

## Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2017

### RÉSUMÉ

- Pour aider à choisir des soins de qualité, et éviter des dégâts, nous avons mis à jour début 2017 le bilan des médicaments que *Prescrire* conseille d'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 traitement de référence, prise en compte des effets indésirables et de leur part d'inconnues.

- Pour cette cinquième année de publication, nous avons élargi ce bilan à l'ensemble des médicaments analysés par *Prescrire* entre 2010 et 2016 et autorisés dans l'Union européenne. Dans les bilans précédents, nous nous étions limités à ceux commercialisés en France. Cette analyse a recensé 91 médicaments (dont 82 commercialisés en France) dont la balance bénéfices-risques est défavorable dans toutes les situations cliniques pour lesquelles ils sont autorisés en France ou dans l'Union européenne.

- Le plus souvent, quand un traitement médicamenteux apparaît souhaitable, d'autres options ont une meilleure balance bénéfices-risques que ces médicaments à écarter.

- En situation d'impasse thérapeutique dans une maladie grave, il n'est pas justifié d'exposer les

patients à des risques graves, quand l'efficacité clinique n'est pas démontrée. L'utilisation de ces médicaments dans le cadre d'une recherche clinique peut être acceptable, mais à condition d'informer les patients des inconnues sur la balance bénéfices-risques et d'une utilité de 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* 2017 ; 37 (400) : 137-148

Pour la cinquième 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 2016, soit 7 années. Il s'agit d'analyses de nouvelles spécialités pharmaceutiques, de nouvelles indications, de suivis d'évaluation, tant sur les effets indésirables que sur les données d'efficacité, et parfois de réactualisations de don-

nées concernant certains effets indésirables d'un médicament.

Un des principaux objectifs de *Prescrire* est d'apporter aux professionnels de santé, et ainsi aux patients, des informations claires, synthétiques, fiables et actualisées, indépendantes des conflits d'intérêts commerciaux ou corporatistes, 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, exempte de conflit d'intérêts, s'appuyant 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](http://www.prescrire.org)).

Et un principe inaltérable d'indépendance. *Prescrire* est financé intégralement par les abonnés. Les firmes, 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) quand il existe, 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 majeurs.

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 majeurs 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 la 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 la dernière chance", dont la balance bénéfices-risques est mal cernée, doit lui être présenté

## Actualisations 2017 dans le bilan des médicaments à écarter

Durant l'année 2016, un seul médicament qui figurait dans le bilan des médicaments que *Prescrire* conseille d'écarter a cessé d'être commercialisé : la *pégloticase* (Krystexxa<sup>®</sup>), une uricase recombinée, dans la goutte sévère, pour laquelle la firme a demandé le retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne (n° 398 p. 903).

**Panitumumab, varénicline : évaluation de nouvelles données en cours par *Prescrire* en 2017.** Tous les médicaments signalés comme à écarter début 2016 figurent à nouveau cette année, à l'exception du *panitumumab* (Vectibix<sup>®</sup>) dans certains cancers colorectaux et de la *varénicline* (Champix<sup>®</sup>) dans le sevrage tabagique, dont nous réévaluons la balance bénéfices-risques suite à la publication de nouvelles données durant l'année 2016.

**Ajouts : ambroxol, capsaïcine, divers antitumoraux, etc.** Après un long recul d'utilisation de l'*ambroxol* (Muxol<sup>®</sup> ou autre) et de la *bromhexine* (Bisolvon<sup>®</sup>), des mucolytiques, les données concernant leurs effets indésirables rendent leur balance bénéfices-risques défavorable, du fait de réactions d'hypersensibilité et de troubles cutanés graves, voire mortels. Ces effets sont certes rares mais inacceptables pour des médicaments qui ne sont pas efficaces au-delà d'un effet placebo dans diverses affections bénignes (toux, maux de gorge, etc.).

Les données concernant la *dronédarone* (Multaq<sup>®</sup>) dans la fibrillation auriculaire et la *capsaïcine* (Qutenza<sup>®</sup>) dans les douleurs neuropathiques incitent à écarter ces médicaments.

Nous avons aussi ajouté la *phényléphrine* par voie nasale, un décongestionnant vasoconstricteur, non citée par erreur les années précédentes.

Parmi les nouveautés analysées en 2016 par *Prescrire*, 6 médicaments ont une balance bénéfices-risques défavorable dans toutes les indications dans lesquelles ils sont

autorisés, dont 3 médicaments autorisés dans des cancers : le *nintédanib* dans certains cancers bronchiques non à petites cellules (autorisé sous le nom Vargatef<sup>®</sup>) et aussi dans la fibrose pulmonaire idiopathique (autorisé sous le nom Ofev<sup>®</sup>), l'*olaparib* (Lynparza<sup>®</sup>) dans certains cancers de l'ovaire, le *panobinostat* (Farydak<sup>®</sup>) dans certains myélomes multiples, le *mépolizumab* (Nucala<sup>®</sup>) dans l'asthme, la *ciclosporine* en collyre (Ikervis<sup>®</sup>) dans la sécheresse oculaire, l'*idébénone* (Raxone<sup>®</sup>) dans la neuropathie optique de Leber.

**Des médicaments avec une AMM européenne non commercialisés en France ajoutés dans ce bilan 2017.** *Prescrire* analyse l'ensemble des médicaments autorisés via une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne ou une AMM nationale française. Jusqu'à cette année, nous n'incluons dans ce bilan des médicaments à écarter pour mieux soigner que ceux commercialisés en France. Dans le souci d'informer au mieux les abonnés exerçant ou vivant hors de France, nous avons élargi ce bilan à l'ensemble des médicaments munis d'une AMM européenne et analysés par *Prescrire* entre 2010 et 2016, qu'ils soient disponibles ou non en France.

