

Des médicaments utilisés en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché

Écrit par Jean-Claude Lepori

Samedi, 30 décembre 2006 00:00

<http://www.droit-medical.com/perspectives/9-variations/85-medicament-utilise-hors-amm>

La circulaire émanant d'un laboratoire pharmaceutique et concernant l'utilisation d'un gel urétral de xylocaïne afin de réaliser des anesthésies topiques de l'oeil a jeté un certain désarroi dans la communauté ophtalmologique et anesthésique. L'usage de ce produit en dehors des indications préconisées lors de l'autorisation de mise sur le marché est à l'origine de cette mise au point.

Le laboratoire a diffusé cette circulaire après plusieurs cas d'endophtalmie survenus à la suite d'interventions sur le segment antérieur, l'anesthésie locale ayant été obtenue par application cornéo-conjonctivale de ce gel. Dans ce texte, le laboratoire précise qu'il s'agit d'un mésusage, c'est-à-dire d'une utilisation en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament, et donc que sa responsabilité ne peut être engagée dans ce cas, contrairement à la responsabilité du prescripteur.

A la suite de cette annonce, par prudence, de nombreux ophtalmologistes et anesthésistes ont cessé d'utiliser le gel de xylocaïne dans leur protocole d'anesthésie topique.

Cette circulaire soulève le problème de la responsabilité médico-légale de l'utilisation des médicaments en dehors des indications de l'autorisation de mise sur le marché (hors AMM).

Pour rappel, les médicaments appartiennent à la classe des produits de santé comme les produits cosmétiques, les substances et les préparations vénéneuses, les produits réactifs, les contraceptifs, les produits réactifs, les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, les matières premières à usage pharmaceutique, les dispositifs médicaux et, enfin, les produits concernant les nourrissons et les enfants. Chacun de ces produits de santé a un statut juridique particulier et une réglementation définis dans le Livre cinquième du code de la santé publique.

Les médicaments relèvent de l'AMM

Les médicaments relèvent de l'AMM alors que les dispositifs médicaux relèvent du marquage CE. L'AMM doit répondre à un certain nombre de critères en particulier de qualité, de sécurité et d'efficacité. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) énonce les indications validées pour l'utilisation d'un médicament. L'utilisation hors AMM d'un médicament consiste en l'utilisation d'un médicament en dehors des indications validées et énoncées dans le RCP. On parle alors de transgression ou de mésusage.

Il s'avère en pratique que l'utilisation hors AMM de médicaments est courante pour différentes raisons qui seront évoquées plus loin. L'utilisation hors AMM de médicaments expose inéluctablement à des risques cliniques et, du fait de la réglementation, à des risques médico-légaux. Sur le plan médico-légal, l'utilisation hors AMM de médicaments n'est pas systématiquement synonyme de faute, car il peut exister des causes justifiées au non respect de l'AMM.

Comment alors évaluer le caractère fautif de l'emploi hors AMM d'un médicament en cas de complication entraînant un dommage ? La transgression était-elle nécessaire et si oui est-elle licite ?

Afin de répondre à ces questions, il convient dans un premier temps de faire le point sur les procédures d'obtention de l'AMM pour un médicament. Plusieurs procédures coexistent actuellement (cadre 1).- La procédure centralisée de l'AMM européenne 1 est gérée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (European medicines agency, EMEA).

- La procédure par reconnaissance mutuelle permet la mise sur le marché dans un état d'Europe d'un médicament qui a obtenu l'AMM dans un autre état de l'Union Européenne (gérée par l'EMEA).

- L'AMM nationale est gérée en France par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) 2.

Cadre 1. Procédures d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Des procédures d'exception à l'AMM (cadre 2) sont prévues dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation appelée ATU par l'AFSSAPS.- L'ATU de cohorte concerne un médicament déjà évalué dont la demande d'AMM est en cours.

- L'ATU nominative concerne un patient précis et un traitement précis. Elle permet à titre exceptionnel de traiter des maladies graves et rares lorsqu'il n'existe pas d'autre traitement.

Cadre 2. Autorisations temporaires d'utilisation.

Les causes de non respect de l'AMM sont multiples

Les causes de non respect de l'AMM sont multiples (cadre 3). La liste présentée ne se veut pas exhaustive, mais elle rassemble la grande majorité des situations rencontrées.- Ignorance de l'AMM exacte (indications, doses, interactions, contre-indications, voies d'administration).

- Pathologies rares.

- Décalage entre les données scientifiques et les délais administratifs de modification de l'AMM ou refus de modification de l'AMM par l'industrie pharmaceutique. Pour des raisons financières, les laboratoires pharmaceutiques choisissent parfois de refuser d'établir un dossier de modification d'AMM alors que les données scientifiques sont validées.

- Habitudes non validées ou validées.

- Conférences de consensus ;

- Pratiques promotionnelles de l'industrie pharmaceutique.

Cadre 3. De nombreuses raisons peuvent conduire à une prescription hors AMM.

