



POLITIQUE DU MÉDICAMENT

## Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2018

### RÉSUMÉ

● Pour aider à choisir des soins de qualité, et éviter des dommages disproportionnés pour les patients, nous avons mis à jour début 2018 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 selon leur niveau de preuves, comparaison versus traitement de référence, prise en compte des effets indésirables et de leur part d'inconnues.

● Ce bilan porte sur l'ensemble des médicaments analysés par *Prescrire* entre 2010 et 2017 et munis d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) française ou européenne. Ont été recensés 90 médicaments (dont 79 commercialisés en France) 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.

● 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 est parfois acceptable, à condition d'informer les patients des inconnues sur la balance bénéfices-risques et des objectifs de l'évaluation. Dans les autres cas, des soins utiles sont à instaurer pour aider le patient à supporter l'absence d'option capable de changer le pronostic ou améliorer sa qualité de vie.

*Rev Prescrire* 2018 ; 38 (412) : 135-144

Pour la sixième année consécutive, *Prescrire* publie un bilan "des médicaments à écarter pour mieux soigner" (1,2). Ce bilan recense des cas documentés de médicaments plus dangereux qu'utiles, avec pour objectif d'aider à choisir des soins de qualité, de ne pas nuire aux patients et d'éviter des dommages disproportionnés. Il s'agit de médicaments (parfois une forme ou un dosage particulier) à écarter des soins dans toutes les situations cliniques pour lesquelles ils sont autorisés en France ou dans l'Union européenne.

### Le résultat d'une méthode fiable, rigoureuse et 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 2017, soit 8 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 données concernant certains effets indésirables d'un médicament.

Un des principaux objectifs de *Prescrire* est d'apporter aux soignants, 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 diverses 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 de traitement.

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. En revanche, 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, suite à la 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 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 des essais cliniques, les parentés pharmacologiques du médicament et 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 un maximum de 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 ayant connaissance des risques, en sachant que les bénéfices espérés sont incertains. Les chercheurs doivent publier les résultats de ces essais 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 comme une véritable option. Pas comme un abandon. L'accompagnement, l'attention portée aux patients, les soins symptomatiques, font partie des soins utiles, 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 très peu (3).

### 90 médicaments autorisés plus dangereux qu'utiles

Début 2018, sur la base des médicaments analysés par *Prescrire* entre 2010 et 2017 et autorisés en France ou dans l'Union européenne, ont été recensés 90 médicaments plus dangereux qu'utiles dans toutes les indications figurant dans l'AMM, dont 79 sont commercialisés en France (a).

Nous présentons ci-après ces 90 médicaments 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 plus récents 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 particulièrement 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 138.

### Cancérologie - Hématologie

● 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 concentrer sur les mesures préventives et les traitements symptomatiques.

**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 préservation d'une certaine qualité de vie des patients.

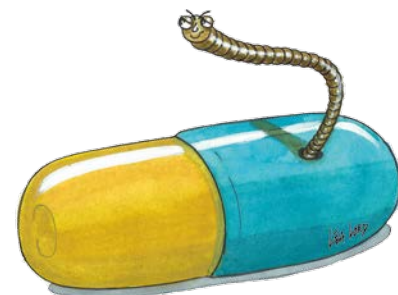
● Le **mifamurtide** (Mepact<sup>®</sup> - non commercialisé en France) en ajout à une chimiothérapie dans les ostéosarcomes, n'a pas d'efficacité démontrée en termes d'allongement de la durée de vie, et il expose à des réactions d'hypersensibilité graves, des épanchements pleuraux et péricardiques, 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 l'inhibition de l'angiogénèse, dont : thromboses veineuses, hémorragies, hypertensions artérielles, perforations digestives, troubles de la cicatrisation (n° 389 p. 178-179).

● Le **l'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. Il expose à de nombreux effets indésirables souvent graves et qui touchent de nombreuses fonctions vitales, hâtant la mort de nombreux patients (n° 392 p. 413-414).

a- Le *nintédanib* est cité deux fois dans ce bilan : dans des cancers bronchiques sous le nom *Vargatef<sup>®</sup>* (non commercialisé en France) ; dans la fibrose pulmonaire idiopathique sous le nom *Ofev<sup>®</sup>* (commercialisé en France). Il n'a été compté qu'une fois comme médicament à écarter.



