

Quelle transparence pour une utilisation sécuritaire des médicaments en dehors de l'étiquette ?

Laurence Largenté*

Introduction	73
I. L'utilisation du médicament CONFORMÉMENT à l'étiquette : une obligation juridique	74
A. Les conditions d'obtention de l'autorisation de mise en marché marché (AMM).....	74
1. La vente ou l'annonce d'une drogue nouvelle.....	74
2. L'évaluation scientifique, juridique et éthique réalisée par Santé Canada.....	76
B. L'étiquette ou la communication des indications thérapeutiques autorisées.....	78
1. Le contenu de l'étiquette.....	78
2. Des réformes pour améliorer la compréhension de l'étiquette.....	80
II. L'utilisation du médicament EN DEHORS de l'étiquette : une réalité médicale	83
A. Le contexte.....	83
B. L'état des lieux.....	85
1. La population pédiatrique.....	85
2. La population gériatrique.....	86
3. Les femmes enceintes et allaitantes.....	87
4. Les maladies rares et orphelines.....	88
III. La transparence ou le pont entre la protection juridique et la nécessité médicale	89
A. La transparence : outils de bonne gouvernance dans l'utilisation du médicament en dehors de l'étiquette.....	89

* Candidate au doctorat sous la direction de Patrick Molinari, coordonnatrice scientifique Centre de recherche de droit public et chargée de cours, Faculté de droit, Université de Montréal.

1. Les risques liés à l'utilisation du médicament en dehors de l'étiquette	89
2. La transparence en santé: outils de gestion des risques	90
B. Les modalités de transparence dans l'utilisation des médicaments hors AMM.....	91
1. La transparence par la divulgation des informations	91
a) Le devoir d'information sur les risques par les médecins et les compagnies pharmaceutiques.....	91
b) La transparence grâce au renforcement de la divulgation des effets indésirables	96
c) La transparence par une promotion encadrée pour les professionnels de la santé	98
2. La transparence par l'inclusion des populations vulnérables dans les essais cliniques.....	100
3. La transparence par l'encadrement légal ? L'exemple de la France ou la recommandation temporaire d'utilisation (RTU).....	103
Conclusion	106

Introduction

Le médicament occupe une place essentielle dans l'arsenal thérapeutique. Combinés aux soins de santé toujours plus performants, le médicament par ses effets contribue à diminuer la mortalité des maladies infectieuses, participe à un meilleur contrôle des maladies chroniques et graves ainsi qu'un prolongement de la vie.

Or, le chemin traditionnel de mise en marché des médicaments est un chemin laborieux, long et coûteux qui se trace au travers d'une longue série d'étapes. Une fois la molécule découverte, des essais cliniques sur des sujets humains sont nécessaires pour constater l'efficacité, la qualité et l'innocuité du produit. Les résultats de la phase de recherche ouvriront ou non la porte à une autorisation de mise en marché (AMM) sur le sol canadien conformément à l'étiquette. On considère que bien que les dépenses totales en recherche et développement aient diminué depuis 2011, elles sont toutefois considérables et s'apparentent en 2015 à environ 0,87 milliard de dollars par médicament sur une période de 10 à 15 ans¹. Or, seulement une molécule parmi 10 000 découvertes atteint le marché canadien. Sur un délai de 20 ans que dure le brevet, 5 à 7 ans de cette durée sont consacrés à la vente de ces produits. Durant cette courte période, les entreprises pharmaceutiques utilisent les moyens juridiques de promotion et les politiques de prix afin de rentabiliser la vente de leurs produits.

Mais, parfois, les entreprises pharmaceutiques tirent profit de leurs produits dans des circonstances d'utilisation non conventionnelles. Déjà autorisés, les médicaments sont utilisés pour des indications autres que celles portées sur l'étiquette. Cette utilisation non conforme est appelée « utilisation en dehors de l'étiquette », « hors AMM » ou « *off label* »². Ces prescriptions sont souvent le fruit de pratiques initiées par des professionnels de la santé à court de solutions et s'immiscent dans les interstices laissés libres par les lacunes pharmaceutiques.

¹ GOUVERNEMENT DU CANADA, *Profil de l'industrie pharmaceutique*, Rapport du ministre de l'industrie, Ottawa, 2015, en ligne : https://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/fra/h_hn01703.html (consulté le 29 novembre 2017); GOUVERNEMENT DU CANADA, *L'industrie pharmaceutique canadienne et ses perspectives*, Rapport du ministre de l'industrie, Ottawa, 2016, en ligne : <https://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/fra/hn01768.html> (consulté le 29 novembre 2017); CONSEIL D'EXAMEN DU PRIX DES MÉDICAMENTS BREVETÉS, *Rapport annuel 2016*, Ottawa, 2016, en ligne : <http://www.pmpb-cepmb.gc.ca/view.asp?ccid=1334&lang=fr> (consulté le 29 novembre 2017).

² Les termes seront utilisés indifféremment dans le texte.

Or, ces pratiques soulèvent des questions juridiques et éthiques. En effet, dans quelle mesure peut-on aller à l'encontre du principe de l'autorisation de mise en marché préalable à toute utilisation ? Éthiquement, peut-on au nom d'une obligation de soigner exposer un patient à l'utilisation d'un médicament qui n'a pas été préalablement et scientifiquement évalué ? Dispose-t-on d'informations suffisantes et adaptées pour prévenir les risques au cours de telles pratiques ? Il est nécessaire pour tenter de répondre à ces questions de rappeler le principe selon lequel tout médicament peut être utilisé sur le sol canadien doit faire l'objet d'une AMM pour ensuite constater que toutefois les utilisations hors AMM sont essentielles. Enfin quelques pistes de réflexion et de proposition sous le prisme de la transparence pourront être envisagées afin d'assouplir la confrontation entre les principes juridiques et les nécessités médicales.

I. L'utilisation du médicament CONFORMÉMENT à l'étiquette : une obligation juridique

Un médicament ne peut être utilisé que s'il a fait préalablement l'objet d'une AMM et si son utilisation est conforme à l'étiquette. Il est donc nécessaire de rappeler brièvement la procédure d'octroi de l'AMM pour ensuite souligner l'importance de l'étiquette comme outils de communication des indications thérapeutiques autorisées.

A. Les conditions d'obtention de l'autorisation de mise en marché (AMM)

1. La vente ou l'annonce d'une drogue nouvelle

Selon le *Règlement sur les aliments et drogues*³ (ici RAD), il est interdit de vendre ou d'annoncer une drogue nouvelle à moins d'obtenir une autorisation de mise en marché délivrée par le ministre fédéral de la santé⁴.

Qu'entend-on par les mots « vendre », « annoncer » et « drogue nouvelle » ? Le terme « vendre » doit être interprété de manière large et couvre un certain nombre de situations. L'article 2 de *Loi sur les aliments et dro-*

³ *Règlement sur les aliments et drogues*, C.R.C., c. 870.

⁴ *Id.*, art. c.001.08.

gues⁵ (ci-après LAD) prévoit qu'est synonyme de l'acte de « vendre », le fait de mettre en vente mais aussi celui de donner, de distribuer avec ou sans contrepartie, d'avoir en sa possession avec l'intention de vendre, d'exposer. Quant au fait « d'annoncer » c'est toute la question épineuse de la frontière souvent très mince entre le fait de donner des informations sur un produit à des fins de publicité, de promotion pour inciter, dynamiser la commercialisation et de délivrer les mêmes informations dans une manifestation scientifique pour vanter les qualités du médicament afin d'en faciliter son utilisation⁶.

Quant au critère de nouveauté ou d'innovation du médicament, seules les drogues nouvelles font l'objet d'une homologation et les drogues dites anciennes en sont exemptées. Or, il n'existe pas de définition juridique de drogue ancienne. Il s'agit d'une requalification, souvent arbitraire, faite avant 1963 par le ministre de la santé pour les médicaments qui bénéficiaient d'une longévité suffisante sur le marché et dont la preuve de leur sécurité et de leur efficacité n'est plus à faire. *A contrario*, la drogue nouvelle répond à trois circonstances⁷ qui permettent ainsi d'emporter la qualification de drogue nouvelle. Le produit thérapeutique répondra de la qualification de drogue nouvelle dès lors qu'il comportera une substance chimique nouvelle, qu'il mentionnera une indication ou forme pharmaceutique nouvelle et enfin qu'il sera constitué d'une association de deux substances médicamenteuses déjà sur le marché mais vendues en quantité insuffisante et sur une durée trop courte pour s'assurer de la qualité et de l'innocuité. Aujourd'hui, peu de médicaments ont vu leur statut changer⁸.

Prévue par les articles c.08.003 et suivants du *Règlement sur les aliments et drogues* (ci-après RAD) complétés par les lignes directrices de Santé Canada, la demande de mise sur le marché se matérialise par le dépôt d'une présentation de drogue nouvelle (PDN) auprès de la Direction générale des Produits de santé Canada (DGPSA)⁹. Conjointement au

⁵ *Loi sur les aliments et drogues*, L.R.C. 1985, c. F-27.

⁶ Mathieu GAGNÉ, *Le droit des médicaments*, Cowansville, Éditions Yvon Blais, 2005; Michel COTNOIR, « L'homologation administrative d'un nouveau médicament commercialisé au Canada et l'octroi d'un avis de conformité », (1994) 13-1 *Les cahiers de propriété intellectuelle* 5.

⁷ M. GAGNÉ, M. COTNOIR, préc., note 6

⁸ *Règlement sur les aliments et les drogues*, préc., note 3, art. c.01.008.

⁹ SANTÉ CANADA – DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES, *Lignes directrices de l'industrie, Gestion des présentations de drogues*, Ottawa, 2011, p. 7.

dépôt de la PDN, le promoteur procède à la demande d'identification numérique de drogue (DDIN). À l'exception de certains produits¹⁰, tous les médicaments mis sur le marché au Canada sont dotés d'un numéro d'identification (DIN) composé de huit chiffres inscrit sur l'étiquette que le médicament soit fourni en vente libre ou sur ordonnance. Ce numéro permet d'identifier le médicament pour un suivi, et/ou un éventuel rappel. Dans le cadre des inspections et des contrôles de qualité, les inspecteurs de Santé Canada contrôlent l'existence et la validité du DDIN pour tout produit pharmaceutique qui seraient par exemple fabriqués à l'étranger et vendus sur le territoire canadien¹¹.

