changement le plus petit qui soit cliniquement pertinent est de 15 points
- Le diagnostic de schizophrénie peut être erroné dans plus de 50 % des cas

Khin NA, et al. J Clin Psychiatry 2012;73:856-64

Leucht S, et al. Neuropsychopharmacology 2006;31:2318-25

Gøtzsche PC Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL; 2017

Construction d'étude létale

- La construction d'étude comportant une interruption brusque est létale.
- Un par 145 patients inclus dans les études de la rispéridone (Janssen), de l'olanzapine (Eli Lilly), de la quétiapine (AstraZeneca) et de la sertindole (Lundbeck) est décédé mais aucun de ces décès n'a jamais été rapporté dans la documentation scientifique et la FDA n'a pas exigé qu'on les signale.

Les antipsychotiques tuent les gens

- Une méta-analyse des études de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence :
- Les études en schizophrénie sont grossièrement non fiables, en raison de l'interruption brusque sur le placebo
 - Aripiprazole (Abilify)
 - Olanzapine (Zyprexa)
 - Quétiapine (Seroquel)
 - Risperidone (Risperdal)

Pour chaque 100 patients traités, il y avait un mort de plus dans le groupe assigné au médicament (3,5 % contre 2,3 % périrent. $P=0.02$).

Les antipsychotiques rendent les gens infirmes

- Lésions cérébrales irréversibles, d'une manière associée à la dose
- Moins de chance de revenir à une vie normale
- Dépendance et symptômes d'abstinence
- Psychose d'hypersensibilité
- Et un tas d'autres choses...font partie des médicaments les plus toxiques qu'on ait jamais fabriqués hors la chimiothérapie pour le cancer

Whitaker R. Mad in America. Cambridge: Perseus Books Group;2002

Whitaker R. Anatomy of an Epidemic. New York: Broadway Paperbacks;2010

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec, PUL. 2017

Une grosse révision Cochrane aussi profondément défectueuse

- Chlorpromazine par comparaison au placebo pour traiter la schizophrénie (55 études; 5 506 patients)
- Résumé: L'akathisie n'est pas survenue plus fréquemment dans le groupe assigné à la chlorpromazine que dans le groupe assigné au placebo (RR 0.57, IC 95 % 0,37 à 0,88).
- La plus grosse étude qui ait contribué des données avait trouvé significativement moins d'akathisie sous le médicament que sous le placebo.
- Les antipsychotiques *causent* l'akathisie; le placebo *ne peut pas* causer l'akathisie.
- Ce résultat en dit long sur la profondeur des erreurs des études sur la schizophrénie.
- Ce qu'on a observé dans le groupe assigné au placebo, sont les symptômes de l'arrêt brusque des antipsychotiques que les patients recevaient avant d'être randomisés.

Adams CE, et al. Cochrane Database Syst Rev 2014;1: CD000284.
Gøtzsche PC Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL; 2017

Une révision Cochrane bien meilleure

- Médication antipsychotique d'un épisode hâtif de schizophrénie
- Une révision d'études « avec une majorité de premier ou deuxième épisodes de troubles du spectre de la schizophrénie » (ainsi, toujours tarée).
- La preuve disponible ne soutient pas la conclusion que le traitement antipsychotique soit efficace dans un premier épisode de la schizophrénie ».
- « L'emploi de médicaments antipsychotiques avec les millions de personnes souffrant d'un premier épisode semble fondé sur l'expérience de ceux qui ont connu une foule d'épisodes antérieurs. »

Bola J, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011;6;CD006374

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL;2017

Résultats à long terme d'une étude de médication prolongée

- 128 patients s'étant remis d'un premier épisode de psychose.
- Répartis au hasard à une dose réduite ou une interruption du traitement ou son maintien pendant 2 ans, suite à quoi, les cliniciens décideront du traitement.
- 103 patients ont été repérés 7 ans après la randomisation.