## Actualisations 2018 dans le bilan des médicaments à écarter

Trois médicaments qui figuraient dans le bilan 2017 des médicaments que *Prescrire* conseille d'écarter ne sont plus disponibles ou autorisés : le **ranélate de strontium** (Protelos<sup>®</sup>) dans l'ostéoporose, dont la firme a cessé la commercialisation mondiale mi-2017 (n° 403 p. 343) ; l'association **dexaméthasone + salicylamide + salicylate d'hydroxyéthyle** (Percutalgine<sup>®</sup>) dans les tendinites et entorses, dont la firme a cessé la commercialisation en France (lire p. 108) ; le **catumaxomab** (Removab<sup>®</sup>) dans l'ascite maligne, dont la firme a demandé le retrait d'autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne.

**Canagliflozine et omalizumab : évaluation de nouvelles données en cours par Prescrire en 2018.** Des médicaments signalés comme à écarter début 2017 ne figurent pas dans le bilan cette année en raison de réévaluations par la Rédaction.

La **canagliflozine** (Invokana<sup>®</sup>) pour laquelle notre analyse de nouvelles données est en cours début 2018 ; et, par cohérence du fait d'un mécanisme d'action voisin, nous retirons aussi de ce bilan 2018 la **dapagliflozine** (Forxiga<sup>®</sup>).

L'**omalizumab** (Xolair<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal recombinant anti-IgE, dont nous réévaluons la balance bénéfices-risques dans l'asthme grave ; et, par cohérence en raison d'un mécanisme d'action et d'effets indésirables

proches, le **mépolizumab** (Nucala<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal anti-interleukine-5.

**Ajouts en 2018 : métopimazine, nifuroxazide, etc.** Nous avons analysé en 2017 les effets indésirables cardiaques de la **métopimazine** (Vogalène<sup>®</sup>, Vogalib<sup>®</sup>), un neuroleptique du groupe des phénothiazines couramment utilisé en France comme antiémétique, avec environ 4 millions de patients exposés sur l'année 2016, le plus souvent lors d'une gastroentérite. Les rares données disponibles montrent qu'elle expose à des troubles cardiaques graves (dont syncopes, troubles du rythme, morts subites) disproportionnés dans ces nausées et vomissements passagers (n° 411 p. 24-27).

Quatre autres médicaments ont été ajoutés car leur balance bénéfices-risques est défavorable dans toutes les indications dans lesquelles ils sont autorisés : le **nifuroxazide** (Ercéfuryl<sup>®</sup> ou autre), un "anti-infectieux" intestinal ; l'association à doses fixes **estrogènes conjugués équinés + bazédoxifène** (Duavive<sup>®</sup> - non commercialisé en France) dans les symptômes liés à la ménopause, le **roflumilast** (Daxas<sup>®</sup> - non commercialisé en France) dans la bronchopneumopathie chronique obstructive sévère, et le **sélexipag** (Upravi<sup>®</sup>) dans l'hypertension artérielle pulmonaire.

©Prescrire

- La **trabectédine** (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 un allongement du délai avant aggravation de la maladie ou décès. Il expose un tiers des patients à des effets indésirables graves (diarrhées, pneumonies, hypertensions artérielles), et aussi à des pneumopathies interstitielles, des torsades de pointes et des morts subites (n° 342 p. 256-259 ; n° 408 p. 737-738).

- La **vinflunine** (Javlor<sup>®</sup>) est d'efficacité incertaine dans les cancers de la vessie avancés ou métastasés, avec une augmentation de la 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).

### Cardiologie

- L'**aliskirène** (Rasilez<sup>®</sup> - non commercialisé en France), un hypotenseur 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 ; n° 403 p. 339-340). Choisir parmi les nombreux hypotenseurs éprouvés avec succès est une meilleure option, notamment un diurétique thiazidique ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

- Le **bézafibrate** (Befizal<sup>®</sup>), le **ciprofibrate** (Liponor<sup>®</sup> ou autre) et le **fénofibrate** (Lipanthyl<sup>®</sup> ou autre), des hypocholestérolémiants sans efficacité préventive cardiovasculaire, 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>®</sup>) est le seul qui a une certaine efficacité démontrée sur les complications cardiovasculaires de l'hypercholestérolémie. Mais à condition de surveil-

ler étroitement la fonction rénale et l'activité CPK sérique.

