CHRONIQUES

/ Pharmacie

Dans la tourmente du Mediator : prescription hors AMM et responsabilités

par Anne Laude, *Professeur à l'Université Paris Descartes, codirecteur de l'Institut Droit et Santé*

L'essentiel > L'affaire du *Mediator* met particulièrement en lumière une question peu explorée à ce jour, à savoir les conséquences de la prescription hors AMM sur la responsabilité des acteurs du système de santé. La prescription hors AMM peut donner lieu à une distribution des responsabilités entre professionnels de santé : médecin prescripteur, pharmacien, auxiliaires médicaux. Leur responsabilité peut être lourde en cas de prescription hors AMM, dès lors en effet qu'elle fait courir un risque injustifié au patient. Mais, les autres acteurs du système de santé : laboratoires pharmaceutiques, autorités sanitaires, organismes d'assurance maladie sont-ils pour autant à l'abri de voir leur responsabilité engagée ?

L'affaire du *Mediator* met particulièrement en lumière une question peu explorée à ce jour, à savoir les conséquences de la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) sur la responsabilité des acteurs du système de santé [1]. En effet, la presse unanime paraît considérer que l'un des préjudices causés par ce médicament découle notamment de ce type de prescription. Cette question retiendra seule ici notre attention.

Rappelons que la commercialisation d'un médicament est subordonnée à l'obtention d'une AMM délivrée en France par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), ou au niveau communautaire par l'Agence européenne du médicament, au terme de la réalisation d'essais cliniques permettant d'établir que la balance bénéfice/risque du médicament est positive. Cette autorisation ne vaut que pour les indications de thérapeutique, la posologie, la fréquence d'utilisation et le groupe de patients mentionnés. Au-delà de ces indications, l'usage ou la prescription du médicament est faite hors AMM [2].

La prescription hors AMM représenterait 15 à 20 % de la totalité des prescriptions [3], voire davantage dans certains domaines comme la pédiatrie [4], la psychiatrie ou la cancérologie [5]. En effet, pour des raisons aussi bien éthiques que juridiques, les essais cliniques ne sont pas menés sur certaines catégories de patients comme les enfants, les femmes enceintes ou les personnes âgées. Ceci explique que les spécialités pharmaceutiques soient peu développées et la prescription hors AMM soit particulièrement fréquente en pédiatrie, en gériatrie ou en cancérologie.

Comme en témoigne l'actualité, la prescription hors AMM d'un médicament est une question de santé publique au carrefour de nombreuses problématiques juridiques. Elle est en effet au cœur de principes essentiels du droit de la santé, tels

(1) A. Laude, La responsabilité du médecin en cas de prescription hors AMM, *in* Le concours médical, 3 mai 1997. 1208 ; J. Cahen, De la liberté de prescription des médecins à l'hôpital en dehors du cadre des autorisations de mise sur le marché des médicaments, RDSS 2008. 96. (2) L'art. 1er de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 nov. 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (JO L 311, 28 nov., p. 67) définit la prescription médicale comme « toute prescription de médicaments émanant d'un professionnel habilité à cet effet », V. art. R. 5132-3 CSP. (3) G. P. Friedland, *in* Prescription hors AMM ?, www.village-justice.com/articles/Prescription-hors ; cf. également J. Cahen, *op. cit.* (4) U. Winterfeld, M. F. Le Heuzey, E. Acquaviva, M. C. Mouren, F. Brion et O. Bourdon, Utilisation hors AMM des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective, *in* Archives de pédiatrie 2009 ; 16, p. 1252 s., Elsevier Masson. L'article mentionne que la prescription hors AMM a été « trouvée dans tous les pays où elle a été étudiée et dans toutes les structures : chirurgie (25 % prescription hors AMM), réanimation (35 %), urgences (43 %), oncologie (45 %), pédiatrie générale (46 %) et cardiologie (58 %). (5) T. Casagrande, La prescription « hors AMM » en cancérologie : point de vue juridique, *in* Oncologie (2005), p. 128 s.

la liberté de prescription des médecins, la régulation des produits de santé ou encore la responsabilité des acteurs de santé.

