INITIATIVES Gestion du risque médicamenteux grave - Propositions d'une association de victimes

● **Amalyste regroupe des victimes d'effets indésirables très graves de médicaments : le syndrome de Lyell et le syndrome de Stevens-Johnson. Cette association a pour but de défendre des intérêts communs aux victimes de ces syndromes ; elle contribue à créer des connaissances sur ces symptômes ; elle propose des analyses d'intérêt général sur le risque médicamenteux ; elle exige une réparation collective des effets indésirables graves vécus par les victimes des médicaments.**

● **Nous reproduisons ici une réflexion de l'association Amalyste sur le risque, propre à faire réfléchir et à modifier les pratiques des soignants et des régulateurs du marché du médicament (a).**

Rev Prescrire **2012 ; 32 (343) : 378-381.**

"L'affaire du Mediator° remet en question la gestion du risque médicamenteux dans son ensemble. Il était temps : les accidents graves liés aux médicaments seraient la cause d'au moins 13 000 morts annuels, derniers chiffres admis officiellement par les autorités… en 2001.

Les médicaments, que leurs risques soient connus ou non au moment de leur mise sur le marché, sont autorisés et maintenus sur le marché au nom du "rapport bénéfices-risques". Repris à tour de bras par les acteurs de la santé (médecins, laboratoires, pouvoirs publics, régulateur…), ce concept est LE sésame de la mise sur le marché d'un médicament et de son maintien.

Pas de gestion du risque médicamenteux digne de ce nom

Cette idée, séduisante sur le papier, s'est révélée insuffisante, voir scandaleusement inefficace dans le cas du Mediator°. La raison de cet échec ne réside pas, de notre point de vue, dans le fondement de ce concept de "rapport bénéfices-risques", mais plutôt dans son application, qui n'a pas encore été pensée à la hauteur de l'enjeu, en termes scientifiques, éthiques et juridiques. De par cette pauvreté de l'analyse, nous pouvons dire aujourd'hui qu'il n'existe pas de gestion du risque médicamenteux digne de ce nom.

Contrairement aux déclarations officielles, la pharmacovigilance n'est pas seule en cause et ses faiblesses ne sauraient être abordées efficacement sans un questionnement radical de ce concept-clé de la gestion du risque médicamenteux.

Le "rapport bénéfices-risques", un concept à revoir

Globalement, le cadre d'analyse théorique retenu par les pouvoirs publics considère qu'il est possible de contrebalancer la gravité d'un risque médicamenteux par :
– une efficacité forte pour un risque de base élevé. En clair, si un médicament peut soigner une maladie mortelle, on acceptera une certaine gravité du risque médicamenteux ;
– l'absence de traitement alternatif efficace et plus sûr. Si un médicament à risque peut, dans certains cas, être remplacé par un autre, aussi efficace et moins dangereux, alors il ne doit plus être utilisé dans ces cas précis ;
– une fréquence faible de ce risque, inversement proportionnelle à sa gravité : un risque très grave ne peut être accepté que s'il est extrêmement rare, en plus des deux conditions précédentes.

Téléchargé sur prescrire.org le 21/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

L'enjeu de l'analyse vise, théoriquement, à ce que le nouveau risque engendré par la prise médicamenteuse soit moins grand que celui déjà existant (la pathologie) ou potentiel (le risque d'être contaminé par un agent infectieux dans le cas des vaccins).

Impossibilité de quantifier un "rapport bénéfices-risques". Qu'en est-il en pratique ? D'un point de vue scientifique, ce concept n'est absolument pas défini et encadré par des critères mesurables et donc objectifs.

Cette évaluation ne repose sur aucun critère quantitatif standard à ce jour. Bien que se présentant, à travers la dénomination de "rapport", comme une donnée mathématiquement quantifiée, cette évaluation est principalement discursive, même si elle est parfois basée sur des données chiffrées. En pratique, son appréciation tente de synthétiser un ensemble de jugements de valeur flous dépendant de l'appréciation de différents experts. Il s'agit donc plus d'une "balance" que d'un véritable "rapport" mathématique. Ce "flou" pose deux problèmes.