Le dossier déposé fait l'objet d'une évaluation rigoureuse par les services de Santé Canada.

2. *L'évaluation scientifique, juridique et éthique réalisée par Santé Canada*

La phase de l'évaluation permet de considérer si le médicament faisant l'objet de la demande peut être commercialisé, c'est à dire utilisé par une population composée d'individus de tout âge, de tout sexe et de pathologies multiples. Cette évaluation porte sur l'aspect juridique, scientifique et éthique.

La première évaluation, juridique, consiste à s'assurer que le promoteur a respecté les lois et règlements nécessaires à l'appui de la demande de mise en marché. À titre d'exemple Santé Canada est soucieux de la qualité et de véracité des informations portées sur les moyens de communication que sont l'étiquette, l'emballage. Leur évaluation a pour but de contrôler si les informations données au public et aux professionnels de la santé sont bien celles conformes à l'indication thérapeutique du produit et font preuve de clarté.

¹⁰ Produits radio-pharmaceutiques, produits du sang et des produits sanguins.

¹¹ SANTÉ CANADA, DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Inspection de la Direction générale des produits de santé et des aliments*, Politique d'application de la réglementation sur les DIN, Ottawa, 2006, en ligne: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compli-conform/pol_0040_DIN_compli-conform_pol_doc-fra.pdf (consulté le 3 mars 2017). Le contrôle se fait donc chez les fabricants, les importateurs, les distributeurs à l'étranger ou à la frontière.

La seconde évaluation est scientifique. La question est de savoir à qui revient la charge de démontrer scientifiquement, la sécurité et l'efficacité du médicament. À défaut de disposition explicite en la matière, l'obligation donnée au futur détenteur d'apporter dans le cadre du PDN les documents comportant les éléments scientifiques induit que la charge de la preuve lui revient¹². Cette évaluation permet de procéder à l'analyse des résultats des essais cliniques. Ceux-ci démontreront une valeur thérapeutique ajoutée potentielle, c'est-à-dire un rapport bénéfices/risques satisfaisant avec des résultats de sécurité, d'efficacité et de posologie surpassant les risques associés au médicament. L'analyse du risque est donc faite à partir des éléments scientifiques, issus de l'expérimentation mais porte aussi sur le respect des bonnes pratiques de fabrication (BPF), assurant ainsi que les produits présenteront les critères de qualité.

La troisième évaluation est éthique. Les services de Santé Canada contrôleront en effet si les droits et les libertés des participants à la phase de recherche ont été respectés. Cette évaluation se fera au regard du protocole et du formulaire de consentement qui est la pierre angulaire de la recherche sur les sujets humains.

Quels sont les éléments exigés lors du dépôt de la présentation sur lesquels s'appuient les services de Santé Canada pour réaliser ces trois évaluations ?

La liste des documents et renseignements exigés à l'appui de la demande comporte les éléments d'identification, de composition et de procédé de fabrication du médicament ainsi que les données permettant d'attester de sa qualité, de son efficacité et de son innocuité. Doivent aussi être indiquées toutes les informations qui caractérisent le médicament et les modalités d'administration¹³.

C'est à partir de cet ensemble de documents et de renseignements que l'évaluation par les services de Santé Canada peut être effectuée et

¹² Philippe URFALINO, « L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique », (2001) 4-4 *Revue française des affaires sociales* 86.

¹³ L'article c.08.002 du *Règlement sur les aliments et les drogues* (préc., note 3) précise ici que ces mentions sont portées dans la réclame et demande en plus de ces mentions que soit apportée la description de la forme posologique proposée pour la vente de la drogue nouvelle, la posologie, la forme pharmaceutique, le mode et la voie d'administration et la durée présumée de stabilité, les indications thérapeutiques, contre-indications et effets indésirables.

constitue pour le ministre de la santé l'assise de la décision d'octroyer ou au contraire de refuser l'AMM.

Au terme de l'examen complet d'une présentation, plusieurs hypothèses peuvent se présenter. Tout dépendra de la teneur du risque en présence. L'autorisation de mise en marché est accordée avec condition(s) car on juge que le médicament peut être utilisé mais sous surveillance (souvent avec l'exigence de mettre en place une phase IV de recherche). Lorsque les risques sont trop importants au regard des bénéfices offerts par le médicament, un avis de non-conformité est délivré. Et au contraire, si le médicament est jugé sûr et efficace, une autorisation de mise en marché (ou avis de conformité) est accordée sans limite de temps¹⁴.

Au cours de l'évaluation ci-dessus mentionnée, les services compétents procèdent à l'évaluation de l'étiquette, c'est-à-dire l'outil qui permettra au consommateur, au patient et au professionnel de santé de prendre connaissance des indications thérapeutiques, des modalités d'administration du produit et des effets indésirables.

B. L'étiquette ou la communication des indications thérapeutiques autorisées

1. Le contenu de l'étiquette

Régie par les articles 3, 9, 10 de la LAD et les articles des parties A, C, D, J du RAD, l'étiquette est un outil de communication qui permet d'informer l'utilisateur sur les indications thérapeutiques du médicament tel qu'elles ont été déterminées dans l'AMM. Selon la LAD, le terme étiquette comprend les étiquettes fixées au contenant ou les emballages mais aussi les encarts distincts, les monographies de produit, les fiches techniques, etc.¹⁵

Mentionnons dès à présent que l'article 3 de la LAD interdit auprès du grand public l'étiquetage d'un produit pharmaceutique destiné au trai-

¹⁴ En droit européen l'autorisation est donnée pour 5 ans et peut être renouvelée une fois et par la suite est de durée illimitée. Au Canada, la durée de l'avis de conformité est illimitée sauf révocation ou suspension.

¹⁵ SANTÉ CANADA, DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Inspectorat – Ligne directrice : étiquetage des médicaments pharmaceutiques destinés à l'usage des humains*, Ottawa, 2015, p. 17.

tement ou à une mesure préventive d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal énumérés dans l'annexe A¹⁶. En outre, il est interdit d'étiqueter de manière fausse, trompeuse ou mensongère ou susceptible de créer une fausse impression quant à la nature du produit, sa valeur, sa quantité, sa composition ses avantages ou sa sûreté.

Préalablement à l'étude de la protection conférée par l'étiquette, il est nécessaire d'éclairer nos propos par quelques définitions afin de mieux cerner les circonstances matérielles sur lesquelles reposent les informations.

Le terme « étiquette » est utilisé pour faire référence aux indications, marques ou mots qui accompagnent les médicaments¹⁷. On différencie l'étiquette extérieure de l'étiquette intérieure selon qu'elle se situe sur l'emballage du médicament ou directement sur le récipient immédiat du produit¹⁸.

En droit canadien, on procède à une différence entre les médicaments d'ordonnance ou en vente libre pour exiger ou au contraire exonérer l'emballage et l'étiquette d'un certain nombre d'indications.

Pour la vente de médicaments en vente libre, l'article c.01.004 du RAD exige un certain nombre d'indications qui doivent être mentionnées sur l'espace principal de l'étiquette extérieure ou intérieure pour l'identifier¹⁹, préciser s'il répond d'une norme canadienne²⁰ et s'il est stérile²¹. Sur la partie quelconque de l'étiquette, doivent être apposés le nom et l'adresse du fabricant, le numéro du lot, le mode d'emploi approprié, liste

¹⁶ À titre d'exemples : arthrite, diabète, dépression, hernie étranglée, glaucome. SANTÉ CANADA, DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET DES ALIMENTS, *Ligne directrice : Annexe A et article 3 de la Loi sur les aliments et drogues*, Ottawa, 2010.

¹⁷ *Loi sur les aliments et les drogues*, préc., note 5, art. 2.

¹⁸ Le récipient immédiat est le récipient ou toute autre forme de conditionnement qui se trouve en contact direct avec le médicament. L'emballage extérieur étant l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire.

¹⁹ Tel que le nom propre avant ou après la marque nominative, à défaut le nom usuel. *Règlement sur les aliments et les drogues*, préc., note 3, art c.01.004 (1) a).

²⁰ Prévue au titre 6 de la partie C ou si le médicament n'est pas soumis au titre 6 mais figure dans une publication mentionnée dans l'annexe B de la Loi, le nom de la publication et l'abréviation doivent être donnée ou s'il s'agit d'une norme du fabricant la déclaration dans ce sens doit être faite.

²¹ La mention « stérile » est en anglais et en français.

quantitative de tous les ingrédients médicaux de la drogue avec nom propre ou nom usuel, date limite d'utilisation du médicament²².

Un certain nombre de symboles peuvent être apposés sur le quart supérieur gauche de l'espace principal, destinés à mettre en garde lors de la consommation des produits pharmaceutiques présentant des dangers et nécessitant des précautions d'utilisation.

Ces informations ci-dessus mentionnées sont portées sur l'étiquette d'un médicament par ordonnance dès lors que celle-ci ne mentionne pas de mode d'emploi convenable du produit en question et si elle n'est pas assortie de la mention du DIN conformément à l'article c.01.005²³. De même l'étiquette est allégée de la mention DIN lorsque le médicament est préparé selon une ordonnance, par un praticien ou vendue conformément à une ordonnance si l'étiquette de la drogue mentionne le nom propre, le nom usuel ou la marque nominative, l'activité du médicament et le nom du fabricant²⁴. De même les dispositifs d'emballage de protection pour les enfants²⁵ ne s'appliquent pas pour les médicaments qui sont vendus par ordonnance²⁶.

Récemment, soucieux de prévenir les risques liés à une mauvaise communication des informations du médicament lors de l'utilisation, le gouvernement a initié une réforme tendant à améliorer une meilleure divulgation des informations.

2. Des réformes pour améliorer la compréhension de l'étiquette

En 2013, une modification substantielle de la réglementation relative à l'étiquette a été apportée concernant la clarté des informations portées à la connaissance des utilisateurs. En effet, un nombre important d'erreurs médicamenteuses dans le système de santé a amené Santé Canada à reconsidérer l'intelligibilité et l'accessibilité des informations apposées sur l'étiquette. Le but de cette réforme est de réduire les risques d'erreurs médicamenteuses occasionnés par une confusion des informations portées

²² *Règlement sur les aliments et les drogues*, préc., note 3, art. c.01.004 (1) c).