Cela nous a conduits à ajouter cette année : l'*alemtuzumab* (Lemtrada<sup>®</sup>) dans la sclérose en plaques, devenu disponible en France ; ainsi que 9 médicaments qui ne sont pas commercialisés en France début 2017 : l'*alogliptine* (Vipidia<sup>®</sup>, et associée avec la *metformine* dans Vipdomet<sup>®</sup>), la *canagliflozine* (Invokana<sup>®</sup>), la *dapagliflozine* (Forxiga<sup>®</sup>) et la *pioglitazone* (Actos<sup>®</sup>) dans le diabète de type 2, l'association à doses fixes *bupropione* + *naltrexone* (Mysimba<sup>®</sup>) dans la perte de poids, le *mannitol* inhalé (Bronchitol<sup>®</sup>) dans la mucoviscidose, le *mifamurtide* (Mepact<sup>®</sup>) dans les ostéosarcomes, la *ranolazine* (Ranexa<sup>®</sup>) dans l'angor, le *vernakalant* (Brinavess<sup>®</sup>) dans la fibrillation auriculaire.

©Prescrire

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, ou que très peu (3).

### 91 médicaments autorisés plus dangereux qu'utiles

Nous citons dans ce bilan les médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable dans toutes les indications figurant dans l'AMM, autrement dit, ceux à retirer du marché en raison de leur nocivité. Certains médicaments ont une balance bénéfices-risques défavorable dans une situation particulière mais pas dans une autre : ils ne figurent alors pas dans ce bilan.

Pour cette cinquième année de publication, nous avons élargi ce bilan des médicaments à écarter à l'ensemble des médicaments analysés par *Prescrire* entre 2010 et 2016 et autorisés dans l'Union européenne. Dans les bilans précédents, nous nous étions limités à ceux commercialisés en France. Début 2017, 91 médicaments plus dangereux qu'utiles ont été recensés, dont 82 en France.

Nous les présentons ci-après par domaine thérapeutique, puis, dans chaque domaine, 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.

Les modifications apportées par rapport à l'an dernier sont détaillées en encadré page 139.

### Cancérologie - Hématologie

**Antitumoraux.** Divers antitumoraux ont une balance bénéfices-risques nettement défavorable. Ils sont souvent autorisés dans des situations où les autres traitements semblent inefficaces. Plutôt que d'exposer les patients à une toxicité importante sans bénéfice clinique le justifiant, mieux vaut se concentrer sur des soins symptomatiques adaptés et sur la qualité de vie des patients.

- Le **mifamurtide** (Mepact<sup>®</sup> - non commercialisé en France) en ajout à une chimiothérapie dans les ostéosarcomes, n'a pas d'efficacité démontrée en termes d'allongement de la durée de vie, et il expose à des réactions d'hypersensibilité graves, des épanchements pleuraux et péricardiques, des effets indésirables neurologiques, des surdités (n° 326 p. 889-892 ; n° 341 p. 236). Il est plus prudent de proposer une chimiothérapie sans *mifamurtide*.
- Le **nintédanib** (Vargatef<sup>®</sup> - non commercialisé en France), un inhibiteur de tyrosine kinases autorisé dans certains cancers bronchiques non à petites cellules en ajout au *docétaxel* (Taxotere<sup>®</sup> ou autre), n'a pas d'efficacité démontrée en termes d'allongement de la durée de vie, et il expose aux nombreux effets indésirables graves liés à son inhibition de l'angiogénèse, dont : thromboses veineuses, hémorragies, hypertension artérielle, perforations digestives, troubles de la cicatrisation (n° 389 p. 178-179).
- Le **olaparib** (Lynparza<sup>®</sup>) n'a pas d'efficacité démontrée en termes d'allongement de la durée de vie dans les cancers de l'ovaire à un stade avancé en traitement dit d'entretien chez des femmes en rémission. Il expose à des effets indésirables graves : troubles de l'hématopoïèse, syndromes myélodysplasiques,

leucémies myéloïdes aiguës (n° 392 p. 406-410).

- Le **panobinostat** (Farydak<sup>®</sup>) n'a pas d'efficacité démontrée en termes d'allongement de la durée de vie dans le myélome multiple réfractaire ou en rechute, et il expose à de nombreux effets indésirables souvent graves et touchant de nombreuses fonctions vitales, hâtant la mort de nombreux patients (n° 392 p. 413-414).
- La **trabectedine** (Yondelis<sup>®</sup>), 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 raisonnable 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<sup>®</sup>) n'a pas d'efficacité démontrée en termes d'allongement de la durée de vie 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 avant aggravation de la maladie ou décès. Il expose un tiers des patients à des effets indésirables graves (diarrhées, pneumonies, hypertension artérielle), et aussi à des pneumopathies interstitielles, des torsades de pointes et des morts subites (n° 342 p. 256-259).
- La **vinflunine** (Javlor<sup>®</sup>) est d'efficacité incertaine dans les cancers de la vessie avancés ou métastasés, avec une différence de durée médiane de survie limitée au mieux à deux mois par rapport aux soins symptomatiques, 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), parfois mortels (n° 320 p. 415 ; n° 360 p. 792-795).

**Complications des cancers ou de leurs traitements.** Certains médicaments sont autorisés dans des complications de cancers telles que l'ascite quand un cancer atteint le péritoine, ou dans des complications d'un traitement d'un cancer.

- Le **catumaxomab** (Removab<sup>®</sup>) dans l'ascite maligne expose plus de trois quarts des patients à des effets indésirables graves, parfois mortels (n° 319 p. 332-335). Mieux vaut choisir d'évacuer l'ascite en traitement symptomatique par ponction, effectuée à intervalles guidés par les symptômes.
- Le **défibrotide** (Defitelio<sup>®</sup>), un antithrombotique autorisé dans la maladie veino-occlusive hépatique sévère liée à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, n'a pas été plus efficace en termes de mortalité ou de rémission complète de la maladie que des soins symptomatiques dans un essai non aveugle. Mais il expose à des hémorragies parfois mortelles (n° 380 p. 418-419). Mieux vaut se concen-

trer sur les mesures préventives et les traitements symptomatiques.

