

Le scandale des effets secondaires des neuroleptiques A propos d'un livre récent de Sheldon Gelman *Medicating schizophrenia : a history*¹

Alain Bottéro

Sheldon Gelman vient de publier un livre important, qui mériterait d'être lu par tous les psychiatres. Il ne sera pas forcément bien reçu par eux, mais n'est-ce point la rançon habituelle des œuvres qui assènent une vérité désagréable à entendre ?

Il est seulement regrettable que son titre puisse induire en erreur. On s'attend à une histoire des traitements de la schizophrénie (une histoire attendue : rien de substantiel n'a été publié sur la question, depuis le travail de *Judith Swazey* qui remonte à plus de vingt-cinq ans), mais c'est de l'histoire d'un aspect très particulier de ces traitements dont il est ici question : celle des effets secondaires des neuroleptiques, et surtout celle du long déni dont ils ont été l'objet de la part des psychiatres.

Pour comprendre ce qui a attiré l'attention de l'auteur sur un tel sujet, ce qui a pu motiver la minutieuse enquête qu'il lui consacre, il faut tout d'abord le situer. *Gelman* n'est ni un psychiatre, ni un pharmacologue, ni même un historien des sciences ou de la médecine. C'est un professeur de droit de Cleveland, Ohio, qui a longtemps exercé comme procureur dans le "Département de la défense publique pour la santé mentale" de l'Etat du New Jersey. Il faut croire, et la lecture de son ouvrage le confirme, qu'il a eu à instruire nombre d'affaires dans lesquelles des patients, ou leurs familles, avaient été amenés à porter plainte contre des traitements psychiatriques qu'ils estimaient abusifs. *Gelman* est donc un juriste, de l'espèce tenace, têtue même, qui a voulu savoir de quoi il retournait quand il entendait parler de complications de traitements destinés à soigner la schizophrénie. Comme seuls parviennent à le faire les juristes lorsqu'ils s'emparent d'une affaire, *Gelman* s'est informé dans les moindres détails sur les neuroleptiques, pour reconstituer le long débat technique, étalé sur plus de quarante ans, qui aura tourné autour des effets secondaires qui pouvaient leur être imputés. Son livre retrace le parcours, fait d'aller-retour, de la lente prise de conscience de ces complications. Mais c'est un livre indépendant, qui découle de l'expérience d'un homme de loi qui a dû, pour dire le droit, s'informer sur la question

qui lui était posée. Ne pas être de la partie, pour traiter d'un tel sujet, n'est pas forcément un handicap, loin de là. La médecine, comme toute science, peut tirer grand profit du regard d'un tiers extérieur. On sait trop combien une corporation établie peut aboutir à ne concevoir son activité (laquelle, dans le cas présent, concerne tout de même rien de moins que la santé psychique des hommes) que par son petit bout de la lorgnette, avec tous les effets d'auto-persuasion qui peuvent en résulter entre ses membres. Le travail de *Gelman* est donc une enquête, qui s'efforce de reconstituer par la méthode judiciaire de la confrontation contradictoire des témoignages, comment la pensée psychiatrique a réagi, lorsqu'elle s'est trouvée aux prises avec un problème crucial, celui des effets indésirables des neuroleptiques.

Gelman part d'un constat élémentaire. Très tôt, les effets indésirables des neuroleptiques furent repérés. *Delay*, *Deniker*, tous les pionniers de la chlorpromazine ont vu, dès le début, que ces produits induisaient une profonde "indifférence psychomotrice" et de graves signes extrapyramidaux. Dès la fin des années cinquante (c'est *Sigwald*, à Paul Brousse, qui fut le premier à le signaler dans la Revue Neurologique en 1959 ; *Gelman* l'ignore, mais cela ne change rien à son argumentaire), on avait conscience que les "tranquillisants majeurs" entraînaient de surcroît des dyskinésies tardives particulièrement invalidantes. Dès lors, s'interroge inlassablement *Gelman*, pourquoi a-t-on tant tardé à admettre que ces médicaments pouvaient être toxiques ? Comment se fait-il que, des années soixante au début des années quatre-vingt, l'opinion qui a prévalu, parmi les psychiatres, était que les neuroleptiques représentaient une percée sans égal, dont on pouvait largement négliger la dangerosité au regard de leurs avantages ? Comment expliquer que seules quelques voix courageuses isolées (celle de *Crane*, notamment, à partir de 1967 au NIMH, par la suite celles de *Baldessarini*, de *Carpenter*, etc.) aient admis que les dyskinésies tardives, l'akathisie, les terribles états d'indifférence iatrogènes induits par les neuroleptiques posaient d'énormes problèmes chez beaucoup de patients, qu'ils aggravaient leur état clinique, les transformaient en

