



## D'abord ne pas nuire ; puis comprendre et agir

### Résumé

- Avec les traitements d'aujourd'hui comme avec les remèdes du temps d'Hippocrate, il est beaucoup plus facile de nuire que de faire du bien. Beaucoup de dégâts causés par les médicaments sont évitables en choisissant mieux les traitements, en veillant en permanence à d'abord ne pas nuire, et à ne pas faire courir de risque injustifié.
- Les victimes des médicaments aident à y voir clair. Chacun peut agir dans son domaine, autour de soi, modestement peut-être mais assurément sans fatalisme, pour intégrer les victimes des médicaments dans les réflexions, dans les décisions, et ensuite dans les actions.

Comment pourrait-on rester passif devant les témoignages si émouvants exprimés par les victimes des médicaments ? Mais comment agir utilement, face à l'ampleur et à la complexité du problème ?

### Écouter sans a priori

À examiner sans a priori les témoignages présentés par Millie Kieve et Sophie Le Pallec lors de la Pilule d'Or Prescrire en janvier 2014, on constate que souvent ces drames surviennent du fait de traitements médicaux injustifiés, ou mal choisis, ou poursuivis trop longtemps (1,2). Ce constat rend ces histoires personnelles particulièrement consternantes. En même temps, au-delà de l'émotion, cela fait apercevoir des pistes d'actions concrètes, à la portée de chacun.

### Des désastres à connaître et à étudier

Ces pistes se confirment quand on examine des exemples classiques de désastres d'origine médicamenteuse. Les noms des médicaments en question sont très connus : DES, Vioxx<sup>®</sup>, Mediator<sup>®</sup>, etc. La réalité des désastres sanitaires qu'ils ont causés est couramment admise, même si leur ampleur exacte est plus ou moins discutée.

Les pharmacologues savent expliquer par quels mécanismes les dégâts sont survenus.

Mais il reste beaucoup d'autres enseignements à en tirer pour améliorer rapidement la pratique quotidienne et éviter d'autres drames.

**DES : un médicament resté trop longtemps dans les habitudes des médecins.** Le *diéthylstilbestrol* (DES ; Distilbène<sup>®</sup>), un médicament des années 1940, a fait, et fait encore des ravages dans la vie de dizaines de milliers de femmes et de leur entourage. Du point de vue pharmacologique, c'est parce qu'on a longtemps ignoré que le DES pris par les femmes enceintes provoque souvent chez les enfants à naître, et en particulier sur les filles, des troubles qui ne se révèlent qu'à l'âge adulte, plusieurs décennies après la naissance.

Mais les ravages viennent aussi de ce que pendant longtemps, jusque dans les années 1970, des médecins ont persisté à prescrire du DES à des femmes enceintes pour réduire le risque de fausse couche, sans tenir compte des données qui montraient clairement depuis les années 1950 que le DES est inefficace dans cette situation (il tend même à augmenter le risque d'avortement précoce) (3,4).

**Rofécoxib : une nouveauté trop vite adoptée par les médecins.** Au début des années 2000, un nouvel anti-inflammatoire, le *rofécoxib* (Vioxx<sup>®</sup>), a fait des dizaines de milliers de victimes d'accidents cardiaques ou cérébraux, accidents souvent invalidants, parfois mortels. On peut constater scientifiquement que les effets cardiovasculaires du *rofécoxib* se sont avérés plus fréquents que ceux de la plupart des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Mais ce raz-de-marée d'effets nocifs a été d'autant plus brutal que beaucoup de médecins ont changé rapidement leur pratique pour prescrire ce nouveau médicament à la place de plus anciens. Le *rofécoxib* n'était ni plus ni moins efficace que ces concurrents plus anciens. Mais ces médecins ont fait confiance à la firme qui mettait en avant une prétendue meilleure tolérance digestive. Ou bien ils ont fait confiance aux leaders d'opinion qui relayaient les allégations de la firme. Ou bien ils ont fait confiance aux autorités qui avaient très officiellement et très réglementairement ouvert l'accès à ce médicament, à la demande de la firme. Ou bien ils ont cru que le prix élevé de ce nouveau médicament correspondait vraiment à une amélioration du service rendu.