²³ *Règlement sur les aliments et les drogues*, préc., note 3, art. c.01.004 (5) b).

²⁴ *Règlement sur les aliments et les drogues*, préc., note 3, art. c.01.005 (2) b).

²⁵ *Règlement sur les aliments et les drogues*, préc., note 3, art. c.01.028 et c.01.031.

²⁶ *Règlement sur les aliments et les drogues*, préc., note 3, art. c.01.028 (2) b et c.01.032 (1) a.

sur les étiquettes des médicaments et de diminuer ainsi le coût des conséquences dommageables qui leur sont attribuables²⁷.

Les modifications portent donc sur le nom, l'étiquette et l'emballage des médicaments pharmaceutiques et biologiques que ceux-ci soient en vente libre ou sur ordonnance²⁸.

Quelles sont donc les mesures proposées par la réforme ?

Le règlement modifié renforce l'exigence de clarté dans les propos, dans la forme et dans la présentation de l'étiquette afin de ne pas amener de confusion chez le consommateur. Dans ce sens et préalablement à la mise en marché, les entreprises pharmaceutiques sont désormais tenues de remplir certaines exigences. On en dénombre essentiellement trois.

Il est prévu d'inscrire sur l'étiquette des produits pharmaceutiques d'ordonnance et les produits administrés ou délivrés par les professionnels de la santé, les coordonnées d'une personne-ressource au Canada afin que des patients en difficulté lors de l'utilisation puissent lui signaler les effets nuisibles. Les coordonnées pourraient être un numéro gratuit²⁹.

De plus, les fabricants seraient tenus de fournir des maquettes à l'échelle des étiquettes et de l'emballage afin de donner une idée réelle de celles qui seront apposées sur les produits commercialisés. Aujourd'hui, ils sont tenus de fournir seulement le libellé ou les ébauches lors de l'examen de la PDN et les étiquettes et les emballages définitifs après la mise en marché. Cette proposition de modification semble intéressante à plusieurs égards. Elle permet à Santé Canada de travailler de concert avec l'industrie pharmaceutique dès le dépôt de la PDN pour s'entendre sur l'apparence finale des emballages et des étiquettes. Elle donne l'occasion à Santé Canada d'évaluer de manière concrète les éléments de l'étiquette et de prévenir ainsi nombre de confusions faites entre le nom du médicament et le nom usuel ou le nom propre ou la marque nominative d'un autre médicament³⁰. La particularité de cette réforme réside dans le fait que cette évaluation existe déjà dans les lignes directrices élaborées spontanément par

²⁷ *Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues*, (2013) 147 Gaz. Can. II, 1206. Voir aussi le résumé de l'étude d'impact de la réglementation, en ligne : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2017/2017-06-17/html/reg8-fra.html>.

²⁸ *Id.*

²⁹ *Id.*, art. 4.

³⁰ *Id.*, art. 5.

l'industrie pharmaceutique³¹. Le pouvoir réglementaire se les est appropriées, leur donnant ainsi un effet contraignant qu'elles n'avaient pas jusqu'ici.

Et enfin, les fabricants sont tenus de mettre en forme l'information sur les étiquettes de médicament en vente libre. Les informations devront donc être insérées dans un tableau rédigé en langue française et anglaise. Ces informations appelées directives d'emploi sont les indications d'utilisation³² et sont destinées, grâce à leur emplacement particulier à éclairer le consommateur dans sa prise de médicament. Elles sont accompagnées des coordonnées d'une personne à joindre en cas de besoin tel qu'expliqué ci-dessus. Ce tableau récapitulatif a pour objet principal d'éclairer le patient dans la lecture des informations lorsqu'il n'est pas aidé par le conseil d'un professionnel de la santé.

Une telle réforme contribue directement à la gestion des risques car elle anticipe les risques liés à la confusion et permet concrètement de réduire les conséquences en termes de morbidité ou de mortalité liées aux erreurs médicamenteuses. Cependant, le droit canadien n'a pas prévu comme le fait le droit européen une référence directe à la pharmacovigilance en invitant directement les consommateurs à dénoncer tout effet indésirable suspecté au médecin, ou professionnel de la santé ou directement au système national de notification spontanée avec les différents modes de notifications possibles³³. L'autre inquiétude ici soulevée est liée à la capacité des patients de comprendre les informations en santé qui leur sont soumises. En effet, 66 % des adultes au Canada et 88 % des personnes âgées affichent un taux faible de littératie³⁴. Au regard de ces chiffres, au-delà de la volonté de rendre lisibles les indications sur l'étiquette, une démarche d'éducation devrait aussi être parallèlement envisagée.

³¹ SANTÉ CANADA, DIRECTION GÉNÉRALE DES PRODUITS DE SANTÉ ET ALIMENTS, *Ébauche de la ligne directrice, l'étiquetage des médicaments à usage humain, santé*, Ottawa, 2010, art. 6. À titre d'exemple pour ces politiques spontanées, voir l'annexe C.

³² *Id*, art. 5. La dose unique, la dose quotidienne, les avertissements et les précautions d'emploi, la liste des ingrédients médicinaux ou non médicinaux.

³³ LE PARLEMENT EUROPÉEN ET LE CONSEIL DE L'UNION EUROPÉENNE, *Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain*, art. 59, en ligne : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf.

³⁴ Voir en ce sens GOUVERNEMENT DU CANADA, *Littératie en santé*, en ligne : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/hl-ls/index-fra.php#tabs-2> (consulté le 19 novembre 2017).

L'étiquette est donc l'instrument qui transmet des informations indispensables à une utilisation selon les conditions portées sur l'autorisation de mise en marché. Toutefois, la pratique nous enseigne l'utilité d'une prescription en dehors de l'étiquette dans le cadre de situations médicales pour lesquelles aucun médicament ne répond de façon satisfaisante aux désordres physiologiques et/ou psychologiques.

II. L'utilisation du médicament EN DEHORS de l'étiquette : une réalité médicale

Les exemples nombreux d'utilisation de médicaments hors AMM permettent de démontrer l'importance du phénomène. Il est nécessaire avant d'en décrire quelques-uns de revenir sur les circonstances de cette pratique.

A. Le contexte

Comment définit-on l'utilisation d'un médicament en dehors de l'étiquette ? Il s'agit d'utiliser, de prescrire, d'administrer un produit pharmaceutique pour une indication, une population autre que celle qui est portée à l'étiquette et à la monographie validées par l'avis de conformité délivré par le ministre³⁵. À titre d'illustration, plusieurs exemples peuvent être donnés : le baclofène (Lioresal) autorisé initialement pour traiter la sclérose en plaques est utilisé pour traiter la dépendance alcoolique. L'Avastin, un anticancéreux reconnu mais prescrit en traitement de la dégénérescence liée à l'âge (DMLA) car d'un coût moindre³⁶.

Au Canada, l'utilisation hors AMM apparaît comme une pratique courante puisque 20 % ou environ 150 millions de prescriptions par an sont hors AMM³⁷. Cette pratique semble être largement partagée au niveau

³⁵ COMITÉ SÉNATORIAL PERMANENT DES AFFAIRES SOCIALES, DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE, *Les produits pharmaceutiques sur ordonnance au Canada, emploi non conforme à l'étiquette*, Ottawa, 2014.

³⁶ Nous envisagerons son contexte un peu plus loin dans l'exposé dans le cadre du rôle d'information de l'INESSS, voir page 30.

³⁷ Joseph EMMERICH, Nathalie DUMARCET et Annie LORENCE, « France's New Framework for regulating Off-Label Drug Use », (2012) 367 *New England Journal of Medicine* 1279; Natalie DE PAULSEN, « The regulatory gap : Off-Label Drug Use in Canada », (2005) 63 *U.T.Fac.L.Rev.*, 183; Anne LAUDE, « La loi du 29 décembre 2011

international. Il faut ici souligner que la prescription hors AMM n'est pas interdite formellement³⁸. Ce qui est interdit c'est de vendre des produits pharmaceutiques qui n'ont pas fait l'objet de demande de mise en marché.

Cependant, bien que très répandu, le débat sur les enjeux de son utilisation demeure sensible car il souligne l'opposition de valeurs éthiques et de principes juridiques. L'utilisation en dehors de l'étiquette est une situation complexe qui conjugue d'une part des préoccupations de santé publique en termes de prévention de risques liés au manque de données cliniques préalables et d'autre part la volonté de la part des acteurs en santé de protéger la liberté de prescription des médecins et l'autonomie des patients dans leur choix de méthodes thérapeutiques.

Malgré son caractère « déviant », l'utilisation peut représenter la seule alternative mise à disposition des médecins. Très souvent, il n'existe pas de médicament pour la pathologie diagnostiquée ou s'il existe des substances pharmaceutiques, celles-ci se présentent comme insuffisamment efficaces. Dans certains cas, la prescription hors AMM deviendra le standard de soins.

*Because the place of medical discovery runs ahead of the DFA's regulatory machinery, the off-label use of some drugs is frequently considered to be "state-of-the-art" treatment. [...] In some circumstances, an off-label use of a particular drug or device may even define the standard of care.*³⁹

Les raisons de cette pratique sont diverses. Les unes sont d'ordre éthique. En effet, plusieurs groupes de personnes sont écartés de la phase des essais cliniques en raison de leur état, de leur âge ou de leur vulnérabilité. Ainsi, certains produits qui répondraient à leur condition sont peu développés ouvrant la voie aux prescriptions hors AMM. Nous aurons l'occasion d'y revenir plus tard mais il faut ici souligner qu'en l'absence de recherche préalable sur l'être humain pour la nouvelle prescription, l'utilisation en dehors de l'étiquette peut-être source de dérive et d'une augmentation non négligeable d'effets indésirables.

Les autres sont économiques. En effet, les coûts attachés au dépôt d'un supplément de présentation de drogue nouvelle (SPDN) par les compa-

sur le médicament : quels sont les enjeux ? », (2012) *Dalloz* 272 ; Mathieu GAGNÉ, *Précis de droit pharmaceutique*, Montréal, Éditions Yvon Blais, 2017, p. 205-206.

³⁸ COMITÉ SÉNATORIAL PERMANENT DES AFFAIRES SOCIALES, DES SCIENCES DE LA TECHNOLOGIE, préc., note 35.