2 ans

7ans

Rechute 43% DR vs 21% M

62% DR vs 69% M

Récupération (résultat principal)

40% DR vs 18% M

La dose des 2 dernières années était de 64% plus élevée dans le groupe au traitement maintenu

Le médicament complètement interrompu à 7 ans: 11 contre 6 patients

Wunderink et al., JAMA Psychiatry.doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.19

Pourquoi n'utilise-t-on pas les benzodiazépines?

- Les psychiatres ont failli à leur obligation professionnelle en négligeant de faire des études tête à tête avec les antipsychotiques.
- En 1989, 35 ans après l'arrivée sur le marché de la chlorpromazine, seulement deux études ont comparé les deux médicaments et ils produisirent des améliorations similaires.
- Il existe maintenant plus d'études. Révision Cochrane : la sédation survient plus fréquemment avec les benzodiazépines (14 études).

Dold M, et al. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD006391

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec:PUL;2017

Comparaison de suivis de 5 ans en Laponie occidentale et Stockholm (diapo de Jaakko Seikkula)

Diagnostic	Laponie Occidentale ODAP 1992-1997 N=72	Stockholm*1991-1992 N=71
Schizophrénie	59%	54%
Autre psychose non affective	41%	46%
Âge moyen Femmes	26.5	30
Hommes	27.5	29
Hospitalisation: nombre moyen de jours	31	110
Neuroleptiques utilisés	33%	93%
Neuroleptiques continués	17%	75%
GAF lors du suivi	66	55
Pension d'incapacité ou congé de maladie	19%	62%

*Svedberg, B., Mesterton. A. & Cullberg, J. (2001) First –episode non-affective psychosis dans une population urbaine complète; un suivi de 5 ans. Social Psychiatry, 36: 332-337

Documents internes de l'industrie

- Quétiapine (Seroquel), AstraZeneca
- Présentation à un congrès et communiqué de presse: La méta-analyse de quatre études, la quétiapine est significativement meilleure que l'halopéridol.
- Un document interne : la quétiapine détient une efficacité plus faible que l'halopéridol.
- Les études négatives appelées « études enterrées » dans les courriels internes.
- Une étude montrant que l'halopéridol était meilleur a été publiée en montrant que la quétiapine était meilleure.

Spielmanns, Bioethical Inquiry 2010

Documents internes de l'industrie

AstraZeneca, trousse de diapo des conférenciers du Seroquel

- « Le Seroquel à long terme a un effet neutre sur le poids ».
- « Le Seroquel a un effet neutre sur le poids à toutes doses ».

Publication dans un périodique: a conclu que sur la foi des données d'études cliniques de patients souffrant de schizophrénie, la quétiapine a un effet neutre sur le poids.

Documents internes

« Le taux d'incidence chez les patients adultes ayant un gain de poids excédant 7 % dans toutes les études était de 18,2 % ».

Dans les études contrôlées au placebo, le risque relatif d'un gain de poids significatif était de 2.5.

Spielmanns, Bioethical Inquiry 2010

Documents internes de l'industrie

- Message de Lilly aux représentants des ventes
- La recherche de marché a montré que TOUS nos concurrents parlent d'un soi-disant lien entre l'hyperglycémie/le diabète et le ZYPREXA. C'est l'un des plus gros problèmes auquel nous sommes confrontés sur le marché. La chose excitante est que nous avons plus de données que jamais pour appuyer notre histoire de « taux comparables d'hyperglycémie et de diabète à travers tous les agents psychotropes ». Il est critique pour notre succès que nous partagions cette information avec les médecins.

Spielmanns, Bioethical Inquiry 2010

Documents internes de l'industrie

- Lilly, colportage des maladies
- Agrandir notre marché en redéfinissant comment les médecins de première ligne identifient, diagnostiquent et traitent les troubles compliqués de l'humeur.
- Les médecins de soins primaires ne traitaient pas le trouble bipolaire et utilisaient rarement les médicaments psychotropes partiellement en raison d'inquiétudes pour la sécurité. La compagnie a toutefois décidé de « changer leur paradigme ».