Pourtant, ni les publications médicales, ni le dossier d'évaluation soumis aux autorités ne contenaient de preuve vraiment solide de progrès tangible en termes de tolérance digestive. Par contre, à regarder de près, le doute quant aux effets indésirables cardiaques y était déjà soulevé. Et par la suite, comme beaucoup d'experts, les autorités ont tardé à prendre la mesure des dangers cardiovasculaires du *rofécoxib*, et à les mettre en balance avec son absence d'avantage tangible sur les autres anti-inflammatoires (5,6). ►►

► **Benfluorex : une DCI trop négligée, une “efficacité” trop présu- mée.** Le *benfluorex* (ex-Mediator° ou autre) a détérioré des valves cardiaques de dizaines de milliers de personnes. L'explication pharmacologique est simple : le *benfluorex* est transformé par le corps humain en dérivés de la *fenfluramine* (ex-Ponderal°) ; et la *fenfluramine*, un amphétaminique, est connue pour exposer aux atteintes valvulaires.

Le *benfluorex* était autorisé et promu pour prendre en charge les patients diabétiques ou considérés comme hyperlipidémiques, au vu de quelques résultats sanguins, sans preuve solide de la moindre efficacité en termes de prévention des complications cliniques du diabète ou de l'hyperlipidémie. Il était parfois utilisé pour faire perdre du poids, sans que l'autorisation de mise sur le marché couvre cet usage, pendant que les données montrant ses liens étroits avec la *fenfluramine* sont restées longtemps dans l'ombre.

Quoi qu'il en soit, le suffixe *-orex* dans sa dénomination commune internationale (DCI) signale clairement sa parenté avec les anorexigènes. Quelle qu'ait été la conduite de la firme qui faisait commerce de ce médicament, quelle qu'ait été l'inertie des autorités de santé françaises sur ce dossier, il suffisait de rapprocher cette parenté avec l'absence de preuve d'efficacité sur les conséquences concrètes du diabète ou de l'hyperlipidémie pour choisir, par simple prudence, de ne pas utiliser ce médicament (7,8,9).

**Pilules de 3<sup>ème</sup> génération : quand on oublie ou sous-estime les médicaments de référence.** Les pilules de 3<sup>ème</sup> génération, c'est-à-dire les contraceptifs estroprogestatifs dits de 3<sup>e</sup> génération, ont provoqué plus de phlébites et d'embolies pulmonaires que ce qu'on pouvait présumer lors de leur mise sur le marché.

La nouveauté de ces pilules tenait à des progestatifs qui, selon l'hypothèse formulée à partir des tests en laboratoire, devaient provoquer encore moins de thromboses que les progestatifs précédents. Il a fallu des années pour établir que la réalité est à l'inverse de l'hypothèse de départ : en fait, ces contraceptifs dits de 3<sup>ème</sup> génération provoquent plus de thromboses que les pilules classiques. Dans le même temps, on constatait que ces pilules de 3<sup>ème</sup> génération ne sont ni plus ni moins efficaces que celles de 2<sup>ème</sup> génération.

Beaucoup de femmes n'en auraient pas souffert si, au moment de choisir une contraception estroprogestative, elles avaient pris une pilule classique, dite de 2<sup>e</sup> génération. Si elles avaient été mieux informées par les médecins, les pharmaciens, les sages-femmes, les journalistes, etc. Si ces professionnels s'étaient eux-mêmes mieux informés et n'avaient pas cédé à l'influence des firmes tirant profit de ces pilules nouvelles mais sans progrès prouvé, si les agences du médicament avaient mieux informé l'ensemble des professionnels et des femmes des dangers injustifiés de ces pilules, ne serait-ce que via leurs notices (10,11,12).

