



Conférence-débat

Intervention de **Bruno Toussaint**,
Directeur Éditorial, *Prescrire*

Un "bilan des médicaments à écarter des soins", pour quoi faire ?

Pour la cinquième année consécutive, *Prescrire* publie un "bilan des médicaments à écarter pour mieux soigner". Ce bilan recense des cas flagrants de médicaments plus dangereux qu'utiles, que *Prescrire* conseille d'écarter des soins. Il repose sur le travail d'élaboration des numéros de *Prescrire*. L'objectif est d'aider à choisir des soins de qualité, pour d'abord ne pas nuire aux patients et pour éviter des dégâts.

Prescrire a pris l'initiative d'actualiser annuellement ce bilan depuis 2013, et de le mettre largement à disposition, en accès libre sur le site www.prescrire.org, alors que le contenu de *Prescrire* est réservé aux abonnés. La cinquième édition de ce bilan est présentée en détails dans le numéro de février 2017 de *Prescrire*, pages 137 à 148. Elle compte une centaine de médicaments.

Cette 5^e édition est l'occasion de faire un point : sur la méthode d'élaboration de ce bilan ; sur les raisons de sa publication ; sur les décisions des autorités et des firmes en France qui ont visé à mettre les patients à l'abri de ces médicaments ; sur l'intérêt du public pour ce bilan ; et sur l'évolution des pratiques des soignants autour de ces médicaments.

Le résultat d'une méthode fiable, rigoureuse, indépendante

Ce bilan est le résultat d'une méthode fiable, rigoureuse, indépendante.

Un des principaux objectifs de *Prescrire* est d'apporter aux professionnels de santé, et ainsi aux patients, des informations dont ils ont besoin pour leur pratique, claires, synthétiques, fiables et actualisées, indépendantes des conflits d'intérêts commerciaux ou corporatistes.

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 divers modes d'exercice, exempte de conflit d'intérêts, s'appuyant sur une documentation méthodique et 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 texte (lire "L'histoire collective du chemin d'un texte Prescrire" sur le site www.prescrire.org),

- et un principe inaltérable d'indépendance.

Prescrire est financé intégralement par les abonnés, sans publicité, sans subvention, sans actionnaire. Les entreprises, 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*.

Documentation, comparaisons, analyse

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, avec notamment :

- une détermination précise du traitement de référence (médicamenteux ou non) quand il existe, comparaison au meilleur traitement comparateur ;

- une détermination des critères d'évaluation clinique les plus pertinents pour les patients, tels que la mortalité ou la réduction des accidents cardiovasculaires, en écartant souvent les critères intermé-



diaires, sans preuve d'une efficacité sur l'espérance de vie ou la qualité de vie des patients, tels qu'un simple résultat biologique (cholestérolémie, glycémie, etc.) ou d'imagerie ;

- une 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 ;

- une prise en compte des effets indésirables, en sachant qu'ils sont souvent moins étudiés que l'efficacité, en particulier avant la mise sur le marché, et que des effets indésirables graves sont parfois décelés seulement après plusieurs années d'utilisation par un grand nombre de patients.

Médicaments autorisés mais à ne pas ou plus utiliser

Les autorités et les firmes pharmaceutiques savent bien que les médicaments sont plus dangereux que beaucoup d'autres produits industriels.

Les firmes doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) avant de les vendre. Cette procédure d'autorisation préalable a été mise en place après le désastre du *thalidomide*, qui a montré l'insuffisance des formalités des années 1950.

Le bilan *Prescrire* des médicaments à écarter pour mieux soigner rassemble des médicaments dont la balance bénéfices-risques est défavorable dans toutes les utilisations permises par leur autorisation de mise sur le marché.

