

PEUT ON PRESCRIRE HORS AMM? LE POINT DE VUE DU CLINICIEN

P. Albaladejo, B. Caillet, Département d'Anesthésie-Réanimation de Bicêtre Hôpital de Bicêtre, 78, rue du Gal Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre.

INTRODUCTION

La prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) est une préoccupation constante en médecine de ville [1] puisque le non respect de l'AMM conduit à un non remboursement de l'assuré et devient une préoccupation croissante dans certaines spécialités soumises à une pression légale, telles la pédiatrie [2, 3] ou l'anesthésie-réanimation [2, 4-6]. Le nombre sans cesse croissant de publications dans la presse médicale française (et anglo-saxonne) reflète les interrogations que suscite le décalage existant entre les restrictions de l'AMM et les «données actuelles de la science». Pour justifier la prescription en dehors du cadre de l'AMM, il faut répondre à 2 questions préalables :

- 1-Quels sont les principes médicaux et économiques qui régissent ou règlementent la prescription médicale ?
- 2-Une prescription hors AMM peut-elle être conforme aux données actuelles de la science ?

1. LIBERTE DE PRESCRIPTION ET LES REFERENTIELS

La liberté de prescription est inscrite dans des textes qui ont valeur législative. Les codes de la Santé Publique, de la Sécurité Sociale et de Déontologie Médicale l'énoncent comme un principe et un devoir. L'arrêt de la Cour de Cassation du 20 mai 1936 (Arrêt Mercier) précise les exigences liées à cette liberté: «Le médecin a l'obligation sinon bien évidemment de guérir le malade, du moins de lui donner des soins, non pas quelconques mais consciencieux, attentifs, et réserve faite des circonstances exceptionnelles, conformes aux données actuelles de la science». La déclaration des droits de l'Homme rappelle que «la liberté n'est pas la possibilité de tout faire dès lors que cela peut porter préjudice à autrui». La prescription s'accompagne de l'obligation d'informer le patient et d'obtenir son consentement (Code de Déontologie Médicale, Déclaration d'Amsterdam, Convention d'Oviedo, la Charte du patient hospitalisé). Dans l'intérêt de la santé publique, l'administration peut limiter cette liberté (article 1 162-2 du Code de la Santé Publique). Enfin, les restrictions apportées par les textes qui régissent les dépenses de santé relèvent d'une démarche conventionnelle d'autodiscipline à

caractère économique. Leur non respect peut avoir des conséquences pour l'assuré par la non prise en charge de ses soins et pour le praticien par des sanctions financières mais il ne constitue pas *a priori* une faute en terme de responsabilité civile.

Ainsi, différents types de référentiels concernent la prescription : les référentiels réglementaires et de pratiques cliniques.

1.1. REFERENTIELS REGLEMENTAIRES

1.1.1. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

L'AMM a pour but de réglementer la commercialisation du médicament. Elle oblige les laboratoires à définir un cadre pour l'utilisation des médicaments. L'AMM est élaborée auprès d'instances nationale ou européenne (l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé et l'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament). Depuis 1941, l'AMM est un préalable à toute mise sur le marché d'un médicament. Elle n'est accordée que lorsque le fabricant justifie : la garantie de la qualité de la fabrication et du contrôle du médicament (conformité à la formule), l'inocuité du produit dans des conditions normales et l'intérêt thérapeutique du médicament proposé. L'AMM est attribuée par un groupe d'experts chargés d'évaluer techniquement et scientifiquement les différentes expertises du dossier. Les informations officielles représentent un résumé des informations importantes sur les conditions selon lesquelles un médicament a montré efficacité et sécurité pour le patient, sur la valeur du produit et limite d'indication. L'AMM définit ainsi les indications pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est favorable. Ainsi, même si le médicament ne présente aucun danger, il ne recevra l'AMM que s'il présente un intérêt thérapeutique. Le laboratoire pharmaceutique ne dépose de demande d'AMM que s'il trouve un intérêt commercial à une indication particulière même s'il existe des arguments scientifiques montrant l'intérêt d'un médicament dans une indication peu fréquente. Les laboratoires pharmaceutiques ne peuvent promouvoir leurs produits que dans le cadre de l'AMM. Pour connaître les informations officielles, le prescripteur peut consulter une reproduction du résumé des caractéristiques du produit dans le dictionnaire Vidal ou sur les additifs du dictionnaire remis par les visiteurs médicaux. Le «Vidal» est le reflet du résumé des caractéristiques du produit, il est éventuellement partiel car le laboratoire est libre de ne promouvoir que les indications pour lesquelles il éprouve un intérêt commercial.