- La **dronédarone** (Multaq<sup>®</sup>), un antiarythmique proche de l'*amiodarone* (Cordarone<sup>®</sup> ou autre), est moins efficace que l'*amiodarone* en termes de prévention des 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>®</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 ; n° 403 p. 341). Dans l'angor, on dispose de traitements éprouvés et efficaces : des bêtabloquants, voire des inhibiteurs calciques tels que l'*amlodipine* (Amlor<sup>®</sup> ou autre) ou le *vérapamil* (Isoptine<sup>®</sup> ou autre). 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>®</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>®</sup>, Olmetec<sup>®</sup>, et en association à doses fixes avec l'*hydrochlorothiazide* dans Alteisduo<sup>®</sup>, Coolmetec<sup>®</sup> ou avec l'*amlodipine* dans Axeler<sup>®</sup>, Sevikar<sup>®</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>®</sup> ou autre) ou le *valsartan* (Nisis<sup>®</sup>, Tareg<sup>®</sup> ou autre), qui ne sont pas connus pour exposer à ces effets indésirables.

- La **ranolazine** (Ranexa<sup>®</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 diminution 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° 401 suppl. 2-3-7).

- La **trimétazidine** (Vastarel<sup>®</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 ; n° 404 p. 423-424). Il est préférable

de choisir des traitements mieux éprouvés dans l'angor : certains bêtabloquants, voire des inhibiteurs calciques tels que l'*amlodipine* ou le *vérapamil*.

- Le **vernakalant** (Brinavess<sup>®</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>®</sup>), un antihistaminique H1 sédatif et atropinique utilisé 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 H1 dit non sédatif et non atropinique tel que la *cétirizine* (Zyrtec<sup>®</sup> ou autre) ou la *loratadine* (Clarityne<sup>®</sup> ou autre) est une meilleure option dans cette situation.

- La **prométhazine** injectable (Phénergan<sup>®</sup>), un antihistaminique H1 utilisé 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<sup>®</sup>), qui ne semble pas exposer à ces risques, est une meilleure option.

- Le **tacrolimus dermique** (Protopic<sup>®</sup>), un immunodépresseur utilisé 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 (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 (b).

### Diabétologie - Nutrition

**Diabète.** Divers hypoglycémifiants ont une balance bénéfices-risques défavorable. Ils sont faiblement hypoglycémifiants, sans efficacité clinique démontrée sur les complications du diabète (accidents cardiovasculaires, insuffisances rénales, atteintes neuro-

.....  
**b-** Le *tacrolimus* sous forme orale ou injectable (Prograf<sup>®</sup> ou autre) est un immunodépresseur de base chez les patients greffés, situation dans laquelle sa balance bénéfices-risques est nettement favorable (n° 401 suppl. 10-1).

logiques, 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, ou 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 *vidagliptine* (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 ; n° 402 p. 262).

- 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 2018, 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 pages 143-144) (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 mois 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° 401 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 que d'autres. 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° ou autre) 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 ; n° 409 p. 825).

- 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).

- 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 ; n° 412 p. 109).

- 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).

**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 dans 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*.

- Le **dénosumab** dosé à **60 mg** (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, musculaires et osseuses, 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 l'ostéoporose, quand les moyens non médicamenteux et l'apport de calcium et de vitamine D sont d'efficacité insuffisante, l'*acide alendronique* (Fosamax° ou autre), voire le *raloxifène* (Evista° ou autre) en alternative, ont une meilleure balance bénéfices-risques, malgré les limites importantes de ces médicaments. Dans la "perte osseuse", on ne connaît pas de médicament satisfaisant (c).

- Des myorelaxants sans efficacité démontrée au-delà de l'effet placebo : le **méthocarbamol** (Lumiréax°) expose à de nombreux effets indésirables, dont des troubles digestifs et des atteintes cutanées (dont des angioœdèmes) ; le **thiocolchicoside** (Miorrel° 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°) autorisée dans les **crampes**, expose à des effets indésirables graves, parfois mortels, disproportionnés au regard d'une efficacité faible : des réactions anaphylactiques, des troubles hématologiques (dont des thrombopénies, des anémies hémolytiques, des agranulocytoses, des pancytopenies), des troubles du rythme cardiaque (n° 337 p. 820 ; n° 344 p. 421 ; n° 406 p. 579). 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) (d).

- L'association **colchicine + poudre d'opium + tiémonium** dans la spécialité Colchimax°, a une balance bénéfices-risques défavorable dans la crise de goutte 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 un corticoïde, sont de meilleures options dans la crise de goutte.

