

Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2015



Résumé

- Pour aider à choisir des soins de qualité, et éviter des dégâts, nous avons mis à jour début 2015 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 2015, le bilan porte sur les médicaments analysés dans *Prescrire* durant cinq ans, de 2010 à 2014. Cette analyse a recensé 71 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 que ces médicaments à écarter.
- 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 leur balance bénéfices-risques est mal cernée, et que les résultats de cette recherche aident à poursuivre l'évaluation. 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, ou d'améliorer sa qualité de vie au-delà de l'effet placebo.

Rev Prescrire 2015 ; 35 (376) : 144-151.

Pour la troisième année consécutive, *Prescrire* publie un bilan "des médicaments à écarter pour mieux soigner" (1,2). Ce bilan recense des cas flagrants de médicaments plus dangereux qu'utiles, à écarter des soins. L'objectif est d'aider à choisir des soins de qualité, pour d'abord ne pas nuire aux patients et pour éviter des dégâts.

Le résultat d'une méthode fiable, rigoureuse, indépendante

Sur quelles données repose ce bilan des 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* au cours des années 2010 à 2014, soit 5 années. Il s'agit d'analyses nouvelles, par exemple de nouvelles spécialités ou de nouvelles indications, et aussi de suivis d'évaluation, tant sur les effets indésirables que sur les données d'efficacité.

L'Association Mieux Prescrire, association à but non lucratif (loi de 1901) qui publie la revue *Prescrire*, s'est donné 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 ainsi 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 aux abonnés : une équipe de rédaction issue de divers 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), un processus de rédaction collective (symbolisé par la signature "Prescrire") avec de multiples contrôles qualité et regards croisés tout au long de la rédaction d'un article (lire "L'histoire collective du chemin d'un texte *Prescrire*" sur le site www.prescrire.org).

Et surtout, un principe inaltérable d'indépendance. *Prescrire* est financé intégralement par les abonnés. Les firmes, corporations, pouvoirs publics, assureurs maladie 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 (3).

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, notamment :

- hiérarchisation des données d'efficacité avec priorité aux données de plus fort niveau de preuves, et d'abord 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 (4,5).

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 par un grand nombre de patients (3).

Données empiriques, expérience personnelle : évaluation entachée 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 entachée de biais importants qui rendent ses résultats de très faible niveau de preuves (3,4). Ainsi, certaines évolutions particulières d'une maladie sont signalées, sans que l'on sache dans quelle mesure le médicament en est la cause, ni quel est le rôle d'autres facteurs : évolution naturelle de la maladie, effet placebo, effet d'un autre traitement pris à l'insu du soignant, 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 (3).

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 (3,4).

Maladies graves en impasse thérapeutique : informer sur les conséquences des interventions.

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 incomplète, sciemment ou non.

Pourtant, les patients en impasse thérapeutique ne sont pas des cobayes. Il est très utile que des patients soient inclus dans une recherche clinique, en connaissance des risques, en sachant que les bénéfices espérés sont incertains. Les chercheurs 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 médicaments testés dans des essais cliniques pour lesquels l'incertitude est grande, 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 guère, ou seulement lentement (3). ▶▶

71 médicaments plus dangereux qu'utiles

De 2010 à 2014, l'analyse des dossiers par *Prescrire* recense 71 médicaments plus dangereux qu'utiles commercialisés en France début 2015. 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 médicaments 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, grave ou non, pour laquelle aucun autre traitement avec une balance bénéfices-risques favorable n'est connu, et nous le mentionnons aussi.

Quelques ajouts à la liste de 2014. Tous les médicaments signalés dans notre bilan de 2014 figurent dans ce bilan de 2015, à l'exception de deux : l'*omalizumab* (Xolair[®]), dont nous analysons le dossier d'évaluation clinique dans l'urticaire ; et la *pirféridone* (Esbriet[®]), pour laquelle nous mettons à jour les données d'évaluation dans la fibrose pulmonaire idiopathique.

Durant l'année 2014, aucun de ces médicaments dangereux n'a été retiré du marché français. Ont été rajoutés dans ce bilan : le *natalizumab* (Tysabri[®]) dans la sclérose en plaques suite à notre réexamen du dossier d'évaluation comportant de nouveaux éléments, et l'*olmésartan* (Alteis[®], Olmetec[®] et associations), un anti-

hypertenseur, en raison d'un surcroît d'effets indésirables en comparaison avec d'autres médicaments de la même classe ; et deux nouveaux médicaments, la *péglicase* (Krytexxa[®]) dans les crises de goutte sévères et le *térliflunomide* (Aubagio[®]) dans la sclérose en plaques.