Premièrement, l'absence de procédure standard empêche toute comparaison : il est aujourd'hui impossible de comparer sur des bases objectives les évaluations de médicaments différents. Les évaluations ne sont donc ni comparables, ni "auditables", et ne peuvent donner lieu à aucune approche qualité digne de ce nom.

Deuxièmement, l'absence de critères standardisés conduit à l'absence de limite dans l'acceptabilité du risque.

Quel risque acceptable ? Bien qu'il soit fait référence à de nombreuses reprises au « *rapport entre les bénéfices et les risques* » du médicament dans le Code de la santé publique (article L. 5121-9, article R. 5121-45-1, article L. 5311-1, ...) comme étant la base de l'évaluation devant permettre l'autorisation de mise sur le marché ou de retrait d'un médicament, ce rapport n'est défini sur le plan juridique à aucun moment et son évaluation, ainsi que les méthodes utilisées, sont laissées à l'entière discrétion de l'Agence française des produits de santé ou de son directeur. Toute réévaluation dépend donc à ce jour de la bonne volonté des autorités, volonté souvent plus influencée par les tempêtes médiatiques ou le lobbying des firmes pharmaceutiques que par la raison pure.

D'un point de vue éthique, c'est l'idée de sacrifice qui prédomine derrière cette notion. Or, elle n'a ►►

Les sept principes défendus par Amalyste

L'association Amalyste défend 7 principes pour une meilleure gestion du risque médicamenteux (1).

« **Principe de la responsabilité collective.** Ce principe découle directement de la balance bénéfices-risques (acceptation collective d'un risque). Les victimes ne doivent plus être abandonnées à leur sort. De plus, la gestion du risque médicamenteux est une affaire collective qui ne doit pas être laissée aux mains des seuls experts ou de l'industrie pharmaceutique. Une représentation équilibrée des acteurs (société civile, association de citoyens, état, corps médical et soignant, laboratoires) ainsi que leur indépendance devra être assurée.

Principe du contrôle, de la connaissance et de la compréhension du risque. L'acceptabilité d'un risque entraîne une obligation de moyens en termes de connaissance, de compréhension (donc d'un effort de recherche), de suivi et de contrôle de ce risque.

Principe d'"auditabilité". Les processus d'évaluation doivent être quantifiés et normalisés, de manière à assurer leur transparence et leur auditabilité ultérieure.

Principe de la socialisation du risque. Le risque médicamenteux, en tant que risque et assurable relevant de la responsabilité collective, doit être mutualisé par l'ensemble de la société.

Principe de l'internalisation du risque. L'industrie du médicament relève d'une activité privée. Il est nécessaire que le coût du risque induit par cette activité soit internalisé et compris dans le coût du médicament. L'industrie pharmaceutique est une industrie profitable qui devrait être à même d'intégrer, dans des conditions de bonne régulation du risque, le coût de ce dernier. De plus, l'intégration du coût du risque dans celui des médicaments contribuera à rendre plus compétitifs les laboratoires qui sauront produire, pour une pathologie donnée, des substances efficaces à risque réduit.

Principe de la réparation complète du risque. Un risque relevant de la responsabilité collective doit être réparé entièrement. Il y a là une obligation de moyens : la réparation attendue à l'échelle d'une société va donc bien au-delà d'une responsabilité individuelle. Ainsi, au-delà de l'indemnisation des victimes, la collectivité se doit de mettre en œuvre des programmes de recherches et de soins aux fins de guérir les séquelles des accidents médicamenteux.

Principe de l'équité en matière de charge de la preuve. La preuve de l'imputabilité d'un accident à une molécule peut parfois être très difficile à apporter par les victimes. Le bénéfice du doute doit leur être accordé et ce d'autant plus que la condition première conduisant à l'acceptabilité du risque grave - sa rareté - rend justement plus difficile la charge de la preuve pour les victimes » (**a**)(1).

