

Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2014



Résumé

● Pour aider à choisir des soins de qualité, et éviter les dégâts, nous avons mis à jour début 2014 le bilan des médicaments à écarter pour mieux soigner.

● L'évaluation par *Prescrire* de la balance bénéfices-risques d'un médicament dans une situation donnée repose sur une procédure rigoureuse : recherche documentaire méthodique et reproductible ; détermination de critères d'efficacité pertinents pour les patients, hiérarchisation des données scientifiques selon leur niveau de preuves, comparaison versus un traitement de référence, prise en compte des effets indésirables et de leur part d'inconnues.

● En 2014, le bilan porte sur les médicaments analysés dans *Prescrire* durant quatre ans, de 2010 à 2013. Cette analyse recense 68 médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable dans toutes les situations cliniques pour lesquelles ils sont autorisés. Le plus souvent, quand un traitement médicamenteux apparaît souhaitable, d'autres options ont une meilleure balance bénéfices-risques.

● Dans d'autres cas, il n'existe pas d'option médicamenteuse satisfaisante. Même dans les situations graves, une impasse thérapeutique ne justifie pas d'exposer les patients à des risques graves, quand l'efficacité clinique n'est pas démontrée. Certains médicaments peuvent être utilisés dans le cadre d'une recherche clinique, mais à condition que les patients soient informés que la balance bénéfices-risques est mal cernée, et que les résultats de cette recherche aident à cerner l'efficacité et les risques de ces médicaments. Dans les autres cas, mieux vaut se concentrer sur des soins utiles pour aider le patient à supporter l'absence d'option capable de changer le pronostic, au-delà de l'effet placebo.

Rev Prescrire 2014 ; 34 (364) : 137-143.

La publication par *Prescrire* en février 2013 d'un bilan "des médicaments à écarter pour mieux soigner" a été suivie de nombreux messages et de remerciements, d'échos dans les médias, montrant l'intérêt des soignants et des patients pour ce type d'information (1). Le nombre important de téléchargements de ce document à partir du site internet *Prescrire* en est un autre indicateur.

Quelques messages d'incompréhension nous ont aussi été adressés. Nous avons publié les plus représentatifs dans la rubrique "Prescrire en questions" du n° 360 d'octobre 2013 (2).

Début 2014, nous mettons à jour ce bilan recensant des cas flagrants de médicaments plus dangereux qu'utiles, à écarter des soins, avec un an supplémentaire d'analyse. L'objectif reste le même : aider à choisir des soins de qualité, pour d'abord ne pas nuire aux patients et pour éviter les dégâts.

Le résultat d'une méthode fiable, rigoureuse, indépendante

Sur quelles données repose ce bilan de médicaments à écarter ? Quelle est notre méthode pour déterminer la balance bénéfices-risques d'un médicament ?

Ce bilan porte sur les médicaments dont l'analyse détaillée a été publiée dans *Prescrire* de 2010 à 2013, soit 4 années. Il peut s'agir d'analyses nouvelles, par exemple sur de nouvelles spécialités ou nouvelles indi-

cations, mais aussi de suivis d'évaluation, tant sur les effets indésirables que sur les données d'efficacité.

L'Association Mieux Prescrire, association sans but lucratif (loi de 1901) qui publie la revue *Prescrire*, s'est donnée pour mission d'« œuvrer, en toute indépendance, pour des soins de qualité, dans l'intérêt premier des patients » (article 1 de ses statuts). Un des principaux objectifs de *Prescrire* est d'apporter aux professionnels de santé, et à travers eux, aux patients, des informations claires, synthétiques, indépendantes des conflits d'intérêts commerciaux ou corporatistes, fiables et actualisées, dont ils ont besoin pour leur pratique.

L'organisation de *Prescrire* répond à ces principes afin de garantir la qualité des informations apportées à ses abonnés : une équipe de rédaction issue de diverses professions de santé et modes d'exercice, une absence de conflit d'intérêts des membres de cette équipe, l'appui sur un vaste réseau de relecteurs (spécialistes très divers, méthodologistes et praticiens représentatifs du lectorat), de multiples contrôles qualité tout au long de la rédaction d'un article (lire "l'histoire collective du chemin d'un texte de l'équipe *Prescrire*" sur le site www.prescrire.org).

Et surtout, un principe inaltérable d'indépendance. *Prescrire* est financée intégralement par ses abonnés. Les firmes, corporations, pouvoirs publics ou organismes chargés de l'organisation des systèmes de soins n'ont aucune prise financière sur le contenu des productions *Prescrire*. ▶▶

► **Comparaison aux options de référence.** L'arrivée de nouveaux médicaments, de nouveaux éléments d'évaluation, de nouvelles données sur les effets indésirables remet constamment en question la balance bénéfices-risques et le choix des options thérapeutiques.

Tous les médicaments ne se valent pas. Dans certaines situations, des médicaments sont utiles : ils apportent un progrès thérapeutique par rapport à d'autres options. D'autres médicaments sont plus nocifs qu'utiles et sont à écarter de la panoplie thérapeutique (2).

L'évaluation des médicaments par *Prescrire* s'appuie sur une recherche documentaire méthodique et reproductible, et un travail collectif d'analyse selon une procédure établie :

- hiérarchisation des données d'efficacité avec priorité aux données de plus fort niveau de preuves, c'est-à-dire celles issues d'essais comparatifs randomisés, en double aveugle, bien conduits ;
- comparaison au traitement de référence (médicamenteux ou non), avec détermination précise du meilleur traitement comparateur ;
- détermination des critères d'évaluation clinique les plus pertinents pour les patients, en écartant souvent les critères intermédiaires, tels qu'un simple résultat biologique, sans preuve d'une efficacité sur la qualité de vie des patients (3).