¹ Paru en 1999 chez Rutgers University Press, Piscataway, New Jersey. Quel éditeur français aura-t-il le courage de le traduire ?

automates grimaçants ou éteints ? Pourquoi des voix aussi sensées n'ont-elles pas été entendues ? Pourquoi s'est-il trouvé si peu de psychiatres à tirer la sonnette d'alarme, parmi tous ceux qui étaient confrontés, au quotidien, à des effets délétères aussi manifestes ? Pourquoi au contraire, les neuroleptiques, en dépit de ce lourd tribut à payer, et d'une efficacité dans la schizophrénie somme toute modérée, ont-ils été continûment présentés pendant plus d'une vingtaine d'années comme une panacée pour cette maladie ? Bref, pourquoi les psychiatres ont-ils tant vanté les miracles de leur "révolution neuroleptique", alors qu'ils disposaient de toutes les informations nécessaires pour reconnaître que les avantages de ces produits aussi réels soient-ils, n'allaient pas sans de graves inconvénients pour la qualité de vie de leurs patients ? Pourquoi enfin, a-t-on dû attendre l'accumulation des litiges, à la fin des années soixante-dix, pour que les choses commencent à bouger ? Car c'est seulement à cette époque en effet, qu'ont commencé à être portées devant les tribunaux américains les requêtes concernant le droit des patients atteints de schizophrénie de refuser un traitement qui leur était présenté comme indispensable. Et ce n'est qu'alors qu'ont été publiés les cas, toujours plus nombreux, de détresse subjective intense consécutifs à un traitement neuroleptique. Il faut se rappeler que certains prescripteurs n'y allaient pas avec le dos de la cuiller : 100 mg d'halopéridol par jour était monnaie courante, aux Etats-Unis, dans les années soixante-dix (soit plus de vingt fois les doses actuellement recommandées !) ; simultanément en France, les adeptes des neuroleptiques dits "incisifs" type trifluoropérazine ou autres, se donnaient pour objectif thérapeutique de provoquer de véritables états akathiques aux effets soi-disant "désinhibiteurs", par le recours à des posologies tout aussi ahurissantes.

Confronté à des questions aussi embarrassantes, *Gelman* le montre en décortiquant méticuleusement les pièces de l'énorme dossier qu'il a rassemblé, le corps psychiatrique a fait front uni. Attaqué sur le sujet, il s'est à chaque fois féroce ment défendu, invoquant par exemple l'évolution "naturelle" de la maladie schizophrénique qui aurait été capable, à elle seule, d'expliquer la survenue de mouvements anormaux ou de symptômes affectifs déficitaires (travaux influents de *Kline, Cole, Wyatt*, etc.) ; ou encore l'argument suprême, tiré de deux études de suivi maintes fois citées, que de ne pas traiter une schizophrénie avec des neuroleptiques n'était pas éthique dans la mesure où i) tout retard thérapeutique aggravait le pronostic ii) la répétition des accès contribuait à détériorer l'état cérébral iii) cinquante pour cent des patients rechutaient dans l'année suivant l'arrêt de leur neuroleptique. Comme ne manque pas de le souligner *Gelman*, une telle défense passait toutefois sous silence que les points i) et ii) n'étaient que des hypothèses loin d'être démontrées (elles ne le sont toujours pas aujourd'hui), tandis que le iii) pouvait aussi bien

s'interpréter comme le constat que cinquante pour cent des patients subissaient un traitement "d'entretien" qui avait toutes les chances d'être inutile, dans la mesure où ils n'avaient pas rechuté un an après son interruption. *Gelman* nous ramène donc à son interrogation lancinante : comment a-t-on pu savoir, d'entrée de jeu, que les neuroleptiques provoquaient des effets neurologiques et une grave indifférence psychomotrice (deux des critères retenus dès 1957 par *Delay* et *Deniker* dans leur célèbre définition), et malgré cela oublier, ou bien plutôt refuser de voir l'évidence, pour se rallier si longtemps au credo de leur sûreté d'emploi et de leur efficacité, qui devait promouvoir leur indication impérative dans la schizophrénie ?