©Amalyste

a- Lire la plaidoirie d'Amalyste devant la HAS pour obtenir la prise en charge des verres scléraux par la Sécurité sociale : site www.amalyste.fr

1- Amalyste "La gestion du risque médicamenteux grave". Site www.amalyste.fr consulté le 8 février 2012 : 7 pages.

a- Amalyste se définit comme « l'association des victimes des syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson. Elle a pour objet de responsabiliser les pouvoirs publics, l'industrie pharmaceutique, le corps médical et le grand public sur le risque connu et accepté d'accidents médicamenteux rares et graves. (...) Amalyste est une association agréée par la Direction générale de la santé pour représenter les usagers du système de santé. Elle participe au groupe de travail Agence française du médicament/associations de patients. Amalyste est membre du Collectif "Europe et Médicament". Elle ne reçoit aucun financement de l'État ou de l'industrie pharmaceutique » (réf. 1).

Téléchargé sur prescrire.org le 21/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

▶ jamais été pensée correctement et jusqu'au bout, en termes de responsabilité.

Le sacrifice de quelques-uns pour le bien commun

Les experts prennent rarement la peine d'expliciter que ce "rapport bénéfices-risques" est évalué statistiquement, à l'échelle d'une population, afin d'apprécier l'acceptabilité collective d'un risque. Cette appréciation est différente d'une balance bénéfices-risques individuelle. Une balance bénéfices-risques "collective" positive signifie donc que la collectivité, peut jouir, dans sa majorité d'un certain bénéfice, au détriment d'une minorité, amenée à supporter le poids de dommages parfois disproportionnés au plan individuel.

Dès lors, comment interpréter l'usage de ce concept, sinon comme la légitimation par l'État du choix de sacrifier une minorité afin de préserver le bien-être du plus grand nombre ? Puisque la collectivité toute entière jouit, avec l'aval du législateur, du bénéfice des médicaments, peut-elle laisser quelques victimes supporter seules le poids du risque ? Comment compenser cette rupture implicite du contrat social engendrée par une telle disproportion au plan individuel, entre les bénéfices captés par les uns et les risques subis par les autres ?

La déclinaison juridique des conséquences éthiques de ce concept reste encore à écrire.

Les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson

« Ces réactions graves (30 % de décès) provoquent un décollement brutal et parfois étendu de la peau et des muqueuses. 90 % des cas sont des réactions médicamenteuses. Certains sont liés à une infection à mycoplasme. Une douzaine de molécules à risque élevé a été identifiée (antibiotiques, anti-inflammatoires, antiépileptiques, *allopurinol*, *névirapine*).

La victime doit impérativement être prise en charge dans une unité spécialisée. La douleur subie par les victimes est extrême.

C'est une maladie orpheline : 150 cas par an en France, un millier dans l'Union européenne.

C'est également une maladie chronique : 95 % des survivants gardent des séquelles invalidantes et évolutives, qui bouleversent leur vie.

L'identification du médicament responsable est très difficile (délais pouvant atteindre quelques semaines entre la prise médicamenteuse et la réaction, polymédication, test de la molécule suspectée impossible).

Les recherches sont insuffisantes et ne permettent toujours pas de comprendre les mécanismes de ces réactions » (1).

©Amalyste

1- Amalyste "La gestion du risque médicamenteux grave". Site www.amalyste.fr consulté le 8 février 2012 : 7 pages.

Pour une réparation équitable

Alors que le vingtième siècle a consacré la responsabilité pour rupture de l'égalité devant les charges publiques, les victimes d'accidents médicamenteux ne bénéficient toujours pas, à l'aube du vingt-et-unième siècle, d'une prise en charge dédiée.