1.1.2. REFERENCES MEDICALES OPPOSABLES

Les références médicales opposables (RMO) sont réalisées par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale selon une méthodologie proche des recommandations de pratiques cliniques. «Les références médicales sont des standards de pratique d'une analyse explicite et d'une synthèse scientifique et professionnelle de l'état actuel des connaissances et déterminent ce qui est approprié et/ ou inapproprié de faire, lors de la mise en œuvre de stratégies diagnostiques et thérapeutiques dans des situations cliniques données».

1.2. REFERENTIELS NON REGLEMENTAIRES

1.2.1. CONFERENCES DE CONSENSUS

Les conférences de consensus sont des recommandations, des propositions élaborées par l'ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Elles sont basées sur une méthode d'évaluation visant à définir une position dans une controverse portant sur une procédure médicale, dans le but d'améliorer la pratique clinique. Organisées par les sociétés savantes, elles font suite à la réunion d'un jury appelé à faire la synthèse des bases scientifiques, présentées publiquement par des experts, se rapportant à des questions prédéfinies.

1.2.2. RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE (RPC)

«Les RPC sont des propositions développées méthodologiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données». Elles sont formulées à partir d'une analyse formalisée de la littérature scientifique et de l'avis d'experts. Elles définissent la meilleure conduite à tenir dans des circonstances pathologiques précises.

1.2.3. MEDECINE BASEE SUR DES PREUVES

La médecine basée sur des preuves ou Evidence Based Medicine (EBM) constituent des informations récentes portant essentiellement sur les résultats d'essais thérapeutiques. Elles sont obtenues selon des procédures reconnues comme spécifiques [7]. Le modèle pour l'évaluation thérapeutique validée est l'essai clinique randomisé qui permet de se débarrasser des biais et facteurs confondants pouvant affecter les études observationnelles. Plusieurs limites aux essais cliniques randomisés sont cependant bien connues : exclusion d'un grand nombre de patients, population sélectionnée, taille de l'échantillon limitée, étude du médicament le plus souvent en monothérapie, période d'observation brève.

2. DEFINITION DE LA PRESCRIPTION HORS AMM

C'est la décision volontaire d'utiliser un médicament en sachant qu'il n'entre pas dans le cadre de l'AMM mais qu'il aura un effet bénéfique pour le patient. Il s'agit d'une utilisation non conforme aux mentions officielles, une utilisation hors autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et hors essai clinique.

Ainsi un médicament peut être prescrit pour une indication non reconnue pour l'AMM, une autre voie que celle prévue par l'AMM, pour des patients non inclus dans les possibilités thérapeutiques prévues par l'AMM (âge, grossesse, pathologies associées), à des doses infra ou supra thérapeutiques, en ville alors que le produit est réservé à un usage hospitalier, pour une durée de traitement et une surveillance thérapeutique non conformes aux mentions officielles de l'AMM.

Les règles qui régissent la liberté de prescription n'excluent à aucun moment la possibilité d'utiliser un médicament hors du cadre de l'AMM. Lorsque les médecins prescrivent «une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge de l'assurance maladie, ils sont tenus de le signaler sur l'ordonnance, support de la prescription» (article 162-4 du code de la Sécurité Sociale). Cet article précise ainsi clairement qu'il n'est pas interdit de prescrire en dehors des indications mais que cela expose l'assuré social à ne pas être remboursé. Compte tenu de la liberté de prescription, il n'existe pas de thérapeutique officielle stricte de telles pathologies ou d'indication officielle exclusive de tout autre usage d'un médicament.