Vu la virulence de sa charge, *Gelman* tient à préciser sa position vis à vis de la psychiatrie. Sans se reconnaître le moins du monde dans les thèses d'un nihilisme antipsychiatrique à la *Szasz*, il refuse simplement d'accorder automatiquement aux psychiatres le satisfecit de progrès permanent qu'ils s'auto-décerneraient volontiers. Sa critique se place ailleurs. Il cherche avant tout à comprendre comment ceux-ci ont pu "scotomiser" un pan entier de leurs connaissances, pourtant indispensable à un soin équilibré, à l'écoute de ce que vivent et éprouvent leurs patients. Ce faisant, il met le doigt sur l'un des échecs les plus sévères qu'ait jamais connu leur spécialité à une aussi grande échelle, un échec qu'ils n'ont jamais franchement assumé, d'autant plus difficile à admettre pour les patients et leurs proches qu'il était connu de leurs médecins. On le voit, son travail représente un véritable réquisitoire, qui n'est pas sans évoquer d'autres scandales d'actualité, dont on parle plus parce qu'ils nous concernent tous (et non pas seulement quelques malheureux "psychotiques" dont on ne se soucie guère), ceux du "sang contaminé" et des farines animales.

L'enquête est minutieuse ; elle est pertinente. *Gelman* a tout lu, et bien lu, sur la question. Il ré-analyse les déclarations des experts qui furent en première ligne dans le débat, ce qu'ils affirmaient à voix haute, ce qu'ils ne concédaient que par litotes, et sait parfaitement rapprocher les positions opposées pour montrer comment le "consensus" qui s'en dégageait répondait, le plus souvent, à des motifs extérieurs aux questions envisagées.

Quelles explications *Gelman* avance-t-il, à l'origine de la durable persistance de cet échec ? Parvenu à ce stade, son travail nous laisse un peu sur notre faim. Après avoir décortiqué par le menu d'innombrables études, discussions, rapports, etc. (avec le défaut de trop souvent se répéter), pour bâtir une implacable plaidoirie, il ne glisse que quelques hypothèses, par trop rapidement ébauchées, en conclusion de son travail. La plupart visent juste, incontestablement. Ainsi, lorsqu'il dénonce l'autorité excessive prêtée à quelques ténors seulement parmi les experts, ou le conformisme intellectuel qu'impose le carriérisme académique, ou par-dessus tout,

l'influence démesurée de l'industrie pharmaceutique, tant sur les thèmes de recherche que dans l'information retransmise aux prescripteurs. Il met aussi en cause, et il a raison, cette tendance, si commune aux travaux psychiatriques, qui consiste à simplifier à l'excès des problèmes humains toujours complexes, en évitant soigneusement de se pencher sur leurs évidentes ramifications économiques, médico-légales, politiques ou morales. De même est-il perspicace lorsqu'il pointe le fait que les psychiatres, pris dans le mouvement de la désinstitutionnalisation, se sont soudain trouvés comptables, devant la société, de comportements à risque dont la gestion n'était plus aussi aisément maîtrisable que dans le cadre rassurant des hôpitaux fermés de naguère. Il est indéniable que les neuroleptiques (les formes "retard" en particulier) se sont alors avérés fort utiles, lorsqu'il s'est agi de contrôler des conduites socialement problématiques, dans un espace de soin désormais "hors les murs", d'extension illimitée. C'est un fait bien connu que les neuroleptiques calment et rendent plus dociles, qu'ils permettent de répondre par une simple prescription à la question d'un délire ou d'une agitation provoqués par une situation socio-familiale difficile, que les psychiatres n'ont souvent ni le temps ni les moyens de résoudre. La thèse de *Gelman*, sur ce point, est d'ailleurs que, contrairement aux idées reçues de la vulgate psychiatrique (qui selon lui satisfait surtout les chantres d'un progrès médical linéaire), ce ne sont pas les neuroleptiques qui auraient favorisé la désinstitutionnalisation, mais plutôt celle-ci qui a généralisé leur emploi, quitte à faire de nécessité vertu en fermant pudiquement les yeux sur leur toxicité. Autre raison à juste titre invoquée, les excès d'optimisme auxquels conduit une certaine rhétorique, destinée avant tout à convaincre les bailleurs de fonds des soins psychiatriques. *Gelman* pose d'autres questions plus dérangementes encore. Que se serait-il passé si les neuroleptiques, tout en étant rentables médicalement et socialement, n'avaient pas été d'un grand rapport financier ? Aurait-on parlé aussi facilement de "révolution" ? Le destin de la réserpine, rapidement abandonnée parce qu'elle n'était pas brevetable par les laboratoires (voir *Neuropsychiatrie : tendances et débats* n° 8, mars 2000 : 11-14) abonde dans son sens. Celui du lithium moins.