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 ; par exemple, les vasoconstricteurs dans le rhume, comme la *pseudoéphédrine* ;

- de médicaments anciens dont l'utilisation est dépassée, car d'autres médicaments ont une balance bénéfices-risques plus favorable ; par exemple, le *piroxicam*, un anti-inflammatoire non stéroïdien ;

- de médicaments récents, dont la balance bénéfices-risques s'avère moins favorable que celle de médicaments plus anciens ; par exemple, les coxibs, des anti-inflammatoires non stéroïdiens ;

- de médicaments dont l'efficacité n'est pas prouvée au-delà d'un effet placebo, et qui exposent à des effets indésirables graves ; par exemple le *thiocolchicoside*, proposé comme myorelaxant.

Le bilan *Prescrire* des médicaments à écarter ne prétend pas être exhaustif. Et d'autre part il ne recense ni les utilisations à écarter de nombreux médicaments par ailleurs intéressants dans certaines situations, ni les présentations à écarter mais à base d'une substance utile (comme Uvestérol®).

Agir d'abord au service des patients

Certains médicaments de ce bilan sont commercialisés depuis de nombreuses années et d'utilisation courante.

La persistance des firmes à les commercialiser et l'inertie des agences du médicament qui tardent à les interdire totalement exposent les patients à des risques injustifiés, et mettent les professionnels de santé en difficulté, en les contraignant à aller à contre-courant d'autorisations de mise sur le marché, de décisions de remboursement par la Sécurité sociale, et de positions de divers leaders d'opinion, qui désorientent des patients et des soignants.

C'est pourquoi *Prescrire* a pris l'initiative de dresser en 2013 ce bilan des médicaments à écarter des soins, et de le mettre largement à disposition du public, en accès libre sur le site www.prescrire.org, alors que le contenu de *Prescrire* est réservé aux abonnés.

La cinquième édition de ce bilan est présentée en détails dans le numéro de février 2017 de *Prescrire*, pages 137 à 148. Elle compte une centaine de médicaments.

Médicaments à écarter des soins : la sécurisation des patients est trop lente

Devant les médicaments à écarter des soins, les autorités peuvent décider le retrait ou la suspension d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles ont aussi la possibilité de décider des baisses du taux de remboursement par l'assurance maladie obligatoire, jusqu'au déremboursement.

Les firmes peuvent d'elles-mêmes 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 médicaments recensés par les 5 bilans *Prescrire* sur cette période, seulement une dizaine ont fait l'objet d'une suspension ou d'un retrait d'AMM. Ces décisions ont été prises par l'Agence française du médicament (ANSM) beaucoup plus souvent que par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Des suspensions ont été décidées en 2013, toutes de médicaments anciens : à base de *méprobamate*, un sédatif ; et de 5 dérivés de l'ergot de seigle, utilisés dans divers troubles circulatoires.

L'AMM concernant l'*indoramine* (ex-Vidora®) dans la migraine a été retirée en 2013, 28 ans après son octroi. L'AMM concernant la *floctafénine* (ex-Idarac®), un anti-inflammatoire non stéroïdien, a été abrogée en 2015, 40 ans après son octroi.



L'AMM du dosage à 20 mg de la *dompéridone* a été accordée en 2003 puis retirée en 2014, après des années de procédures. Mais le dosage à 10 mg, autorisé en France depuis 1980, reste sur le marché.

Quelques arrêts de commercialisation. Praxinor[°], associant *théodrine* + *cafédrine*, n'est plus commercialisé depuis 2013, comme le *nimésulide*. Idem en 2014 pour Hexaquine[°] suppositoires à base de *quinine* dans les crampes. Leurs AMM françaises sont de ce fait devenues caduques.

Quinine vitamine C Grand[°] 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 *pégolotricase* (ex-Krystexxa[°]), l'AMM européenne de 2013 a été retirée.

Le *fer dextran* (Ferrisat[°]) n'est plus commercialisé en France depuis 2015. L'AMM européenne de 2007 reste valide. Idem pour l'*asénapine* (Sycrest[°]), un neuroleptique autorisé en 2010.

