

25

La responsabilité

Les dommages occasionnés par des médicaments

Les bénéfices et les risques

Les essais cliniques et la mise en cause juridique

L'affaire "Prozac"

LES DOMMAGES OCCASIONNES PAR LES MEDICAMENTS

La responsabilité en matière de dommages occasionnés par les médicaments n'est devenue une préoccupation dans la sphère publique que très récemment. Pourtant, les inquiétudes du public concernant ces questions ne datent pas d'hier. Elles ont fait suite à différents scandales: celui de la thalidomide dans les années 60, des antipsychotiques et des dyskinésies tardives dans les années 70, de l'Opren, un anti-inflammatoire dans les années 80, et bien d'autres (29). En psychiatrie, les premiers problèmes se sont posés, au Royaume uni, avec les benzodiazépines tandis qu'au Etats-Unis, ce sont plutôt les antipsychotiques et les dyskinésies tardives qui ont occupé le devant de la scène. Dans les deux situations, les discussions ont pris une tournure passionnelle, avec des déclarations soit alarmantes, soit dédramatisantes concernant la fréquence de ce type de dommages.

Les causes de ceux-ci sont diverses: des effets toxiques directs, une surprescription, l'adjonction d'additifs impurs ou encore une réaction allergique déclenchée par le principe actif ou un des additifs. Mais qui est responsable quand de tels dommages surviennent?

Dans le cas d'un décès causé par une infection bactérienne à germes multirésistants, un membre de la famille pourrait imputer ce drame à un excès de prescription d'antibiotiques qui aura contribué à la prolifération de ce type de germe. Pour ce qui est des antipsychotiques, les problèmes sont liés à un usage excessif de ces produits causé d'une part par la promotion excessive des firmes pharmaceutiques et par l'actuelle politique en santé mentale. Cette dernière, en effet, en réduisant le nombre de soignants dans les services psychiatriques contribue à ce qu'on y fasse régner le calme par l'administration de hautes doses de tranquillisants ayant occasionnellement une issue fatale.

La question de la responsabilité est un terrain mouvant sur lequel les firmes, les prescripteurs et les usagers tentent de se maintenir en équilibre. Les firmes s'évertuent à fabriquer les produits les plus sûrs possible et en même temps tente de minimiser leur responsabilité en surchargeant les notices. Les mises en garde et les listes d'effets secondaires sont ainsi faites que si quelque chose ne tourne pas rond, le prescripteur ou l'utilisateur ne pourra s'en prendre qu'à lui-même puisqu'il était prévenu de tout risque possible.

D'un autre côté, dans leur tentative de conquérir de nouvelles parts de marché, les firmes, plutôt que de produire de nouvelles substances, synthétisent des produits qui sont très proches, du point de vue de la structure chimique, de composés déjà commercialisés ("me-too"). Cette modification mineure qui permet soit d'entrer en concurrence avec d'autres, soit d'obtenir un nouveau brevet, n'apportent pas de bénéfices thérapeutiques supplémentaires mais peut être responsable d'effets indésirables imprévus.

Quand des dommages irréversibles deviennent apparents, il est difficile de déterminer avec certitude si un médicament particulier est en cause. La personne a-t-elle vraiment pris le produit incriminé? A-t-elle pris autre chose en même temps? Souffrait-elle d'un trouble

préexistant qui a précipité cette réaction inattendue? Trouver des réponses plausibles à ces questions est devenu encore plus compliqué ces dernières années vu l'attitude des firmes pharmaceutiques qui vise à minimiser les risques. Ces-dernières masquent notamment les effets indésirables en les requalifiant. Par exemple, des actes suicidaires vont être camouflés sous le terme de "labilité émotionnelle" ou le syndrome sevrage sous celui de symptômes d'arrêt.

La majorité des troubles induits par des médicaments sont semblables à ceux qui surviennent naturellement. Par exemple, le sevrage des benzodiazépines se manifeste par de l'anxiété qui est un problème banal. On risque donc facilement de conclure que ce syndrome n'est que la résurgence du problème pour lequel le médicament a été prescrit. Les dyskinésies tardives quant à elles sont indistinguables des dyskinésies qui peuvent apparaître chez des gens qui n'ont jamais pris d'antipsychotiques. Même la déformation des membres causée par la thalidomide peut s'observer en dehors de toute prise de toxique. Les dommages induits par les médicaments se traduisent par l'augmentation de la fréquence d'un problème connu et pas par l'apparition d'un nouveau syndrome. Dès lors, le prescripteur ne peut pas être blâmé lorsqu'il ne fait pas le lien entre un traitement et un effet indésirable.

Même s'il est établi que le produit a effectivement causé un certain dommage, il reste à déterminer si le prescripteur a proposé ce traitement à bon escient. Si ce n'est pas le cas, il a sa part de responsabilité. Est-ce que l'utilisateur a explicitement ou implicitement donné son accord pour prendre le risque qu'implique toute prise de médicament? A-t-il contribué d'une façon ou d'une autre à l'apparition du problème par exemple en ne suivant pas un régime sans sel qui lui était conseillé alors qu'il est sous lithium?

Dans le cas de suicides potentiellement imputables à la prise d'antidépresseurs ou à l'akathisie induite par les antipsychotiques, il est difficile de situer où repose la responsabilité. Il

est impossible, dans l'état actuel de nos connaissances, de produire des antidépresseurs ou des antipsychotiques qui n'engendreraient pas ce type de risques. Il incombe, dès lors, aux prescripteurs la délicate mission de prévenir les patients des effets indésirables potentiels d'un traitement et de leur dire ce qu'ils doivent faire en fonction de ce qu'ils ressentent. Le cas particulièrement des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) est particulièrement intéressant puisqu'il illustre le déni volontaire qu'ont opposé les firmes aux preuves que leurs produits pouvaient induire de l'akathisie et entraîner des suicides. Comment estimer la responsabilité des firmes au vu de ces réfutations fallacieuses ?