3. PRESCRIPTIONS HORS AMM EN ANESTHESIE REANIMATION

La prescription hors AMM en anesthésie-réanimation est une préoccupation relativement récente en France. Cette préoccupation est partagée par les anesthésistes anglo-saxons [2, 4]. L'anesthésie pédiatrique et obstétricale ont été les premières concernées puisque pour un produit commercialisé, les études chez l'enfant et lors de la grossesse sont peu nombreuses. Ainsi le propofol a reçu l'AMM pour l'enfant très récemment alors que son utilisation était fréquente en pratique pédiatrique [6].

En réanimation, très peu d'études ont été réalisées et concernent principalement la réanimation pédiatrique. Une étude menée par le Dr Tréluyer, présentée aux Journées

Parisiennes Obstétrico-Pédiatriques en 1999, réalisée dans 59 services de réanimation montre que les 10 produits les plus fréquemment prescrits hors AMM en réanimation pédiatrique étaient le citrate de caféine, le midazolam, le fentanyl, le cefotaxime, le furosémide, le propacétamol, l'amoxicilline, l'amikacine, la vancomicine et la dompéridone. Parmi ces prescriptions, 55 % des traitements étaient hors AMM pour l'âge, 28 % pour l'indication, 13 % pour la posologie, 9 % pour la voie d'administration, 2 % étaient contre-indiqués chez les enfants étudiés. 73 % de ces médicaments n'avaient pas de forme galénique adaptée.

Nous avons réalisé une analyse de 465 prescriptions médicamenteuses chez 20 patients admis consécutivement en réanimation chirurgicale à l'hôpital de Bicêtre. Ces prescriptions recouvraient les trois premiers jours d'hospitalisation. Cette étude montre que 25 % des prescriptions réalisées les 3 premiers jours d'hospitalisation étaient hors du cadre de l'AMM. Ces prescriptions concernaient 29 % des médicaments prescrits pendant cette période. Les raisons pour lesquelles ces médicaments étaient prescrits hors AMM étaient principalement l'indication (66 %) mais aussi, la posologie (27 %), la voie d'administration (17 %), plus rarement les contre-indications (2,6 %) ou les interactions médicamenteuses (moins de 1 %). Les prescriptions pouvaient être en contradiction avec l'AMM pour plusieurs raisons. Les principales classes thérapeutiques concernées par la prescription hors AMM dans cette étude étaient les antibiotiques, les antiulcéreux, la vitaminothérapie, les antithrombotiques, les morphiniques ou les antiépileptiques. L'analyse de ces prescriptions montrent que la plupart des produits prescrits hors AMM pour l'indication était justifié par l'état clinique du patient si l'on se réfère aux référentiels ou aux textes des sociétés savantes. Ainsi, la prescription d'amoxicilline-acide clavulanique n'a pas stricto-sensu d'AMM dans le cadre du polytraumatisme (Vidal 99). Cependant, la prescription de ce produit est recommandé par la conférence de consensus sur l'antibioprophylaxie de 1999. Les médicaments antiulcéreux sont proposés dans le cadre de la réanimation par une conférence de consensus. Ainsi, ces prescriptions sont certes hors AMM, mais justifiées dans le contexte de la réanimation chirurgicale et sont cohérentes avec les référentiels promus par les sociétés savantes.