³⁹ *Richardson v. Miller*, 44 S.W.3d 1 (Tenn. Ct. App. 2000) par. 11.

gnies pharmaceutiques afin de faire approuver de nouvelles indications d'un médicament déjà commercialisé par Santé Canada peuvent s'avérer élevés en temps et en argent. De même, le souci de diminuer les coûts de prise en charge des médicaments par les organismes de remboursement peut être un argument supplémentaire pour encourager l'utilisation de médicaments pour des indications autres que celles portées sur l'étiquette. Nous envisagerons cette hypothèse dans les pages suivantes lorsque nous analyserons le mandat de l'Institut National d'excellence en santé et des services sociaux (INESSS).

Un état des lieux succinct des situations qui engendrent le plus souvent l'utilisation des médicaments en dehors de l'étiquette permettra d'avoir une idée de l'ampleur du phénomène.

B. L'état des lieux

Sont essentiellement concernés par l'utilisation des médicaments en dehors de l'étiquette le suivi de certaines populations dites vulnérables ou le traitement des maladies qualifiées de rares.

1. La population pédiatrique

Tant au Québec qu'au Canada la population pédiatrique fait l'objet de nombreuses prescriptions de médicaments. Les prescriptions en dehors de l'étiquette pour la population pédiatrique touchent la plupart des médicaments. Les plus courantes concernent l'anesthésie, les produits anticancéreux mais sont aussi connues pour les traitements des maladies et désordres psychiatriques. La prescription des antipsychotiques de seconde génération ou dits « atypiques » a fait l'objet de plusieurs avertissements lors de leur utilisation. En plus des EI énoncés sur l'étiquette, propres aux médicaments, certains d'entre eux peuvent aussi causer des EI métaboliques tels que le diabète de type 2 et la prise de poids. De l'avis général des médecins, la prescription des antipsychotiques atypiques est toutefois préférée à celle des typiques pour le nombre moins important d'effets indésirables qu'ils présentent. Il en est de même en pratique néonatale au cours de laquelle la prescription d'antibiotiques et de sédatifs est quasiment toujours prescrite hors AMM⁴⁰.

⁴⁰ S. AVENEL, A. BONMKRATZ, G. DASSIEU, J.C. JANAUD et C. DANAN, « Incidences des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en réanimation néonatale », (2000) 7-2 *Archives de Pédiatrie* 143, 146-147.

Or, 75 % des produits pharmaceutiques qui leur sont administrés n'ont pas été approuvés pour une utilisation pédiatrique. La posologie alors utilisée est une extrapolation des études faites chez les adultes à partir des données d'efficacité chez l'adulte ou chez les populations pédiatriques plus âgées est possible dans certains cas⁴¹. Cela ne saurait convenir car «les enfants ne sont pas simplement de petits adultes»⁴². En l'absence d'«*evidence based medicine*», les praticiens utilisent leur jugement professionnel en se basant sur l'étiquette, sur la littérature dans le domaine, sur les lignes directrices, les manuels, les résultats de conférences, etc. Il est inexact de dire qu'il n'existe pas de standards de pratique de prescription hors AMM, mais ceux-ci sont élaborés au sein de l'établissement ou du service de pédiatrie pratiquant la prescription et ne font pas l'objet d'une reconnaissance nationale. De ces pratiques, il y a peu d'effets indésirables (EI) qui font l'objet de divulgation⁴³.

2. La population gériatrique

Sans doute la plus grande consommatrice de médicaments, la population gériatrique demeure celle qui est la plus exposée aux prescriptions hors AMM.

Les personnes âgées font souvent l'objet d'une prescription médicamenteuse très lourde et ce phénomène lié à la comorbidité est connu sous le nom de polypharmacie. Avec la vieillesse, des changements métaboliques importants et la multiplication des troubles de santé qui y sont liés apparaissent. Ces modifications métaboliques entraînent aussi et surtout

⁴¹ Toutefois, les indications étudiées doivent être identiques et le processus morbide ainsi que l'issue du traitement doivent être comparables. SANTÉ CANADA, DIRECTION DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES, *L'adoption pour l'ICH ligne directrice: Recherche Clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique-ICH thème 11*, Ottawa, 2003, p. 7, en ligne : https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/e11-fra.pdf (consulté le 25 août 2017).

⁴² Marion HAAS, «Médicaments d'ordonnance et patients en pédiatrie», (2012) 22-1 *Bulletin Canadien des effets indésirables* 3; Terry P. KLASSEN, Lisa HARTLING, Jonathan C. CRAIG et Martin OFFRINGA, «Children Are Not Just Small Adults: The Urgent Need for High Quality Trial Evidence in Children», (2008) 172 *PLOS Medicine* 1180.

⁴³ DG WALLER, «Off label and unlicensed prescribing for children: have we made progress?», (2007) 64 *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1.

un changement pharmacocinétique et pharmacodynamique⁴⁴. Ainsi, les actions spécifiques de chaque médicament appartenant à une même famille pourraient varier d'un patient à un autre.

Alors que les changements de métabolisme et ses conséquences doivent être au centre des essais cliniques pour les médicaments destinés aux aînés, peu de personnes âgées participent en qualité de sujet de recherche. Cette absence concomitante à la situation particulière de polypharmacie entraîne de facto une survenance d'EI plus importante.

On constate au sein de la population gériatrique, à l'instar de la population pédiatrique une forte consommation hors AMM dans beaucoup de pathologie, psychiatrie, cholestérol, diabète, etc.

3. Les femmes enceintes et allaitantes

Les femmes constituent le troisième groupe de population vulnérable pour lequel les prescriptions hors AMM sont délivrées. Au même titre que les populations pédiatriques et gériatriques, elles sont très souvent absentes des essais cliniques. On souligne que les incertitudes de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments dans le cadre de la recherche exposeraient ces femmes à trois grandes séries de risques : la malformation du fœtus, la possibilité de fausse couche et les dangers pour la mère elle-même⁴⁵. Certains médicaments plus que d'autres présentent des dangers sérieux pour la mère et l'enfant. Il y a ceux qui traversent la barrière placentaire et touchent directement le fœtus et ceux qui sans la traverser entraînent des changements physiologiques chez la mère et présentent des risques tout aussi importants, notamment en modifiant l'échange de gaz et de nutriments entre la mère et l'enfant. Or, il est regrettable de constater que les résultats des médicaments administrés aux femmes enceintes découlent soit des résultats obtenus grâce à la recherche faite sur les animaux ou des rapports issus de la pharmacovigilance. Toutefois, les

⁴⁴ Debbie KWAN et Barbara FARREL, « Polypharmacy : Optimizing Medication Use in Elderly Patients », (2014) 4-1 *Canadian Geriatrics Journal* 22; Marc KALHIL, *Les utilisations de médicaments sur ordonnances non conformes à l'étiquette au Québec et au Canada : entre traitement d'avant-garde et sécurité du patient*, Sherbrooke, Faculté des études supérieures, Université de Sherbrooke, 2016, p. 19-21.

⁴⁵ Gideon KOREN, Anne PASTUSZAK et Shinya ITO, « Drugs in pregnancy », (1998) 338 *The New England Journal of Medicine* 1128.

résultats de la phase de surveillance post-autorisation ne sont pas utiles car sont souvent délivrés une fois que les essais cliniques sont réalisés.

4. *Les maladies rares et orphelines*

Pour beaucoup de maladies rares ou orphelines, il n'existe pas de médicament de prévention ou de traitement. Au Canada, on entend par maladie rare «une affection qui met la vie en danger, une affection gravement débilitante ou une affection chronique grave qui ne touche qu'un nombre très restreint de patients (généralement moins de 5 personnes sur 10 000)»⁴⁶. Très souvent les praticiens prescrivent par analogie car, sur le plan symptomatique ou physiologique, les manifestations de la maladie rare sont très semblables à celles pour lesquelles le médicament a été approuvé. À titre d'exemple, dans le cadre de la cancérologie, un médicament anticancéreux homologué pour un cancer très particulier et à un stade précis de la maladie peut aussi se révéler être utilisé additionnellement en oncologie à d'autres produits. Toutefois, les études démontrent que la prescription en dehors de l'étiquette pour les maladies rares représente en réalité une faible proportion sur l'ensemble des prescriptions hors AMM⁴⁷.

Il y a donc un tiraillement entre les juristes très attachés au principe d'une utilisation de médicament conforme à l'AMM et le corps médical très restreint dans sa pratique par l'absence ou l'insuffisance de certaines substances pharmaceutiques. Il ne fait pas de doute à la lecture de cette dernière partie qu'un consensus doit être trouvé pour utiliser les médicaments en dehors de l'étiquette tout en respectant les droits et les libertés des patients. La transparence nous apparaît comme la solution de compromis permettant d'une part de tolérer une pratique non conforme pour les besoins de la science et du progrès et d'autre part de rassurer les patients face aux risques encourus par un plus grand devoir d'information de la part des acteurs de la santé concernés.

⁴⁶ SANTÉ CANADA, *Cadre pour les médicaments orphelins au Canada – Fiche information de Santé Canada*, Ottawa, 2012.

⁴⁷ COMITÉ SÉNATORIAL PERMANENT DES AFFAIRES SOCIALES, DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE, préc., note 35, p.5.

III. La transparence ou le pont entre la protection juridique et la nécessité médicale

Bien que présentant des risques, nous ne cessons de le répéter, l'utilisation des médicaments en dehors de l'étiquette demeure une nécessité. Toutefois, l'absence ou le manque d'informations préalables et consécutives à cette utilisation place le patient en état de vulnérabilité face au risque.

Le renforcement de la transparence avant, pendant et après la prescription hors AMM semble donc la clef pour assurer plus de sécurité dans cette pratique aujourd'hui incontournable.

A. La transparence : outils de bonne gouvernance dans l'utilisation du médicament en dehors de l'étiquette

1. Les risques liés à l'utilisation du médicament en dehors de l'étiquette

Bien qu'il n'y ait plus de doute sur la nécessité de recourir aux médicaments hors AMM, les risques qui découlent de cette utilisation demeurent nombreux.

