

nation commune internationale (DCI) sur le conditionnement aide à éviter les effets indésirables graves provoqués soit par la prise par erreur d'un médicament à la place d'un autre, soit par une surdose due à la prise concomitante involontaire d'une double dose d'un même médicament. En 2013, sur les étiquetages de quelques médicaments, les DCI sont bien lisibles et clairement dissociées du nom commercial : *bortézomib* (Velcade[®]), *décitabine* (Dacogen[®]), *peroxyde de benzoyle* (Papclair[®] 5 %).

Mise en valeur de mentions utiles aux soins sur les boîtes. Il est rare que les mentions non commerciales soient mises en valeur sur les boîtes. Mais, en 2013, c'est pourtant le choix fait pour quelques médicaments. La mention de conservation au réfrigérateur est bien visible sur les boîtes de *pertuzumab* (Perjeta[®]). Sur celles de *cabazitaxel* (Jevtana[®]), le terme cytotoxique figure en bonne place (a). Sur celles du neuroleptique *halopéridol* (Haldol[®]) 1 mg et 5 mg, figure un signal du changement de présentation effectué fin 2012.

Plus simple à préparer. Trois caractéristiques de conditionnement repérées en 2013 permettent de simplifier l'administration du médicament. Le BCG-Medac[®], administré par voie intravésicale dans certains cancers de la vessie, contient à la fois de quoi préparer la suspension en système clos, des sondes urinaires appropriées, et un sachet adhésif pour y regrouper les déchets. Ce conditionnement a été conçu pour assurer un soin complet, limitant autant que possible les risques, notamment d'erreurs lors de préparation, et de piqûre accidentelle, de contamination. D'où la Palme du conditionnement attribuée par *Prescrire* (lire page 88).

La préparation de *dégarelix* (Firmagon[®]) a été facilitée et sécurisée par la mise en seringue préremplie du solvant et l'ajout d'un dispositif de transfert.

Les poches de *morphine* injectable (*morphine*-Renaudin[®]) sont un moyen de simplification des étapes de préparation dans certaines situations, à condition de veiller à éviter toute confusion lors de la sélection de l'un des dosages.

Quelques efforts de sécurité vis-à-vis des enfants. Les nourrissons sont particulièrement sensibles aux effets généraux des dermocorticoïdes d'activité forte. Les boîtes de *fluticasone* topique (Flixovate[®]) comportaient auparavant un plan de prises à 2 cases ("matin" et "soir") exposant à des surdoses, puisqu'une seule application quotidienne est recommandée pour les nourrissons. Ce défaut avait valu à la firme l'attribution par *Prescrire* d'un "carton rouge du conditionnement" en 2012. Ce défaut a été corrigé en 2013. C'est un exemple parmi d'autres d'améliorations constatées suite aux signalements de dangers par *Prescrire* (lire en encadré page 147).

D'autres médicaments sont devenus mieux sécurisés. En 2013, les plaquettes de *buprénorphine*, associée ou non avec la *naloxone* (Subutex[®], Suboxone[®]), sont recouvertes d'un film-sécurité. Ces films sont difficiles à transpercer et à peler, retardant l'accès à leur contenu par un enfant. En 2012, le danger des plaquettes non sécurisées de Suboxone[®] avait été signalé par un "carton rouge du conditionnement".

La *quinine* associée (Okimus[®]), "carton rouge du conditionnement" en 2008, n'est plus en flacon-frac facile à ouvrir sans bouchon-sécurité, mais sous plaquette : un moindre mal pour ce médicament à éviter, mais pourtant utilisé dans les crampes (lire page 141).

Et le flacon du *colécalciférol* (ZymaD[®]) est plus difficile à ouvrir grâce à son bouchon-sécurité.

Dispositifs doseurs : l'ANSM à l'ouvrage. En 2013, le groupe de travail "erreurs médicamenteuses" de l'Agence française des produits de santé (ANSM) a entrepris une réflexion sur la qualité des dispositifs doseurs des formes buvables. L'Agence a proposé des recommandations sur le sujet en consultation publique (2,3). *Prescrire* y a répondu en rappelant l'intérêt de privilégier les formes unitaires quand elles sont adaptées, et en dressant une série de principes de minimisation des risques induits par les dispositifs doseurs, notamment à l'égard des enfants (4)

Repérer le triangle noir dans les notices. En 2013, les nouvelles règles de pharmacovigilance ont introduit la mention d'un triangle noir pointé vers le bas (▼) dans certaines notices. Ce symbole concerne les nouveaux médicaments, et d'autres plus anciens, davantage surveillés en raison de risques graves suspectés.