### Cardiologie

- L'**aliskirène** (Rasilez<sup>o</sup>), 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 ; n° 381 p. 506). Choisir parmi les nombreux anti-hypertenseurs éprouvés avec succès est une meilleure option, notamment un diurétique thiazidique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).
- Le **bézafigrate** (Befizal<sup>o</sup>), le **ciprofigrate** (Lipantor<sup>o</sup> ou autre) et le **fénofibrate** (Lipanthyl<sup>o</sup> 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 justifié, le **gemfibrozil** (Lipur<sup>o</sup>) est le seul qui ait une certaine efficacité démontrée sur les complications cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie. Mais à condition de surveiller étroitement la fonction rénale et l'activité CPK sérique.
- La **dronédarone** (Multaq<sup>o</sup>), un antiarythmique proche de l'**amiodarone** (Cordarone<sup>o</sup> ou autre), est moins efficace que l'**amiodarone** en termes de récurrences de fibrillation auriculaire, avec au moins autant d'effets indésirables graves, notamment hépatiques, pulmonaires et cardiaques (n° 316 p. 90-94, n° 339 p. 17-18). L'**amiodarone** est un meilleur choix.
- L'**ivabradine** (Procoralan<sup>o</sup>), 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 ; n° 380 p. 421). Dans l'angor, on dispose de traitements éprouvés et efficaces : des bêtabloquants, voire l'**amlodipine** (Amlor<sup>o</sup> ou autre) ou le **vérapamil** (Isoptine<sup>o</sup> ou autre), des inhibiteurs calciques. Dans l'insuffisance cardiaque, il existe de 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<sup>o</sup> 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). Un dérivé nitré est une meilleure option en prévention de la crise d'angor d'effort.
- L'**olmésartan** (Alteis<sup>o</sup>, Olmetec<sup>o</sup>, et en association à doses fixes avec l'**hydrochlorothiazide** dans Alteis-duo<sup>o</sup>, Coolmetec<sup>o</sup> ou avec l'**amlodipine** dans Axeler<sup>o</sup>, Sevikar<sup>o</sup>), un antagoniste de l'angiotensine II (alias

sartan), n'est pas plus efficace que les autres sartans sur les complications cardiovasculaires de 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 ; n° 388 p. 110-111). Il est préférable de choisir un autre sartan parmi les nombreux disponibles tels que le **losartan** (Cozaar<sup>o</sup> ou autre) ou le **valsartan** (Nisis<sup>o</sup>, Tareg<sup>o</sup> ou autre), qui ne sont pas connus pour exposer à ces effets indésirables.

- La **ranolazine** (Ranexa<sup>o</sup> - non commercialisé en France), un anti-angoreux de mécanisme d'action mal connu, expose à des effets indésirables disproportionnés en regard de son effet minime en termes de diminutions du nombre de crises d'angor : troubles digestifs et neuropsychiques, palpitations, bradycardies, hypotensions artérielles, allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, œdèmes périphériques (n° 305 p. 168-171 ; n° 350 p. 317 ; n° 386 suppl. 2-3-7).
- La **trimétazidine** (Vastarel<sup>o</sup> 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 préférable de choisir des traitements mieux éprouvés dans l'angor : certains bêtabloquants, voire l'**amlodipine** ou le **vérapamil**, des inhibiteurs calciques.
- Le **vernakalant** (Brinavess<sup>o</sup> - non commercialisé en France), un antiarythmique injectable utilisé dans la fibrillation auriculaire, est sans efficacité démontrée en termes de mortalité, ou de diminution des accidents thromboemboliques ou cardiovasculaires. Il expose entre autres à de nombreux troubles du rythme cardiaque (n° 339 p. 16). En cas de cardioversion médicamenteuse, il est plus prudent d'utiliser en premier choix l'**amiodarone**.

### Dermatologie - Allergologie

- La **méquitazine** (Primalan<sup>o</sup>), 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 (ce qui n'est le plus souvent pas connu), et en cas d'association avec des médicaments inhibiteurs de cette isoenzyme (n° 337 p. 819). Un antihistaminique dit non sédatif et non atropinique tel que la **cétirizine** (Zyrtec<sup>o</sup> ou autre) ou la **loratadine** (Clarityne<sup>o</sup> ou autre) est une meilleure option dans cette situation.
- L'**omalizumab** (Xolair<sup>o</sup>) dans l'urticaire chronique spontanée (lire aussi dans la section Pneumologie - ORL page 146) (n° 377 p. 174-175).
- La **prométhazine** injectable (Phénergan<sup>o</sup>), 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). La *dexchlorphéniramine* injectable (Polaramine°), qui ne semble pas exposer à ces risques, est une meilleure option.

- Le **tacrolimus** dermique (Protopic°), un immunodépresseur dans l'eczéma atopique, expose à des cancers cutanés et des lymphomes, des effets indésirables disproportionnés au regard d'une efficacité peu différente de celle d'un dermocorticoïde (a) (n° 245 p. 805-809 ; n° 311 p. 653 ; n° 331 p. 393 ; n° 343 p. 345 et 361 ; n° 367 p. 343). Un dermocorticoïde géré à bon escient lors des poussées est une meilleure option dans cette situation.

### Diabétologie - Nutrition

**Diabète.** Divers hypoglycémiant ont une balance bénéfices-risques défavorable. Ils sont faiblement hypoglycémiant, sans efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète (accidents cardiovasculaires, insuffisances rénales, atteintes neurologiques, etc.), mais apportent surtout des effets indésirables. Un traitement éprouvé avec la *metformine* (Glucophage° ou autre) voire, en cas d'effet insuffisant, un traitement avec un sulfamide hypoglycémiant tel que le *glibenclamide* (Daonil° ou autre) ou une insuline, et parfois accepter de viser une HbA1c moins stricte, sont des choix beaucoup plus raisonnables.