Le non respect de l'AMM expose à des risques

En premier lieu, tout médicament génère un risque médical pour le patient, soit par ses effets indésirables, soit par les risques de complications liés à l'acte d'administration.

En second lieu, le non-respect de l'AMM expose le médecin à des risques juridiques :

- en juridiction civile et administrative, soulignons l'importance de la nécessité d'information sur les risques prévisibles et sur les risques graves ;

- en juridiction pénale, la responsabilité du médecin peut être mise en cause dans le cas d'un accident thérapeutique 3 ou plus simplement pour mise en danger d'autrui en exposant directement à un risque immédiat de mort ou de blessure 4.

Un exemple pratique : l'usage hors AMM en ophtalmologie

En pratique ophtalmologique, le non-respect de l'AMM n'est pas une situation rare : l'anesthésie topique par un gel de xylocaïne pour voie urétrale, les injections intravitréennes de corticoïdes et d'antibiotiques, les injections intracaméculaires de xylocaïne et d'antibiotiques, la photothérapie dynamique avec utilisation de Visudyne dans certaines indications, et la prescription de collyres en ophtalmopédiatrie.

Sans aller chercher loin, on peut citer l'exemple de l'AMM du collyre Chibroxine où figurent les conjonctivites, les blépharites et les tarsites, mais où ne figurent pas les kératopathies infectieuses.

L'anesthésie topique par gel de xylocaïne pour voie urétrale

Quelques cas d'endophtalmie sont survenus après anesthésie topique par gel de xylocaïne pour voie urétrale. Le gel de xylocaïne appartient à la classe des médicaments et il n'y a pas d'AMM pour son

utilisation comme anesthésique local en chirurgie oculaire. Le gel de xylocaïne étant stérile dans son flaconnage, il ne peut être incriminé comme agent infectant. En fait, c'est le protocole de décontamination qui est l'élément primordial en cas d'utilisation de ce gel. En France, le protocole de référence de décontamination de la cornée et de la conjonctive comporte une instillation de Bétadine ophtalmique qui doit rester en place pendant une durée minimum de trois minutes, idéalement de cinq minutes, avant d'être rincée. Si le gel de xylocaïne est appliqué avant l'instillation de Bétadine, le rinçage ne permet pas de l'éliminer totalement et les résidus de gel s'interposent entre la cornée, la conjonctive et la Bétadine. Il en résulte une décontamination imparfaite majorant alors le risque d'endophtalmie infectieuse.

En revanche, selon F. Auclin et coll. 5, le protocole de décontamination comportant dans un premier temps l'instillation de Bétadine ophtalmique laissée en place au moins trois minutes, puis seulement l'application du gel de xylocaïne ne majore pas le risque d'endophtalmie, le gel de xylocaïne stérile étant alors appliqué sur un foyer opératoire décontaminé.

Les utilisateurs de l'anesthésie topique par gel de xylocaïne motivent son emploi par les arguments suivants : une anesthésie cornéo-conjonctivale de bonne qualité, une anesthésie des bords palpébraux (non obtenue par le collyre tétracaïne) et un épithélium cornéen respecté. Le gel de xylocaïne est utilisé soit comme anesthésique local seul, soit en association avec une injection péribulbaire ou une injection intracaméculaire de xylocaïne sans conservateur.

Depuis quelque temps est apparue une alternative consistant en un pack associant un gel anesthésique de surface et une dose d'anesthésique pour injection intracaméculaire. Ce pack est fourni comme dispositif médical. N'étant pas un médicament, il ne relève pas de l'AMM. Il est uniquement régi par le marquage CE.

Les injections intravitréennes

Les médicaments utilisés pour les injections intravitréennes ne possèdent pas, pour la plupart, d'AMM pour cette voie d'administration, en particulier les antibiotiques et les corticoïdes. Les antiangiogéniques qui commencent à être mis à disposition en France, auront l'AMM pour l'administration intravitréenne. Toutefois se pose le problème de leur coût, d'où le problème récent de l'utilisation hors AMM de l'Avastin en injection intravitréenne. Ce médicament non onéreux fait l'objet de publications multiples montrant son bénéfice thérapeutique avec des effets secondaires uniquement liés à son mode d'administration.

En ce qui concerne l'utilisation des antibiotiques par voie intravitréenne dans le traitement des endophtalmies, les données scientifiques permettent d'affirmer le caractère justifié de leur utilisation. Si les publications concernant l'effet bénéfique des injections intravitréennes de corticoïdes se multiplient, il convient d'être particulièrement prudent dans la technique d'utilisation et dans l'information donnée au patient, en raison du risque d'endophtalmie et des risques non négligeables d'hypertonie et de cataracte induits par la cortisone. Le recueil, par écrit, du consentement du patient s'avère en cas de litige un élément important.