Ni le *diclofénac* ni l'*acéclofénac* n'ont été ajoutés à la liste malgré leurs effets indésirables cardiovasculaires apparemment plus fréquents qu'avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) éprouvés, dans l'attente des résultats de notre synthèse en cours sur les effets indésirables cardiovasculaires des AINS (n° 362 p. 899 ; n° 374 p. 898).

Ni le *citalopram* (Seropram[®] ou autre) ni l'*escitalopram* (Seroplex[®] ou autre), qui exposent à un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, ne figurent dans cette liste (n° 369 p. 508). Une synthèse sur ce risque avec les divers antidépresseurs dits IRS est programmée.

Cancérologie

- Le *catumaxomab* (Removab[®]) dans l'ascite maligne expose plus de trois quarts des patients à des effets indésirables graves, peut-être parfois mortels (n° 319 p. 332-335). Il est plus prudent de choisir d'évacuer l'ascite en traitement symptomatique par ponction, effectuée à intervalles guidés 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 chez 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 *trabectedine* (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 un tiers des patients à des effets indésirables graves (diarrhées, pneumonies, hypertensions), et aussi à des pneumopathies interstitielles, des torsades de pointes 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 *bézaifibrate* (Befizal°) et le *ciprofibrate* (Lipantor° ou autre), des hypocholestérolémians 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 et des troubles cardiovasculaires, notamment des infarctus du myocarde, 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 ; n° 373 p. 827). Dans l'angor, on dispose de traitements éprouvés et efficaces : des bêtabloquants, voire *l'amlodipine* (Amlor° ou autre) ou le *vérpapamil* (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.

– *L'olmésartan* (Alteis°, Olmetec°, et en association à doses fixes avec *l'hydrochlorothiazide* dans Alteisduo°, Coolmetec° ou avec *l'amlodipine* dans Axeler°, Sevikar°), un antagoniste de l'angiotensine II (alias sartan) n'est pas plus efficace que les autres sartans dans l'hypertension artérielle. Mais il expose à des entéropathies avec des diarrhées chroniques parfois sévères et des pertes de poids, et peut-être un excès de mortalité cardiovasculaire (n° 324 p. 742 ; n° 362 p. 913 ; n° 374 p. 901). Il est préférable de choisir un autre sartan parmi les nombreux disponibles, tel le *losartan* (Cozaar° ou autre) ou le *valsartan* (Nisis°, Tareg° ou autre), qui ne sont pas connus pour exposer à ces effets indésirables.

– 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 *vérpapamil*, 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 au regard d'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 ; n° 367 p. 343). 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 dit 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 (1).

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 Jentadueto°), 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 ; des pemphigoïdes bulleuses (n° 347 p. 655 ; n° 349 p. 811 ; n° 352 p. 97 + 105 ; n° 354 p. 255 ; n° 362 p. 900 ; n° 365 p. 170 ; n° 366 p. 256 ; n° 373 p. 829). Un traitement éprouvé, tel que la *metformine* (Glucophage° ou autre), le *glibenclamide* (Daonil° ou autre) ou *l'insuline*, et parfois accepter de viser une HbA1c moins stricte, 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 digestive 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° 374 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 avec si nécessaire un soutien relationnel.

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 ; n° 374 p. 902).

– 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* par voie générale (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, l'*acide alendronique* (Fosamax° ou autre), voire le *ràloxifène* (Evista° ou autre) en alternative, ont une meilleure balance bénéfices-risques, malgré les limites importantes de ces médicaments.

– Le *dénosumab* dosé à 60 mg dans l'ostéoporose (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 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 (a).

– Le *ranélate de strontium* (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 ; n° 365 p. 185 ; n° 372 p. 743).

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 (n° 282 p. 273-274 ; n° 321 p. 153 ; n° 375 p. 12).