- Les gliptines, alias inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), l'**alogliptine** (Vipidia°, et associée avec la *metformine* dans Vipdomet° - non commercialisés en France), la **linagliptine** (Trajenta°, et associée avec la *metformine* dans Jentaduet° - non commercialisés en France), la **saxagliptine** (Onglyza°, et associée avec la *metformine* dans Komboglyze°), la **sitagliptine** (Januvia°, Xelevia°, et associée avec la *metformine* dans Janumet°, Velmetia°) et la **vildagliptine** (Galvus°, et associée avec la *metformine* dans Eucreas°), ont un profil d'effets indésirables chargé, notamment des réactions d'hypersensibilité graves (dont des anaphylaxies et des atteintes cutanées telles que des syndromes de Stevens-Johnson) ; des infections, notamment urinaires et des voies respiratoires hautes ; des pancréatites ; des pemphigoïdes bulleuses ; des obstructions intestinales (n° 347 p. 655 ; n° 349 p. 811 ; n° 352 p. 97 et 105 ; n° 354 p. 255 ; n° 362 p. 900 ; n° 365 p. 170 ; n° 366 p. 256 ; n° 373 p. 829 ; n° 379 p. 326-327 ; n° 383 p. 665).

- La **canagliflozine** (Invokana° - non commercialisé en France) et la **dapagliflozine** (Forxiga° - non commercialisé en France) exposent à des hypotensions artérielles, des infections urinaires et génitales, des insuffisances rénales, des acidocétoses, des augmentations de l'hématocrite avec ses risques thromboemboliques, et peut-être à des cancers de la vessie, du sein et de la prostate (n° 361 p. 813-814 ; n° 372 p. 733-736 ; n° 383 p. 673).

- \* La **pioglitazone** (Actos° - non commercialisé en France) a un profil d'effets indésirables chargé avec notamment des insuffisances cardiaques, des

fractures osseuses et des cancers de la vessie (n° 342 p. 262 ; n° 374 p. 915-923).

**Perte de poids.** Début 2017, aucun médicament ne permet de perdre du poids de façon durable et sans risque. Mieux vaut s'en tenir à des modifications d'activité physique et diététiques avec, si nécessaire, un soutien psychologique.

- L'association **bupropione + naltrexone** (Mysimba° - non commercialisé en France), comporte une substance chimiquement proche des amphétamines, la *bupropione*, associée avec un antagoniste des récepteurs opioïdes (lire aussi dans la section Psychiatrie - Dépendances page 146) (n° 380 p. 406-412).

- 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 et 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° 386 suppl. 13-1-3).

### Douleur - Rhumatologie

**Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens.** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont un profil d'effets indésirables commun, mais certains exposent à moins de risques. Quand le *paracétamol* n'est pas suffisant, l'*ibuprofène* (Brufen° ou autre) et le *naproxène* (Naprosyne° ou autre), à la plus petite dose efficace et pour une durée aussi courte que possible, sont les options les moins à risque.

- Les coxibs : le **célécoxib** (Celebrex° ou autre), 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 ; n° 384 p. 748-750).

- L'**acéclofénac** (Cartrex° ou autre) et le **diclofénac** (Voltarène° ou autre) par voie orale exposent à un surcroît d'effets indésirables cardiovasculaires (dont infarctus du myocarde, insuffisances cardiaques) et de morts d'origine cardiovasculaire par rapport à d'autres AINS aussi efficaces (n° 362 p. 899 ; n° 374 p. 898 ; n° 384 p. 748-750).

.....  
*a- Le tacrolimus sous forme orale ou injectable (Prograf° ou autre) est un immunodépresseur de base chez les patients greffés, situation dans laquelle sa balance bénéfices-risques est nettement favorable (n° 386 suppl. 10-1).*

- 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) expose à un surcroît de troubles digestifs et cutanés (dont des syndromes de Lyell), sans être plus efficace que d'autres AINS (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 d'efficacité insuffisante, l'**acide alendronique** (Fosamax° ou autre), ou le **raloxifène** (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 des endocardites) liées aux effets immunodépresseurs de cet anticorps monoclonal (n° 329 p. 168-172 ; n° 362 p. 901 ; n° 385 p. 806). Dans la "perte osseuse", on ne connaît pas de médicament satisfaisant (b).
- 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 morts d'origine cardiovasculaire ; des hypersensibilités dont des syndromes de Lyell et des syndromes d'hypersensibilité multi-organique (alias Dress) (n° 338 p. 902 et 910 ; n° 354 p. 256 et 267 ; n° 357 p. 512 ; n° 361 p. 820 ; n° 365 p. 185 ; n° 372 p. 743).

**Arthrose.** Des médicaments autorisés pour leur action supposée sur le processus aboutissant à l'arthrose sont à écarter, car ils n'ont pas d'efficacité démontrée au-delà de l'effet placebo, et des effets indésirables notables. On ne connaît pas de médicament agissant sur l'altération des articulations avec une balance bénéfices-risques favorable.

- 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 ; n° 380 p. 420).
- 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 ; n° 380 p. 420).