Quelques déremboursements lents, parfois contestés, ou partiels. Pour réduire le nombre de patients exposés, 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. C'est parfois une parade face à l'impossibilité réglementaire des autorités françaises de retirer une AMM accordée au niveau européen. Des spécialités, y compris des copies, à base de *trimétazidine* (Vastarel[°] ou autre), "déremboursées" en 2012, restent disponibles début 2017 en traitement de l'angor, ce qui suggère des ventes encore notables.

Le *ranélate de strontium* (Protelos[°]) "déremboursé" en 2015 reste disponible début 2017 dans l'ostéoporose.

Des firmes ont contesté en justice certains déremboursements, et en ont retardé les effets. Ainsi en ce qui concerne le *kétoprofène* en gel (Ketum[°] gel ou autre, un anti-inflammatoire non stéroïdien), la *diacéréine* (Art 50[°] ou autre) et la *glucosamine* (Voltaflex[°] ou autre) dans l'arthrose, l'*olmésartan* (Alteis[°], Olmetec[°], et en association) dans l'hypertension artérielle. La ministre de la santé a demandé un "protocole de soins" avant tout déremboursement des 4 médicaments commercialisés dans la maladie d'Alzheimer, entravant la généralisation de la prise de conscience de la nocivité de ces médicaments et la protection des patients.

Parfois le déremboursement est combiné à une baisse du taux de remboursement, pour un même médicament. Cela a été le cas en 2014 avec le *tacrolimus* dermique (Protopic[°]), muni d'une AMM européenne depuis 2002 : baisse de remboursement chez les adultes et déremboursement chez les enfants.

Parfois il n'y a que baisse à 15 % du taux de remboursement, comme en 2016 pour l'*agomélatine* (Valdoxan[°]), autorisée depuis 2009 dans la dépression.

Le *mifamurtide* (un antitumoral) et le *vernakalant* (un antiarythmique), 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.

En somme : une action lente et parcellaire des firmes et des 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.

Un événement inédit devenu une source d'information habituelle

Début 2013, la première édition du bilan des médicaments à écarter des soins selon *Prescrire* a été fortement médiatisée. L'afflux de tentatives de téléchargement a bloqué le site www.prescrire.org. Nous avons ensuite recensé plus de 200 000 visites durant la semaine de la mise en ligne. De mars à décembre 2013, le nombre de téléchargements du bilan a été d'environ 900 par semaine.

Ensuite, au fil des années, l'afflux lors de la parution a diminué, mais le nombre de téléchargements au fil des mois a augmenté.

L'édition 2014 a été téléchargée environ 250 000 fois dans le mois suivant sa mise en ligne, puis environ 1 000 fois par semaine en moyenne de mars à décembre.

L'édition 2016 a été téléchargée environ 50 000 fois dans le mois suivant sa parution. Mais sur l'ensemble de l'année 2016, on compte environ 180 000 téléchargements du bilan, toutes éditions confondues. À partir de fin mars, le nombre de téléchargements est en moyenne de 2 800 par semaine, avec parfois des pics en cas d'actualité : fin novembre 2016 : nouvelle édition du "guide des 4 000 médicaments" et sortie du film "la fille de Brest" ; début janvier 2017, décès d'un nourrisson lié à Uvestero[°] ; etc.

L'intérêt du public pour le bilan des médicaments à écarter selon *Prescrire* semble bien devenu habituel, au-delà des abonnés à *Prescrire*. Cet intérêt s'est inscrit dans la durée, en élément de réponse au besoin réel de faire le tri dans les médicaments pour éviter les mauvais choix.

À côté des chiffres, ce besoin apparaît aussi dans des témoignages et des courriers que *Prescrire* reçoit de patients ou de proches de patients.

Par exemple, à propos d'un anticholinestérasique commercialisé dans la maladie d'Alzheimer : « Ma mère âgée de 87 ans est sous traitement de *galantamine* depuis environ 5 ans. (...) »

Début de problème cardiaque (...). Puis chute et hospitalisation, petit accident vasculaire cérébral.