– La *glucosamine* (Voltaflex° ou autre) expose à des réactions allergiques (angioedèmes, 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* (Lumiréax°) expose à de nombreux effets indésirables, dont des troubles digestifs et des atteintes cutanées (dont des angioedèmes) ; et le *thiocolchicoside* (Coltramyl° ou autre) expose à des diarrhées, des gastralgies, des photodermatoses, peut-être des convulsions, et il est génotoxique et tératogène (n° 282 p. 258 ; n° 321 p. 498 ; n° 313 p. 833 ; n° 367 p. 342). 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 *pégglucosidase* (Krystexxa°), une uricase recombinée, a une efficacité symptomatique modeste à court terme dans la goutte sévère. Ses effets indésirables sont disproportionnés : réactions graves lors de la perfusion malgré une prémédication, réactions anaphylactiques, infections cutanées graves et peut-être des troubles cardiaques graves (n° 365 p. 174-178). Quand l'*allopurinol* (Zyloric° ou autre) en premier choix, et en alternative le *probenécide* (Benemide°),

sont trop peu efficaces ou dangereux, il est plus prudent d'en rester à des traitements symptomatiques des crises, faute de mieux.

– 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 pancytopenies), 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° 362 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* (Dropleptan°), des neuroleptiques, exposent à des troubles du rythme ventriculaire et des morts subites, disproportionnés par rapport aux symptômes traités et à leur faible efficacité sur les nau-

sées et vomissements ; et, pour la *dompéridone*, sur les reflux gastro-œsophagiens (n° 340 p. 108 ; n° 341 p. 196 ; n° 353 p. 182 ; n° 365 p. 195-197 et III de couv. ; n° 369 p. 555 ; n° 371 p. 662). Dans les reflux gastro-œsophagiens, d'autres médicaments ont une balance bénéfices-risques beaucoup plus favorable, tels les antiacides ou l'*oméprazole* (Mopral° ou autre). Quand un neuroleptique antiémétique paraît souhaitable, mieux vaut choisir le *métoclopramide* (Primpéran° 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). 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 ; n° 365 p. 182-183).

Infectiologie

– La *moxifloxacin* (IziloX° ou autre), 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 ; n° 371 p. 661). Choisir une autre fluoroquinolone telle la *ciprofloxacin* (CifloX° ou autre) ou l'*ofloxacin* (OfloceT° 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 ; n° 369 p. 512-515 ; n° 374 suppl. 16-1-11). Choisir un autre macrolide telle la *spiramycine* (Rovamycine° ou autre) est beaucoup plus prudent.

Neurologie

Maladie d'Alzheimer. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles début 2015 ont une efficacité minime et transitoire. Ils sont peu maniables en raison d'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 n° 364 p. 114). Mieux vaut se concen- ►►

.....
a- Une autre spécialité à base de dénusumab, dosé à 120 mg, Xgeva°, est autorisée chez les patients atteints de métastases osseuses d'une tumeur solide. Dans cette situation, le dénusumab n'a pas d'avantage clinique tangible, mais n'est pas considéré comme à écarter (n° 341 p. 174-176).

► trer sur l'aide à l'organisation du quotidien, le maintien d'activité, l'accompagnement et l'aide de l'entourage.

– Le *donépézil* (Aricept^o ou autre), la *galantamine* (Reminyl^o ou autre), la *rivastigmine* (Exelon^o 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^o 337 p. 824-825 ; n^o 340 p. 109 ; n^o 344 p. 425-426 ; n^o 349 p. 833 ; n^o 374 suppl. 12-5).

– La *mémantine* (Ebixa^o 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^o 359 p. 665 ; n^o 374 suppl. 12-5).

Sclérose en plaques. Le traitement "de fond" de référence de la sclérose en plaques est un *interféron bêta* (Avonex^o, Rebif^o, Betaferon^o ou autre), malgré ses limites et ses nombreux effets indésirables. La balance bénéfices-risques des autres traitements "de fond" n'est pas plus favorable, voire nettement défavorable. C'est notamment le cas pour deux immunodépresseurs qui exposent à des risques disproportionnés et qui sont à éviter.

– Le *natalizumab* (Tysabri^o), un anticorps monoclonal, expose à des infections opportunistes graves, voire mortelles, dont des leucoencéphalopathies multifocales progressives, touchant environ 2 patients pour 1 000, des réactions d'hypersensibilité parfois graves et des atteintes hépatiques (n^o 330 p. 261 ; n^o 333 p. 508 ; n^o 374 p. 896).

– Le *tériflunomide* (Aubagio^o) expose à des effets indésirables graves, parfois mortels : atteintes hépatiques, leucopénies et infections. Il expose aussi à des neuropathies périphériques (n^o 373 p. 808-812).

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

– La *flunarizine* (Sibelium^o) et l'*oxé-*

torone (Nocertone^o), 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^o 321 p. 499 ; n^o 359 p. 662). Choisir d'autres options tel le *propranolol* (Avlocardyl^o ou autre) est plus prudent.