La phase des essais cliniques permet de déceler l'existence d'EI et c'est au terme de l'analyse du rapport bénéfices/risques que le médicament sera jugé efficace et sécuritaire. Or, cette recherche dans le cadre des utilisations hors AMM n'est pas formelle et se fait au grès des pratiques. Toutefois, lorsqu'une telle recherche est initiée par les médecins, ses résultats sont collectés dans un cadre fermé, réalisés souvent dans les milieux hospitaliers, non enregistrés officiellement et encore moins disséminés au public⁴⁸. On peut ici en déduire que la prescription d'un médicament en dehors de l'étiquette place les patients qui en bénéficient dans une situation précaire face aux risques. D'une part, ils ne bénéficient pas de la protection accordée dans la phase de recherche destinée aux médicaments homologués. D'autre part, au sein même de patients bénéficiant des produits hors AMM, il existe une rupture d'égalité entre ceux dont les médicaments hors AMM ont fait l'objet d'une recherche et ceux qui n'y ont jamais été soumis.

⁴⁸ N. DE PAULSEN, préc., note 37, à la page 3.

Face aux risques potentiels, certaines provinces telles que l'Ontario ont décidé de ne pas rembourser les médicaments dès lors qu'il appert que leur utilisation est hors AMM. Dans cette situation, les médecins sont plus réticents à prescrire ces médicaments car ils ne souhaitent pas faire porter la charge du coût à leurs patients. On pense surtout à ceux qui ont de faibles revenus. Pour l'instant, le Québec n'a pas de politique de restriction de remboursement dans ce cas de figure. Cette pratique ontarienne, si elle a pour objet de protéger les patients d'un coût déraisonnable, elle a aussi pour inconvénient de les priver d'un traitement efficace.

2. La transparence : outils de gestion des risques

La principale critique soulevée en matière de prescription hors AMM est le manque de transparence, c'est-à-dire l'insuffisance ou l'absence d'informations sur les conditions et les conséquences de telles pratiques. Sans doute, cet état de fait se comprend-il au regard la zone juridique grise de permissions et d'interdits dans laquelle les prescriptions interviennent. Lorsqu'on parle de transparence, plusieurs projections sont faites : la transparence est utilisée dans la société pour lutter contre la corruption, elle est synonyme de prise de décision ouverte et éclairée surtout par les gouvernements et les organismes ou elle s'apparente à un outil de bonne gouvernance dans les programmes et les politiques des organisations qu'elles soient étatiques ou non⁴⁹. Apparue d'abord aux États-Unis pour lutter contre la corruption après l'affaire du Watergate⁵⁰ et contre l'obscurantisme administratif, elle permet de remplir une fonction régulatrice des rapports entre le pouvoir et les citoyens, entre le public et les entreprises publiques et enfin entre les individus entre eux. Notion molle, elle s'immisce dans tous les domaines. Implantée dans le contexte politique, elle est même issue au rang des valeurs démocratiques au sein de l'Union européenne⁵¹. En droit commercial, elle touche les questions de protection des consommateurs en imposant de nouvelles contraintes aux industriels. Et enfin, en droit de la santé, elle constitue le fondement sur

⁴⁹ Carolyn Ball, « What is transparency ? », (2014) 11-4 *Public Integrity* 293.

⁵⁰ Tristan BERGER, Kenza MAZER et Awa N'DOUR, « Réflexions sur le Concept de transparence », (2015), en ligne : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01154941/document>, (site consulté le 22 novembre 2017).

⁵¹ *Traité d'Amsterdam modifiant le Traité sur l'Union européenne, les Traités instituant les communautés européennes et certains actes connexes*, Journal officiel des communautés européennes du 10 novembre 1997, C340-1.

lequel repose le contrôle du consentement libre et éclairé, pierre angulaire dans le cadre de l'administration d'un soin dès lors que le patient encourt un risque pour son intégrité physique ou mentale. Les scandales sanitaires et leur médiatisation ont largement augmenté chez les patients le sentiment d'insécurité. Pour redonner confiance dans les politiques de santé publique, la transparence est souvent accolée à celui de reddition de compte. En effet dans la société d'information dans laquelle nous vivons, les citoyens exigent des acteurs politiques, sociaux et économiques ainsi que des professionnels de la santé des réponses à leurs multiples questions. La transparence répond à un objectif de vérité et de sincérité et s'inscrit dans une logique de sécurité juridique. Dans le contexte particulier de la prescription hors AMM qui conjugue interdits et nécessité, des informations sur le contexte thérapeutique, sur les modalités de prescription et les EI doivent être divulgués aux différents acteurs concernés par des telles prescriptions.

Mieux informés, les patients seront à même de prendre des décisions plus éclairées et responsables sur leur sécurité. Toutefois le bon sens nous garde de porter au public une diffusion d'informations confuses, mal adaptées ou incompréhensibles. Des efforts pour penser l'accessibilité et améliorer la littératie sont de rigueur car une telle démarche de diffusion d'information a pour corollaire de faire peser sur les destinataires une charge de responsabilité plus grande. Quant aux professionnels de la santé et aux promoteurs, les données recueillies doivent leur permettre de remplir plus adéquatement leur devoir d'information.

B. Les modalités de transparence dans l'utilisation des médicaments hors AMM

La transparence peut prendre alors le visage d'une obligation légale d'informations, d'une inclusion des populations vulnérables au sein de la recherche et d'un encadrement légal des pratiques.

1. La transparence par la divulgation des informations

a) Le devoir d'information sur les risques par les médecins et les compagnies pharmaceutiques

Considérée comme une pratique de la médecine, la prescription en dehors de l'étiquette concerne au premier chef le médecin. Or, dans une

telle situation, le médecin tente de conjuguer l'exigence de poursuivre un traitement dans l'intérêt supérieur du patient tout en lui assurant la sécurité car l'une des plus importantes missions du médecin est de « protéger et de promouvoir la santé et le bien-être »⁵² de ses patients. Quels sont donc les encadrements juridiques qui permettent de répondre à ces exigences ? Pour répondre à cette question, il faut s'arrêter sur les obligations auxquelles est tenu un médecin dans le cadre de ses fonctions. Il lui incombe de s'informer des développements scientifiques réalisés dans sa pratique, de maintenir une relation de confiance avec son patient et d'obtenir de lui le consentement libre et éclairé⁵³.

Tout d'abord et préalablement à l'administration de tout traitement, le médecin est tenu de divulguer au patient les bénéfices et les risques susceptibles de survenir eu égard à l'historique du patient, de son état, etc.⁵⁴ À ce titre, le praticien fournit les renseignements sur la nature du traitement proposé, les effets escomptés, les thérapies existantes et/ou alternatives ainsi que leur efficacité mais aussi l'absence ou l'insuffisance de traitement homologué, ainsi que les conséquences attachées à tout refus de traitement⁵⁵. Suite aux informations qu'il lui aura transmises, il s'assure que le patient est apte à les comprendre et à donner son consentement libre et éclairé.

Dans le cadre de sa liberté d'exercice de la médecine, le praticien peut proposer à son patient la prescription d'un produit hors AMM lorsque les produits pharmaceutiques destinés à la pathologie ont démontré leurs limites. Dans le cadre d'une ordonnance hors AMM, le médecin doit informer son patient du « manque de preuves scientifiques relativement à de tels traitements, ainsi que des avantages que lui procureraient des soins usuels le cas échéant »⁵⁶. Il le fera selon son jugement et en fonction des informations qui lui seront parvenues⁵⁷. Or, le contenu du devoir d'information du médecin varie selon que l'utilisation hors AMM ait fait ou non l'objet d'une recherche poussée sur l'efficacité et la sécurité du médicament. Il y a celle pour laquelle il existe très peu d'études réalisées par les

⁵² *Code de déontologie des médecins*, RLRQ, c. M-9, r. 17, art. 3.

⁵³ *Id.* ; *Code de déontologie des pharmaciens*, RLRQ, c. P-10, r. 7, art. 6.

⁵⁴ *Hollis v. Dow Corning Corp.*, [1995] 4 R.C.S. 634 ; *Hopp v. Lepp*, [1980] 32 N.R. 145.

⁵⁵ *Institut Philippe Pinel de Montréal c. A.G.*, [1994] R.J.Q. 2523 (C.A.).

⁵⁶ *Code de déontologie des médecins*, préc., note 52, art. 49.

⁵⁷ Articles, littératures et revues par les pairs, conférences et échanges dans les congrès de médecine, preuves anecdotiques par les collègues ou par sa propre expérience.

médecins. Son efficacité n'est pas avérée et surtout les effets indésirables sont méconnus. Pour cette catégorie, le devoir d'information du médecin pour obtenir le consentement libre et éclairé du patient est renforcé. Par ailleurs, avant la prescription, il sera tenu de procéder à une enquête médicale plus poussée. La seconde catégorie est celle composée des utilisations hors AMM largement adoptées dans la pratique et qui ont fait l'objet de recherche par les médecins, les associations professionnelles ou les fabricants eux-mêmes. Il s'agit ici d'une utilisation commune, fréquente du médicament et pour laquelle les effets indésirables sont largement recueillis et analysés. Dans ce cas-là, tous les risques connus devront être révélés au patient afin d'emporter son consentement libre et éclairé. La dernière catégorie est celle de l'utilisation hors AMM qui est « recommandée » par les associations professionnelles et les fabricants. Les effets indésirables sont maîtrisés comme le seraient ceux d'une utilisation approuvée. Dans ce cas-là, les informations données sont celles qui seraient données dans le cadre d'une utilisation de médicament utilisé conformément à l'AMM. Toutefois, le médecin doit révéler que l'autorisation pour ledit médicament n'a pas été délivrée par Santé Canada.

Quelle que soit la nature de la prescription en dehors de l'étiquette, le médecin est tenu d'une obligation de suivi renforcée⁵⁸.

Peut-il y avoir un recours en responsabilité intenté contre un médecin par un patient qui jugerait ne pas avoir été suffisamment informé⁵⁹? Un recours de sa part serait envisageable sur le terrain de l'absence de diligence raisonnable. À ce jour, il n'y a pas à notre connaissance de recours spécifique pour défaut d'information dans le cadre d'une utilisation hors AMM. On peut toutefois s'inspirer de plusieurs arrêts dans lesquels les médecins ont été condamnés, notamment un arrêt qui a reconnu la responsabilité du chirurgien retenue pour ne pas avoir avisé sa patiente que la méthode employée était expérimentale et aléatoire (nouveau procédé de stérilisation)⁶⁰. Cependant, si tel était le cas, les cours canadiennes poseraient deux questions : l'utilisation hors AMM est-elle un risque en soit? Comment le médecin a-t-il divulgué au patient les risques indéterminés⁶¹?