Le triangle noir rappelle aux patients l'intérêt de rapporter les effets indésirables des médicaments aux autorités de santé (notamment, pour la France, aux Centres régionaux de pharmacovigilance). Mais il ne s'accompagne pas de mentions suffisantes pour bien informer les patients (lire page suivante).

Des progrès à mettre en œuvre rapidement

Les améliorations précitées sont propices à des soins plus sûrs. Cela étant, la plupart des 5 000 conditionnements examinés par *Prescrire* en plus de 20 ans sont médiocres voire dangereux, pour diverses raisons, notamment : la sous-estimation de l'importance du rôle des conditionnements dans la sécurité des soins ; la prédominance des aspects marketing ; la recherche du moindre coût de conception et de fabrication. Pourtant beaucoup de risques pourraient être évités par la mise en œuvre de solutions simples qui existent déjà sur le marché.

Mentions "grossesse" des AINS dans les notices : une réévaluation européenne s'impose. Le risque d'avortement spontané suite à l'exposition à un AINS en début de grossesse est documenté. Et au cours de cette période, un risque malformatif lié aux AINS n'est pas exclu (5). Au cours du 2^e trimestre et du 3^e trimestre de la grossesse, il est solidement établi que les AINS exposent à une fermeture prématurée du canal artériel, une hypertension artérielle pulmonaire, et une insuffisance rénale chez les fœtus exposés. ►►

.....
a- À propos du *cabazitaxel*-Jevtana[®], le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a diffusé un signalement d'erreurs faites lors des étapes de dilution de la solution (réf. 12). Nous y reviendrons dans un prochain numéro.

► Au début des années 2000, l'ancien comité européen de pharmacovigilance (PhVWP) a recommandé d'insérer dans les Résumés des caractéristiques (RCP) des AINS un signallement du risque de fausse-couche, de malformation cardiaque et de laparochisis, en cas d'exposition pendant les premiers stades de la grossesse (6). L'Agence française a préféré une formulation ambiguë ouvrant la voie à une utilisation avant le 6^e mois de grossesse (7).

Pour les femmes qui pourraient être ou devenir enceintes, il est important que les notices de tous les AINS contiennent des informations précises et actualisées sur les risques auxquels ces médicaments exposent, sans ambiguïté.

Effets indésirables et notices : il faut plus qu'un symbole pour protéger. La notice est l'élément central d'information des patients. Les tests de lisibilité par des groupes cibles de patients ont apporté des progrès. Hélas, ces tests n'empêchent pas des mentions dangereusement lénifiantes, telles que celles constatées dans la notice du cytotoxique *ruxolitinib* (Jakavi[°]), « la plupart des effets indésirables de Jakavi sont légers à modérés et disparaissent généralement après quelques jours à quelques semaines de traitement » (8). Cette mention tend à minimiser les risques de saignements graves et de troubles confusionnels auxquels le *ruxolitinib* expose.

Le triangle noir (▼) attire désormais l'attention sur des médicaments dont des effets indésirables graves suspectés sont particulièrement surveillés. Mais ces dangers devraient être plus clairement précisés dans un chapitre spécifique des notices pour que les patients soient clairement informés.

Par exemple, la toxicité rénale de la *ceftaroline* (Zinforo[°]) a été montrée chez des animaux. Dans les essais cliniques, 11 patients sont devenus insuffisants rénaux durant le traitement par *ceftaroline* versus 5 avec *ceftriaxone* (Rocéphine[°] ou autre) ou *vancomycine* (Vancomycine Mylan[°] ou autre). Dans la notice de Zinforo[°], deux mentions signalent un effet sur le rein, parmi d'autres effets indésirables, sans établir de lien explicite

avec le triangle noir : rien n'explique que la néphrotoxicité est particulièrement surveillée par les agences européennes et étatsunienne du médicament (9).

