

Prescription et délivrance hors AMM

Quand médecins et pharmaciens engagent leur responsabilité

Civile, pénale et disciplinaire : ces trois responsabilités peuvent être engagées pour le médecin et pour le pharmacien en cas de prescription et de délivrance injustifiées d'un médicament en dehors de l'indication revendiquée.

● La prescription hors AMM est possible. Cette liberté est, toutefois, bien encadrée par l'article L.5121-12-1 du code de la santé publique (CSP). De fait, le médecin ne peut opter pour le hors AMM qu'en l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse appropriée et sous réserve qu'il juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

liorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. L'intérêt du patient est, ainsi, une condition indispensable à la prescription hors AMM.

La loi du 14 décembre 2020 et son décret d'application (1^{er} juillet 2021) ont profondément modifié l'article L.5121-12-1 du code de la santé publique (CSP). Cet article ne mentionne plus l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), ni la recommandation temporaire d'utilisation (RTU). Vouées à disparaître, les notions d'ATU et de RTU sont remplacées dans l'article par celles d'accès précoce, d'accès compassionnel et de cadre de prescription compassionnel (voir encadré). L'objectif de cette réforme prévue par la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2021 est de sim-

plier et d'unifier le dispositif. Mais aussi, de permettre aux patients qui en ont besoin de bénéficier plus rapidement de médicaments innovants, hors AMM. « Ces réformes ne réduisent pas la liberté de prescription du médecin. Celui-ci peut toujours prescrire un médicament hors AMM s'il apporte la preuve qu'il est indispensable au regard de la situation médicale de son patient, en l'absence d'alternatives et sur la base de données médicales et scientifiques », souligne le Dr Bruno Boyer, président de la section santé publique du Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM).

■ Une responsabilité accrue pour le prescripteur..

Lorsqu'il prescrit un médicament hors AMM, le praticien doit informer son patient de la non-conformité de la prescription par rapport à son AMM, de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus et des bénéfices potentiels, de la prise en charge (ou non) du produit de santé prescrit par l'assurance-maladie. Cette information doit être traçable. Le médecin ne peut proposer des thérapeutiques insuffisamment éprouvées ou faisant courir un risque injustifié. Par ailleurs, il doit justifier sa prescription hors AMM par tous moyens. Il doit également indiquer sur sa prescription la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors d'une AMM » ou « Prescription hors AMM ». S'il ne respecte pas ces obligations, il engage sa responsabilité disciplinaire et/ou civile et pénale. Dans ce cas, la sanction disciplinaire peut s'étendre du simple avertissement à l'interdiction temporaire d'exercice voire à la radiation du médecin.

Par ailleurs, des sanctions financières et professionnelles (déconventionnement) peuvent émaner de la section des assurances sociales du CNOM. La responsabilité civile du médecin peut également être mobilisée en cas de défaut d'information du patient. De même, tout risque injustifié (séquelle, homicide involontaire...) est sanctionnable au pénal. En cas de renouvellement d'une prescription hors AMM, la responsabilité du prescripteur initial ou du nouveau prescripteur est engagée de la même façon.

Quel remboursement pour le hors AMM ?

● En principe, un médicament hors AMM n'est pas remboursé par l'assurance-maladie. Il existe cependant des voies réglementaires permettant, à titre dérogatoire, la prise en charge par l'assurance-maladie. L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique a été profondément remanié afin d'accélérer l'accès aux médicaments hors AMM et de garantir une prise en charge par l'assurance-maladie. « Alors même que la prescription hors AMM entraîne une charge de travail accrue pour le médecin et le pharmacien (traçabilité, information accrue du patient...), ce travail supplémentaire est sanctionné à travers l'usager non remboursé du médicament prescrit hors AMM », souligne le Dr Boyer. Depuis le 1^{er} juillet 2021, deux nouveaux dispositifs d'accès et de prise en charge par l'assurance-maladie viennent remplacer les régimes d'ATU et de RTU et compléter les possibilités de prise en charge : l'accès précoce (médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une AMM

ou une demande de remboursement) et l'accès compassionnel (médicaments non nécessairement innovants, non destinés à obtenir une AMM mais répondant à un besoin thérapeutique non couvert). Soit cet accès compassionnel est demandé pour un médicament non autorisé et non disponible en France par un prescripteur pour un patient désigné (sous réserve que l'ANSM soit en capacité de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable) pour une maladie grave, rare ou invalidante : c'est une autorisation d'accès compassionnel nominative (AAC). Soit, il s'agit de l'encadrement d'une pratique, à l'initiative de l'ANSM, en vue de sécuriser une pratique de prescription hors AMM d'un médicament disponible en France, disposant d'une AMM dans d'autres indications, lorsqu'il fait l'objet d'une prescription hors AMM bien établie sur le territoire français : c'est un cadre de prescription compassionnelle (CPC). Les médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou compassionnel sont pris en charge automatiquement à 100 % par l'assurance-maladie, dès l'octroi de l'autorisation.