Spielmanns, Bioethical Inquiry 2010

TDAH

- Ce n'est qu'un nom et non pas une entité biologique
- Le diagnostic provient d'abord des plaintes des enseignants.
- Plusieurs d'entre nous pourrions avoir ce diagnostic
- 11 % des enfants d'âge scolaire des Etats-Unis « ont ce diagnostic ».

TDAH

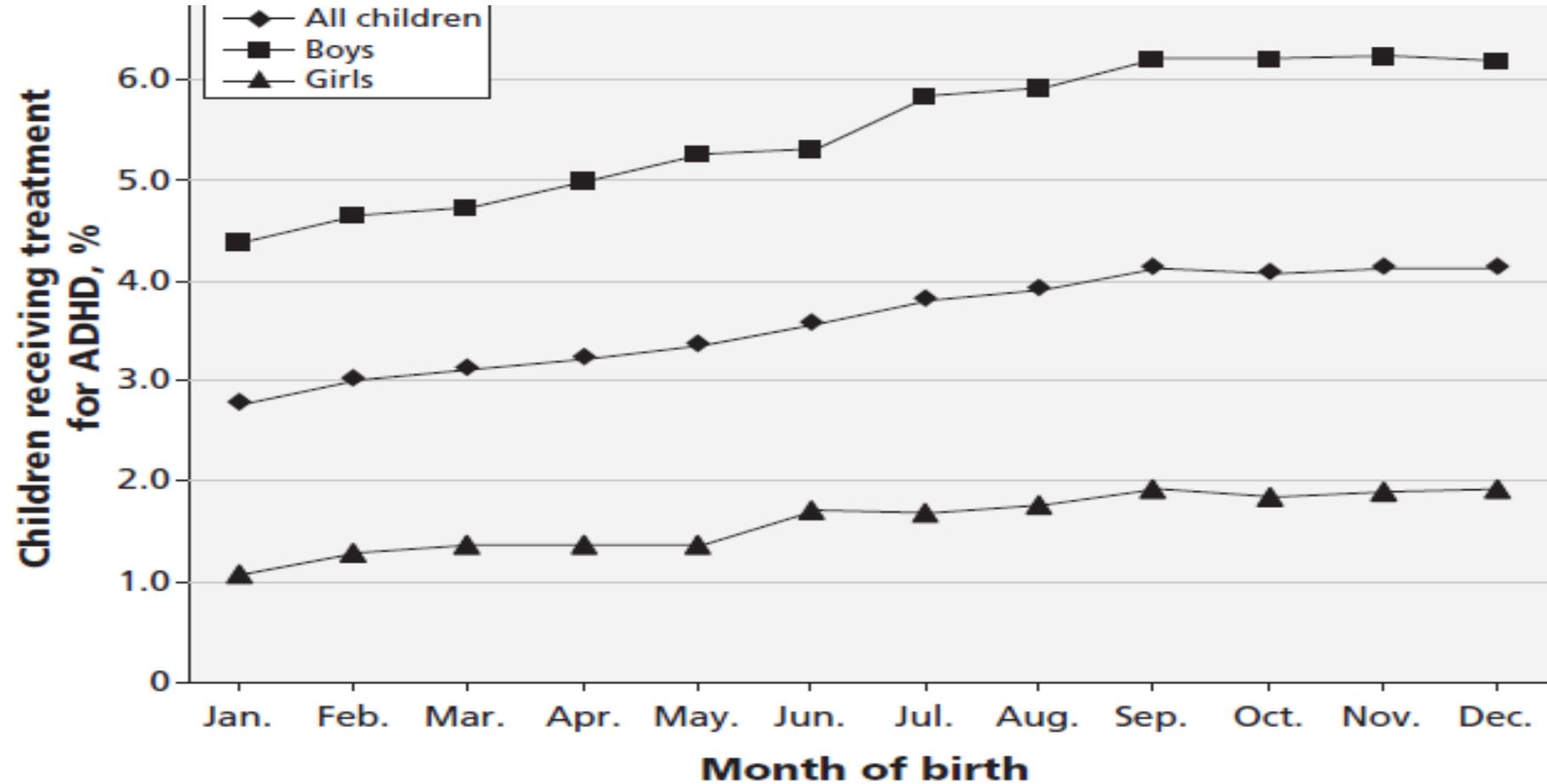


Tableau 1 Pourcentage des enfants âgés de 6 à 12 ans qui reçoivent un traitement pour le TDAH selon le mois de leur naissance. TDAH= Trouble de déficit d'attention et hyperactivité. Morrow, CMAJ 2012;184:755. Étude de 1 million d'enfants.

Études du TDAH chez les enfants

- Fortement biaisées, « construction enrichie »
- Torts largement non signalés
- Consanguinité : 21 études (49 %) proviennent de la faculté de médecine d'Harvard ou du Massachusetts General Hospital, les deux établissements étant situés à Boston.
- Joseph Biederman était le grand fertilisateur, ayant été le co-auteur de pas moins de 13 des articles (30 %)
- Les paiements personnels provenant de l'industrie pharmaceutique n'ont pas été déclarés.
- Les enfants n'aiment pas les médicaments.

Les médicaments du TDAH et leurs effets aigus

- Les médicaments du TDAH agissent comme l'amphétamine et la cocaïne.
- L'effet aigu majeur des stimulants semble être une amélioration de la gestion de la classe plutôt que de la performance académique.
- Réductions des interactions sociales et de la curiosité.

Moll, J. Child and adolescent Psychopharmacology 11(2001):15-24

Le méthylphénidate chez les enfants

- Révision Cochrane 2015 (683 pages)
- 185 études (12 245 patients), durée moyenne 2.5 mois
- Toutes les études étaient à risque élevé de biais
- Les symptômes du TDAH classifiés par le professeur, différence moyenne de 9.6 sur l'échelle TDAH (0-72; la plus petite différence pertinente étant de 6.6)
- La preuve est de très médiocre qualité