- L'association **prednisolone + salicylate de dipropylène glycol** dans la spécialité Cortisal° (n° 338 p. 898) en application cutanée, expose aux effets indésirables des corticoïdes et aux réactions d'hypersensibilité des salicylés. D'autres options ont une

balance bénéfices-risques 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), le **dropéridol** (Dropleptan° ou autre) et la **métopimazine** (Vogalène°, Vogalib°), des neuroleptiques, exposent à des troubles du rythme cardiaque et des morts subites, effets indésirables disproportionnés par rapport aux symptômes traités et à leur faible efficacité sur les nausées et vomissements, et sur les reflux gastro-œsophagiens pour la *dompéridone* (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 ; n° 403 p. 338-339 ; n° 404 p. 422 ; n° 411 p. 24-27). Dans les reflux gastro-œsophagiens, d'autres médicaments ont une balance bénéfices-risques favorable, tels que les antiacides ou l'*oméprazole* (Mopral° ou autre). Dans les rares situations où un neuroleptique antiémétique semble justifié, mieux vaut choisir le *métoclopramide* (Pimpéran° 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 **nifuroxazide** (Ercéfuryl° ou autre), un "anti-infectieux" intestinal sans efficacité clinique démontrée dans les diarrhées, expose à des effets immunologiques graves (n° 404 p. 426). Le traitement des diarrhées aiguës repose avant tout sur la compensation des pertes liquidiennes.

- Le **prucalopride** (Resolor°), un médicament apparemment aux neuroleptiques et autorisé dans la constipation chronique, a une efficacité modeste, chez environ un patient sur six seulement. 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

.....  
c- Une autre spécialité à base de *dénosumab*, dosé à 120 mg, *Xgeva°*, est autorisée notamment chez les patients atteints de métastases osseuses d'une tumeur solide. Dans cette situation, le *dénosumab* n'est qu'une option parmi d'autres, sans que sa balance bénéfices-risques soit nettement défavorable (n° 341 p. 174-176).

d- La *quinine* est parfois utile dans le paludisme (n° 360 p. 732).

rectale), gérés avec patience et minutie, sont des choix moins risqués que le *prucalopride*.

### Gynécologie - Endocrinologie

Deux médicaments autorisés dans le traitement hormonal substitutif de la ménopause sont à écarter car leur balance bénéfices-risques est nettement défavorable. 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.

- L'association à doses fixes **estrogènes conjugués équins + bazédoxifène** (Duavive° - non commercialisé en France), un estrogène + un agoniste-antagoniste des récepteurs estrogéniques, dont les risques de thromboses et de cancers hormonodépendants ont été trop peu évalués (n° 401 p. 167-169).

- La **tibolone** (Livial°), un stéroïde de synthèse, 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).

### Infectiologie

- La **moxifloxacin** (Izilox° ou autre), un antibiotique de la famille des fluoroquinolones 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° ou autre) ou l'*ofloxacine* (Oflocet° ou autre) est une meilleure option.

- La **télithromycine** (Ketek°), 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° 401 suppl. 16-1-11). Un autre macrolide tel que la *spiramycine* (Rovamycine° ou autre) ou l'*azithromycine* (Zithromax° ou autre) est une meilleure option.

### Neurologie

**Maladie d'Alzheimer.** Les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles début 2018 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 ; 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° ou autre), la **galantamine** (Reminyl° ou autre), la **rivastigmine** (Exelon° ou autre), des anticholinestérasiques, exposent à : des troubles digestifs dont des vomissements parfois graves ; des troubles neuropsychiques ; des troubles cardiaques, dont des bradycardies, des malaises et des syncopes, et des troubles de la conduction cardiaque. Le *donépézil* expose aussi à des hypersexualités (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° 401 suppl. 12-5 ; n° 398 p. 904 ; n° 409 p. 830).

- La **mémantine** (Ebixa° ou autre), un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, expose à : des troubles neuropsychiques tels qu'hallucinations, confusions, sensations vertigineuses, céphalées, conduisant parfois à des comportements violents, des convulsions ; des insuffisances cardiaques (n° 359 p. 665 ; n° 401 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'hyper-sensibilité parfois graves, des atteintes hépatiques (n° 330 p. 261 ; n° 333 p. 508 ; n° 374 p. 896 ; n° 398 p. 899 ; n° 399 p. 24).

- 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 utilisés 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* (PropranololTeva° 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<sup>o</sup> ou autre) est une meilleure option.