⁵⁸ *Code de déontologie des médecins*, préc., note 52, art. 22.

⁵⁹ Cette responsabilité s'inscrit dans le cadre de la responsabilité civile extracontractuelle de l'article 1457 C.c.Q.

⁶⁰ *Crydeman v. Ringrose*, [1977] 3 W.W.R.109 (Alta. Dist. Ct.).

⁶¹ Les cours américaines considèrent que l'omission de divulguer que le médicament est hors AMM ne viole pas le consentement car beaucoup d'entre elles ont statué que l'utilisation hors AMM n'est pas un risque en soit.

Sur un autre fondement, pourrait-on envisager une action en responsabilité au motif que le médecin a prescrit un produit hors AMM ? On ne peut retenir la responsabilité du médecin du seul fait qu'il a prescrit en dehors de l'étiquette. Toutefois, le médecin doit exercer sa pratique en respectant les standards de pratique ou principes scientifiques reconnus et les normes médicales actuelles les plus élevées. En conséquence, sa responsabilité serait encourue s'il appert qu'il a fait courir au patient un risque disproportionné par rapport au bénéfice escompté, qu'il ne s'est pas comporté comme un médecin prudent et diligent dans les mêmes circonstances⁶² de prescription. La défense du médecin consistera à démontrer que la prescription dont il est l'auteur est basée sur les preuves scientifiques et médicales suffisantes, que l'indication en dehors de l'étiquette est acceptée dans la pratique médicale.

À l'inverse, peut-on reprocher à un médecin de ne pas avoir prescrit un produit pharmaceutique en dehors de l'étiquette alors même que cette pratique médicale s'inscrit dans un contexte particulier d'une pathologie pour laquelle on ne peut que constater l'absence de traitement ? Il n'existe pas à notre connaissance de décisions dans ce sens. Toutefois, il faut mentionner que le médecin doit développer et parfaire ses connaissances, sous-entendu connaître aussi les pratiques médicales en matière de prescription en dehors de l'étiquette. Le patient lui-même fort influencé par des lectures diverses sur l'état avancé de sa maladie peut demander la prescription hors AMM d'un produit pour pallier l'inexistence de médicaments commercialisés et/ou efficaces.

On reconnaît l'utilité de ces nouvelles indications qui ouvrent la voie au soulagement voire à la guérison pour des pathologies pour lesquelles, il n'existe pas de médicament curatif. Cette tolérance sera d'autant plus acceptée qu'on reproche aussi souvent la lenteur de la part des autorités de santé fédérales dans le traitement et l'octroi d'une demande de supplément de drogue nouvelle (SPDN). Cette dernière remarque nous amène à nous interroger sur les actions mises en œuvre par les compagnies pharmaceutiques afin d'améliorer la prescription hors AMM.

Pour les entreprises pharmaceutiques, déposer un SPDN pour une indication nouvelle d'un produit déjà commercialisé présente de très lourds coûts financiers. Par ailleurs, pourquoi le feraient-elles, la pres-

⁶² *Lapointe c. Hôpital Le Gardeur*, [1992] 1 R.C.S. 382; *Mowrey v. Pitman-Moore Inc.*, [1996] J.Q. 4446 (C.A.).

cription hors AMM leur ouvre de nouvelles parts de marché⁶³. Bien qu'elles ne soient pas en pratique tenues de le faire, elles y sont juridiquement obligées car il leur est interdit de faire du marketing ou de la promotion pour l'emploi non conforme à l'étiquette de leurs produits⁶⁴.

En effet, selon l'article 9 (1) de la LAD, il est interdit «de faire [...] de la publicité pour tout produit d'une manière fausse, trompeuse, mensongère ou susceptible de créer une fausse impression quant à sa nature, sa valeur, sa quantité, ses avantages, et sa sûreté». De même, selon le Code d'éthique de l'association des compagnies pharmaceutiques «Médicaments novateurs Canada»⁶⁵, un promoteur ne peut faire la promotion de médicaments non approuvés au Canada⁶⁶ tout comme il ne peut discuter ou faire une conférence ou une présentation en traitant de l'utilisation non autorisée d'un de ses produits sauf s'il en informe son auditoire au début de la présentation et qu'un avertissement soit porté dans la version écrite de la présentation⁶⁷. Au regard de cette interdiction d'annoncer, pourrait-on engager la responsabilité des producteurs suite à une utilisation hors AMM ? Pour répondre à cette question, l'affaire *Hollis v. Dow* peut donner quelques indices de réponses. Dans le cadre de cette affaire, Dow a été reconnu responsable sur un fondement délictuel envers les médecins et les patients pour ne pas les avoir informés de façon adéquate. En effet, le fabricant avait été informé des risques de rupture des implants mammaires mais n'avait pas modifié son information. Ainsi, une transposition de cette jurisprudence serait envisageable pour les fabricants de médicaments dont les utilisations hors AMM sont connues et pour lesquelles ils n'auraient pas divulgué des EI dont ils ont eu connaissance. Ainsi, leur responsabilité pourrait être envisagée sur le fondement d'une insuffisance d'information ou d'une information inadéquate auprès des professionnels de la santé sur les EI recueillis suite à l'utilisation hors AMM de leurs produits.

⁶³ N. DE PAULSEN, préc., note 37, p. 183, à la page 188.

⁶⁴ COMITÉ SÉNATORIAL PERMANENT DES AFFAIRES SOCIALES, DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE, préc., note 35, p.3.

⁶⁵ Anciennement Rx&D.

⁶⁶ MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA, *Code d'éthique*, Ottawa, 2016, art. 5.1.1.4, en ligne : <http://codeapp.publissimo.ca/fr/home/> (consulté le 15 novembre 2017).

⁶⁷ MÉDICAMENTS NOVATEURS CANADA, préc., note 66, art. 9.4.2.2.

b) *La transparence grâce au renforcement de la divulgation des effets indésirables*

Le reproche essentiel dans le cadre de l'utilisation des médicaments en dehors de l'étiquette est le peu de communication d'informations par les voies officielles sur les effets indésirables, les réels effets d'efficacité et les modes d'administration. Et si elles circulent, ce n'est souvent qu'au travers d'accords de consensus, de la littérature, des résultats divulgués lors des conférences et des colloques scientifiques.

Or, les nombreux exemples précédents démontrent l'utilité incontestée des prescriptions hors AMM. Dès lors, pourquoi ne pas transmettre à tous les professionnels de la santé les informations uniformes sur le *modus operandi* de ces utilisations ainsi que les EI recueillis au gré des prescriptions ? Des registres comportant les données sur les modalités d'utilisation existent déjà pour les médicaments homologués⁶⁸ Pour cela, la création d'un registre dans lequel seraient indiqués la nouvelle indication, la population concernée, les dosages et les modes d'administration conseillés, les effets indésirables, les éventuelles recherches faites tant par les médecins, les associations de professionnels ou les fabricants ainsi que par les centres hospitaliers généraux ou spécialisés semble être une nécessité à envisager dans un futur proche.

La question est de savoir en revanche qui serait en charge de tenir ce registre. Santé Canada pourrait, semble-t-il, avoir quelques scrupules à assumer cette mission en raison du caractère « déviant » de la démarche hors AMM. Toutefois, sa mission étant celle d'assurer la protection de la santé des Canadiens et des Canadiennes, il serait à notre sens en mesure de mettre en garde les acteurs concernés en créant un registre des utilisations hors AMM tout en spécifiant le caractère non conforme de l'utilisation. Pourraient aussi être complémentaires d'un tel registre, ceux tenus par chaque fabricant pour ses propres produits, par l'association des compagnies pharmaceutiques (Médicaments Novateurs Canada⁶⁹) pour

⁶⁸ Voir en ce sens le registre des effets indésirables MedEffets de Santé Canada, en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/base-donnees-effets-indesirables.html>; celui des avis de conformité et le registre des produits pharmaceutiques, en ligne : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>.

⁶⁹ En ligne : <http://innovativemedicines.ca/fr/about/> (consulté le 15 novembre 2017).

l'ensemble des médicaments, voire toutes associations de patients ou de professionnels de la santé concernés.

La transparence des informations peut être aussi assurée par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) chargée d'effectuer des recherches et analyses scientifiques à des fins de recommandations aux gouvernements provinciaux et fédéraux sur l'inclusion ou l'exclusion des médicaments de la liste de remboursement des régimes d'assurances maladie. Cette procédure de recommandation se fait grâce au «Programme commun d'évaluation des médicaments»⁷⁰. Toutefois, le Québec ne répond pas de l'ACMTS et s'est doté d'un organisme, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)⁷¹ dont les missions sont de :

[...] promouvoir l'excellence clinique et l'utilisation efficace des ressources dans le secteur de la santé et des services sociaux. Au cœur de cette mission, l'Institut évalue notamment les avantages cliniques et les coûts des technologies, des médicaments et des interventions en santé et services sociaux. Il émet des recommandations quant à leur adoption, leur utilisation ou leur couverture par le régime public et élabore des guides de pratique clinique afin d'en assurer l'usage optimal.⁷²

Dans le cadre de ces fonctions, l'INESSS publie des avis contenant des informations pertinentes sur l'innocuité et l'efficacité et sur la pertinence pratiques relatives aux médicaments utilisés à des fins autres que celles pour lesquelles ils ont été autorisés⁷³.

À titre d'exemple, les médicaments Avastin et Lucentis sont prescrits pour soigner la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Or, si le Lucentis est un médicament autorisé à cette fin, l'Avastin est homologué pour le traitement du cancer colorectal. Parce que moins onéreux que le Lucentis, l'Avastin est utilisé fréquemment par les ophtalmologistes. L'INESSS élabore alors un portrait transparent de ses atouts et de ses

⁷⁰ En ligne : <https://www.cadth.ca/fr/a-propos-de-acmts/nous-faisons/produits-et-services/pcem> (consulté le 15 novembre 2017).

⁷¹ *Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*, RLRQ, C-I-13.03.