- Les études ne sont pas correctement aveuglées
- Des études avec un placebo « actif » sont nécessaires.

Storebø et al. Cochrane review 2015;CD009885 et BMJ 2015;351:h5203

Médicaments du TDAH, effets à long terme

- Les stimulants ne provoquent pas d'améliorations durables de:
 - L'agressivité
 - La conduite désordonnée
 - La criminalité
 - L'utilisation des drogues
 - La réussite en éducation
 - La performance au travail
 - Les relations conjugales
 - Ou l'ajustement à long terme.

Moll, J. Child and Adolescent Psychopharmacology 11(2001):14-24
Gøtzsche PC Psychiatrie mortelle et déni organisé, Québec: PUL,2017

Médicaments du TDAH, effets à longue durée

- Des lésions cérébrales de longue durée dans les études animales:
 - Anxiété
 - Dépression
 - Perte d'intérêt pour la sexualité
 - Moindre tolérance au stress
 - Réduction de la sensibilité aux récompenses
- Et les enfants perdent de la croissance et du poids, etc.

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL, 2017

Les stimulants peuvent déclencher des fluctuations de l'humeur qui deviennent le fondement du diagnostic de bipolarité

Symptômes induits par les stimulants		Symptômes de la bipolarité	
Excitation	Dysphorie	Excitation	Dysphorie
Énergie augmentée	Somnolence	Énergie augmentée	Humeur triste
Concentration intensifiée	Fatigue, léthargie	Activité orientée sur un objectif intensifiée	Perte d'énergie
Attention	Retrait social	Agitation	Perte d'intérêt pour les activités
Euphorie	Spontanéité réduite	Changement d'humeur prononcé	Isolation sociale
Agitation, anxiété	Curiosité réduite	Réduction du besoin de sommeil	Pauvre communication
Insomnie	Constriction de l'affect	Irritabilité	Sentiments d'inutilité
Irritabilité	Dépression	Crises destructives	Pleurs inexplicables.
Hostilité	Labilité émotionnelle	Bavardage augmenté	
Hypomanie		Hypomanie	
Manie		Manie	
Psychose			