De même, le motif de surveillance particulière n'est pas mentionné dans les notices :

– du *dénosumab* (Prolia[°]) pour un risque de pancréatite (10) ;

– du *glycopyrronium* (Seebri Breezhaler[°]), pour des risques cardio- et cérébrovasculaires (11).

Le principe du triangle noir ne doit pas s'en tenir à une symbolisation des risques. Les patients ont droit à une information qui les protège même des risques graves encore incertains, mais aux indices suffisants pour motiver une demande d'évaluation complémentaire. Pour ne pas bénéficier aux firmes, le doute doit être expliqué aux patients.

Gammes ombrelles : l'ANSM trop peu exigeante. En 2013, en France, plusieurs gammes ombrelles orientées vers l'automédication ou le conseil officinal ont été étendues ou modifiées : -advil[°] ; Clarix[°] ; Doli[°] ; Drill[°] ; Humex[°] ; Microlax[°] ; -sédermyl[°] ; Trophirès[°] ; Vicks[°]. Chacune de ces marques recouvre des substances qui diffèrent selon les spécialités. Certaines de ces substances sont dangereuses : *pseudoéphédrine*, *dextrométhorphan*, *paracétamol* en cas de surdose, etc. Malgré ces différences de composition, en elles-mêmes sources de confusion, les étiquetages au sein d'une gamme ombrelle se ressemblent du fait d'aspects graphiques communs, et les DCI ne sont jamais proéminentes, certaines sont même escamotées.

Par exemple, sur les boîtes des deux spécialités Clarix[°] à base de *dextrométhorphan* examinées en 2013, le nom commercial de la gamme ombrelle saute aux yeux. Par contre, les DCI figurent en petits caractères, alors qu'elles ont été déclarées administrativement comme faisant partie du nom commercial du médicament.

Sur la boîte de Trophirès composé enfants[°], la mention *paracétamol* est nettement moins visible que celle de Trophirès. Or c'est "paracétamol" qui devrait être bien apparent, afin d'éviter des surdoses par prise d'autres

médicaments en contenant. D'autant que d'autres spécialités pour enfant de cette gamme ombrelle ne contiennent pas de *paracétamol*.

De nombreux autres exemples montrent que les firmes qui commercialisent les gammes ombrelles, et les agences qui les autorisent, n'ont pas pris en compte les risques auxquels ces gammes exposent.

Entreprendre une évaluation conséquente du risque d'ingestion accidentelle. Chaque année, un nombre important de médicaments dangereux sont commercialisés en flacons-frac. Certains flacons-frac comportent un bouchon-sécurité, par exemple, en 2013 : *pazopanib* (Votrient[°]), *lapatinib* (Tyverb[°]), *méthylphénidate* (Ritaline[°] LP 10 mg).

Des médicaments plus anciens examinés en 2013 sont dépourvus de bouchon-sécurité malgré les dangers auxquels exposent les surdoses des substances concernées : *dextrométhorphan* + *mépyramine* (Clarix toux sèche dextrométhorphan mépyramine adultes[°]) ; *alimémazine* (Théralène[°] sirop) ; *clonazépam* (Rivotril[°]). Pire, la spécialité Bricanyl LP[°] 5 mg (*terbutaline*) a même régressé, présentée auparavant en plaquettes, elle est désormais conditionnée en vrac dans un flacon non sécurisé, alors que les comprimés d'à peine 5 millimètres peuvent s'ingérer rapidement, exposant à des risques cardiaques.

Face à la multiplication des flacons-frac, une évaluation poussée des risques inhérents à ces flacons devrait être entreprise. Parents et soignants devraient être sensibilisés, afin d'éviter les ingestions accidentelles et de notifier les intoxications.