Les raisons pouvant conduire à la délivrance d'un médicament en dehors des indications de l'AMM sont diverses, et révélatrices bien souvent d'intérêts contradictoires entre les différents acteurs. Le patient peut être demandeur d'une prescription d'un médicament hors AMM parce que les mérites du produit sont vantés sur internet et qu'il se trouve dans une phase avancée d'une maladie pour laquelle aucun traitement éprouvé n'est commercialisé. Le médecin peut être amené à prescrire des médicaments hors AMM, lorsque les alternatives thérapeutiques existantes pour une pathologie sont limitées ou inexistantes. Les laboratoires pharmaceutiques n'ont, quant à eux, que peu d'intérêt à demander une modification de l'AMM originelle pour de nouvelles indications thérapeutiques, tant la procédure est longue, coûteuse, et ne donnait lieu jusqu'à récemment à aucune protection par le droit des brevets [6]. Au demeurant, l'utilisation de leurs produits en dehors de l'AMM peut accroître leurs parts de marchés pour le médicament considéré. Enfin, les pouvoirs publics, et notamment l'assurance maladie, doivent, dans un contexte de maîtrise des dépenses, élaborer un objectif prévisionnel de chaque poste de dépenses de santé, dont celles relatives au médicament, et sont à ce titre peu enclins au remboursement des médicaments prescrits en dehors de l'AMM.

Toutefois, lorsque le médicament est délivré en dehors des indications de l'AMM, pour une application thérapeutique différente, pour un dosage ou une fréquence d'utilisation distincte, ou pour un groupe de patients non indiqué, les risques, la qualité, la sécurité ou l'efficacité des effets thérapeutiques donnant lieu à prescription n'ont pas été approuvés par les autorités sanitaires.

La prescription hors AMM devrait alors faire l'objet d'un encadrement rigoureux. Pourtant, le législateur ne l'appréhende qu'au travers d'une disposition du code de la sécurité sociale imposant aux médecins de signaler sur l'ordonnance le caractère non remboursable du produit prescrit dans ces conditions [7] ou comme un élément du contrat de bon usage du médicament [8]. La prescription hors AMM n'est donc pas interdite en soi. Cette position est largement partagée par l'ensemble de la communauté internationale, au point par exemple que la Hongrie, qui est l'un des rares pays pour lesquels la prescription hors AMM est interdite, vient d'engager une procédure en vue de la légaliser [9].

La prescription hors AMM peut en effet présenter certains avantages. De nouvelles indications thérapeutiques apparaissent parfois à l'usage, avant que leurs nouveaux avantages reçoivent une AMM appropriée, et certaines prescriptions réalisées en dehors des indications prévues à l'AMM peuvent permettre aux patients de bénéficier d'une thérapeutique avec de meilleurs résultats qu'avec les seules molécules disposant d'une AMM dans le traitement considéré et contribuer au progrès médical [10]. Ce qui justifie qu'elle soit parfois encouragée par les pouvoirs publics [11].

Néanmoins, la prescription hors AMM n'est pas sans dangers. Elle est réalisée en dehors d'une quelconque validation des autorités sanitaires. Elle ne donne lieu, dans le cadre de la pharmacovigilance, qu'à peu de remontées d'effets indésirables de la part des professionnels de santé qui redoutent que ces informations permettent d'établir leur responsabilité. Elle peut fonder la mise en jeu d'actions en responsabilité, non seulement à l'encontre des professionnels de santé (I), mais plus généralement de l'ensemble des acteurs du système de santé (II).

I - La responsabilité des acteurs professionnels de santé en cas de prescription hors AMM

La prescription hors AMM est un acte de soins pouvant donner lieu à une distribution des responsabilités entre professionnels de santé. Depuis la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, leur responsabilité ne peut être engagée qu'en cas de faute [12]. Certes, la responsabilité pour faute est exclue au cas où le défaut d'un produit de santé est en cause. Toutefois, il paraît difficile d'assimiler un préjudice lié à une prescription hors AMM à un défaut d'un produit. Bien au contraire, au regard de la responsabilité, l'AMM peut apporter une relative sécurité au fabricant du médicament dans la mesure où elle fixe les limites à sa responsabilité du fait de son produit.