J'ai fait plusieurs demandes pour arrêter le traite-

ment de galantamine mais j'ai toujours des réponses négatives :

Gériatre → c'est un bon traitement

Cardiologue → il n'y a pas de relation entre le problème cardiaque et le traitement

Médecin traitant → je n'arrête pas le traitement si le gériatre veut continuer.

Que faire ? Quand va-t-on arrêter de commercialiser cette molécule ?

Je ne sais pas comment faire pour que ma mère ne meure pas d'un empoisonnement par une molécule inutile...».

Baisse de l'exposition à la dompéridone et autres antiémétiques courants

Parmi les médicaments à écarter des soins selon *Prescrire*, la *dompéridone* (Motilium° ou autre) a été très médiatisée. C'est un neuroleptique, commercialisé dans les nausées-vomissements (on parle de "neuroleptique caché").

L'évolution du nombre de boîtes remboursées par l'assurance maladie, à partir des chiffres "Medicam" mis en ligne en accès libre par l'assurance maladie, montre une diminution en 2013, 2014 et 2015. On constate aussi un report partiel vers la *métopimazine* (Vogalene° ou autre), un autre "neuroleptique caché", qui n'est pas un bon choix selon *Prescrire*. Cependant, le total des nombres de boîtes *dompéridone* + *métopimazine* + *métoclopramide* (c'est-à-dire les "neuroleptiques cachés" couramment utilisés comme antiémétique), diminue chaque année depuis 2012, où il était d'environ 20 millions de boîtes, pour atteindre environ 11,5 millions en 2015. En l'absence de déremboursement, cette évolution est sans doute expliquée en partie par les mises en garde de l'Agence du médicament et les conclusions de la Commission de la transparence au sujet de la *dompéridone*. Cependant, ces positions n'ont pas semblé avoir grand effet avant 2013. D'autre part, cette baisse des nombres de boîtes remboursées ne semble pas expliquée par l'épidémiologie. Selon le réseau Sentinelles, le pic épidémique des gastroentérites correspond à un surcroît de prescriptions de ces 3 antiémétiques (n° 369 p. 555). Sur la période 2012-2015, le pic épidémique le plus élevé a été observé en 2013, et l'incidence par épidémie la plus élevée a été observée en 2015 (<https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=epidemies>).

Des médecins ont témoigné de la faisabilité de dé-prescrire et ne plus prescrire la *dompéridone*, et d'autres médicaments à écarter (n° 375 pages 386-387).

L'initiative d'un pharmacien d'officine de ne plus vendre de *pseudoéphédrine* a eu de l'écho début 2017 (n° 399 page 72, lequotidiendumedecin.fr le 17 janvier 2017, etc.).

En somme : continuer à agir, sans attendre

Sur la période 2013-2016, comme trop souvent, l'action des autorités et des firmes pour protéger les patients en écartant les médicaments plus dangereux qu'utiles a été lente et parcellaire, en particulier au niveau européen. La plupart des médicaments à écarter en 2013 restent disponibles début 2017.

Logiquement, l'intérêt du public pour le bilan que *Prescrire* dresse de ces médicaments se maintient vivace tout au long de l'année.

De plus en plus de patients et de professionnels de santé ont compris que, faute de confiance dans les autorités pour les protéger, leur intérêt est de prendre l'initiative, sans attendre.

Et l'exposition des patients à ces médicaments tend à baisser.

Autant de signaux pour tous les acteurs du système de santé cherchant à assurer l'accès de chacun à des soins de qualité.

Autant de signaux pour faire face à la médication de la société, thème des prochaines *Rencontres Prescrire*, à Toulouse, les 23 et 24 juin 2017.

Autant d'encouragements pour *Prescrire* à poursuivre ce bilan annuel, et à le mettre largement à disposition. Pour contribuer à prendre la mesure des effets nocifs des médicaments. Pour anticiper, et éviter les dégâts évitables. Pour que le système du médicament évolue et devienne plus efficient, sans attendre les successeurs des Vioxx°, Mediator°, pilules de 3^e génération, Dépakine°, Uvestérol°, etc.

Bruno Toussaint
Directeur Éditorial, *Prescrire*