Bref l'analyse est "provocative", comme on dit en anglais, au sens où elle "fait réfléchir". Elle n'est pas non plus sans faiblesses. L'avantage souligné plus haut d'être un tiers indépendant possède aussi ses inconvénients. Sur plusieurs points, *Gelman* se fait lui-même une idée partielle du problème. Les psychiatres ont souvent fait ce qu'ils ont pu, entre un savoir officiel et leur empirisme personnel, pour tenter d'améliorer la tolérance aux neuroleptiques. Beaucoup n'ont pas été si excessifs dans les posologies pratiquées. La recherche de "correcteurs" a

été un souci constant, durant toute la période qu'étudie *Gelman*. Et puis, il faut du temps, pour "apprivoiser" un nouveau traitement, apprécier à sa juste proportion et ses avantages (toujours trop idéalisés à ses débuts), et ses inconvénients. *A posteriori*, quand on en sait plus sur le poids respectif des facteurs impliqués, il devient possible de faire le procès des errements initiaux. Mais les choses étaient-elles si tranchées avant que leur histoire ne puisse s'établir ? Après tout, les procureurs eux non plus ne se sont pas mobilisés en masse pour défendre les patients qui pâtissaient des complications des neuroleptiques. Ce qui est sûr, c'est que les mises en garde sensées de *Crane*, *Carpenter*, etc., aurait dû être prises au sérieux beaucoup plus tôt. C'est toute la question du "principe de précaution" qui refait ici surface. Plus profondément, il y a beaucoup d'impuissance et de désespoir dans les soins psychiatriques, et l'on peut comprendre que les psychiatres aient besoin de se bercer d'illusions sur l'efficacité de leur action, ne serait-ce que pour continuer d'y croire... Autre défaut de ce livre, sa vision par trop centrée sur les Etats-Unis. Les choses se sont passées de façon moins extrême dans d'autres pays (le contre-exemple du Japon, où les posologies neuroleptiques ont toujours été beaucoup plus faibles qu'en Occident, mériterait fort à propos d'être exploré). *Gelman* termine son ouvrage par une réflexion sur la notion de progrès en psychiatrie. Sa critique est fondée, les psychiatres sont certainement mal placés pour en juger. Mais qu'en pensent les intéressés ? Bien des patients, après tout, ont été attachés à un traitement neuroleptique qui leur permettait, en un certain sens, de vivre mieux. Ceux-là aussi doivent être entendus. Et si le progrès accompli, justement, avait été qu'au terme de ce demi-siècle d'errances neuroleptiques, les psychiatres aient commencé à admettre (quelque peu aidés par la justice, il est vrai...) que mêmes les patients atteints de schizophrénie peuvent avoir leur mot à dire, sur les traitements qui leur sont proposés ? Le travail de *Gelman* ferait-il partie des signes de cette lente évolution des mentalités ?

On reforme ce livre un peu abattu : quel gâchis ! Mais il remplit sa mission. Les psychiatres doivent prêter plus d'attention qu'ils ne le font aux conséquences de leurs traitements pour leurs patients. Ils doivent réaliser que l'appréciation de l'activité d'un médicament, comme de toute autre intervention de leur part, ne dépend pas que du résultat obtenu sur un ou deux symptômes occupant le devant de la scène, au terme d'un essai "contrôlé". Beaucoup de facteurs (commerciaux, sociaux, politiques, corporatistes, etc.) entrent en jeu dans leurs actes thérapeutiques, dont ils ne discernent pas assez la mesure. La leçon ne pourrait-elle trouver quelque application préventive dans l'engouement démesuré que connaissent actuellement les prescriptions d'antidépresseurs ?