Le médecin prescripteur du médicament hors AMM peut, tout d'abord, voir sa responsabilité recherchée. Certes, en vertu des dispositions de l'article L. 162-2 du code de la sécurité sociale, le médecin dispose d'une liberté de prescription. Il est « libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance » [13]. Ce principe n'est toutefois pas absolu. La prescription de médicaments disposant d'une AMM est parfois restreinte lorsqu'ils relèvent de la catégorie de médicament réservé à l'usage hospitalier, à prescription

(6) La loi n° 2008-776 du 4 août 2008, dite de modernisation de l'économie, a modifié l'art. L. 611-11, al. 4, CPI permettant la protection par brevet de la deuxième application thérapeutique. (7) Art. L. 162-4 CSS. (8) Décr. n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'art. L. 162-22-7 CSS (3e partie : Décrets), annexe. L'art. 7.3 dispose que « par exception en l'absence d'alternative pour le patient, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture ». (9) Tamás L. Paál, *Regulating Off-label Use in Hungary*, 21 oct. 2009, *in* www.rajpharma.com (10) T. Casagrande, *op. cit.*, spéc. p. 128. (11) Note d'information DGS/DH/DRT n° 81 du 25 sept. 1995 relative aux mesures de prévention de la transmission du virus de l'immunodéficience humaine chez les professionnels de santé et à la conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang ou à un autre liquide biologique, spéc. p. 4 ; Circ. DHOS/SDO n° 2005-101 du 22 févr. 2005. (12) Art. L. 1142-1 CSP. (13) Art. R. 4127-8 CSP.

hospitalière, à prescription initiale hospitalière, à prescription réservée à certains médecins spécialistes, ou enfin nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement [14]. Les limites au principe de la liberté de prescription sont aussi d'ordre économique [15]. En effet, les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, « la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins » [16].

Mais, en dehors de ces hypothèses, le principe de la liberté de prescription autorise le médecin à prescrire au-delà des termes de l'AMM. Celle-ci n'est toutefois pas sans risque. Elle peut être appréhendée comme une faute susceptible de fonder la mise en jeu de la responsabilité disciplinaire du médecin prescripteur : le médecin est tenu au respect d'un certain nombre d'obligations déontologiques au titre desquelles figure l'obligation de dispenser des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science [17]. Par ailleurs, le médecin ne peut proposer aux malades un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé [18]. Il doit s'interdire dans les thérapeutiques qu'il prescrit de faire courir au patient un risque injustifié [19]. Dès lors que la prescription hors AMM n'est pas réalisée dans l'intérêt du patient, elle peut donner lieu à sanction disciplinaire pouvant aller jusqu'à la radiation du tableau de l'ordre des médecins [20]. C'est le risque injustifié pour le patient que la prescription hors AMM lui fait courir qui fonde la mise en jeu de la responsabilité disciplinaire du médecin, et non la prescription hors AMM en elle-même [21].

La prescription hors AMM est également susceptible de mettre en jeu la responsabilité civile du praticien et peut donner lieu notamment à deux types de faute [22]. Elle peut, en premier lieu, contrevenir aux dispositions introduites par la loi du 4 mars 2002 précitée, selon lesquelles toute personne a le droit « de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté » [23]. Ainsi, seuls les articles parus dans des revues scientifiques, les recommandations de sociétés savantes, des référentiels validés, permettent au médecin de justifier sa prescription hors AMM et l'absence de risque disproportionné qu'elle entraîne pour le patient [24]. La Cour de cassation l'a précisé dans un arrêt du 18 septembre 2008, dans lequel elle souligne que « la faute du praticien ne pouvait se déduire de la seule absence d'AMM et des effets indésirables du traitement », dès lors, le traitement préconisé par M. Y était reconnu pour son efficacité, et que s'il s'accompagnait de complications connues il n'était cependant pas établi que les données de la science ne puissent y remédier [25]. Toutefois, la faute du médecin prescrivant hors AMM peut consister en un défaut d'information. En effet, il incombe à tout médecin, depuis la loi du 4 mars 2002, d'informer son patient notamment sur les traitements proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent, ainsi que sur les alternatives thérapeutiques [26]. En matière de prescription hors AMM, cette obligation d'information revêt une importance primordiale et se trouve en quelque sorte renforcée. Le patient doit être en mesure d'accepter en toute connaissance de cause l'utilisation d'un produit hors AMM. Le médecin doit clairement l'informer du caractère hors AMM de cette prescription, du fait que le médicament n'a pas d'autorisation sur le marché pour l'indication thérapeutique pour laquelle il le prescrit, des raisons pour lesquelles il prescrit cette thérapeutique, des alternatives thérapeutiques existantes et des éventuels effets indésirables.