## Ophthalmologie

- La **ciclosporine** en collyre (Ikervis<sup>o</sup>) utilisée 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 (n<sup>o</sup> 397 p. 805-806). Il est plus prudent de rechercher un soulagement par exemple avec les divers substituts de larmes disponibles (e).
- L'**idébénone** (Raxone<sup>o</sup>) 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<sup>o</sup> 395 p. 651-652). Début 2018, on ne connaît pas de traitement avec une balance bénéfices-risques favorable de 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 (poussées hypertensives, accidents vasculaires cérébraux, troubles du rythme cardiaque dont fibrillations auriculaires) et à des colites ischémiques, effets indésirables disproportionnés pour des médicaments destinés à soulager des troubles bénins et d'évolution rapidement favorable tels que ceux du rhume (n<sup>o</sup> 312 p. 751-753 ; n<sup>o</sup> 342 p. 263-264 ; n<sup>o</sup> 345 p. 505 ; n<sup>o</sup> 348 p. 738 et 743 ; n<sup>o</sup> 351 p. 25 ; n<sup>o</sup> 352 p. 103 ; n<sup>o</sup> 361 p. 834 ; n<sup>o</sup> 395 p. 666-667 ; n<sup>o</sup> 399 p. 24).
- L'**ambroxol** (Muxol<sup>o</sup> ou autre) et la **bromhexine** (Bisolvon<sup>o</sup>), 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<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> 349 p. 830 ; n<sup>o</sup> 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 un tel risque. Quand un médicament actif contre la toux apparaît souhaitable, mieux vaut choisir le **dextrométhorphan**, malgré ses limites (n<sup>o</sup> 358 p. 818).
- Le **tixocortol** en pulvérisation buccale (associé avec la **chlorhexidine** (Thiovalone<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> 320 p. 417) (f). Quand un médicament semble nécessaire pour soulager les maux de gorge, le **paracétamol**, en maîtrisant sa posologie, est une meilleure option.

- Le **mannitol inhalé** (Bronchitol<sup>o</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<sup>o</sup> 362 p. 887-890). Il est préférable de choisir d'autres mucolytiques, tels que la **dornase alfa** (Pulmozyme<sup>o</sup>), faute de mieux.
- Le **nintédanib** (Ofev<sup>o</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. 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<sup>o</sup> 389 p. 180). Mieux vaut se concentrer sur des soins symptomatiques.
- Le **roflumilast** (Daxas<sup>o</sup> - non commercialisé en France), un anti-inflammatoire inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4, n'a pas d'efficacité démontrée sur la mortalité, ni sur la qualité de vie des patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère, alors qu'il expose à des effets indésirables digestifs, des pertes de poids, des troubles psychiques (dont dépressions et suicides), et peut-être à des cancers (n<sup>o</sup> 343 p. 328-333 ; n<sup>o</sup> 392 p. 435-443). Malgré ses limites, le traitement de ces patients repose sur les bronchodilatateurs inhalés, associés parfois avec un corticoïde inhalé, voire une oxygénothérapie.
- Le **sélexipag** (Upravi<sup>o</sup>), un agoniste des récepteurs de la prostacycline par voie orale, a un effet symptomatique minime chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Un excès de mortalité a été observé dans le principal essai clinique ayant évalué le **sélexipag**, et il expose à de nombreux effets indésirables liés à la vasodilatation (n<sup>o</sup> 403 p. 337 et 354).

## 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 mo-

e- La ciclosporine sous forme orale ou injectable (Neoral<sup>o</sup>, Sandimmun<sup>o</sup>) est un immunodépresseur de base chez les patients greffés, situation dans laquelle sa balance bénéfices-risques est nettement favorable (n<sup>o</sup> 401 suppl. 10-1).

f- Le tixocortol est autorisé aussi en suspension nasale (Pivalone<sup>o</sup>) notamment dans les rhinites allergiques ; situation dans laquelle la balance bénéfices-risques d'un corticoïde n'est pas défavorable (n<sup>o</sup> 401 suppl. 24-1).

deste, souvent d'apparition lente. Mieux vaut choisir des antidépresseurs dont on connaît le profil d'effets indésirables par un plus long recul d'utilisation.

- La **lagomélatine** (Valdoxan<sup>®</sup>), d'efficacité non démontrée au-delà de l'effet placebo, expose à des hépatites et des pancréatites, des suicides et des accès d'agressivité, 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 à 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 LP<sup>®</sup> 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° 401 suppl. 19-3-6, 19-3-7).

- 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 liée à un délai d'éjaculation trop court. Ses 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).

### Agir d'abord au service des patients

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 du même groupe 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 ou 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 pour que ces médicaments plus dangereux qu'utiles restent autorisés ou sur le marché.

**Synthèse élaborée collectivement  
par la Rédaction  
sans aucun conflit d'intérêts  
©Prescrire**

#### Extraits de la veille documentaire Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2017" *Rev Prescrire* 2017 ; **37** (400) : 137-148.
- 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.