Ici comme dans beaucoup d'autres cas, la question est de déterminer le meilleur choix pour les personnes, avec ces personnes, en étant à la fois très exigeant sur les preuves de progrès concret apporté par le médicament, et très sensible aux signaux d'effets nocifs.

### Tenir compte des réalités pharmacologiques

Il est certain que les médicaments provoquent parfois des maladies graves. Mais il est certain aussi que l'ampleur des dégâts entraînés par les médicaments dépend largement de la qualité de la prise en compte de ce danger par les humains.

Autrement dit, l'application large de quelques principes simples aurait fortement limité le nombre de victimes de ces médicaments. Appliquer ces principes au quotidien, pour tous les médicaments, réduirait fortement le nombre des victimes des médicaments en général.

En France, le nombre de morts causées par les médicaments peut être estimé de l'ordre de 20 000 par an (13). De très nombreux médicaments sont impliqués.

### Savoir gérer les incertitudes

Les médicaments ont des effets très nombreux sur le corps humain, très différents selon les personnes et les situations. La marge est souvent étroite entre effets positifs et effets négatifs. On ne connaît ces effets qu'en partie, et seulement en termes de probabilités, de moyennes, d'estimations, à l'échelle d'une population. Il y a encore plus d'incertitude autour de ce qui se

passera pour une personne précise.

De sorte que pour les professionnels de santé, avec les traitements d'aujourd'hui comme avec les remèdes du temps d'Hippocrate, il est beaucoup plus facile de nuire que de faire du bien.

De sorte aussi que lorsqu'on veille en permanence à d'abord ne pas nuire, à ne pas faire courir de risque injustifié, les médicaments font beaucoup moins de victimes.

### Ne pas faire courir de risque injustifié : un principe simple, des conséquences majeures au quotidien

Beaucoup de drames sont évitables en choisissant mieux les traitements. Parfois en choisissant de ne pas traiter, tout simplement, car le problème rencontré est en fait un trouble bénin, spontanément résolutif, ce qui rend le moindre risque sérieux inacceptable. Souvent, en choisissant un autre traitement, ou en choisissant de traiter à la plus petite dose efficace, ou de traiter moins longtemps, ou de traiter avec des médicaments mieux connus, ou de traiter avec des médicaments d'efficacité démontrée sur des critères pratiques tangibles et non seulement en fonction de chiffres biologiques, sanguins ou autres.

Beaucoup de dégâts sont évitables aussi en évitant des erreurs de diagnostic, de préparation des médicaments, d'administration des médicaments, de surveillance des effets des médicaments, etc. Il faut pour cela, réviser et mettre à jour ses connaissances, en continu.

### Des difficultés pour prendre pleinement en compte les effets nocifs des médicaments

Les soignants ont souvent des difficultés à prendre pleinement en compte les effets nocifs des médicaments dans leur pratique. Il y a beaucoup de causes à cela. La formation des soignants est souvent insuffisante en pharmacologie. Selon une idée reçue trop fréquente, les effets indésirables seraient une fatalité inéluctable, ou seraient le prix obligé de l'efficacité du médicament. Les effets nocifs marquent des limites du pouvoir de soignant, ce qui frustre certains soignants. La notion d'échec ou ►►

► d'insuffisance professionnelle est parfois difficile à dépasser. Certains soignants ont des difficultés à analyser les faits pour discerner chaque facteur de survenue, et éviter d'autres dégâts. Etc.

De même, les preuves de l'ampleur épidémiologique des effets nocifs des médicaments remettent en question des décisions des agences du médicament, freinent les gains des firmes pharmaceutiques, etc. (14).

### Les victimes des médicaments aident à y voir clair

En réalité, les victimes des médicaments aident à y voir clair.