Analyse attentive des effets indésirables. L'analyse des effets indésirables d'un médicament est plus complexe, car ils sont souvent moins étudiés que l'efficacité. Ce décalage est à prendre en compte.

Pour constituer le profil d'effets indésirables, l'analyse s'appuie sur les divers signaux apparus au cours de l'expérimentation, les parentés pharmacologiques du médicament, les données de pharmacologie animale.

Au moment de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) beaucoup d'incertitudes persistent. Certains effets indésirables rares mais graves n'ont pas été repérés lors des essais, et le sont parfois seulement après plusieurs années d'utilisation chez un grand nombre de patients (2).

Données empiriques, expérience personnelle : sous l'effet de biais importants. L'évaluation empirique de la balance bénéfices-risques d'un médicament, basée sur l'expérience personnelle, est importante pour imaginer des pistes de recherche, mais elle est sous l'effet de biais importants qui rendent ses résultats de très faible niveau de preuves. Ainsi, certaines évolutions particulières sont signalées, sans que l'on sache dans quelle mesure le médicament en est la cause. Quel est le rôle d'autres facteurs : l'évolution naturelle de la maladie, l'effet placebo, l'effet d'un autre traitement pris à l'insu du soignant, une modification du mode de vie ou de l'alimentation, etc. ? Et quand une amélioration est observée chez certains patients, l'évaluation empirique ne permet pas de dénombrer les autres patients aggravés par la même intervention.

Les données expérimentales obtenues chez des patients ayant participé à des essais cliniques, particulièrement à des essais randomisés en double aveugle versus traitement de référence, sont le principal moyen d'écarter les biais auxquels expose une évaluation ne comportant que l'observation non comparative d'un nombre limité de patients (2).

Maladies graves en impasse thérapeutique : une attention aux conséquences pratiques. En situation d'impasse thérapeutique dans une maladie grave, à titre individuel, les patients font des choix divers : du refus de tout traitement, jusqu'à l'essai de tout médicament ayant une faible probabilité de procurer une amélioration passagère même au risque d'effets indésirables graves.

Dans certaines situations dont l'issue fatale est prévisible à relativement court terme, des soignants estiment justifié de tenter des traitements de dernière chance, sans toujours en avertir les patients, ou en leur fournissant une information tronquée, sciemment ou non.

Pourtant, les patients en impasse thérapeutique ne sont pas des cobayes. Il est très utile que les patients soient inclus dans une recherche clinique, en connaissance des risques, en sachant que les bénéfices espérés sont incertains. Les cher-

cheurs doivent publier les résultats de ces expérimentations afin de faire évoluer les connaissances.

Mais le choix pour un patient de ne pas participer à un essai rigoureux ou de refuser un traitement "de dernière chance", dont la balance bénéfices-risques est mal cernée, doit lui être présenté comme une véritable option. Pas comme un abandon. L'accompagnement, l'attention portée aux patients, les soins symptomatiques, font partie des soins à la personne, même s'ils ne visent pas la guérison ou le ralentissement de l'évolution d'une maladie.

Contrairement aux essais cliniques qui comportent une forte incertitude, les médicaments utilisés dans le cadre des soins doivent avoir une balance bénéfices-risques raisonnable. Il est de l'intérêt collectif que l'AMM soit octroyée sur la base d'une efficacité démontrée par rapport au traitement de référence et d'un profil d'effets indésirables acceptable au vu de la situation, car une fois l'AMM accordée, en général, l'évaluation de l'efficacité d'un médicament ne progresse plus, ou lentement (2).

68 médicaments plus dangereux qu'utiles

De 2010 à 2013, l'analyse des dossiers par *Prescrire* recense 68 médicaments plus dangereux qu'utiles commercialisés en France. Nous les présentons ci-après par classe thérapeutique, puis par ordre alphabétique de dénomination commune internationale (DCI).

- Il s'agit :
- de médicaments actifs, mais qui compte tenu de la situation clinique exposent à des risques disproportionnés par rapport aux bénéfices qu'ils apportent ;
- de médicaments anciens dont l'utilisation est dépassée, car d'autres ont une balance bénéfices-risques plus favorable ;
- de médicaments récents, dont la balance bénéfices-risques s'avère moins favorable que celle de médicaments plus anciens ;
- de médicaments dont l'efficacité n'est pas prouvée au-delà d'un effet placebo, et qui exposent à des effets indésirables graves.

Les principales raisons qui font que la balance bénéfices-risques est défavorable sont expliquées au cas par cas. Quand de meilleures options existent, nous les exposons brièvement. Parfois, il s'agit d'une situation clinique pour laquelle aucun autre traitement avec une balance bénéfices-risques favorable n'est connu, et nous le mentionnons aussi.

Parmi les médicaments signalés dans notre bilan de 2013, neuf médicaments ont été retirés du marché français par les agences ou les firmes elles-mêmes, ou sont en voie de retrait, et ne figurent donc plus dans cette liste (a). Deux autres médicaments ne figurent plus non plus, car notre ré-examen de leur dossier d'évaluation clinique comportant de nouveaux éléments est en cours : le *natalizumab* (Tysabri[®]) et le *néfopam* (Acupan[®] ou autre) (b).