Les injections intracaméculaires

La xylocaïne sans conservateur, injectée dans la chambre antérieure pour la chirurgie de segment antérieur, est largement utilisée sans augmentation secondaire apparente du nombre de cas de décompensation oedémateuse de la cornée par altération de l'endothélium.

La photothérapie dynamique par Visudyne

À la suite de sa commercialisation, la première AMM concernant la Visudyne avait comme seule indication les néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires visibles de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Dans un deuxième temps, l'AMM a été étendue aux néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires de la myopie forte puis dans un troisième temps aux néovaisseaux choroïdiens rétrofovéolaires occultes de la DMLA.

En dehors de ces indications, la photothérapie par la Visudyne présente un effet apparemment reconnu dans des affections ne figurant pas dans l'AMM : les formes chroniques de choriorétinite séreuse centrale avec zone de fuite rétrofovéale, les hémangiomes choroïdiens et le vasculopathie polypoidale idiopathique. Elle est également proposée pour traiter hors AMM des néovaisseaux

choroïdiens en l'absence d'alternative thérapeutique : néovaisseaux sur stries angioïdes et néovaisseaux choroïdiens idiopathiques.

L'usage en ophtalmopédiatrie

La plupart des collyres antiglaucomateux n'ont pas d'AMM pour l'utilisation chez l'enfant.

Non respect de l'AMM et expertise

En cas de dommage éventuellement provoqué par un médicament utilisé hors AMM, un expert sera missionné. Il conviendra à l'expert de répondre à un certain nombre d'items :

- préciser l'indication, l'évolution spontanée de l'affection et les alternatives thérapeutiques ;
- vérifier les indications du médicament énoncées dans le RCP et leur chronologie éventuelle ;
- vérifier si les contre-indications ont été respectées par le praticien ;
- vérifier la conformité de la procédure du mode d'administration ;
- discuter l'imputabilité du dommage vis-à-vis du médicament utilisé hors AMM ;
- relater l'état des connaissances scientifiques à l'époque des faits ;
- relater les éléments de l'information des risques donnés au patient vis-à-vis du médicament en cause.

L'état des connaissances scientifiques à l'époque des faits s'appuie sur des éléments objectifs qu'il convient de citer voire de joindre en annexe au rapport d'expertise. Bien entendu, l'état des connaissances scientifiques à l'époque des faits devra être confronté à l'intime conviction du praticien qui a prescrit ou utilisé un médicament hors AMM et aux habitudes professionnelles parfois non formulées.

Les éléments de référence objectifs de l'état des connaissances scientifiques à une époque sont :

- les rapports des sociétés savantes ;
- les conférences de consensus ;
- les manuels spécialisés ;
- les publications.

En ce qui concerne les publications se pose le problème de la valeur à leur accorder par rapport leur pertinence en fonction du niveau des preuves qu'elles apportent. Toutes les publications n'ayant pas la même pertinence, des classifications sériant le niveau de preuve ont été proposées sans qu'aucune semble faire actuellement, à notre connaissance, l'objet d'un consensus. Ces classifications étant toutefois assez voisines, en voici une à titre d'exemple (cadre 4), avec un classement par ordre de force probante décroissante.

Niveau 1

- Grands essais comparatifs randomisés de forte puissance avec résultats indiscutables
- Méta-analyse effectuée de façon appropriée
- Analyse décisionnelle

Niveau 2

- Petits essais comparatifs randomisés de faible puissance et ou avec des résultats incertains

Niveau 3

- Essais comparatifs non randomisés avec groupe témoin contemporain
- Suivi de cohorte.

Niveau 4

- Essais comparatifs non randomisés avec groupe témoin historique ;
- Étude de cas témoin

Niveau 5

- Absence de groupe témoin, séries de patients, études descriptives, opinion d'experts fondée sur la seule expérience clinique qu'elle soit personnelle ou rapportée à un comité d'experts

Cadre 4. Classification des références publiées selon leur niveau de preuve.

La règle de la raison proportionnée

L'expert tient donc un rôle majeur dans l'appréciation des faits qui devra figurer dans son rapport d'expertise. En l'occurrence, le rapport d'expertise a pour but d'éclairer le juge sur le caractère justifié ou non de l'utilisation du médicament hors AMM. Toutefois, le juge n'est pas lié par le rapport d'expertise ni de même par ce qui figure dans le libellé de l'AMM. Il s'appuie également dans sa réflexion sur les articles 8, 40 et 103 du code de déontologie concernant la prescription des médicaments et leurs risques.

À la suite de quoi, il juge in concreto le bien-fondé du non-respect de l'AMM.

N'oublions pas qu'en cas d'endophtalmie bactérienne, l'absence ou le retard d'injection intravitréenne d'antibiotiques peut être condamnable alors même que les antibiotiques recommandés ne possèdent pas l'AMM pour cette voie d'administration.

Dr Jean-Claude Lepori

Ophthalmologiste, expert près la cour d'appel de Nancy, expert sur la liste nationale des experts en accidents thérapeutiques.