**Divers.** D'autres médicaments utilisés pour des douleurs spécifiques ou en rhumatologie sont à écarter.

- La **capsaïcine** en patchs (Qutenza°), un extrait de piment rouge utilisé dans les douleurs neuropathiques, est à peine plus efficace qu'un placebo, mais elle expose à des irritations, des douleurs importantes et des brûlures (n° 318 p. 250-253 ; n° 396 p. 734-736). Même après échec des autres médicaments de la douleur par voie générale ou locale, telle la **lidocaïne** en emplâtres (Versatis°), il n'est pas prudent d'utiliser la **capsaïcine**.
- Des myorelaxants sans efficacité démontrée au-delà de l'effet placebo : le **méthocarbamol** (Lumirelax°) expose à de nombreux effets indésirables, dont des troubles digestifs et des atteintes cutanées (dont des angioœdèmes) ; le **thiocolchicoside** (Miorel° ou autre), proche de la **colchicine**, expose à des diarrhées, des gastralgies, des photodermatoses, peut-être des convulsions, il est génotoxique et tératogène (n° 282 p. 258 ; n° 321 p. 498 ; n° 313 p. 833 ; n° 367 p. 342 ; n° 384 p. 751-753 ; n° 400 p. 101-102). Il n'est pas justifié d'exposer les patients à ces effets indésirables pour si peu d'efficacité. Un médicament efficace sur la douleur, tel le **paracétamol** en maîtrisant sa posologie, est une meilleure option.
- La **quinine** (Hexaquine°, Okimus°) 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 (c) (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 réguliers sont parfois utiles (n° 362 p. 930-931).
- L'association **colchicine + poudre d'opium + tiémonium** dans la spécialité Colchimax°, 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). Un anti-inflammatoire non stéroïdien, voire la **colchicine** seule (Colchicine Opocalcium°), sont de meilleures options dans la crise de goutte.
- L'association **dexaméthasone + salicylamide + salicylate d'hydroxyéthyle** dans la spécialité Percutalgine° (n° 345 p. 505), et l'association **prednisolone + salicylate de dipropylène glycol** dans la spécialité 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 fa-

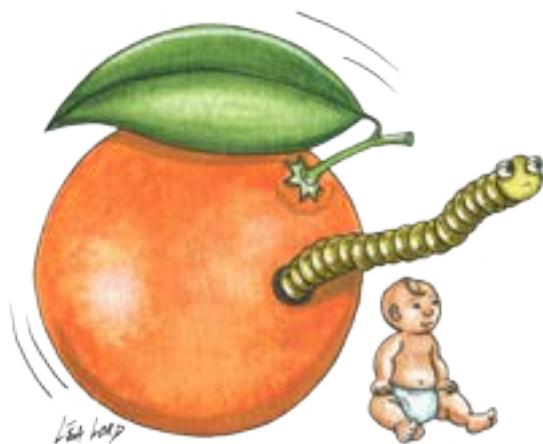
*b- Une autre spécialité à base de dénsumab, dosé à 120 mg, Xgeva°, est autorisée notamment chez les patients atteints de métastases osseuses d'une tumeur solide. Dans cette situation, le dénsumab n'a pas d'avantage clinique tangible, sans que sa balance bénéfices-risques soit nettement défavorable (n° 341 p. 174-176).*

*c- La quinine (Quinimax°) fait partie des médicaments de référence dans le paludisme (n° 360 p. 732).*

avorable 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<sup>®</sup> gel ou autre).

### Gastro-entérologie

- La **dompéridone** (Motilium<sup>®</sup> ou autre) et le **dropéridol** (Droleptan<sup>®</sup>), 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 nausées 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 ; n° 391 p. 351-354). Dans les reflux gastro-œsophagiens, d'autres médicaments ont une balance bénéfices-risques beaucoup plus favorable, tels les antiacides ou l'*oméprazole* (Mopral<sup>®</sup> ou autre). Dans les rares situations où un neuroleptique antiémétique semble justifié, mieux vaut choisir le *métoclopramide* (Priméran<sup>®</sup> ou autre), qui expose aussi à des accidents cardiaques graves, mais dont l'efficacité est démontrée sur les nausées et vomissements : à utiliser à la plus faible dose possible, sous surveillance rapprochée avec prise en compte des interactions.
- Le **prucalopride** (Resolor<sup>®</sup>), 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), les dépressions et idées suicidaires et les risques tératogènes (n° 328 p. 90-94 ; n° 339 p. 16 ; n° 391 p. 336-337). 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, voire stimulants, ou par voie rectale), gérés avec patience et minutie, sont des choix moins risqués que le *prucalopride*.



### Gynécologie - Endocrinologie

- La **tibolone** (Livial<sup>®</sup>), 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 les risques, une association estroprogestative la plus faiblement dosée et pendant la durée la plus courte possible est l'option la plus raisonnable.

### Infectiologie

- La **moxifloxacine** (Izilox<sup>®</sup> 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). Une autre fluoroquinolone telle que la *ciprofloxacine* (Ciflox<sup>®</sup> ou autre) ou l'*ofloxacine* (Oflocet<sup>®</sup> ou autre) est une meilleure option.
- La **télithromycine** (Ketek<sup>®</sup>), 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° 386 suppl. 16-1-11). Un autre macrolide tel que la *spiramycine* (Rovamycine<sup>®</sup> ou autre) ou l'*azithromycine* (Zithromax<sup>®</sup> ou autre) est une meilleure option.

### Neurologie

**Maladie d'Alzheimer.** Les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles début 2017 ont une efficacité minime et transitoire. Ils sont peu maniabiles 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 ; n° 364 p. 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<sup>®</sup> ou autre), la **galantamine** (Reminyl<sup>®</sup> ou autre), la **rivastigmine** (Exelon<sup>®</sup> 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° 376 p. 105 ; n° 381 p. 506 ; n° 386 suppl. 12-5 ; n° 398 p. 904).
- La **mémantine** (Ebixa<sup>®</sup> 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 ; des insuffisances cardiaques (n° 359 p. 665 ; n° 386 suppl. 12-5 ; n° 398 p. 904).

**Sclérose en plaques.** Le traitement "de fond" de référence de la sclérose en plaques est un *interféron bêta* (Avonex°, Rebif°, Betaferon° 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 trois immunodépresseurs qui exposent à des risques disproportionnés et qui sont à éviter.

- L'**alemtuzumab** (Lemtrada°), un anticorps monoclonal antilymphocytaire, n'a pas d'efficacité clinique démontrée, et il expose à de nombreux effets indésirables graves, parfois mortels, notamment : réactions liées à la perfusion (dont fibrillations auriculaires et hypotensions), infections, troubles auto-immuns fréquents (dont troubles thyroïdiens, purpuras thrombopéniques, cytopénies et néphropathies) (n° 374 p. 897 ; n° 384 p. 795).