Cancérologie

– Le *catumaxomab* (Removab[®]) dans l'ascite maligne expose plus de trois quarts des patients à des effets indésirables graves et à une augmentation du risque d'hospitalisation, voire peut-être de la mortalité (n° 319 p. 332-335). Il est plus prudent de choisir d'évacuer l'ascite en traitement symptomatique par ponction, effectuée à intervalle guidé par les symptômes.

– Le *panitumumab* (Vectibix[®]) n'augmente pas la durée de survie dans les cancers colorectaux métastasés, alors qu'il expose à des effets indésirables environ 90 % des patients, dont des atteintes cutanées graves parfois à l'origine d'infections mortelles, des troubles digestifs, des atteintes oculaires, des pneumopathies interstitielles, des hypersensibilités (n° 301 p. 817 ; n° 323 p. 666 ; n° 351 p. 17). Il n'est pas prudent de l'ajouter aux protocoles de chimiothérapie éprouvés, tels ceux à base de *fluorouracil* (Fluorouracil Teva[®] ou autre) combiné ou non à d'autres cytotoxiques selon les situations.

– La *trabectédine* (Yondelis[®]), sans efficacité tangible démontrée par des essais comparatifs dans les cancers de l'ovaire et les sarcomes des tissus mous, expose à des effets indésirables

graves très fréquents, digestifs, hématologiques, hépatiques et musculaires (n° 302 p. 896 ; n° 326 p. 892 ; n° 360 p. 792-795). Dans les cancers de l'ovaire, il n'est pas prudent de l'ajouter à une chimiothérapie à base de sel de platine. Dans les sarcomes des tissus mous, quand les chimiothérapies n'ont pas été efficaces, mieux vaut se concentrer sur des soins symptomatiques visant à limiter les conséquences de la maladie.

– Le *vandétanib* (Caprelsa[®]), n'a pas d'efficacité démontrée sur la durée de survie dans les cancers médullaires de la thyroïde métastasés ou non opérables. Les essais cliniques en comparaison à un placebo, comportent trop de perdus de vue (patients ayant quitté l'essai avant la fin) pour démontrer une augmentation du délai de survie avant aggravation. Il expose à des effets indésirables graves 1 patient sur 3 (diarrhées, pneumonies, hypertensions), et aussi à des pneumopathies interstitielles, des torsades de pointe et des morts subites (n° 342 p. 256-259). Mieux vaut se concentrer sur des soins symptomatiques visant à limiter les conséquences de la maladie.

– La *vinflunine* (Javlor[®]) est d'efficacité incertaine dans les cancers de la vessie avancés ou métastasés, avec une différence de survie limitée au mieux à deux mois par rapport aux soins palliatifs selon un essai clinique de faible niveau de preuves. Elle expose à des effets indésirables hématologiques fréquents (dont des aplasies médullaires), des infections graves et des troubles cardiovasculaires (torsades de pointes, infarctus du myocarde, ischémies cardiaques), ayant parfois entraîné la mort (n° 320 p. 415 ; n° 360 p. 792-795). Quand les chimiothérapies à base de sel de platine n'ont pas été efficaces, mieux vaut se concentrer sur des soins symptomatiques visant à limiter les conséquences de la maladie.

Cardiologie

– L'*aliskirène* (Rasilez[®]), un antihypertenseur inhibiteur de la rénine, n'a pas d'efficacité démontrée en termes de diminution des accidents cardiovasculaires. À l'opposé, un essai chez des patients diabétiques a

montré qu'il expose à un surcroît d'accidents cardiovasculaires et d'insuffisances rénales (n° 290 p. 885-888 ; n° 341 p. 183 ; n° 349 p. 820). Choisir parmi les nombreux antihypertenseurs éprouvés avec succès est plus prudent, notamment un diurétique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

– Le *fénofibrate* (Lipanthyl[®] ou autre), le *bézafigibrate* (Befizal[®]) et le *ciprofigibrate* (Lipanor[®] ou autre), des hypocholestérolémiants sans efficacité préventive cardiovasculaire au-delà d'un effet placebo, exposent à de nombreux effets indésirables, notamment cutanés, hématologiques et rénaux (n° 194 p. 282-288 ; n° 271 p. 296 ; n° 329 p. 193). Quand un fibrate est envisagé, le *gemfibrozil* (Lipur[®]) est le seul qui ait une certaine efficacité démontrée sur les complications cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie. Mais, il est à manier avec prudence.

– L'*ivabradine* (Procoralan[®]), un inhibiteur du courant cardiaque IF, expose à des troubles visuels, ►►

.....
a- Il s'agit de l'almitrine orale (Vectarion[®]), un "oxygénateur" dans la bronchopneumopathie chronique obstructive ; de l'association à doses fixes cafédrine + théodrine (Praxinor[®]), des sympathomimétiques d'intérêt non démontré sur les hypotensions ; de l'indoramine (ex-Vidora[®]), un neuroleptique en prévention des crises de migraine ; du méprobamate utilisé comme anxiolytique dans ex-Kaolageis[®] et ex-Precyclan[®] ; du nimésulide (ex-Nexen[®] ou autre), un anti-inflammatoire non stéroïdien (lire aussi dans ce numéro page 100) ; et les dérivés de l'ergot de seigle autorisés notamment dans les "déficits cognitifs neurosensoriels liés à l'âge" : la dihydroergocristine (ex-Iskédyl[®]), la dihydroergocryptine (dans ex-Vasobral[®]) la dihydroergotoxine (Hydergine[®]), la nicergoline (ex-Sermion[®] ou autre) (lire dans ce numéro page 135).