A défaut de pouvoir rapporter la preuve du respect de cette information [27], les juges pourront retenir que l'absence d'information sur les effets possibles, mais connus, se trouve à l'origine du préjudice subi par le patient [28]. Au demeurant, l'obligation d'information du médecin est d'autant plus lourde qu'elle lui impose également de mentionner à son patient que le médicament prescrit hors AMM n'est pas remboursable [29]. Il doit même signaler lorsqu'une spécialité est prescrite en dehors des indications thérapeutiques retenues pour l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, en portant sur l'ordonnance la mention de son caractère non remboursable à côté de la dénomination de la spécialité [30]. A défaut, lorsque les organismes sociaux ont alors indûment pris en charge le remboursement du médicament, le médecin prescripteur peut faire l'objet de poursuites devant la section de la chambre disciplinaire de première instance du conseil régional de l'Ordre des médecins, qui peut prononcer à son encontre des

(14) Art. R. 5121-77 CSP. (15) A. Laude, B. Mathieu et D. Tabuteau, Droit de la santé, Thémis, PUF, 2e éd., spéc. n° 370. (16) Art. L. 162-2-1 CSS. (17) Art. R. 4127-32 CSP. (18) Art. R. 4127-39 CSP. (19) Art. R. 4127-40 CSP. (20) Art. L. 4124-6-1 CSP ; V., à propos de prescriptions hors AMM, CE 27 oct. 1972, Lebon tables, p. 1216 ; sect. discipl., 10 juin 1987, BO 30 juin 1988. 17 (18 mois d'interdiction) ; sect. discipl., 13 sept. 1995 (3 mois d'interdiction). (21) CE 12 mai 1958, Lebon tables, p. 1003, « que cette circonstance (de la prescription hors AMM) ne permet pas par elle-même de regarder la prescription de ce remède par ordonnance magistrale comme constituant un manquement aux règles de la profession médicale, et que, d'autre part, la prescription d'un remède nouveau n'est pas contraire à l'article 569 du code de la santé publique interdisant la vente de remèdes secrets, qu'il y a donc lieu à annuler la décision de la section disciplinaire ayant condamné le praticien à une interdiction d'exercice pendant trois ans et de renvoyer l'affaire pour examen de l'amnistie ». (22) Lorsque le médecin exerce dans un établissement hospitalier, c'est la responsabilité de l'hôpital qui sera recherchée. (23) Art. L. 1110-5 CSP. (24) Civ. 4 janv. 2005, n° 03-14206, qu' « en 1989 la prescription par M. X de l'anti-inflammatoire Apranax était conforme aux données acquises de la science,... qu'il ne pouvait lui être reproché de faute ». (25) Civ. 1re, 18 sept. 2008, n° 07-15427, Gaz. Pal. 2008. Somm. 4142, note F. Célestin ; V. également Civ. 1re, 11 déc. 2008, n° 08-10255 ; Paris 27 oct. 2006, n° 04/17194. (26) Art. L. 1111-2 CSP. (27) Qui ne saurait se déduire de la seule signature par le patient d'un document attestant qu'il a été informé, cf. Toulouse 25 oct. 2010, n° 508,10/01705. (28) Civ. 1re, 18 sept 2008, préc. ; dans le même sens, Paris 27 oct. 2006, préc. (29) Art. L. 1111-3 CSP qui met à la charge du médecin l'obligation d'information sur les coûts et le caractère remboursable ou non. (30) Art. L. 162-4 et R. 162-1-7 CSS.

sanctions pouvant aller jusqu'à l'interdiction temporaire ou permanente du droit de donner des soins aux assurés sociaux [31] et être condamné par les organismes d'assurance maladie au versement d'une pénalité financière [32].