⁷² En ligne : <https://www.inesss.qc.ca/a-propos/a-propos-de-linstitut.html>.

⁷³ *Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*, préc., note 71, art. 5, par. 2, 4 et 6.

faiblesses. Il soulève certes l'efficacité du produit mais met en garde sur les manipulations que son administration requiert en raison de la formulation qui n'est pas destinée à un traitement ophtalmique. L'INESSS dans son avis renvoie donc à la bonne diligence médicale de chacun : « Il appartient maintenant à toutes les parties concernées de prendre les décisions qui s'imposent quant à l'utilisation de l'un ou l'autre médicament qui sera le plus approprié pour la santé et le bien-être, tant sur le plan individuel que collectif. »⁷⁴

On constate donc l'importance des missions d'élaboration des guides de pratique de ces organismes d'évaluation. Comme le souligne Marc Khalil, il serait sans doute opportun à l'INESSS de se munir d'un comité spécialisé dans l'élaboration des recommandations, des avis sur les pratiques relatives à la prescription de médicaments utilisés hors AMM⁷⁵.

Si on reconnaît les prescriptions hors AMM comme étant des pratiques cliniques pertinentes, pourquoi ne pas permettre auprès des professionnels de la santé la promotion des médicaments qui en font l'objet ?

c) La transparence par une promotion encadrée pour les professionnels de la santé

La transparence doit aussi être présente dans les informations divulguées aux professionnels de la santé qui souhaitent recourir à ces prescriptions non conformes pour exercer leur mandat médical. Nous l'avons précédemment souligné, il est interdit pour les promoteurs de faire la promotion d'un médicament pour des indications qui ne sont pas celles autorisées⁷⁶. Les médecins de leur côté doivent dénoncer des promotions trompeuses, illégales et fausses puisqu'ils sont amenés à reporter au Conseil consultatif de publicité pharmaceutique (CCPP) toutes les situations de promotion dans lesquelles ils ont été invités à participer et pour lesquelles le logo du CCPP n'a pas été apposé pour approbation.

Nous ne reviendrons pas sur les principes en matière de publicité pharmaceutique mais soulignons toutefois que les matériaux permettant de

⁷⁴ En ligne : <https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/les-medicaments-antiangiogeniques-dans-le-traitement-de-la-degenerescence-maculaire-liee-a-l.html>.

⁷⁵ M. KALHIL, préc., note 44, p. 56.

⁷⁶ *Supra*, p. 28 et 29.

faire la promotion des produits doivent faire l'objet d'une approbation auprès des organismes de préapprobation (OPAP). Or, certains matériaux et formes de promotion ne sont pas considérés comme des moyens de publicité et ne tombent donc pas sous le contrôle du OPAP. Citons à titre d'exemples les octrois de subventions pour des colloques sur les utilisations non approuvées, la distribution directe aux médecins ou l'affichage d'articles scientifiques avec révision par les pairs, certains comportant le lien des sites du fabricant de produits et les communiqués de presse ou les rapports spéculant sur une utilisation hors AMM. Ces formes de promotion non contrôlées sont aussi celles par lesquelles sont véhiculés les bienfaits et les modalités de prescription hors AMM (congrès, rencontre des confrères, convention de consensus.). L'argument soulevé par plusieurs auteurs et principalement par Natalie de Paulsen serait d'ouvrir la porte à la publicité pour certaines prescriptions hors AMM et exclusivement au profit des professionnels de la santé. Toutefois, comme le souligne l'auteur de Paulsen, mettre des limites à la régulation en matière de publicité et de promotion est difficile à trouver en raison de considérations de politiques opposées. En effet, vouloir que seules les demandes d'utilisation hors AMM testées soient approuvées et diffusées peut aussi retarder l'accès aux bénéfices des utilisations en dehors de l'étiquette⁷⁷.

À l'image de ce qui a été fait aux É.-U., une réforme de la promotion de l'utilisation hors AMM serait utile au Canada. Cette proposition est faite par de Paulsen dont nous partageons l'avis. En reconnaissant les bienfaits de l'utilisation hors AMM, il est en revanche indispensable de transmettre aux praticiens intéressés une information opportune et complète dans la mesure du possible. Cette réforme aurait pour objectif de réduire la disponibilité du matériel promotionnel qui n'est pas appuyé sur une preuve scientifique. De plus, il serait aussi intéressant de soumettre le matériel au PAAB pour d'une part s'assurer qu'il n'y ait pas de confusion entre sa source, c'est à dire la compagnie pharmaceutique et son objet c'est à dire la promotion de l'utilisation hors AMM et d'autre part de vérifier le degré de véracité des intentions scientifiques des fabricants.

De plus, certaines promotions de l'utilisation hors AMM pourraient au même titre que ces pratiques être endossées par les ordres professionnels de la santé concernés.

⁷⁷ N. DE PAULSEN, préc., note 37, p. 183, à la page 200.

Cette réforme présente plusieurs bénéfices en termes de gestion de risque, elle permet d'informer les praticiens sur les risques et bénéfices des utilisations hors AMM, elle recommande un suivi sur l'efficacité et l'innocuité réalisé par une organisation indépendante permettant ainsi la promotion au même titre que les produits approuvés. Et enfin, cette réforme pourrait inciter les fabricants à poursuivre les essais cliniques sur ces produits *off label* et à communiquer les résultats finaux issus de la recherche.

La transparence est aussi primordiale dans les méthodes utilisées en matière de recherche ; l'inclusion des populations aujourd'hui écartées semble être la clef pour limiter les utilisations hors AMM.

2. *La transparence par l'inclusion des populations vulnérables dans les essais cliniques*

Inclure les femmes, les enfants et les personnes âgées dans les essais cliniques permet de respecter le principe éthique de justice qui fonde la recherche, « la justice légitimant ainsi de faire profiter à l'ensemble de la population les retombées de la recherche tout en répartissant équitablement les risques » et les principes biologiques : « Les facteurs biologiques déterminés par le sexe influencent directement ou indirectement sur un grand nombre de fonctions physiologiques normales – et dans de nombreux cas sur certaines fonctions pathologiques. »⁷⁸

Ces différences biologiques entraînent des conséquences dans l'élaboration et l'utilisation des médicaments⁷⁹.

Aujourd'hui, de nouvelles directives émanant de Santé Canada largement inspirées par les lignes directrices de l'ICH incluent les femmes dans les essais cliniques⁸⁰. Aujourd'hui, un nombre représentatif de femmes

⁷⁸ Theresa M. WIZEMAN et Mary-Lou PARDUE, *Exploring the Biological Contributions to Human Health, Does Sex Matter?*, Washington, National Academies Press, 2001.

⁷⁹ Abby LIPPMAN, « L'inclusion des femmes dans les essais cliniques : Se pose-t-on les bonnes questions ? Action pour la protection de la santé des femmes », en ligne : <http://www.whp-apsf.ca/pdf/clinicalTrialsFR.pdf> (consulté le 15 septembre 2017).

⁸⁰ Depuis 1997, Santé Canada est préoccupé par l'inclusion des femmes dans les essais cliniques. Les premières lignes directrices cependant ne faisaient qu'encourager l'inclusion des femmes sans toutefois l'exiger alors qu'aux États-Unis par exemple une loi NIH Revitalization Act obligeait les responsables des projets de recherche

participent à l'expérimentation de produits pharmaceutiques destinés à être utilisés spécifiquement par elles ou par les populations hétérogènes qui comprennent des femmes. Celles qui sont aptes à procréer ou ménopausées participent dès l'aube des essais cliniques. On fait cependant des distinctions selon que les femmes sont enceintes ou non au moment des essais cliniques et à l'intérieur du groupe des femmes enceintes susceptibles de participer en qualité de sujet de recherche on opère une autre distinction selon le type de médicament expérimenté. En règle générale, les femmes enceintes sont exclues des études cliniques lorsque le médicament n'est pas prévu pour être administré durant la grossesse. Si une grossesse advenait lors de la recherche, la phase de l'expérimentation cesserait immédiatement pour la future mère. Or, dans le cadre des essais cliniques relatifs à un produit qui peut être administré durant la grossesse, il est vivement recommandé au promoteur de donner les renseignements précis en termes de toxicité et de tératogénicité des produits pour le fœtus afin qu'elles donnent leur consentement soit libre et éclairé⁸¹. De plus, des mesures sont prises pour la prévention des grossesses et dans l'éventualité d'une grossesse inattendue. Si elles sont exclues de la recherche au cours des trois phases, le promoteur doit le justifier de façon scientifique et claire, jugée acceptable par l'autorité nationale et le CER compétents pour donner leur accord pour autoriser la recherche⁸².

Concernant la population pédiatrique, il faut obtenir de l'information sur le bon usage des médicaments chez les enfants en fonction de leur âge. Les formulations pédiatriques mises au point permettent un dosage exact, facilitent l'observance de la part de cette population si particulière. Il a aussi été reproché que les nouveaux médicaments sont approuvés à partir de marqueurs de substitution⁸³ au lieu de changements de résultats

financés par les NIH à recruter des sujets féminins dans tous les essais. Vivian W. PINN, « The role of the NIH's Office of Research on Women's Health », (1994) 69-9 *Academy of Medicine* 698.

⁸¹ SANTÉ CANADA, *Inclusion des femmes dans les essais cliniques durant la mise au point des médicaments. Questions de politique de la Direction des médicaments*, Ottawa, 1997, p. 1.

⁸² *Id.*; SANTÉ CANADA, *Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe*, Ottawa, p. 5.

⁸³ On entend par marqueur de substitution : « Un marqueur de substitution est une mesure intermédiaire qui permet de tirer des conclusions pour un marqueur clinique réel (changement de condition clinique). Voici quelques exemples de marqueurs de substitution pour des maladies particulières : tension artérielle ou taux de lipides pour

cliniques. Or, ces éléments de comparaison n'ont pas les mêmes conséquences sur l'impact réel du médicament, un bénéfice pour le marqueur peut ne pas être un avantage clinique⁸⁴.