b- Le *natalizumab*, un immunodépresseur dans la sclérose en plaques figurait dans le bilan 2013 des médicaments à écarter en raison de ses effets indésirables graves, notamment des leucoencéphalopathies parfois mortelles et des réactions d'hypersensibilité (n° 333 p. 508). Le *néfopam*, un antalgique non opioïde d'action centrale, y figurait en raison de ses effets indésirables graves dont des convulsions, des hypersensibilités parfois graves (dont des chocs anaphylactiques et des œdèmes de Quincke), des hépatites et des dépendances (n° 324 p. 738-739 ; n° 361 p. 825). Deux autres médicaments n'y figurent plus non plus car leurs risques apparaissent d'importance moindre. La triple association à doses fixes amlodipine + valsartan + hydrochlorothiazide (Exforge HCT[®]) y figurait notamment en raison de l'incitation à débiter d'emblée un traitement antihypertenseur par une thérapie (n° 325 p. 809). Le tériparatide (Forsteo[®]), un peptide analogue de l'hormone parathyroïdienne, y figurait notamment en raison de tumeurs osseuses observées chez l'Animal (n° 315 p. 18). **Contrairement à ce qui a été mentionné dans la version papier du n° 364, le pazopanib (Votrient[®]) n'a pas fait partie de la liste des médicaments à écarter de février 2013.**

► des bradycardies parfois sévères et autres troubles du rythme cardiaque. Elle n'apporte pas de progrès dans l'angor ni dans l'insuffisance cardiaque (n° 278 p. 806 ; n° 321 p. 488 ; n° 348 p. 729 ; n° 350 p. 900). Dans l'angor, on dispose de traitements éprouvés et efficaces : des bêtabloquants, voire l'*amlodipine* (Amlor° ou autre) ou le *vérapamil* (Isoptine° ou autre), des inhibiteurs calciques. Dans l'insuffisance cardiaque, il existe de bien meilleurs choix : s'abstenir d'ajouter un médicament au traitement déjà optimisé, ou utiliser un bêtabloquant d'efficacité démontrée sur la mortalité.

– Le *nicorandil* (Adancor° ou autre), un vasodilatateur sans efficacité démontrée au-delà de l'effet symptomatique en prévention de la crise d'angor d'effort, expose à des ulcérations cutanéomuqueuses parfois graves (n° 321 p. 514 ; n° 336 p. 742-743 ; n° 342 p. 268 ; n° 345 p. 516). Choisir un dérivé nitré en prévention de la crise d'angor d'effort est plus prudent.

– La *trimétazidine* (Vastarel° ou autre), une substance aux propriétés incertaines utilisée dans l'angor sans efficacité démontrée au-delà d'un modeste effet symptomatique, notamment lors de tests d'effort, expose à des syndromes parkinsoniens, des hallucinations et des thrombopénies (n° 342 p. 260-261 ; n° 357 p. 507). Il est beaucoup plus prudent de choisir des traitements mieux éprouvés dans l'angor : certains bêtabloquants, voire l'*amlodipine* ou le *vérapamil*, des inhibiteurs calciques.

Dermatologie - Allergologie

– Le *tacrolimus* dermique (Protopic°), un immunodépresseur dans l'eczéma atopique, expose à des risques de cancers cutanés et de lymphomes, disproportionnés avec une efficacité peu différente de celle d'un dermocorticoïde (n° 245 p. 805-809 ; n° 311 p. 653 ; n° 331 p. 393 ; n° 343 p. 345 + 361). Il est beaucoup plus prudent de choisir un dermocorticoïde géré à bon escient dans les poussées.

– La *méquitazine* (Primalan°), un antihistaminique H1 "sédatif" et "atropinique" dans les allergies, d'efficacité modeste, expose plus que d'autres antihistaminiques H1 à des troubles

du rythme cardiaque par allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme chez les patients dont l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 métabolise lentement, et en cas d'associations avec des médicaments inhibiteurs de cette isoenzyme (n° 337 p. 819). Choisir un antihistaminique non "sédatif" et non "atropinique" tel que la *loratadine* (Clarityne° ou autre) ou la *cétirizine* (Zyrtec° ou autre) est beaucoup plus prudent. – La *prométhazine* injectable (Phénergan°), un antihistaminique H1 dans l'urticaire sévère, expose à des thromboses, des nécroses cutanées et des gangrènes après extravasation ou injection par voie intra-artérielle par erreur (n° 327 p. 59). Choisir la *dexchlorphéniramine* injectable (Polaramine°), qui ne semble pas exposer à ces risques, est plus prudent (4).

Diabétologie - Nutrition

– Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4, alias gliptines) n'ont pas d'efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète (accidents cardiovasculaires, insuffisances rénales, atteintes neurologiques, etc.) qu'il s'agisse de la *linagliptine* (Trajenta°, et associée avec la *metformine* dans Jentaduet°), de la *saxagliptine* (Onglyza°, et associée avec la *metformine* dans Komboglyze°), de la *sitagliptine* (Januvia°, Xelevia°, et associée avec la *metformine* dans Janumet°, Velmetia°) et de la *vildagliptine* (Galvus°, et associée avec la *metformine* dans Eucreas°). Ils ont un profil d'effets indésirables chargé, notamment des réactions d'hypersensibilité graves (dont des anaphylaxies et des atteintes cutanées graves telles que des syndromes de Stevens-Johnson) ; des infections, notamment urinaires et des voies respiratoires hautes ; des pancréatites (n° 347 p. 655 ; n° 349 p. 811 ; n° 352 p. 97 + 105 ; n° 354 p. 255 ; n° 362 p. 900). Un traitement éprouvé, tel que la *metformine* (Glucophage° ou autre), le *glibenclamide* (Daonil° ou autre) ou l'*insuline*, sont des choix beaucoup plus raisonnables.