Mais, indépendamment de ces pénalités financières, lorsque la responsabilité civile du médecin est engagée, il est *a priori* couvert par son assureur. Depuis 2002, les professionnels de santé sont tenus de souscrire une assurance destinée à les garantir pour leur responsabilité civile susceptible d'être engagée en raison de dommages survenant dans le cadre de leur activité [33]. Toutefois, la prescription hors AMM ne pourrait-elle pas être appréhendée comme une cause d'exclusion de la garantie de l'assureur, notamment dans l'hypothèse où elle serait faite sans aucune validation scientifique [34] ? De surcroit, lorsque la prescription hors AMM n'est validée par aucune étude scientifique, le médecin pourrait être considéré comme se livrant alors à une expérimentation ou une recherche biomédicale sur son patient qui, dès lors qu'elle ne répond pas aux exigences légales, peut donner lieu notamment à un emprisonnement de trois ans [35].

La responsabilité pénale du médecin prescrivant hors AMM peut être engagée sur le fondement d'infractions spéciales issues du code de la santé publique [36], mais également sur le fondement d'infractions pénales générales. Le médecin peut voir sa responsabilité engagée notamment pour homicide involontaire [37], ou pour mise en danger d'autrui [38].

Toutefois, le médecin prescripteur n'est pas le seul professionnel de santé dont la responsabilité peut être engagée à l'occasion de la délivrance d'un médicament hors AMM. Le pharmacien dispensateur du médicament est tenu d'un devoir d'information et de conseil qui repose notamment sur les dispositions du code de déontologie du pharmacien [39]. Ce devoir d'information trouve au demeurant un prolongement dans les dispositions légales issues de la loi du 4 mars 2002 imposant une obligation d'information à tout professionnel de santé. En outre, il doit « veiller à préserver la liberté de son jugement professionnel dans l'exercice de ses fonctions » [40].

Les conseils délivrés aux patients quant aux médicaments doivent donc rester objectifs, basés sur le résumé des caractéristiques du produit reprenant pour l'essentiel les termes de l'AMM, ou sur les données confirmées par la communauté scientifique et actualisées dans le cadre de l'obligation de formation continue. Aussi, lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament [41]. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance [42]. En pratique le pharmacien peut être en situation difficile pour exécuter cette obligation car il n'a pas toujours un contact direct avec le patient et ignore bien souvent la pathologie pour laquelle le médicament est prescrit. Toutefois, la jurisprudence considère que le fait pour le pharmacien de délivrer les médicaments prescrits hors AMM après avoir appelé préalablement le médecin prescripteur constitue une faute, qui « consiste pour l'essentiel à avoir accordé une trop grande confiance à l'auteur des prescriptions litigieuses » [43].

Enfin, les auxiliaires médicaux, et notamment les infirmières, peuvent être amenés à administrer des médicaments en application d'une prescription médicale [44]. Ils sont alors tenus de respecter le mode d'emploi des produits qu'ils utilisent et doivent demander au médecin prescripteur un complément d'information chaque fois qu'ils le jugent utile [45]. A défaut, lorsqu'il est établi par exemple que l'infirmière n'a sollicité aucune information complémentaire, la jurisprudence a pu retenir une faute d'imprudence et de négligence à la charge de celle-ci, donnant lieu à la mise en jeu de sa responsabilité pénale [46].