« Le médicament a dévoilé la maladie »

- Les effets secondaires défavorables des médicaments sont souvent pris à tort pour une aggravation de la « maladie » ou pour le fait de dévoiler une nouvelle « maladie ».
- Les enfants se font souvent donner des diagnostics additionnels et des médicaments, ce qui mène à la chronicité.
- *C'est de la mauvaise médecine d'invoquer des diagnostics additionnels quand une personne est sous l'influence de produits chimiques agissant sur le cerveau, parce que les symptômes sont fort probablement provoqués par le médicament.*
- Joseph Biederman de Harvard et ses collègues ont néanmoins établi un diagnostic de bipolarité chez 23 % de 128 enfants ayant le TDAH

Tort iatrogénique: effets secondaires des médicaments du TDAH et des antidépresseurs

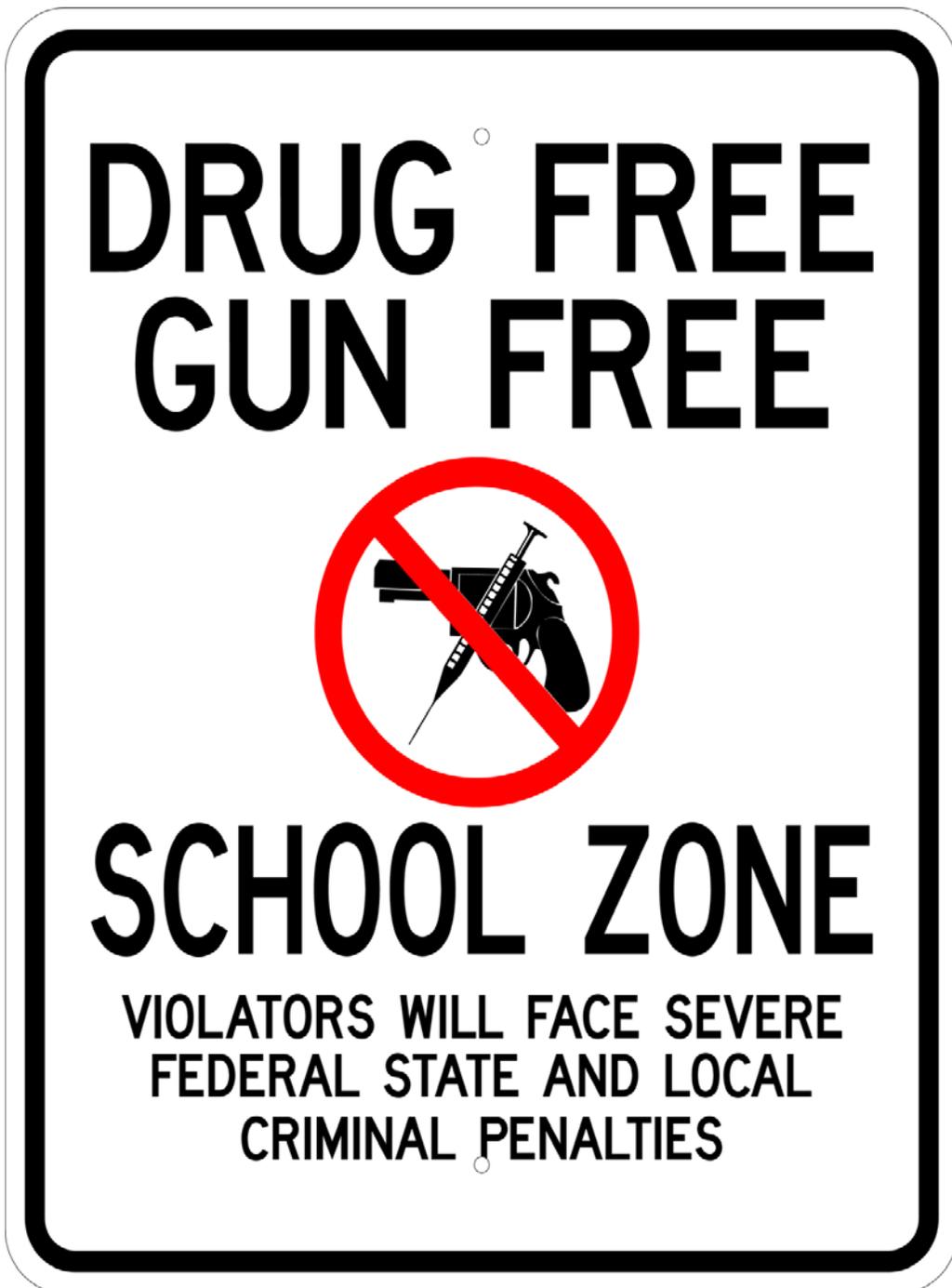
- Augmentation des diagnostics de bipolarité aux Etats-Unis de 1994 à 2003.