– L'*Orlistat* (Xenical° ou autre) a une efficacité modeste et temporaire en termes de perte de poids, environ 3,5 kg de plus qu'avec un placebo en 12 à 24 mois, sans preuve d'effet

favorable à long terme, au prix de troubles digestifs très fréquents, d'atteintes hépatiques, d'hyperoxaluries, et de fractures osseuses chez les adolescents. L'*Orlistat* modifie l'absorption de nombreuses substances et expose à des carences ou à une diminution de l'efficacité de certains médicaments : vitamines liposolubles A, D, E et K, hormones thyroïdiennes, certains antiépileptiques. L'efficacité des contraceptifs oraux est diminuée en cas de diarrhées sévères (n° 222 p. 740-743 ; n° 305 p. 175 ; n° 349 p. 829 ; n° 362 suppl. 13-1-3). Les médicaments ne permettent pas de perdre du poids de façon durable. Mieux vaut s'en tenir à des modifications d'activités physiques et diététiques.

Douleur - Rhumatologie

Antalgie. De nombreux antalgiques et anti-inflammatoires sont à écarter. Des options avec une balance bénéfices-risques plus favorable sont disponibles. Le *paracétamol* est l'antalgique de premier choix : il est efficace dans les douleurs modérées et présente peu de danger quand sa posologie est respectée. Certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), tels l'*ibuprofène* (Brufen° ou autre) ou le *naproxène* (Naprosyne° ou autre), à la plus petite dose efficace et pour une durée la plus courte possible, sont une alternative.

– Les coxibs : le *célécoxib* (Celebrex°), l'*étoricoxib* (Arcoxia°) et le *parécoxib* (Dynastat°) exposent à un surcroît d'accidents cardiovasculaires (dont thromboses et infarctus du myocarde) et d'effets indésirables cutanés par rapport à d'autres AINS aussi efficaces (n° 344 p. 419 ; n° 361 p. 831).

– La *floctafénine* (Idarac°), un AINS autorisé comme antalgique, expose à des hypersensibilités parfois graves (dont des bronchospasmes et des œdèmes de Quincke), sans être plus efficace (n° 321 p. 498).

– Le *kétoprofène* en gel (Ketum° gel ou autre) expose à un surcroît de photosensibilisations (eczémas, éruptions bulleuses) par rapport à d'autres AINS topiques aussi efficaces (n° 316 p. 114 ; n° 319 p. 338-339 ; n° 321 p. 501 + III de couv. ; n° 324 p. 735 ; n° 362 p. 899).

– Le *piroxicam* (Feldène° ou autre), un AINS, expose à un surcroît de troubles digestifs et cutanés (dont des syndromes de Lyell), sans être plus efficace (n° 321 p. 498).

Ostéoporose. Plusieurs médicaments autorisés dans l'ostéoporose sont à écarter car leur efficacité est au mieux modeste, alors qu'ils exposent à des effets indésirables graves. Dans cette situation, quand les moyens non médicamenteux et l'apport de calcium et de vitamine D sont jugés d'efficacité insuffisante, choisir l'*acide alendronique* (Fosamax° ou autre), voire le *raloxifène* (Evista° ou autre) en alternative, a une meilleure balance bénéfices-risques, malgré les limites importantes de ces médicaments.

– Le *dénosumab* (Prolia°) a une efficacité très modeste en prévention des fractures dans l'ostéoporose et n'a pas d'efficacité clinique démontrée dans la "perte osseuse" au cours du cancer de la prostate. Il expose à des effets indésirables disproportionnés : des douleurs dorsales et musculosquelettiques, et à des infections graves (dont endocardites) liées aux effets immunodépresseurs de cet anticorps monoclonal (n° 329 p. 168-172 ; n° 362 p. 901). Dans la "perte osseuse", on ne connaît pas de médicament satisfaisant.

– Le *strontium ranélate* (Protelos°) a une efficacité modeste en prévention des récurrences de fractures vertébrales. Ses effets indésirables sont disproportionnés : des troubles neuropsychiques ; des troubles cardiovasculaires dont des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires, des infarctus du myocarde, des décès d'origine cardiovasculaire ; des hypersensibilités dont des syndromes de Lyell et des syndromes d'hypersensibilité multiorganique (alias Dress) (n° 338 p. 902 + 910 ; n° 354 p. 256 + 267 ; n° 357 p. 512 ; n° 361 p. 820).

Arthrose. Des médicaments autorisés dans le traitement de fond de l'arthrose sont à écarter, car ils n'ont pas d'efficacité démontrée au-delà de l'effet placebo, mais des effets indésirables notables. Choisir le *paracétamol* en traitement de premier choix de la douleur, en maîtrisant sa posologie, est plus prudent. Un anti-inflammatoire non stéroïdien choisi

avec soin et surveillé avec attention est parfois une option acceptable.

– La *diacéréine* (Art 50° ou autre), expose à des troubles digestifs (dont des hémorragies digestives et des mélanoses coliques), des œdèmes de Quincke et des hépatites (c) (n° 282 p. 273-274 ; n° 321 p. 153).

– La *glucosamine* (Voltaflex° ou autre) expose à des réactions allergiques (angioœdèmes, néphropathies interstitielles aiguës) et à des hépatites (n° 300 p. 732 ; n° 323 p. 663 ; n° 353 p. 183).