Des ordonnances dermatologiques hors normes

L'exemple des dermocorticoïdes

Certaines maladies dermatologiques rares imposent des traitements assez éloignés des recommandations de l'AMM, comme des doses inhabituelles de corticoïdes. Devant ces ordonnances, les pharmaciens sont souvent surpris et peuvent se demander s'il s'agit d'une erreur de prescription ou d'un protocole thérapeutique volontairement hors normes.

● Avez-vous déjà vu, au comptoir, des ordonnances mentionnant 3 tubes de Dermoval par jour ? Ou encore, du méthotrexate à faible dose sur plusieurs mois chez un patient non cancéreux ? Si tel est le cas, il s'agit sans doute de traitements hors AMM visant une maladie dermatologique rare. Il existe plus de 4 000 maladies dermatologiques rares. Pour les prendre en charge, « les ordonnances sont souvent complexes, très longues et avec des médicaments inhabituels », avance le Dr Nathalia Bellon, dermatologue à l'hôpital Necker-enfants malades.

« Ces maladies requièrent souvent la prescription de grosses quantités de médicaments », confirme Saskia Oro, dermatologue au CHU de Créteil. La médecin cite l'exemple d'un homme de 82 ans, diabétique, atteint de pemphigoïde bulleuse. Un traitement par des dermocorticoïdes très puissants (propionate de clobétasol - Dermoval ou Clarelux) et à forte dose (30 g/j soit 3 tubes/j) est mis en route, à appliquer tous les jours pour une durée d'un mois, puis de façon décroissante, progressivement sur quatre mois. L'ordonnance mentionne également du méthotrexate 10 mg par semaine. « La pemphigoïde bulleuse est une maladie bulleuse auto-immune fréquente, qui touche les gens âgés et souvent avec comorbidités (affections neurologiques, démence, pathologies cardiovasculaires, diabète...), explique Saskia Oro. Quant au traitement, s'il est hors AMM, il est



Des prescriptions qui interpellent

toutefois bien codifié et fait l'objet d'un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) publié sur le site de la HAS et accessible à tous. » Mais de prime abord, et sans connaître la pathologie, le pharmacien peut être interpellé par les grandes quantités de corticoïdes locaux associées à des pansements. « Ceci s'explique car il faut recouvrir la totalité du corps sauf le visage, y compris les bulles et les érosions », justifie Saskia Oro. Ensuite, pour améliorer le confort du patient, les érosions de grande taille et au niveau des zones de frottement peuvent être recouvertes de pansements non collants type interface ou hydrocellulaire, avec des bandes. Mais il faut impérativement éviter tout pansement collant.

■ Du méthotrexate sans cancer

Autre sujet d'étonnement : le méthotrexate à faible dose (10 mg/semaine), qui est prescrit à visée d'épargne cortisonique chez ce patient diabétique. « Le patient est souvent inquiet par le fait que cette molécule peut être utilisée à fortes doses en cancérologie. Il peut croire à tort qu'on lui donne une chimiothérapie, qu'on lui cache que sa maladie est cancéreuse », analyse la dermatologue. Le pharmacien a un rôle à jouer pour rassurer le patient sur l'indication, les moda-

lités du traitement et la tolérance globalement excellente du méthotrexate dans ces conditions, sous surveillance clinique et biologique. Par ailleurs, il faudra bien rappeler au patient que le méthotrexate, qu'il soit *per os* ou injectable, doit être pris une fois par semaine, toujours le même jour, suivi 48 heures plus tard de vitamine B9, « pour réduire les effets secondaires du méthotrexate », ajoute Saskia Oro. Le pharmacien a un rôle indispensable dans la chaîne de soins pour expliquer ces modalités de prise hebdomadaire au patient. Il doit également vérifier le dosage du comprimé inscrit sur l'ordonnance, afin de veiller à ne pas dépasser la dose totale par prise prescrite.

■ Une ordonnance à rallonge

Un autre exemple d'ordonnance atypique, est celle d'une patiente de 13 ans suivie pour épidermolyse bulleuse dystrophique récessive, maladie chronique héréditaire caractérisée par une fragilité cutanée et des muqueuses, des plaies récidivantes avec difficultés de cicatrisation, sources de douleurs, prurit et handicap fonctionnel. L'ordonnance indique, entre autres : 5 antalgiques (Topalgic, Dafalgan sirop, Kétamine ampoule, Hypnovel, Ropivacaïne ampoules) qui sont à utiliser en cas de douleur ou dans le bain, 2 anti-prurigineux (Neurontin et Quitaxon), 3 produits d'ophtalmologie (Pommade vitamine A, Vismed, Théalose), des produits de nutrition (Fortimel compact, Nutrini energy) et 9 références de pansements. « Cette ordonnance à rallonge est classique chez un patient suivi pour ce type de pathologie, expose Isabelle Dreyfus (pharmacienne au CHU de Toulouse). Néanmoins, elle pose plusieurs problèmes lors de la dispensation. » Notamment, les médicaments indiqués sont utilisés hors âge usuel de prescription ou hors AMM. « Il faut savoir que cela est courant dans les pathologies rares et en pédiatrie, en raison de l'absence d'alternative et grâce aux données de la littérature et de suivi de ces patients »,