- Le **natalizumab** (Tysabri°), un anticorps monoclonal, expose à des infections opportunistes graves, parfois mortelles, dont des leucoencéphalopathies multifocales progressives, des réactions d'hypersensibilité parfois graves, des atteintes hépatiques (n° 330 p. 261 ; n° 333 p. 508 ; n° 374 p. 896 ; n° 398 p. 899).

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

**Divers.** Des médicaments utilisés dans la migraine et la maladie de Parkinson sont 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*), et exposent à des troubles extrapyramidaux, des troubles cardiaques et des prises de poids (n° 321 p. 499 ; n° 359 p. 662). Mieux vaut choisir d'autres options telles que le *propranolol* (Propranolol Teva° ou autre).

- La **tolcapone** (Tasmar°), un antiparkinsonien inhibiteur de la COMT, expose à des atteintes hépatiques parfois mortelles (n° 330 p. 273-279). Quand les autres options thérapeutiques sont épuisées, l'*entacapone* (Comtan° ou autre) est une meilleure option.

## Ophthalmologie

- La **ciclosporine** en collyre (Ikervis°) dans la sécheresse oculaire avec kératite sévère expose à des douleurs et irritations oculaires fréquentes, à des effets immunodépresseurs et peut-être des cancers oculaires ou péri-oculaires, alors qu'elle n'a pas d'efficacité clinique démontrée, par rapport au même collyre sans la *ciclosporine* (d) (n° 397 p. 805-806). Il est plus

prudent de rechercher un soulagement par exemple avec les divers substituts de larmes disponibles.

- L'**idébénone** (Raxone°) n'est pas plus efficace qu'un placebo selon un essai dans la neuropathie optique héréditaire de Leber, et elle expose à des effets indésirables dont des atteintes hépatiques (n° 395 p. 651-652). En 2017, on ne connaît pas de traitement avec une balance bénéfices-risques favorable dans cette maladie rare.

## Pneumologie - ORL

- Les décongestionnants par voies orale et nasale (l'*éphédrine*, la *naphazoline*, l'*oxymétazoline*, la *phényléphrine*, la *pseudoéphédrine* et le *tuaminoheptane*) sont des sympathomimétiques vasoconstricteurs. Ils exposent à des troubles cardiovasculaires graves voire mortels (dont des poussées hypertensives, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles du rythme cardiaque) et à des colites ischémiques, effets indésirables 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 et 743 ; n° 351 p. 25 ; n° 352 p. 103 ; n° 361 p. 834 ; n° 395 p. 666-667).

- L'**ambroxol** (Muxol° ou autre) et la **bromhexine** (Bisolvon°), des mucolytiques, n'ont pas d'efficacité clinique démontrée au-delà d'un effet placebo, et ils exposent à des réactions anaphylactiques et à des réactions cutanées graves, parfois mortelles, telles que des érythèmes polymorphes, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell (n° 400 p. 101). Ces effets indésirables sont disproportionnés pour soulager des maux de gorge ou des toux.

- La **pholcodine**, un opioïde utilisé dans le traitement symptomatique de la toux, expose à un risque de sensibilisation aux curares utilisés en anesthésie générale (n° 349 p. 830 ; n° 400 p. 106). 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 le *dextrométhorphan* malgré ses limites (n° 358 p. 818).

- Le **tixocortol** (associé avec la *chlorhexidine* (Thiovalone° ou autre)), 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, le *paracétamol*, en maîtrisant sa posologie, est une meilleure option.

- L'**omalizumab** (Xolair°), un anticorps monoclonal anti-IgE autorisé dans l'asthme persistant sévère et l'urticaire chronique spontanée, et le **mépolizumab**

d- La *ciclosporine* sous forme orale ou injectable (Neoral°, Sandimmun°) est un immunodépresseur de base chez les patients greffés, situation dans laquelle sa balance bénéfices-risques est nettement favorable (n° 386 suppl. 10-1).

(Nucala<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal anti-interleukine-5 autorisé dans l'asthme sévère, expose à des effets indésirables disproportionnés : infections, réactions d'hypersensibilité, troubles cardiaques pour l'*omalizumab* (n° 324 p. 731 ; n° 377 p. 174-175 ; n° 395 p. 657-659). Dans ces deux situations, un traitement par corticoïde à posologie minimale la plus efficace est une meilleure option.

- Le **mannitol** inhalé (Bronchitol<sup>®</sup> - non commercialisé en France), à visée mucolytique, n'a pas d'efficacité clinique probante dans la mucoviscidose, et il expose à des bronchospasmes et des hémoptysies (n° 362 p. 887-890). Il est préférable de choisir d'autres mucolytiques, telle la *dornase alfa* (Pulmozyme<sup>®</sup>) faute de mieux.

- Le **nintédanib** (Ofev<sup>®</sup>), un inhibiteur de tyrosine kinases avec effet antiangiogénèse, n'a pas d'efficacité démontrée dans la fibrose pulmonaire idiopathique que ce soit en termes de durée de vie, d'aggravation de la fibrose ou sur les symptômes, et il expose à des atteintes hépatiques et aux nombreux effets indésirables graves liés à l'effet antiangiogénèse, dont : thromboses veineuses, hémorragies, hypertensions artérielles, perforations digestives, troubles de la cicatrisation (n° 389 p. 180). Mieux vaut se concentrer sur des soins symptomatiques.

## 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. Mieux vaut choisir des antidépresseurs dont on connaît le profil d'effets indésirables par un plus long recul d'utilisation.

- L'**agomélatine** (Valdoxan<sup>®</sup>), d'efficacité non démontrée au-delà de l'effet placebo, 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 ; n° 397 p. 818).

- La **duloxétine** (Cymbalta<sup>®</sup> ou autre), 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 réactions d'hypersensibilité 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 ; n° 384 p. 744-745).

- Le **citalopram** (Seropram<sup>®</sup> ou autre) et l'**escitalopram** (Seroplex<sup>®</sup> ou autre), des antidépresseurs IRS, exposent à un surcroît d'allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et de torsades de pointes par rapport à d'autres antidépresseurs IRS, ainsi qu'à des surdoses aux conséquences plus graves (n° 369 p. 508 ; n° 386 p. 909 ; n° 391 p. 348-351).