(31) Art. L. 145-2 CSS ; pour des décisions faisant application de ces sanctions à des prescriptions hors AMM, V. sect. ass. soc. CNOM, n° 4724 du 22 juin 2010 (quatre mois d'interdiction) ; sect. ass. soc. CNOM, n° 4701 du 13 juill. 2010, qui, à propos d'une prescription de Mediator, a considéré que le médecin a « prescrit des traitements sans justification médicale, non conformes aux données acquises de la science et de nature à faire courir un risque injustifié aux patients » (deux mois d'interdiction dont un avec sursis). (32) Art. L. 162-1-14 CSS : le montant de la pénalité mentionnée est fixé en fonction de la gravité des faits reprochés, soit proportionnellement aux sommes concernées dans la limite de 50 % de celles-ci, soit, à défaut de sommes déterminées ou clairement déterminables, réserve faite de l'application de l'art. L. 162-1-14-2, forfaitairement dans la limite de deux fois le plafond mensuel de la sécurité sociale. (33) Art. L. 1142-2 CSP. (34) F. Vincent, J.-Cl. Resp. civ. et ass., Fasc. n° 583, 2005, spéc n° 138, qui considère qu' « outre les exclusions communes à toutes les assurances et notamment aux assurances de responsabilité professionnelle, sont formellement exclus de la garantie les dommages résultant d'actes professionnels prohibés ou de la prescription de produits pharmaceutiques n'ayant pas obtenu le visa légal ». (35) Art. L. 1126-1 et L. 1126-3 CSP. (36) Art. L. 5421-6 CSP, pour infraction aux prescriptions restreintes, la sanction est le prononcé d'une amende de 30 000 €. (37) Sur le fondement de l'art. 221-6 c. pén. qui sanctionne l'imprudence, la négligence ou le manquement à une obligation de sécurité ou de prudence imposée par la loi ou le règlement. (38) L'art. 223-1 dudit code qui réprime « le fait d'exposer directement autrui à un risque immédiat de mort ou de blessures de nature à entraîner une mutilation ou une infirmité permanente par la violation manifestement délibérée d'une obligation particulière de sécurité ou de prudence imposée par la loi ou le règlement ». (39) Art. R. 4235-48 CSP ; V. Siranyan et F. Locher, Le devoir d'information et de conseil du pharmacien d'officine : de l'exigence déontologique à l'obligation légale, Médecine et Droit 2007. 130. (40) Art. R. 4235-3 CSP. (41) CE, 5e et 4e s.-sect., 11 mai 2007, n° 289518, RDSS 2007. 898, obs. F. Mégerlin, à propos d'un pharmacien qui avait délivré des associations atypiques d'antibiotiques pendant des durées prolongées, des médicaments contre-indiqués pour des enfants en bas-âge et des traitements pendant des durées excessives hors indications thérapeutiques retenues par les autorisations de mise sur le marché, l'arrêt souligne que « compte tenu du nombre de délivrances, du caractère anormal et répétitif des prescriptions émanant toutes du même médecin, du nombre de patients concernés, des quantités de médicaments et des dangers auxquels leur délivrance exposait les patients, *l'article R. 5015-60 du code de la santé publique* faisait obligation aux pharmaciens de refuser de dispenser ces médicaments ». (42) Art. R. 4235-61 CSP. (43) CE 11 mai 2007, n° 289518, préc. (44) Art. R. 4311-7 CSP. (45) Art. R. 4312-29 CSP. (46) Crim. 1er avr. 2008, n° 07-81509, D. 2009. 1307, obs. J. Penneau.

La responsabilité des professionnels de santé peut être lourde en cas de prescription hors AMM, dès lors en effet qu'elle fait courir un risque injustifié au patient. Mais, les autres acteurs du système de santé sont-ils pour autant à l'abri de voir leur responsabilité engagée ?

II - La responsabilité des autres acteurs du système de santé en cas de prescription hors AMM

La prescription hors AMM d'un médicament ne saurait laisser l'ensemble des acteurs du système de santé indifférent. Le laboratoire pharmaceutique, produisant le médicament prescrit hors AMM, peut-il engager sa responsabilité pour ne pas avoir par exemple attiré l'attention des médecins sur les risques de la prescription hors AMM ? L'analyse de la jurisprudence américaine est intéressante en ce qu'elle enseigne que la responsabilité du laboratoire peut être engagée lorsqu'il fait de la promotion de l'usage hors AMM de son médicament [47]. Lorsque la preuve est établie que les médecins prescripteurs ont été influencés par des efforts publicitaires illégaux de la part du laboratoire conduisant à ce que l'usage hors AMM du médicament apparaisse comme un standard de soins dans la communauté médicale, la responsabilité de l'entreprise pharmaceutique peut être retenue [48]. La cour d'appel de l'Etat de l'Illinois s'est prononcée en ce sens. Dans cette espèce, comme l'a souligné un auteur, « *The court found that the evidence showed that the manufacturer encouraged and supported the " off-label " use through financial support and supplies of the drug and contributing to literature published in medical journals regarding this use despite its receipt of occasional adverse reaction reports. The court stated: " A drug company cannot absolve itself from the duty to warn by pointing to the unauthorized use of its drug by physicians with whom it has not shared its knowledge of dangerous side effects and injury* " » [49].