Divers. D'autres médicaments utilisés principalement en rhumatologie sont à écarter.

– Des myorelaxants sans efficacité démontrée : le *méthocarbamol* (Lumi-relax°) expose à de nombreux effets indésirables, dont des troubles digestifs et des atteintes cutanées (dont des angioœdèmes) ; et le *thiocolchicoside* (Coltramyl° ou autre) expose à des diarrhées, des gastralgies, et semble-t-il des convulsions (n° 282 p. 258 ; n° 321 p. 498 ; n° 313 p. 833). Il n'est pas justifié d'exposer les patients à ces effets indésirables pour des douleurs musculaires. Choisir un traitement efficace sur la douleur, tel le *paracétamol* en maîtrisant sa posologie, est plus prudent.

– La *quinine* (Hexaquine°, Okimus°, Quinine vitamine C Grand°) dans les crampes, expose à des effets indésirables graves, parfois mortels : des réactions anaphylactiques, des troubles hématologiques (dont des thrombopénies, des anémies hémolytiques, des agranulocytoses, des pancytopénies), des troubles du rythme cardiaque, disproportionnés au regard d'une efficacité faible (n° 337 p. 820 ; n° 344 p. 421). On ne connaît pas de médicament avec une balance bénéfices-risques favorable dans les crampes ; des étirements sont parfois utiles (n° 363 p. 930-931).

– La spécialité Colchimax° (*colchicine + poudre d'opium + tiémonium*) en raison de la présence de la *poudre d'opium* et du *tiémonium* qui masquent les diarrhées, un des premiers signes de surdose parfois mortelle de la *colchicine* (n° 350 p. 901). Choisir d'abord un anti-inflammatoire non stéroïdien, voire la *colchicine* seule (Colchicine Opocalcium°) est beaucoup plus prudent.

– L'association *dexaméthasone + salicylamide + salicylate d'hydroxyéthyle* (Percutalgine°) (n° 345 p. 505), et l'association *prednisolone + salicylate de dipropylène glycol* (Cortisal°) (n° 338 p. 898) en application cutanée exposent aux effets indésirables des corticoïdes et aux réactions d'hypersensibilité des salicylés. D'autres options ont une balance bénéfices-risques plus favorable pour soulager la douleur en cas d'entorse ou de tendinite, en complément de mesures non médicamenteuses (repos, glace, attelles, etc.), telles que le *paracétamol* oral en maîtrisant sa posologie, ou l'*ibuprofène* topique (Advil° gel ou autre).

Gastro-entérologie

– La *dompéridone* (Motilium° ou autre) et le *dropéridol* (Droleptan°), des neuroleptiques, exposent à des troubles du rythme ventriculaire et des morts subites, disproportionnés par rapport aux symptômes traités, les reflux gastro-œsophagiens (uniquement pour la *dompéridone*) et les nausées et vomissements (n° 340 p. 108 ; n° 341 p. 196 ; n° 353 p. 182). Dans le reflux gastro-œsophagien, d'autres médicaments ont une balance bénéfices-risques beaucoup plus favorable, tels les anti-acides ou l'*oméprazole* (Mopral° ou autre). Quand un neuroleptique anti-émétique paraît souhaitable, mieux vaut choisir le *métoclopramide* (Pimpréran° ou autre), à la plus faible dose possible, le moins longtemps possible, et avec beaucoup de prudence.

– Le *prucalopride* (Resolor°), un médicament apparenté aux neuroleptiques et autorisé dans la constipation chronique, a une efficacité modeste, chez environ un patient sur six. Son profil d'effets indésirables est mal cerné, notamment les effets indésirables cardiovasculaires (palpitations, accidents cardiovasculaires ischémiques, doutes sur un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme) et les risques tératogènes (n° 328 p. 90-94 ; n° 339 p. 16). ►►

.....
c- Fin 2013, le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a recommandé la suspension des AMM des spécialités à base de diacéréine en raison de ces risques. Un retrait du marché en 2014 est prévisible (réf. 5).

► Une constipation ne justifie pas d'exposer à de tels risques. Quand des mesures diététiques ne suffisent pas, les laxatifs de lest et les laxatifs osmotiques, ou très ponctuellement d'autres laxatifs (lubrifiants, stimulants, ou par voie rectale), gérés avec patience et minutie, sont des choix moins risqués que le *prucalopride*.

Gynécologie - Endocrinologie

– La *tibolone* (Livial[®]), un stéroïde de synthèse dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause, a des propriétés androgéniques, estrogéniques et progestatives. Elle expose à des troubles cardiovasculaires, des cancers du sein ou de l'ovaire, etc. (n° 223 p. 807-811 ; n° 320 p. 432). Quand un traitement hormonal est choisi malgré ses risques, une association estroprogestative la plus faiblement dosée et pendant la durée la plus courte possible est l'option la plus raisonnable.

Hématologie

– Le *fer dextran* (Ferrisat[®]) expose à davantage d'hypersensibilités que les autres spécialités à base de fer injectable disponibles, sans bénéfice supplémentaire (n° 349 p. 819).

Infectiologie

– La *moxifloxacine* (IziloX[®]), un antibiotique fluoroquinolone pas plus efficace que d'autres, expose à des syndromes de Lyell, des hépatites fulminantes, et un surcroît de troubles cardiaques (n° 231 p. 565-568 ; n° 305 p. 174 ; n° 327 p. 12). Choisir une autre fluoroquinolone telle la *ciprofloxacine* (CifloX[®] ou autre) ou l'*ofloxacine* (Ofloce[®] ou autre) est beaucoup plus prudent.