- Le **milnacipran** (Ixel<sup>®</sup> ou autre) et la **venlafaxine** (Effexor<sup>®</sup> LP ou autre), des antidépresseurs non imipraminiques, non inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine, 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, des allongements de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et, pour la *venlafaxine*, à un risque élevé d'arrêts cardiaques en cas de surdose (n° 338 p. 906 ; n° 343 p. 353 ; n° 386 p. 906-910 ; n° 386 suppl. 19-3-6).

- La **tianeptine** (Stablon<sup>®</sup> ou autre), 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 **dapoxétine** (Priligy<sup>®</sup>), 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). Une approche psychocomportementale est une meilleure option dans cette situation.

- L'**étifoxine** (Stresam<sup>®</sup>), 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 ; n° 376 p. 103). Quand un anxiolytique est justifié, mieux vaut choisir une benzodiazépine pour une durée la plus courte possible.

**Sevrage tabagique.** Un médicament autorisé dans le sevrage tabagique est à écarter car il n'est pas plus efficace que la *nicotine* et expose à plus d'effets indésirables. En aide médicamenteuse au sevrage tabagique, la *nicotine* est un meilleur choix.

- La **bupropione** (Zyban<sup>®</sup>), 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 de l'enfant à naître pendant la grossesse (n° 221 p. 652-657 ; n° 339 p. 26-27 ; n° 342 p. 271 ; n° 377 p. 206-207). [suite page 148] ►►

## Médicaments à écarter des soins : la sécurisation du marché est trop lente

La 5<sup>e</sup> édition du bilan annuel "Pour mieux soigner : des médicaments à écarter" est l'occasion de faire un point sur les décisions des autorités et des firmes mettant en France les patients à l'abri de ces médicaments.

**Diversité.** Les autorités peuvent décider le retrait ou la suspension d'autorisation de mise sur le marché (AMM), ou des baisses du taux de remboursement par l'assurance maladie obligatoire, jusqu'au déremboursement. Les firmes peuvent décider l'arrêt de commercialisation.

L'inventaire de la période 2013-2016 montre des combinaisons variées de ces possibilités, portant chacune sur quelques médicaments seulement. En voici un aperçu.

**Une dizaine de suspensions ou retraits d'AMM, et des insuffisances.** Parmi la centaine de substances recensées par les 5 bilans *Prescrire* sur cette période, seulement une dizaine ont fait l'objet de suspension ou de retrait d'AMM des médicaments en contenant, par l'Agence française des produits de santé (ANSM), beaucoup plus souvent que par l'Agence européenne du médicament.

Des suspensions ont été décidées en 2013, toutes de médicaments anciens : à base de *méprobamate* (n° 364 p. 135) ; et 5 médicaments dérivés de l'ergot de seigle (n° 364 p. 100).

L'AMM concernant l'*indoramine* (ex-Vidora<sup>®</sup>) a été retirée en 2013, 28 ans après son octroi (n° 356 p. 428) (1). L'AMM concernant la *floctafénine* (ex-Idarac<sup>®</sup>) a été abrogée en 2015, 40 ans après son octroi (n° 321 p. 498 ; n° 784 p. 746) (1,2).

L'AMM du dosage à 20 mg de la *dompéridone* a été retirée en 2014, après des années de procédures (n° 391 p. 353). Mais le dosage à 10 mg, autorisé en France depuis 1980, reste sur le marché (1).

**Quelques arrêts de commercialisation.** Praxinor<sup>®</sup>, associant *théodrine* + *cafédrine*, et le *nimésulide* ne sont plus commercialisés depuis 2013 (n° 364 p. 101 et 108). Idem en 2014 pour Hexaquine<sup>®</sup> suppositoires à base de *quinine* dans les crampes (n° 377 p. 189). Leurs AMM françaises sont de ce fait devenues caduques (1).

Quinine vitamine C Grand<sup>®</sup> (n° 400 p. 104) n'est plus commercialisé depuis 2014, mais son AMM française de 1997 reste valide, et d'autres médicaments à base de *quinine* orale dans les crampes restent disponibles.

En 2016, la firme ayant renoncé à commercialiser la *pégloticase* (ex-Krystexxa<sup>®</sup>), l'AMM européenne de 2013 a été retirée (n° 398 p. 903).

Le *fer dextran* (Ferrisat<sup>®</sup>) n'est plus commercialisé en France depuis 2015 (n° 349 p. 819 ; n° 365 p. 182-183).

L'AMM européenne de 2007 reste valide (1). Idem pour l'*asénapine* (Sycrest<sup>®</sup>), un neuroleptique autorisé en 2010 (n° 388 p. 107) (1).

**Quelques déremboursements lents, parfois contestés, ou partiels.** La radiation de la liste des spécialités remboursables, c'est-à-dire le déremboursement, est un pis-aller face au maintien d'une AMM, notamment européenne, pour réduire le nombre de patients exposés. Des spécialités, y compris des copies, à base de *trimétazidine*, "déremboursées" en 2012, restent disponibles début 2017, ce qui suggère des ventes encore notables (n° 342 p. 260). Le *ranélate de strontium* "déremboursé" en 2015 reste disponible début 2017 (n° 377 p. 181).

Des firmes ont contesté en justice certains déremboursements. Ainsi en ce qui concerne le *kétoprofène* en gel (n° 317 p. 186), la *diacérine*, la *glucosamine*, l'*olmésartan* (n° 395 p. 662 ; n° 380 p. 420). La ministre de la santé a demandé un « protocole de soins » avant tout déremboursement des 4 médicaments de la maladie d'Alzheimer (n° 398 p. 904) (3).