En France, ou en Europe, la promotion des médicaments est strictement réglementée, non seulement lorsque la publicité est faite à destination du public, mais aussi à l'égard des professionnels de santé. Quel que soit le destinataire de la publicité, celle-ci ne saurait être faite sur des éléments autres que ceux figurant dans les éléments résultant des données de l'AMM [50]. On entend par publicité d'un médicament « toute forme de démarchage d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments ». Elle comprend, en particulier, « la visite des délégués médicaux auprès de personnes habilitées à prescrire ou à délivrer des médicaments » [51]. Autrement dit, toute promotion des indications hors AMM d'un médicament qui serait faite par les visiteurs médicaux d'un laboratoire pharmaceutique, ou par le biais de séminaires financés par le laboratoire, par l'intermédiaire de livrets de présentation du médicament réalisés par le laboratoire, ou par des articles rédigés par des scientifiques financés par le laboratoire [52], contreviendrait aux règles de la publicité et serait de nature à engager la responsabilité pénale du fabriquant [53].

En outre, les laboratoires pharmaceutiques doivent être d'autant plus vigilants que, dans le cadre de la pharmacovigilance, ils sont tenus d'une obligation d'information sur les risques et effets indésirables d'un médicament [54]. Cette obligation vient d'être renforcée par la directive du 15 décembre 2010 qui impose désormais au titulaire de l'autorisation de communiquer immédiatement à l'autorité nationale compétente toute interdiction ou restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament est mis sur le marché, ainsi que toute autre information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament concerné. Les informations en question comprennent désormais, non seulement les résultats positifs ou négatifs des essais cliniques, « mais aussi toute autre étude pour toutes les indications et populations, qu'elles figurent ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que des données concernant toute utilisation du médicament d'une manière non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché » [55].

La prescription hors AMM est-elle susceptible d'interférer sur la responsabilité des autorités sanitaires, et plus spécialement sur celle des autorités de régulation du médicament ? Celles-ci, que ce soit en France ou en Europe, sont chargées de la police du médicament ou des produits de santé, mais non du contrôle des professionnels de santé. Elles sont tenues d'assurer qu'un médicament est sûr et efficace pour les indications spécifiques pour lesquelles il est autorisé. Au titre de ses missions, l'Agence européenne du médicament, par exemple, est tenue d'assurer la diffusion d'informations « sur les effets indésirables des médicaments autorisés dans la Communauté » [56]. Or, si le texte limite la mission de pharmacovigilance de l'Agence aux médicaments autorisés, il ne restreint pas son action aux seules hypothèses où le médicament est utilisé dans le cadre de l'AMM. En effet, la remontée d'effets indésirables doit être encouragée, indépendamment du fait que le médicament en cause ait été prescrit dans le cadre de l'AMM ou en dehors de celle-ci. Une avancée essentielle vient d'être accomplie en ce sens par la directive du 15 décembre 2010, qui

(47) *Sita v. Danek Med., Inc.*, 43 F. Supp. 2d 245, 263 (E.D. N.Y. 1999), citée *in* K. Costello et E. Johnston, *Manufacturer liability for Off-Label Uses of Medical Devices, in Los Angeles Lawyer*, April 2008, spéc. p. 18. (48) En ce sens déc. préc. (49) *Proctor v. Davis*, 682 N.E.2d 1203 (Ill. App. 1997), *leave to app. denied*, 689 N.E.2d 1146 (Ill. 1997), V. J. Zen Jackson, *Who is Liable When Off-Label Use of Medical Products or Devices Results in an Injury?, New Jersey Law Journal.* (c)2002 NLP IP Company. (50) Art. 87 Dir. 2001/83/CE, préc. ; art. L. 5122-2 CSP. (51) Art. 86 Dir. 2001/83/CE, préc. (52) V. K. Costello et E. Johnston, *op. cit.*, spéc. p. 20 ; V. également : *Sita v. Danek Med., Inc.*, 43 F. Supp. 2d 245, 263 (E.D. N.Y. 1999), préc. (53) Art. L. 5422-1 CSP qui prévoit deux ans d'emprisonnement et 30 000 € d'amende. (54) Art. 23 Dir. 2001/83/CE, préc. (55) Art. 1er Dir. 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 déc. 2010 modifiant, en ce qui concerne la pharmacovigilance, la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, JOUE 31 déc 2010, L 348/74, qui modifie l'art. 23 du code européen du médicament. (56) Art. 57 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004, JOUE 30 avr., L. 136/1.