– La *tolcapone* (Tasmar^o), un antiparkinsonien, expose à des atteintes hépatiques parfois mortelles (n^o 330 p. 273-279). Quand les options thérapeutiques sont épuisées, il est beaucoup plus prudent de choisir l'*entacapone* (Comtan^o 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^o 312 p. 751-753 ; n^o 342 p. 263-264 ; n^o 345 p. 505 ; n^o 348 p. 738 + 743 ; n^o 351 p. 25 ; n^o 352 p. 103 ; n^o 361 p. 834).

– La *pholcodine*, un opioïde utilisé dans le traitement symptomatique de la toux, expose à un risque de sensibilisation aux curares (n^o 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^o 358 p. 818).

– Le *tixocortol* (associé avec la *chlorhexidine* dans Thiovalone^o), 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^o 320 p. 417). Quand un médicament semble nécessaire pour soulager les maux

de gorge, choisir le *paracétamol* en maîtrisant sa posologie est une option beaucoup plus prudente.

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.

– L'*agomélatine* (Valdoxan^o), 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^o 311 p. 646-650 ; n^o 351 p. 26-28).

– La *duloxétine* (Cymbalta^o), 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 hypertension artérielle, 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^o 274 p. 486 ; n^o 303 p. 22 ; n^o 320 p. 423 ; n^o 357 p. 517).

– Le *milnacipran* (Ixel^o ou autre) et la *venlafaxine* (Effexor^o 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 hypertension artérielle, des tachycardies, des troubles du rythme cardiaque, et des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme pour la *venlafaxine* (n^o 338 p. 906 ; n^o 343 p. 353 ; n^o 374 suppl. 19-3-6).

– La *tianeptine* (Stablon^o), d'efficacité non démontrée, expose à des hépa-

tites, 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.

– *L'asénaline* sublinguale (Sycrest°) plutôt moins efficace que d'autres neuroleptiques dans les épisodes maniaques chez les patients atteints de trouble bipolaire, expose à des hypersensibilités (angioedèmes, 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 une approche psychocomportementale 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 multiorganique (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 angioedèmes, 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 ; n° 368 p. 423).

Agir d'abord au service des patients

Selon l'analyse de *Prescrire*, la balance bénéfices-risques des médicaments cités dans ce bilan est défavorable dans toutes les indications de l'AMM. Certains sont pourtant commercialisés depuis de nombreuses années et d'utilisation courante. Mais du point de vue de la santé des patients, comment justifier de les exposer à un médicament qui cause plus d'effets indésirables que d'autres de la même famille pharmacologique, ou d'efficacité similaire ?

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.

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

©Prescrire

Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2014" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (364) : 137-143.

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

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

4- Prescrire Rédaction "Déterminer la balance bénéfices-risques d'une intervention : pour chaque patient" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (367) : 381-385.

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

POUR LES PATIENTS

Questions d'ados (amour - sexualité)



En 1971, le docteur Jean Carpentier était condamné pour outrage aux bonnes mœurs et interdit d'exercice par l'Ordre des médecins pour sa participation à la diffusion à des lycéens d'un tract intitulé « *Apprenons à faire l'amour* ». Quatre décennies plus tard, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) diffuse une brochure gratuite à destination des 15-18 ans qui vise à répondre « *aux questions les plus souvent posées (...) sur les thèmes de l'amour, du corps, des pratiques sexuelles et des risques sexuels* » (1).

Écrite dans un style clair et sans tabou, cette brochure aborde : l'anatomie sexuelle ; les pratiques sexuelles ; les infections sexuellement transmissibles dont le HIV/sida ; l'utilisation des préservatifs masculins et féminins. Les autres moyens de contraception et l'interruption volontaire de grossesse sont seuls évoqués, avec renvois vers des sites internet et des numéros téléphoniques institutionnels.

Les données, non référencées, sont issues d'un travail collaboratif impliquant des acteurs institutionnels ou spécialisés dans l'éducation à la santé.

Cette brochure évite l'écueil de la stigmatisation. Elle apporte des informations utiles et pratiques, en insistant sur l'absence de norme en matière sexuelle, et l'attention à l'autre.

Au total, une source d'information de qualité qui mérite d'être diffusée largement auprès des adolescents.

©Prescrire

Extrait de la veille documentaire Prescrire.

1- "Questions d'ados (amour-sexualité). La brochure d'information du site onsexprime.fr" Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), Saint-Denis Décembre 2013 : 68 pages. **Téléchargeable gratuitement sur le site www.inpes.sante.fr**