Si ces principes scientifiques qui gouvernent la recherche sur les mineurs nous apparaissent clairs, les interrogations éthiques sont encore prégnantes. Les textes éthiques en la matière sont relativement muets sur la présence d'enfants dans les différentes phases d'essais cliniques⁸⁵. Toutefois, les textes du Code civil québécois prévoient la participation des mineurs tout en faisant une distinction. Le consentement pour la participation des mineurs de moins de 14 ans ou plus de 14 ans lorsque la recherche comporte un risque plus important qu'un risque « minima » doit être donné par le parent détenteur de l'autorité parentale⁸⁶. Très souvent, le consentement parental n'est pas celui que l'enfant aurait donné de son propre chef et démontre que la frontière entre acharnement thérapeutique et recherche est difficile à tracer. Lorsque les enfants mineurs sont amenés à consentir seuls, les pressions affectives des parents, la gravité de la maladie, l'absence de traitement peuvent donner une couleur à ce consentement. Dès lors, l'accent doit être mis par les promoteurs d'essais cliniques sur la simplicité et la clarté des explications données sur le protocole de recherche afin d'entraîner un consentement libre et éclairé⁸⁷.

La modalité de transparence choisie par la France est celle de la reconnaissance légale. Ce modèle conviendrait-il au Canada ?

une maladie cardiovasculaire ; taux de glucose dans le sang ou HbA1c pour le diabète et régression de la tumeur pour le cancer. » CONSEIL CANADIEN DE LA SANTÉ, *Surveiller les médicaments d'ordonnance, veiller à la sécurité des canadiens. Systèmes actifs de surveillance de l'innocuité et de l'efficacité des médicaments au Canada et dans le monde*. Document de travail préparé sur commande, Ottawa, 2010, p. 15

⁸⁴ Par exemple pour les études faites sur des médicaments pour le diabète, des exigences en termes de mortalité et de morbidité sont requises et la chute de glycémie comme résultat des marqueurs ne suffit plus. *Id.*, p.11

⁸⁵ CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES HUMAINES DU CANADA, CONSEIL DE RECHERCHES EN SCIENCES NATURELLES ET EN GÉNIE DU CANADA, INSTITUTS DE RECHERCHE EN SANTÉ DU CANADA, *Énoncé des politiques des trois conseils*, Ottawa, 2010 ; Conrad FERNANDEZ, « Les enjeux éthiques entourant la recherche en santé sur les enfants », (2008) 13-8, *Paediatrics & Child Health* 714.

⁸⁶ Art. 21 C.c.Q.

⁸⁷ *Id.*

3. *La transparence par l'encadrement légal ? L'exemple de la France : la recommandation temporaire d'utilisation (RTU)*

La France a connu dans les années 2010 un scandale appelé le scandale du Médiateur qui a entraîné une profonde réflexion sur l'utilisation des médicaments en dehors des indications portées sur les étiquettes⁸⁸.

Le médiateur (molécule appelée Benfluorex), produit pharmaceutique commercialisé par Servier devait être prescrit, selon les indications de l'AMM, pour des patients atteints de problèmes diabétiques et notamment dans le but d'éliminer les graisses du sang. Or, ce médicament a été prescrit comme coupe-faim à un grand nombre de patients et patientes en quête de perte de poids. Plusieurs effets indésirables graves à la suite de ces prescriptions sont survenus entraînant notamment le décès de centaines de patients par une rupture de la valve cardiaque.

Suite à ce scandale, des recours collectifs de patients sont intentés contre Servier, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Sécurité sociale (organisme français de remboursement des médicaments). À la suite desquels, le pouvoir législatif n'a d'autre choix que de se doter d'un cadre légal pour contrôler les prescriptions hors AMM.

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé introduit la possibilité d'encadrer des utilisations en dehors du cadre de l'AMM par des Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM en France⁸⁹. Un décret d'application en date du 9 mai 2012 permet la mise en place de cette loi grâce aux conditions élaborées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)⁹⁰.

Selon la loi 2011-2012, il est possible de faire une prescription en dehors d'une AMM pour des médicaments bénéficiant déjà d'une AMM

⁸⁸ INSPECTION GÉNÉRALE DES AFFAIRES SOCIALES, *Enquête sur le MEDIATOR*, Rapport définitif, France, 2011, en ligne : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000028.pdf> (consulté le 30 novembre).

⁸⁹ *La loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé*, JO 302 du 30 décembre 2011, p. 22667; J. EMMERICH, N. DUMARDET et A. LORENCE, préc., note 37, 1279.

⁹⁰ *Décret 2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques*. L'ANSM sera désormais appelée Agence.

en France si deux conditions sont réunies. D'une part, il n'existe pas « d'alternative médicamenteuse » disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU)⁹¹. En d'autres termes, il y a un besoin thérapeutique non couvert. D'autre part, le rapport bénéfice/risque est présumé favorable à partir de données scientifiques disponibles d'efficacité et d'innocuité. Cette prescription n'est possible qu'à la condition que cette indication ou les conditions d'utilisations fassent l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) délivrée par l'ANSM ou que le prescripteur juge indispensable au regard des données scientifiques le recours à ce produit pour améliorer l'état clinique de son patient⁹².

Les recommandations sont élaborées dans les conditions fixées par le décret.

Utilisée tant dans le privé que dans les hôpitaux, la RTU ne peut pas se substituer à un essai clinique⁹³.

Les RTU sont élaborées par l'ANSM et lorsqu'elles concernent des maladies rares, l'Agence s'appuie sur les travaux faits par les professionnels de la santé concernés par les pathologies en question, éventuellement sur les résultats des essais thérapeutiques et les protocoles nationaux de diagnostics et de soins. Il existe souvent, mais ce n'est pas une obligation, une convention passée entre le DAMM ou le fabricant et l'Agence qui a pour but de sécuriser l'utilisation hors AMM du produit. En effet, dans cette convention il est souvent question de définir le suivi des patients, la collecte des informations sur l'efficacité et la sécurité ainsi que le schéma pour reporter les données auprès de l'Agence. Par ailleurs, il peut être précisé que le DAMM déposera dans un délai déterminé une modification d'AMM⁹⁴. Établies après informations des DAMM, elles ne peuvent pas excéder trois ans et sont mises à la disposition des prescripteurs.

Par ailleurs, l'ANSM a élaboré un document permettant de préciser quelles sont les mentions incluses dans les RTU, quel est le protocole de suivi des patients et éventuellement l'établissement de la convention

⁹¹ L'ATU est une utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique (équivalent du PAS en droit canadien).

⁹² Art. L.5121-12-1 Code de la santé publique.

⁹³ Recommandation de l'ANSM.

⁹⁴ J. EMMERICH, N. DUMARCET, A. LORENCE, préc., note 37, p. 1280.

mentionnée plus haut dans l'étude. Mais aussi et surtout quelles sont la finalisation et la notification, la diffusion notamment aux ordres professionnels, la surveillance et la durée d'une RTU. Les principes définissent aussi quel est le rôle des professionnels de la santé et des industries pharmaceutiques⁹⁵. De plus, le coût du contrôle peut être supporté par les industries pharmaceutiques mais le suivi en lui-même peut être confié à des instances spécialisées ou des centres de référence.

Le devoir d'information du praticien qui prescrit dans de telles circonstances est renforcé. En effet, il informe le patient que la prescription n'est pas conforme à l'AMM mais que cette prescription est réalisée en dehors de toute autre alternative. Il lui indique aussi tous effets indésirables et les bénéfiques qui peuvent l'accompagner⁹⁶.

Cette loi a le mérite d'éclaircir les conditions d'utilisation d'un médicament en dehors de son AMM. Elle évite ainsi les dérives susceptibles d'entraîner des risques très sérieux tout en reconnaissant l'utilité d'une telle prescription dans certaines circonstances et met aussi en place des mécanismes pour collecter de nouvelles informations scientifiques afin assurer une utilisation efficace et sécuritaire⁹⁷. Elle permet ainsi de réduire les dommages potentiels pour les patients en ouvrant la voie à de nouvelles indications. Il faut, toutefois, préciser que cette utilisation n'est prévue que dans des hypothèses précises dans lesquelles, il n'existe pas d'autres alternatives ou lorsque le prescripteur n'a d'autre solution que celle d'une utilisation hors AMM au regard des données acquises de la science. Cependant, il est important de souligner ici que le contrôle ne se fait que pour la prescription hors AMM faisant l'objet de la RTU et non pas de toutes les autres prescriptions hors AMM laissant ainsi un contrôle limité. Mais aussi, face au succès que pourraient rencontrer ces nouvelles indications, leur durée étant limitée dans le temps, il apparaîtra aussi difficile aux praticiens de cesser de prescrire de telles indications au-delà du temps dévolu à la RTU. Le temps nous le dira.

Bien que nous n'ayons pas de résultats pour démontrer l'efficacité de cette loi, il serait en revanche intéressant que cette possibilité légale soit envisagée en droit canadien, ouvrant ainsi un compromis entre la nécessité

⁹⁵ ANSM, *Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM*, France, 2012.

⁹⁶ Art. L 5121-12-1 Code de la santé.

⁹⁷ J. EMMERICH, N. DUMARCET et A. LORENCE, préc., note 37, p. 1280.

d'utiliser des produits à des fins autres que celles indiquées sur l'étiquette et l'inquiétude d'un abus de détournement de prescription.

Toutefois, plusieurs rapports ont démontré les limites en ressources humaines et matérielles de Santé Canada engendrant un grand retard dans le suivi des demandes. Une telle mise en place générerait un surcroît de travail et de ressources.

Conclusion

La prescription en dehors de l'étiquette confronte une obligation juridique de sécurité et une nécessité médicale. Bien qu'il soit indispensable d'intégrer cette pratique dans l'univers des soins, son encadrement juridique, scientifique et éthique nécessite de repenser la transparence en la matière. Or, plusieurs moyens ont été évoqués et bien qu'imparfaits, ils présentent tous des avantages. Quel que soit le choix qui sera fait, il est important qu'il y ait action dans un futur proche afin de renforcer la confiance des acteurs dans la pratique de la prescription en dehors de l'étiquette. Si les informations doivent circuler dans des aires de communication ouvertes au public, il faut toutefois sous-jacente à toute action une volonté politique, économique, éthique et scientifique de partager les informations. Mais cette volonté de la part des acteurs et surtout des responsables politiques et pharmaceutiques doit passer par un consensus avec les patients, les utilisateurs et les professionnels de la santé sur le niveau de risque jugé acceptable dans les circonstances de l'utilisation du médicament en dehors de l'étiquette.