NOMBRE DE VISITES AU BUREAU DU MÉDECIN AVEC UN DIAGNOSTIC DE TROUBLE BIPOLAIRE

	1994-1995	2002-2003	Augmentation du taux
Jeunes (0-19 ans)	25 par 100,000	1003 par 100,000	Augmentation de 40 fois
20 ans et plus	905 par 100,000	1679 par 100,000	Augmentation de 85%

Diapo de Whitaker.

Source: Moreno, C. Arch Gen Psychiatry (2007)64:1032-1039



Des écoles sans médicaments aux États-Unis?

Elles n'existent pas

Décès provoqués par les médicaments psychiatriques

- Les antipsychotiques, les benzodiazépines et les antidépresseurs augmentent la mortalité. Les estimés sont fondés sur une méta-analyse des études randomisées et contrôlées et sur de bonnes études d'observation.
- Chez ceux qui sont âgés de 65 ans et plus, plus d'un demi million de décès par an en Europe et aux Etats-Unis.
- Troisième cause de mortalité après les maladies cardiaques et les cancers.

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL,2017

Décès manquants dans les articles publiés

- Les études de l'olanzapine, de l'aripiprazole, de la ziprasidone, de l'atomoxétine, de la duloxétine et de la sertraline.
- Les registres d'études en ligne ont d'abord été comparés avec les articles des périodiques (N=142). On n'a trouvé aucun ensemble clair et consistant de critères concernant le signalement d'effets secondaires défavorables graves.
- 62 % des décès et 53 % des suicides n'ont pas été rapportés dans les articles des périodiques.

Hughes, BMJ Open 2014;4:e005535

Qu'est-ce que la population pense?

- Dans une grande enquête de 2,031 personnes en 1995, les gens pensaient que les antidépresseurs, les antipsychotiques, l'électrochothérapie et l'admission à un département de psychiatrie étaient plus souvent nuisibles que bénéfiques. Cette perspective concorde avec les meilleures preuves qu'on ait mais les psychiatres sociaux qui avaient fait cette enquête étaient mécontents de ces réponses et ils ont soutenu que les gens devraient être formés de manière à avoir la « bonne opinion. »

Jorm et al. Med J Aus 1997;166:182-6

Gøtzsche PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé. Québec: PUL, 2017

Problèmes majeurs

- De loin, la plupart des études sont réalisées par l'industrie pharmaceutique.
- La construction des études est défectueuse.
- Les études ne sont pas correctement aveuglées.
- L'interruption brusque dans le groupe placebo.
- Des études frauduleuses, mauvais codage des résultats et décès manquants.
- La documentation des études complètement pas fiable.
- La corruption généralisée.
- Les mensonges en marketing et en pratique clinique.