Dispositifs doseurs : imposer sans délai des règles de minimisation des risques. Face aux risques qu'induit la préparation des doses d'un médicament sous forme liquide, les firmes et les agences devraient préférer les doses unitaires, prêtes à l'emploi. Quand un dispositif doseur est indispensable, son développement doit être pensé pour minimiser les risques lors de la préparation des doses. Or, en 2013, les dangers se sont accumulés. [suite page 148] ►►

Cartons rouges du conditionnement Prescrire 1991-2012 : améliorations et dangers persistants

Depuis 1991, plus de 100 "cartons rouges du conditionnement" ont été attribués dans le cadre des Palmarès *Prescrire*. Les motifs étaient divers :

- un danger, notamment pour les enfants, en raison d'un accès trop facile au médicament (absence de bouchon-sécurité sur des flacons-*vrac*, plaquettes aisément pelables), ou d'un arôme ou d'une forme attractifs ;
- une information incomplète ou source de confusion au niveau des étiquetages ou des notices ;
- l'absence d'un dispositif doseur adapté ;
- la ressemblance des différentes présentations au sein d'une gamme ombrelle, source de confusion entre des compositions très différentes ;
- une présentation qui banalise le médicament ou expose à des surdoses.

En octobre 2013, *Prescrire* a réexaminé les conditionnements de ces médicaments, afin de repérer d'éventuelles améliorations (a).

Quelques conditionnements mieux sécurisés. Des efforts ont été faits par certaines firmes pour limiter une exposition accidentelle des enfants. C'est le cas de la solution buvable Sectral[°] 40 mg/ml (*acébutolol*), dont le flacon est devenu muni d'un bouchon-sécurité (n[°] 266 p. 739), et pour les comprimés de Suboxone[°] (*buprénorphine* + *naloxone*) présentés depuis 2013 dans des plaquettes unitaires avec film-sécurité, plus difficiles à ouvrir par des enfants (n[°] 342 p. 263 ; n[°] 362 p. 903). La *quinine* associée (Okimus[°]), autorisée dans les crampes, est sous plaquettes depuis fin 2012 et non plus en flacon-*vrac*, mais reste malgré tout un médicament à écarter (n[°] 297 p. 501 ; n[°] 352 p. 110).

Par contre, aucune amélioration n'a été constatée pour les comprimés à base de *méthotrexate* (Imeth[°], Méthotrexate Bellon[°], Novatrex[°]), ni pour Quinimax[°] comprimés (*quinine* + *quinidine* + *cinchonine* + *cinchonidine*) encore commercialisés en flacons-*vrac* sans bouchon-sécurité, alors que le contenu de ces flacons est mortel pour un enfant (n[°] 352 p. 101 ; n[°] 231 p. 585).

Les flacons du *paracétamol* buvable Dolko[°], des sirops Toplexil[°] (*oxoméazine*), et de l'antiépileptique Zaronin[°] (*éthosuximide*) restent eux aussi dépourvus de bouchon-sécurité (n[°] 284 p. 428 ; n[°] 309 p. 494 ; n[°] 359 p. 649).

Une information parfois améliorée. L'étiquetage de certains médicaments a été amélioré. C'est le cas des ampoules d'*adrénaline* et d'*atropine* Renaudin[°] après que l'Afssaps (devenue depuis l'ANSM) ait finalisé en 2007 ses travaux d'harmonisation d'étiquetage des ampoules de plusieurs solutions injectables (n[°] 189 p. 749 ; n[°] 290 p. 903). Les mentions de dosages en *fosphénytoïne* et en équivalent *phénytoïne* sont mieux différenciées sur les boîtes de Prodilantin[°] (n[°] 201 p. 821). Et la quantité totale de *ziconotide* a été ajoutée sur la face principale des boîtes de Prialt[°] 100 microg/ml, solution pour perfusion, tandis que la dénomination commune internationale (DCI) a été ajoutée sur les étiquettes des flacons, mais en petits caractères (n[°] 316 p. 87).

Par contre, aucun progrès n'est constaté pour deux spécialités à base d'*isotrétinoïne* (Procuta[°] et Curacné[°]) : la mention de leur nom commercial reste prédominante par rapport à celle de cette substance fortement tératogène (n[°] 267 p. 819). Pour Nurofentabs[°] et Nurofenflash[°] (ex-Nuroflash[°]), les boîtes ne mettent pas assez en valeur le nom de la substance, l'*ibuprofène*. Ceci peut favoriser d'une part la prise par mégarde de ces médicaments par une femme enceinte, et d'autre part un risque de surdose, notamment en automédication en cas d'utilisation concomitante d'autres spécialités à base d'*ibuprofène* (n[°] 264 p. 586, n[°] 319 p. 346).