Elles aident à prendre la mesure exacte des dégâts des médicaments ; la mesure de l'influence excessive de firmes, qui poussent à la consommation de produits de santé au-delà de l'intérêt des patients ; la mesure de la faiblesse des autorités sanitaires et des assureurs maladie, qui ne parviennent pas encore à donner pleinement la priorité aux intérêts des patients ; la mesure de l'importance de faire bénéficier le doute aux patients plutôt qu'aux firmes ; etc.

Autrement dit, chacun a intérêt à écouter les victimes des médicaments.

Chacun a intérêt à les connaître, à les reconnaître, à les écouter. Leur histoire, leur parcours, leurs témoignages, et ceux de leur entourage, sont une riche source de progrès pour mieux soigner, pour mieux choisir les traitements, pour mieux s'informer et se former, pour mieux réguler le marché des médicaments, pour mieux gérer les ressources de l'assurance maladie, et aussi pour repenser en profondeur la prise en charge des victimes des médicaments, y compris en matière juridique, en matière d'imputabilité, de responsabilité, etc. (15).

Bien sûr, personne ne peut résoudre d'un coup l'ensemble du problème de la gestion des effets nocifs des médicaments. Mais chacun peut agir dans son domaine, autour de soi, modestement peut-être mais assurément sans fatalisme, pour intégrer les victimes des médicaments dans les réflexions, dans les décisions, et ensuite dans les actions.

©Prescrire

#### Déclaration d'intérêts\*

Bruno Toussaint, comme tous les membres de la Rédaction de *Prescrire*, signe chaque année un engagement personnel d'absence de conflit d'intérêts, notamment avec les firmes de produits de santé. *Prescrire* est financé à 100 % par ses abonnés : zéro publicité, zéro subvention.

\* Décret du 25 mars 2007 ; Art. R. 4113-110 du Code de la santé publique.

.....

#### Références

- 1- Kieve M "Écouter les voix des victimes" Intervention lors de la Pilule d'Or *Prescrire*, janvier 2014 : 6 pages.
- 2- Le Pallec S "Gueules cassées du médicament" : d'épreuves en épreuves" Intervention lors de la Pilule d'Or *Prescrire*, janvier 2014 : 8 pages.
- 3- Prescrire Rédaction "Diéthylstilbestrol (DES) : des dommages trente ans plus tard" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (287) : 700-702.
- 4- Prescrire Rédaction "Exposition au DES (Diéthylstilbène) in utero" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (358) : 566-568.
- 5- Prescrire Rédaction "Comment éviter les prochaines affaires Vioxx" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (259) : 222-225.
- 6- Prescrire Rédaction "Réagir à la mainmise des firmes sur les données cliniques" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (303) : 57.
- 7- Prescrire Rédaction "Benfluorex antidiabétique ? Mediator<sup>®</sup> comprimés" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (173) : 326-328.
- 8- Prescrire Rédaction "Benfluorex pour quoi faire ? Mediator<sup>®</sup> comprimés" *Rev Prescrire* 1997 ; **17** (179) : 807-809.
- 9- Prescrire Rédaction "Valvulopathies d'origine médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (359) : 668-672.
- 10- Prescrire Rédaction "Les contraceptifs oraux dits de 3<sup>ème</sup> génération augmentent le risque thromboembolique" *Rev Prescrire* 1996 ; **16** (160) : 215-217.
- 11- Prescrire Rédaction "Contraceptifs oraux dits de 3<sup>ème</sup> génération" : réévaluation par la HAS" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 496.
- 12- Prescrire Rédaction "Contraceptifs estroprogestatifs oraux : faire un tri parmi la pléthore de spécialités" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (309) : 496-497.
- 13- Prescrire Rédaction "Effets indésirables mortels des soins hospitaliers" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (330) : 269.
- 14- Prescrire Rédaction "Décalage risques-bénéfices" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362) : 881.
- 15- Prescrire Rédaction "Imputer une affection à un médicament : une démarche probabiliste" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (359) : 671.