– La *télithromycine* (Ketec[®]), un antibiotique macrolide sans avantage sur les autres, expose à un surcroît d'allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, d'hépatites, de troubles visuels et de pertes de connaissance (n° 233 p. 731-734 ; n° 316 p. 115 ; suppl. n° 362 16-1-8). Choisir un autre macrolide telle

la *spiramycine* (Rovamycine[®] ou autre) est plus beaucoup plus prudent.

Neurologie

Maladie d'Alzheimer. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles en 2014 ont une efficacité minimale et transitoire. Ils sont peu maniables en raison des effets indésirables disproportionnés et exposent à de nombreuses interactions. Aucun de ces médicaments n'a d'efficacité démontrée pour ralentir l'évolution vers la dépendance et ils exposent à des effets indésirables graves, parfois mortels. Or ils sont utilisés en traitement prolongé et impliqués dans des interactions dangereuses (n° 363 p. 23 et dans ce numéro page 114). Mieux vaut se concentrer sur l'aide à l'organisation du quotidien, le maintien d'activité, l'accompagnement et l'aide de l'entourage.

– Le *donépézil* (Aricept[®] ou autre), la *galantamine* (Reminyl[®] ou autre), la *rivastigmine* (Exelon[®] ou autre), des anticholinestérasiques, exposent à : des troubles digestifs dont des vomissements parfois graves ; des troubles neuropsychiques ; des troubles cardiaques, dont des bradycardies, des malaises et des syncopes, et des troubles de la conduction cardiaque (n° 337 p. 824-825 ; n° 340 p. 109 ; n° 344 p. 425-426 ; n° 349 p. 833 ; n° 362 suppl. 12-5).

– La *mémantine* (Ebixa[®] ou autre), un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, expose à des troubles neuropsychiques tels qu'hallucinations, confusions, sensations vertigineuses, céphalées, conduisant parfois à des comportements violents, des convulsions (n° 359 p. 665 ; n° 362 suppl. 12-5).

Divers. D'autres médicaments utilisés dans la migraine et la maladie de Parkinson sont aussi à écarter.

– La *flunarizine* (Sibelium[®]) et l'*oxétorone* (Nocertone[®]), des neuroleptiques en prévention des crises de migraine, ont une efficacité au mieux modeste (environ une crise en moins tous les deux mois pour la *flunarizine*) mais exposent à des troubles extrapyramidaux, des troubles cardiaques et des prises de poids (n° 321 p. 499 ;

n° 359 p. 662). Choisir d'autres options tel le *propranolol* (Avlocardyl[®] ou autre) est plus prudent.

– La *tolcapone* (Tasmar[®]), un antiparkinsonien, expose à des atteintes hépatiques parfois mortelles (n° 330 p. 273-279). Quand les options thérapeutiques sont épuisées, il est beaucoup plus prudent de choisir l'*entacapone* (Comtan[®] ou autre).

Pneumologie - ORL

– Les décongestionnants vasoconstricteurs par voies orale et nasale (*l'éphédrine*, la *naphazoline*, l'*oxymétazoline*, la *pseudoéphédrine* et le *tuaminoheptane*) exposent à des troubles cardiovasculaires graves voire mortels (dont des poussées hypertensives, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles du rythme) disproportionnés pour des médicaments destinés à soulager des troubles bénins et d'évolution rapidement favorable tels que le rhume (n° 312 p. 751-753 ; n° 342 p. 263-264 ; n° 345 p. 505 ; n° 348 p. 738 + 743 ; n° 351 p. 25 ; n° 352 p. 103 ; n° 361 p. 834).

– L'*omalizumab* (Xolair[®]), un anticorps monoclonal utilisé dans l'asthme, expose à des infections, des anaphylaxies, des maladies sériques, des thromboembolies artérielles cardiaques et cérébrales (n° 324 p. 730-731). Une corticothérapie inhalée à fortes doses, voire une corticothérapie par voie orale, a une meilleure balance bénéfices-risques.

– La *pholcodine*, un opioïde utilisé dans le traitement symptomatique de la toux, expose à un risque de sensibilisation aux curares (n° 349 p. 830). Ce risque grave n'est pas connu avec d'autres opioïdes. La toux est une affection bénigne qui ne justifie pas l'exposition à de tels risques. Quand un médicament actif contre la toux apparaît souhaitable, mieux vaut choisir la *codéine* ou le *dextrométhorphan* en tenant compte de leurs limites et inconvénients (n° 358 p. 818).

– La *pirfénidone* (Esbriet[®]), un immunodépresseur, n'améliore pas la qualité de vie des patients atteints d'une fibrose pulmonaire idiopathique, ni ne ralentit l'évolution de la maladie. Elle expose à des effets indésirables graves, cardiaques (dont des troubles du rythme, des coronaropathies) et

cutanés entre autres (n° 350 p. 888-891). Mieux vaut se concentrer sur une prise en charge symptomatique, faute de mieux.

– Le *tixocortol* (associé avec la *chlorhexidine* dans Thiovalone°), un corticoïde autorisé dans les maux de gorge, expose à des réactions allergiques à type d'œdèmes cutanéomuqueux de la face, de glossites, voire d'œdèmes de Quincke (n° 320 p. 417). Quand un médicament semble nécessaire pour soulager les maux de gorge, choisir le *paracétamol* en maîtrisant sa posologie est beaucoup plus prudent.