Certaines notices sont devenues plus informatives, comme celle de Monuril[°] (*fosfomicine*) (n[°] 103 p. 3) (1). Par contre, les notices des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) examinées restent insuffisantes concernant les risques encourus par le fœtus lors des 2 premiers trimestres de grossesse (n[°] 352 p. 90 ; n[°] 340 p. 91 ; n[°] 328 p. 87 ; n[°] 304 p. 87 ; n[°] 292 p. 86).

Le plan de prises à deux cases des boîtes de Flixovate[°] (*fluticasone*), crème et pomade, qui exposait les nourrissons à des surdoses, a été supprimé (lire page 145).

Praticité : doit mieux faire. Le bilan est décevant concernant la mise à disposition de dispositifs doseurs adaptés. Une amélioration discutable est relevée pour l'*éthosuximide* (Zaronin[°]), avec l'ajout d'un gobelet gradué en ml dans la boîte. C'est mieux que de devoir utiliser une cuillère domestique, mais les gobelets sont peu précis et peu

sûrs, un comble pour un antiépileptique (n[°] 309 p. 494 ; n[°] 338 p. 907).

Aucun progrès n'est constaté pour le *lévétiracétam* buvable à 100 mg/ml (Keppra[°]), dont les seringues orales restent graduées en millilitres, ce qui oblige à des calculs de conversion, sources d'erreurs de doses avérées et graves (2) (n[°] 327 p. 20).

Une absence d'amélioration est aussi notée depuis notre dernière analyse pour le vaccin BCG SSI[°], dont le flacon renferme toujours un volume équivalent à 10 doses ou 20 doses. Il reste fourni avec une seringue de capacité disproportionnée alors que des cas d'abcès au site d'injection associés à une surdose ont été rapportés (n[°] 267 p. 823 ; n[°] 285 p. 508).

Similitude entre conditionnements : de petits mieux. Les conditionnements de la solution buvable et du sirop de Dépakine[°] (*acide valproïque*) sont plus faciles à distinguer grâce à des couleurs différentes pour les boîtes et les pistons des seringues (n[°] 231 p. 593 ; n[°] 257 p. 16).

Même si un léger mieux est observé pour Atacand[°] (*candésartan*) et Hytacand[°] (*hydrochlorothiazide* + *candésartan*), les chartes graphiques de ces spécialités restent proches et sources de confusion (n[°] 226 p. 183).

Des présentations qui banalisent les médicaments. Certains conditionnements conservent un aspect inadéquat. La présentation de 120 g du gel Ketum[°] (*kétoprofène*) évoque toujours un tube de dentifrice (n[°] 202 p. 32). En automédication, les pastilles à sucer de *flurbiprofène* (Strefen[°]), un AINS, ressemblent toujours à des bonbons (n[°] 281 p. 183). La plupart des comprimés ou gélules de *méthylphénidate* sont en flacons-*vrac* (Concerta[°] LP, Ritaline[°] LP), ce qui est peu pédagogique sur le respect de la dose envers les enfants prenant ces amphétaminiques (n[°] 258 p. 86).

©Prescrire

a- Depuis 1991, une vingtaine de médicaments cartons rouges ne sont plus commercialisés.

1- ANSM "Notice-Monuril[°] 3 g, granulés pour solution buvable en sachets" 25 octobre 2010 : 5 pages.
2- Commission européenne "Notice-Keppra[°] 100 mg/ml, solution buvable" 26 août 2013 : 8 pages.



► [suite de la page 146]

En 2013, une nouvelle concentration 3 à 4 fois plus élevée en *paracétamol* (solution à 10 %) s'est ajoutée en France aux solutions déjà destinées aux enfants. Sous un même nom, Dolstic[®], deux présentations autorisées pour des enfants de tranches d'âges différentes, renferment des dispositifs doseurs dissimulés. Les étiquetages se ressemblent. Si le dispositif doseur de grande capacité destiné aux enfants de 3 ans à 10 ans est utilisé chez les nourrissons, un risque de surdose grave est à prévoir.