En revanche, plusieurs prescriptions hors AMM, ne sont soutenues dans notre étude que par des études publiées dans la littérature internationale. Ainsi, la prescription de méthylprednisolone lors des atteintes neurologiques liées au traumatisme du rachis est clairement hors AMM pour l'indication et surtout la dose. La corticothérapie dans le cadre du traumatisme du rachis a été évaluée dans plusieurs études américaines. Ces études sont répercutées par des textes publiés par les sociétés savantes [8] mais ne sont pas recommandées dans le cadre de conférence de consensus ou d'expert. Si cette prescription peut être considérée comme justifiée, ou facilement justifiable, il n'en reste pas moins que la survenue d'une complication liée à l'administration d'une telle dose de corticoïde peut, a posteriori, faire considérer cette prescription comme une perte de chance pour le patient. Les conséquences légales de ce type de prescription dépendent en partie de l'interprétation que feront les experts des données actuelles de la science et en particulier s'ils admettent que telle publication est suffisante pour justifier une telle prescription. Ce cas extrême montre qu'une prescription réalisée en dehors du cadre des référentiels (et pas seulement l'AMM) peut s'avérer délicate à justifier.

4. CONSEQUENCES DE LA PRESCRIPTION HORS AMM [5]

Les manquements aux règles de l'art portent sur les notions relatives «aux soins consciencieux conformes aux données actuelles de la science». La prescription d'un produit en dehors des modalités décrites dans l'AMM ne constitue ni une faute civile ni une faute professionnelle passible de sanctions. De même si les recommandations et références médicales élaborées sur de grandes études, commanditées le plus souvent par l'industrie pharmaceutique peuvent constituer des guides pour la pratique clinique, elles ne peuvent constituer à elles seules les données actuelles de la science. Leur extrapolation à un patient particulier est de la responsabilité de chaque prescripteur au regard de l'intérêt de son patient. Ainsi un expert amené à exprimer un avis sur une situation comparera l'attitude du praticien mis en cause avec celle «d'un professionnel normalement diligent, prudent et avisé». Le non respect des contraintes conventionnelles ne signifie pas la remise en cause de la responsabilité civile du professionnel. Le non respect strict de l'AMM ne constitue pas juridiquement *a priori* une faute pénale s'il n'y a pas de faute médicale ou de préjudice [9].

CONCLUSION

La prescription hors AMM est possible dès lors qu'il n'existe pas de prescription possible dans le cadre de l'AMM et que cette prescription est conforme aux «données actuelles de la science». Il est impératif que cette prescription soit soutenue au mieux par des référentiels. Elle devient hasardeuse si elle ne repose que sur des études qui pourraient être considérée (par un expert ?) comme insuffisantes ou non validées. Le prescripteur doit informer le patient et obtenir son consentement à une prescription *a fortiori* si elle est hors AMM.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Caulin C, Dangoumau J, Jaillon P, Maffioli C, Ricatte M, Mignon F, Alméras JP. La prescription de médicaments hors AMM. *Le Concours Médical* 1997;115: 1135-1139
- [2] Coté CJ. «Off label» use of drugs in pediatric anesthesia: legal, clinical and policy considerations. *Current Opinion in Anesthesiology* 1999;12: 325-327
- [3] Carré-Auger E, Charpiat B. Les prescriptions hors AMM: revue de la littérature. *J Pharm Clin* 1998;17:187-194
- [4] Cohen PJ. «Off-label» use of prescription drugs: legal, clinical and policy considerations. *Eur J Anaesthesiol* 1997;14:231-235
- [5] Decroix G. La responsabilité professionnelle des praticiens pour les complications des prescriptions hors AMM. *L'information médico-juridique du chirurgien et de l'anesthésiste réanimateur* 1999;14-17
- [6] Saint Maurice C. Autorisation de mise sur le marché (AMM) contre-indications ou mise en garde ? *Cahiers d'Anesthésiologie* 1992;40: 157-158
- [7] Collet J-P. Prescriptions thérapeutiques et données actuelles de la science : facteurs des écarts. *Thérapie* 1996;51:221-224
- [8] Blanloeil Y, Leteurrier Y, Demeure D. Corticoïdes en Anesthésie Réanimation. *Conférences d'actualisation de la SFAR* 1996
- [9] Herry F. La liberté de prescription du praticien face aux exigences de l'AMM, des références médicales et des contraintes socio-économiques. *Bull Acad Natle Med* 1998;182:1395-1406.