Cette responsabilité est supposée mise en œuvre chaque fois qu'un particulier est victime d'un dommage "anormal", c'est-à-dire présentant un caractère certain de gravité, et "spécial", c'est-à-dire résultant de situations ou de mesures par l'effet desquelles certains membres de la collectivité sont "sacrifiés" à l'intérêt général.

Réparation nationale. Il est temps que cette responsabilité se traduise, pour les accidents médicamenteux graves, par une obligation de "réparation nationale" et non par cette "solidarité nationale" proche de l'aumône, définie par la loi du 4 mars 2002, mise en œuvre au travers de l'Oniam (Office national d'indemnisation des accidents médicaux) et à laquelle, de toute façon, peu de victimes peuvent accéder en pratique.

Rappelons en outre que les victimes d'accidents médicamenteux graves ne peuvent obtenir réparation devant la justice, à partir du moment où l'effet indésirable a été mentionné dans la notice, et ce, quand bien même le risque ne serait pas lisible (qui connaît par exemple la gravité des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson ?). Pour les victimes d'avant 2001, cela se traduit en pratique par une absence d'indemnisation.

Conclusion

La prise de médicaments s'apparente encore aujourd'hui à une gigantesque "roulette russe". Le concept de "rapport bénéfices-risques", qui sous-tend le système, aboutit à ce que la société et les laboratoires pharmaceutiques s'octroient une grande partie du bénéfice, tout en laissant à une poignée de victimes la charge de gérer seule les risques.

Qu'en attendre aujourd'hui ? Que le régulateur fixe des règles du jeu équitables où la collectivité assumerait jusqu'au bout sa responsabilité sur les conséquences de la mise sur le marché d'un médicament à risque. La reconnaissance de l'existence du risque, une obligation de moyens pour le réduire à la hauteur de l'enjeu de Santé Publique qu'est la iatrogénie médicamenteuse, l'obligation de recherche sur les effets indésirables des médicaments à risque et la prise en charge des conséquences et des indemnisations lors de la survenance de ce risque, sont les actes a minima qui peuvent être attendus d'un état responsable.

Nous, association de victimes d'accidents médicamenteux gravissimes, nous invitons dans le débat. Nous proposons de requestionner fondamentalement cette notion d'évaluation du "rapport bénéfices-risques" et de poser les principes et actions d'une refondation de la gestion du risque médicamenteux » (1).

©Amalyste

1- Amalyste "La gestion du risque médicamenteux grave". Site www.amalyste.fr consulté le 8 février 2012 : 7 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 21/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement

Les 10 propositions phare d'Amalyste (extraits)

Voici de larges extraits des 10 propositions de l'association Amalyste (1).

« **1 - Prise de conscience du risque.** La problématique de la fréquence et de la prise en charge des accidents médicamenteux graves et leur impact sociétal devront être reconnus Grande cause nationale (...), plusieurs actions devront être initiées :

- une campagne d'information et de sensibilisation des professionnels de santé pour améliorer le diagnostic des effets indésirables des produits de santé et sécuriser les prescriptions ;
- une campagne nationale pour l'information grand public des risques liés aux médicaments ;
- un Plan National EIGM (effet indésirable grave des médicaments) afin de financer les efforts de recherche sur les pathologies engendrées ainsi que la prise en charge des victimes au sein de centres spécialisés ;
- une mission d'information de l'Assemblée Nationale, devra questionner la notion de "rapport bénéfices-risques" en consultant les parties prenantes et experts, sur les plans scientifique, éthique et juridique ;
- l'Agence des systèmes d'informations partagées de santé (ASIP) devra formuler des propositions concrètes en vue d'intégrer les données pertinentes en matière de suivi épidémiologique du risque médicamenteux dans les systèmes d'information de santé et le Dossier médical personnel (DMP).

2 - Gouvernance du risque. La décision de l'acceptabilité du risque ne peut être laissée aux mains des seuls experts ou des laboratoires pharmaceutiques, [mais] (…) inclure toutes les parties prenantes dont les associations de victimes. L'indépendance des parties prenantes doit être assurée par un financement équitable (...).