encourage la notification des effets indésirables suspectés, et des erreurs médicamenteuses, mais surtout déconnecte la remontée d'effets indésirables de médicaments prescrits hors AMM de la responsabilité des professionnels de santé, en prévoyant la confidentialité de cette remontée d'effets indésirables, tout en soulignant que ce principe de confidentialité « ne devrait pas porter atteinte aux obligations des personnes concernées par la communication d'informations dans le cadre du droit pénal » [57].

La prescription hors AMM pourrait, ensuite, poser la question de la responsabilité des organismes d'assurance maladie, à un double titre. En effet, les organismes d'assurance maladie interviennent, tout d'abord, par l'intermédiaire de leurs médecins-conseils, lorsque le patient est atteint d'une affection de longue durée ou est en arrêt de travail, pour établir avec le médecin traitant un protocole de soins mentionnant notamment le traitement du patient [58]. Quelle serait alors la responsabilité du médecin-conseil qui, dans le cadre de ce protocole, proposerait ou validerait une prescription hors AMM qui, même si elle était qualifiée de non remboursable, s'avèrerait être totalement contradictoire avec les données acquises de la science médicale ? Quelle serait la responsabilité du médecin-conseil lorsque, de façon fortuite à l'occasion d'un contrôle d'une autre prestation, il découvrait une thérapeutique contre-indiquée ou dangereuse ? Peut-il se taire ?

Les organismes d'assurance maladie interviennent aussi lors de l'ouverture du droit aux prestations du bénéficiaire social, autrement dit au moment de se prononcer sur le remboursement des dépenses de médicament à l'assuré. Dans ce cadre, les textes font obligation aux caisses d'assurance maladie de vérifier que les traitements prescrits respectent les recommandations de bonne pratique cliniques [59]. Lorsqu'une anomalie est constatée par la caisse ou le service médical, ils doivent alors apprécier les responsabilités respectives de l'assuré ou du professionnel de santé. Celles-ci peuvent donner lieu au paiement d'une pénalité financière mais aussi éventuellement au remboursement des sommes indûment versées [60], y compris à l'assuré social [61]. Or, à défaut d'avoir exercé ces actions dans les délais impartis, les organismes d'assurance maladie seraient-ils fondés aujourd'hui à obtenir le remboursement des sommes prises en charge ?

*
* *

La question des responsabilités en cas de prescription hors AMM d'un médicament est complexe et délicate. Elle permet de souligner que ce type de prescription doit demeurer exceptionnel, s'appuyer sur des données avérées de la science, être formulé dans l'intérêt du patient, après qu'il en a été dûment informé, et que, lorsqu'une alternative thérapeutique ayant une AMM existe, elle doit lui être préférée. Pour que la prescription hors AMM demeure exceptionnelle, il serait nécessaire de réformer les règles de la visite médicale et de renforcer les contrôles opérés par les organismes d'assurance maladie. Mais, parce que la prescription hors AMM est aussi nécessaire aux patients et aux progrès de la science, il convient de favoriser la remontée d'informations sur le médicament qu'elle peut permettre et encourager la pharmacovigilance, autrement dit la remontée d'effets indésirables des médicaments prescrits hors AMM. L'Europe nous y invite au travers de la directive précitée du 15 décembre 2010. Espérons qu'une condamnation de la France par la Cour de justice de l'Union européenne ne soit pas nécessaire pour faire évoluer notre droit. Il en va de la santé des patients.

(57) Considérant 5 Dir. du 15 déc. 2010, *op. cit.* (58) Art. L. 324-1 CSS. (59) Art. L. 314-1 CSS. (60) Civ. 2e, 3 juill. 2008, n° 07-16354. (61) Art. L. 314-1 CSS.