En 2013, le *sildénafil* (Revatio[®]) buvable dosé à 10 mg/ml, autorisé chez les enfants dans l'hypertension artérielle pulmonaire, est commercialisé dans un conditionnement complexe. Outre la seringue orale permettant l'administration, la boîte contient un gobelet destiné à mesurer la quantité d'eau pour reconstituer la suspension, qui ne doit pas être pris pour le dispositif doseur. La seringue orale, graduée en ml, comporte des graduations superflues qui excèdent la dose maximale recommandée. Ces caractéristiques concourent à un risque de surdose. Cela fait beaucoup pour un médicament plus dangereux qu'utile chez les enfants et dont les risques mortels sont dose-dépendants.

Malgré l'occasion d'un changement de concentration, le dispositif doseur de l'antiépileptique *lacosamide* (Vimpat[®]) est toujours un gobelet de moindre qualité, gradué en ml, trop imprécis pour préparer la dose d'un antiépileptique, même chez les adultes.

Le constat de 2013 sur les dispositifs doseurs est très préoccupant, notamment pour les enfants. Il est temps que les différents acteurs prennent la mesure des dangers et agissent en conséquence.

Des progrès à portée de main : pourquoi attendre ?

L'année 2013 du conditionnement est marquée par quelques améliorations et par un début de prise en compte des problèmes par certains groupes dans les agences. Mais le nombre de conditionnements dangereux reste impressionnant, croissant chaque année.

Les exemples de conditionnements réussis montrent qu'il n'est pas nécessaire de faire beaucoup plus d'effort pour concevoir un conditionnement sûr et correct que pour un conditionnement médiocre voire dangereux.

L'objectif est abordable quelle que soit la firme. Alors qu'attendent les autorités pour imposer des conditionnements informatifs et remplissant leur fonction de protection des patients ?

L'innovation thérapeutique est en panne, mais les progrès sont à portée de main dans le domaine du conditionnement.

©Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "Bilan 2012 des conditionnements : beaucoup de défauts dangereux à notifier" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (352) : 143-146.
- 2- ANSM "Projet : Recommandations relatives aux dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses (hors produits homéopathiques)" 31 juillet 2013 : 2 pages.
- 3- ANSM "Groupe de travail erreurs médicamenteuses - Compte rendu de la séance du 22 mars 2013" 25 avril 2013 : 11 pages.
- 4- Prescrire Rédaction "Réponse de Prescrire à l'enquête publique de l'ANSM sur son Projet de Recommandations relatives aux dispositifs d'administration des spécialités sous forme buvable en multidoses" 5 septembre 2013 : 17 pages.
- 5- Prescrire Rédaction "À écarter en cas de grossesse : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (358) : 604-605.
- 6- PhVWP "SPC and PL Wording for Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) with regard to disturbances of female fertility as agreed by the PhVWP" mai 2004 : 3 pages.
- 7- Afssaps "Réponse à Prescrire" 22 février 2012 : 2 pages.
- 8- Commission européenne "Notice-Jakavi[®]" 13 novembre 2013 : 7 pages.
- 9- Commission européenne "Notice-Zinforo[®]" 23 août 2012 : 6 pages.
- 10- Commission européenne "Notice-Prolia[®] seringue préremplie[®]" 15 novembre 2012 : 13 pages.
- 11- Commission européenne "Notice-Seebri Breezhaler[®]" 28 septembre 2012 : 12 pages.
- 12- EMA "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) minutes of the 7-10 October 2013 meeting, 4.1.3. Cabazitaxel-Jevtana" 7 novembre 2013 : 18-19.



Système documentaire Prescrire Service Références

Pour les abonnés, les documents portés en référence des textes de *Prescrire* et qui ne correspondent pas à d'anciens textes *Prescrire* sont disponibles (actuellement depuis le n° 303).

Pour en obtenir la photocopie, vous pouvez passer vos commandes en précisant bien la(les) page(s) et le(s) numéro(s) de *Prescrire* concernés, ainsi que les numéros des références désirées (le libellé complet des références est facultatif).

Tarif (taxes, port et droit de copie inclus) : 0,55 € par page pour les abonnés *Prescrire* (minimum de facturation : 7 €).

Prescrire - Service Références - 83 bd Voltaire - 75558 Paris Cedex 11 - FRANCE

Fax : (33) (0) 1 49 23 76 48 - Courriel : relationsabonnes@prescrire.org
Site internet : www.prescrire.org