3 - Rôle des acteurs – recentrage. L'Agence française du médicament doit être fortement recentrée autour de sa mission prioritaire d'agence sanitaire : la vigilance et le suivi du risque lié aux produits de santé. Elle s'appuiera pour ce faire sur une activité renforcée et sécurisée des réseaux de pharmacovigilance (cf. infra), ainsi que sur l'expertise d'une cellule spécialisée dans le suivi des études épidémiologiques. (…)

4 - Évaluation du risque. L'évaluation de la balance bénéfices-risques d'un médicament doit résulter d'une méthodologie standardisée et de processus auditables, transparents et basés sur des critères quantifiables. Les critères et indicateurs de l'acceptabilité du risque doivent résulter de "scénarios d'acceptation du risque" eux-mêmes standardisés. (…)

5 - Encadrement de l'acceptabilité du risque. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament susceptible de provoquer des accidents graves et rares doit être accompagnée de la fixation d'un seuil d'alerte, (…) dont le franchissement en termes de réalisation du risque enclenche la révision immédiate de l'évaluation de la balance bénéfices-risques du médicament. (…)

6 - Pharmacovigilance. La remontée du risque dans les réseaux de pharmacovigilance, ainsi que sa visibilité, devront être renforcées, simplifiées et sécurisées :

- la notification des événements indésirables graves doit être rendue obligatoire, sous peine de sanctions (…) ;
- les données brutes et anonymisées de la pharmacovigilance devront être accessibles à tous, en ligne ;
- la remontée du risque dans les réseaux de pharmacovigilance doit être systématiquement, et pour tout médicament à risque, complétée par des études épidémiologiques.

7 - Reconnaissance de la responsabilité. La reconnaissance de la nature médicamenteuse probable d'un accident grave devra être validée par une commission d'experts, indépendants des pouvoirs publics et des laboratoires pharmaceutiques, et reconnus pour leur expertise en matière d'effets indésirables graves. (…) le bénéfice du doute devra bénéficier à la victime. (…)

8 - Responsabilités. L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament susceptible de provoquer un accident grave devra être conditionnée à :

- la notification par le fabricant du niveau de risque de manière lisible par tous sur la notice (…) ("black box") ;
- la contribution par le fabricant à un "fond de gestion du risque médicamenteux grave" dont le niveau sera notamment fixé en fonction du "scénario d'acceptation du risque" (…).

9 - Prise en charge du risque. Le "fond de gestion du risque médicamenteux grave" devra assurer financièrement :

- la juste indemnisation des victimes (une avance sur indemnisation devra être proposée dans les cas où la consolidation des dommages exige plusieurs années) ;
- la maintenance de registres pour les accidents médicamenteux graves "les plus fréquents" ;
- la prise en charge médicale (hospitalisation, soins, traitements, invalidité…) des victimes ;
- le financement de la recherche sur les mécanismes de survenue des accidents médicamenteux graves, sur les traitements appropriés de la phase aiguë comme des séquelles ;
- le financement d'études épidémiologiques sur le suivi du risque de médicaments suspectés ;
- l'évaluation du coût du risque individualisé par "scénario d'acceptation du risque".

10 - Sécurité sociale. Une branche sécurité sociale spécifique devra être créée. Elle sera financée par le "fond de gestion du risque médicamenteux grave" et prendra en charge à 100 % du tarif réel les soins médico-sociaux nécessités par la survenue et les séquelles des accidents médicamenteux, ainsi que les prestations d'invalidité, du handicap et toute charge nécessaire à maintenir l'autonomie de la personne » (1).

©Amalyste

1- Amalyste "La gestion du risque médicamenteux grave". Site amalyste.fr consulté le 8 février 2012 : 7 pages.

Téléchargé sur prescrire.org le 21/05/2013
Copyright(c)Prescrire. Usage personnel exclusivement