Parfois le déremboursement est combiné à la baisse du taux de remboursement selon les indications figurant dans l'AMM, comme en 2014 avec le *tacrolimus* dermique, muni d'une AMM européenne depuis 2002 : baisse de remboursement chez les adultes et déremboursement chez les enfants (n° 245 p. 805-809, n° 367 p. 343).

Parfois il n'y a que baisse à 15 %, comme en 2016 pour l'*agomélatine*, autorisée depuis 2009 (n° 397 p. 818).

Le *mifamurtide* et le *vernakalant*, munis d'une AMM européenne depuis des années, ne sont pas en vente en France, peut-être du fait d'un avis de la Commission de la transparence défavorable à leur prise en charge par l'assurance maladie obligatoire (lire en encadré page 139).

**En somme : ne pas attendre les firmes ni les autorités.** Sur la période 2013-2016, l'action des autorités et des firmes pour écarter des soins les médicaments plus dangereux qu'utiles a été lente et parcellaire, en particulier au niveau européen. Patients et soignants ont intérêt à prendre l'initiative, sans attendre.

©Prescrire

1- ANSM "Répertoire des spécialités pharmaceutiques." Site internet <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/> consulté le 6 janvier 2017.

2- HAS - Commission de la transparence "Avis-Idarac" 15 novembre 2006.

3- Agence France Presse "Médicaments anti-Alzheimer : Touraine écarte le "déremboursement"" 26 octobre 2016. Site [www.leparisien.fr](http://www.leparisien.fr) consulté le 6 janvier 2017 : 3 pages.

### Précisions et corrections

N° 398 - p. 903 - pégloticase

La *pégloticase* (ex-Krystexxa<sup>®</sup>), dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été retirée en juin 2016 par la Commission européenne, est un hypo-uricémiant en **solution pour perfusion intraveineuse**, la voie orale a été mentionnée par erreur (correction portée sur la version électronique).

### Agir d'abord au service des patients

▶ [suite de la page 146] Selon l'analyse de *Prescrire*, la balance bénéfices-risques des médicaments objets de ce bilan est défavorable dans toutes les indications de l'AMM. Certains sont pourtant commercialisés depuis de nombreuses années et d'utilisation courante. 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 ? Comment justifier d'exposer des patients à des effets indésirables graves, quand l'efficacité du médicament n'est même pas démontrée au-delà de l'effet placebo sur des critères cliniques pertinents pour eux ?

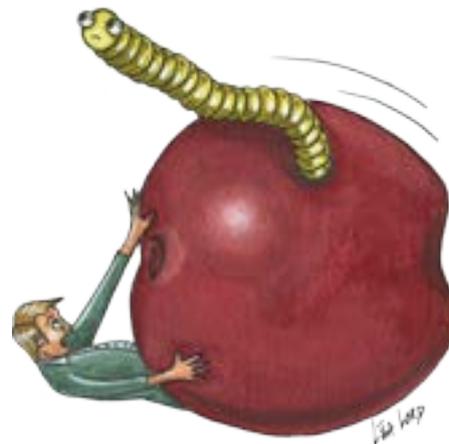
• Au-delà de la démarche active des soignants d'écarter ces médicaments de leur panoplie thérapeutique, les autorités de santé ont aussi à prendre des dispositions concrètes qui protègent les patients et incitent les soignants et les patients à s'orienter vers des traitements à balance bénéfices-risques favorable.

Il n'y a pas de raison valable que ces médicaments plus dangereux qu'utiles restent autorisés ou sur le marché.

©Prescrire

### Extraits de la recherche documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2016" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (388) : 138-146.
- 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.



## Lu pour vous

### Réflexion

#### La médecine générale, une spécialité d'avenir. Des premières conventions médicales aux maisons de santé



Comment la médecine générale telle qu'elle existe en France en 2016 s'est-elle construite ? Cet ouvrage tente d'y répondre. Il est rédigé par un médecin généraliste accompagnant des projets de maisons de santé et le directeur adjoint de l'Observatoire régional de la santé des Pays de la Loire.

Les premiers chapitres sont consacrés à l'histoire institutionnelle, conventionnelle, syndicale et réglementaire de la médecine générale. Les auteurs rappellent qu'à partir de la création des centres hospitalo-universitaires en 1958, la médecine générale a été définie par la négative, comme l'activité des non spécialistes, non universitaires et non hospitaliers.

À partir des années 1970, l'essor d'un militantisme spécifique, s'appuyant sur des syndicats et des sociétés savantes, contribue à modeler ce groupe professionnel. Petit à petit, la médecine générale est reconnue comme médecine de premier recours, avec des spécificités et des compétences propres. Une filière universitaire est créée en 2004, la médecine générale devenant alors une spécialité à part entière.

Selon les auteurs, l'avenir de la médecine générale passe par le développement de formes collectives

d'exercice, dont ils rappellent l'histoire : centres de santé hérités de la médecine sociale et préventive du 19<sup>e</sup> siècle, cabinets de groupe depuis les années 1970, coordinations de soins militantes des années 1980, particulièrement dans le domaine du sida et de la toxicomanie. Le dernier chapitre est un plaidoyer pour les maisons et pôles de santé, dont le cadre réglementaire est décrit.

Ce livre a le mérite d'être synthétique, solide, référencé. Il pourra aider les étudiants en médecine et les médecins généralistes réfléchissant à un projet d'installation. Plus largement, il intéressera les professionnels de santé et les acteurs des politiques publiques de santé, pour mieux comprendre la place de la médecine générale dans le paysage français actuel.

©Prescrire

### Extrait de la veille documentaire Prescrire

- 1- Coutant D et Tuffreau F "La médecine générale, une spécialité d'avenir. Des premières conventions médicales aux maisons de santé" Presses de l'Ehesp, Rennes 2016 : 161 pages, 19 €. **Disponible auprès de l'Appel du Livre.**



L'Appel du Livre est une librairie par correspondance qui peut vous procurer tout ouvrage non épuisé, publié en France ou hors de France. Site internet : [www.appeldulivre.fr](http://www.appeldulivre.fr).