Psychiatrie - Dépendances

Antidépresseurs. Plusieurs médicaments autorisés dans la dépression exposent plus que d'autres antidépresseurs à des risques graves, sans avoir une meilleure efficacité que les autres médicaments de la dépression, qui ont en général une efficacité modeste, souvent d'apparition lente. Choisir des antidépresseurs dont on connaît le profil d'effets indésirables par un plus long recul d'utilisation est plus prudent.

– La *lagomélatine* (Valdoxan°), d'efficacité non démontrée, expose à des hépatites et des pancréatites, des suicides et des agressions, des atteintes cutanées graves (dont des syndromes de Stevens-Johnson) (n° 311 p. 646-650 ; n° 351 p. 26-28).

– La *duloxétine* (Cymbalta°), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, expose aux effets indésirables des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), et en plus à des troubles cardiaques liés à son activité noradrénergique, dont des hypertensions artérielles, des tachycardies, des troubles du rythme cardiaque. La *duloxétine* expose aussi à des hépatites et des hypersensibilités avec des atteintes cutanées graves (dont des syndromes de Stevens-Johnson) (n° 274 p. 486 ; n° 303 p. 22 ; n° 320 p. 423 ; n° 357 p. 517).

– Le *milnacipran* (Ixel° ou autre) et la *venlafaxine* (Effexor° LP ou autre), des antidépresseurs non imipraminiques, non IRS, non inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ont

une activité sérotoninergique et une activité noradrénergique. Ils exposent aux effets indésirables des antidépresseurs IRS, et en plus à des troubles cardiaques liés à leur activité noradrénergique, dont des hypertensions artérielles, des tachycardies, des troubles du rythme cardiaque, et des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme pour la *venlafaxine* (n° 338 p. 906 ; n° 343 p. 353 ; n° 362 suppl. 19-3-6).

– La *tianeptine* (Stablon°), d'efficacité non démontrée, expose à des hépatites, des atteintes cutanées graves parfois mortelles dont des éruptions bulleuses, et des toxicomanies (n° 339 p. 25 ; n° 345 p. 516 ; n° 349 p. 822).

Autres psychotropes. D'autres psychotropes ont des effets indésirables trop importants :

– La *asénapine* (Sycrest°) plutôt moins efficace que d'autres neuroleptiques dans les épisodes maniaques chez les patients atteints de trouble bipolaire, expose à des hypersensibilités (angioœdèmes, hypotensions, gonflements de la langue) parfois graves et des hypoesthésies, des effets indésirables qui s'ajoutent inutilement au profil d'effets indésirables des neuroleptiques en général (n° 342 p. 255 ; n° 357 p. 555).

– La *dapoxétine* (Priligy°), un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine (IRS), a une efficacité très modeste en cas d'insatisfaction sexuelle en raison d'un délai d'éjaculation trop court. Les effets indésirables sont disproportionnés avec des accès d'agressivité, des syndromes sérotoninergiques, des syncopes (n° 355 p. 343). Choisir des techniques psychocomportementales est plus prudent.

– L'*étifoxine* (Stresam°), d'efficacité mal évaluée dans l'anxiété, expose à des hépatites et à des hypersensibilités graves (dont des syndromes d'hypersensibilité multi-organique (alias Dress), des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) (n° 349 p. 832 ; n° 351 p. 25). Quand un anxiolytique est souhaitable, il est beaucoup plus prudent de choisir une benzodiazépine pour une durée la plus courte possible.

Sevrage tabagique. Des médicaments autorisés dans le sevrage tabagique sont à écarter car ils ne sont pas plus efficaces que la *nicotine* et exposent à plus d'effets indésirables. En aide médicamenteuse au sevrage tabagique, la *nicotine* est le choix le plus prudent.

– La *bupropione* (Zyban°), un amphétaminique, expose à des troubles neuropsychiques (dont des agressivités, des dépressions, des idées suicidaires), des réactions allergiques parfois graves (dont des angioœdèmes, des syndromes de Stevens-Johnson), des dépendances, et des malformations cardiaques congénitales en cas d'exposition in utero (n° 221 p. 652-657 ; n° 339 p. 26-27 ; n° 342 p. 271).

– La *varénicline* (Champix°) expose à des dépressions, des suicides, des éruptions cutanées graves (dont des syndromes de Stevens-Johnson) et des troubles cardiaques (dont des angors et infarctus du myocarde, des fibrillations auriculaires) (n° 276 p. 645-648 ; n° 311 p. 666 ; n° 342 p. 271).

Agir d'abord au service des patients

Au-delà de la démarche active des soignants d'écarter ces médicaments de leur panoplie thérapeutique, les autorités de santé ont aussi à prendre des dispositions concrètes qui protègent les patients et incitent les soignants à s'orienter vers des traitements à balance bénéfices-risques favorable. Selon l'analyse de *Prescrire*, la balance bénéfices-risques des médicaments cités dans ce bilan est défavorable dans toutes les indications de l'AMM.

Ces médicaments, plus dangereux qu'utiles, n'ont pas de raison valable de rester sur le marché.

©Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Pour mieux soigner : des médicaments à écarter" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (352) : 138-142.

2- Prescrire Rédaction "Des médicaments à écarter pour mieux soigner : pourquoi ?" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (360) : 792-795.

3- Prescrire Rédaction "Objectifs des traitements à partager avec les patients" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (345) : 544-546.

4- "Dexchlorpheniramin". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site www.medicinescomplete.com consulté le 13 décembre 2013 : 18 pages.

5- European medicines agency "PRAC recommends suspension of diacer - containing medicines" 6 décembre 2013 : 2 pages.