Trois grands principes régissent l'usage de tout médicament. Ils sont repris dans le tableau 25.1 (30, 31)

LES BENEFICES ET LES RISQUES

L'un des principes fondamentaux de la pratique médicale est la citation "primum non nocere" attribuée à Hippocrate et qui signifie "avant tout, ne pas nuire". Voilà qui invite à réfléchir mais reflète assez peu la complexité de la clinique. L'utilisation de traitements médicamenteux, par exemple, expose toujours à une prise de risque. Dès lors, la décision de prescrire un traitement devrait toujours impliquer l'évaluation de la balance entre les bénéfices et les risques. Ce sont les développements de l'anesthésie qui ont en premier lieu mis ce dilemme en évidence. Quand cette discipline a pris son essor, il apparut clairement que certaines personnes risquaient de mourir sous l'effet d'un anesthésiant mais qu'il fallait accepter l'idée de mettre certaines vies en danger pour en sauver d'autres. Ce constat pourrait concerner tous les types de traitements médicamenteux à l'heure actuelle. Il est donc primordial de s'assurer que la personne traitée va obtenir un bénéfice suffisamment net pour justifier cette prise de risque. Les inconvénients

considérables des chimiothérapies invalidantes sont justifiés lorsqu'il s'agit de traiter certains cancers mais certainement pas pour soigner un rhume ou une dépression.

Prenons l'exemple des antihypertenseurs. Seule une très faible proportion de gens ont absolument besoin de prendre des antihypertenseurs pour faire baisser une hypertension maligne causée par une maladie hypertensive. Par contre, de très nombreuses personnes ont une légère augmentation de leur pression artérielle qui pourrait avec le temps augmenter le risque de troubles cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux et d'autres ont une tension plus élevée du simple fait de l'anxiété qu'il éprouve lors d'une visite chez le médecin. La mesure d'une tension artérielle trop élevée n'est qu'une indication qu'une maladie hypertensive pourrait être en train de se développer. Dans un tel cas, il est donc recommander de répéter cette mesure à différents moments et de ne commencer à traiter que si la situation s'aggrave. Pour les gens qui n'ont qu'une légère augmentation, il est légitime de se demander si le risque minime de développer des complications justifie les effets indésirables d'un antihypertenseur (tel qu'une altération des fonctions sexuelles par exemple) et les inconvénients liés au fait de prendre un médicament à vie.

Jusqu'en 1960, cette balance bénéfices/risques était évaluée, au premier chef, par celui qui prenait un produit. Depuis que les médicaments ne sont disponibles que sur prescription, cette pondération est en général réalisée par des cliniciens qui fonctionnent en pilote automatique. Sortir d'une pratique de routine n'est pas chose aisée face à l'argument statistique. Si nous reprenons notre exemple, les dernières recherches montrent que l'hypertension augmente le risque de maladie cardiaque et qu'un traitement médicamenteux pourrait le diminuer. Il faut un sens clinique très développé pour oser affirmer que les risques liés à l'hypertension chez une personne en particulier seront moindres que ceux qu'entraînerait la prise du médicament. Faire

part de cette problématique au patient demande un fin doigté de la part du clinicien. Dans les faits, la juste appréciation de ce qu'un médicament peut faire ou ne pas faire pour un patient requiert l'implication de toute l'équipe de soins et pas uniquement des médecins. Et certains intervenants auront une meilleure analyse de la situation et seront plus habilités à donner leur opinion sur tel ou tel patient.

Un autre exemple de ce qui vient d'être dit est la prescription de statines pour faire baisser un taux de cholestérol chez les personnes âgées alors que nous ne disposons d'aucune preuves que cela leur est profitable alors que par contre nous en connaissons bien les risques. La question de savoir de quoi une personne préférerait mourir ne lui est jamais posée.

Quelque soit le champ de la médecine concerné, les patients ne reçoivent aucune information sur ces questions et leur consentement n'est pas sollicité. Ceci posera certainement à un moment donné des problèmes dont nous ne connaissons pas encore les conséquences. (32)

LES ESSAIS CLINIQUES ET LA MISE EN CAUSE JURIDIQUE

L'affaire "Prozac"

Lors des études cliniques réalisées avant sa mise sur le marché en 1988, la fluoxétine (Prozac), un ISRS, avait été associée à l'apparition d'akathisie et d'agitation se manifestant avec une fréquence et une intensité telles qu'une prescription combinée de benzodiazépines fut recommandée lors des essais cliniques ultérieurs (33). Cette akathisie causée par le Prozac est mentionnée dans tous les livres de références sur les médicaments psychiatriques. Elle est impliquée dans les mécanismes qui conduisent, dans certaines circonstances, à des actes de violence ou au suicide (Voir chap. 4). Le processus physiologique sous-jacent est relativement bien compris. Malgré cela, Lilly, la firme qui commercialise le Prozac, n'a pas mentionné l'akathisie lors du rapport des effets indésirables issus des données des essais cliniques.

Un autre effet fréquemment rapporté par les patients est l'émoussement émotionnel, une conséquence directe du mode d'action du produit. Celui-ci a également été mis en évidence dans des études de cas qui ont également prouvé que des comportements potentiellement dangereux peuvent en découler. A nouveau, dans les données obtenues à partir des essais cliniques concernant la fluoxétine publiées par la firme, il n'est fait mention nulle part d'un tel problème.

Il existe bon nombre de preuves publiées ou non que la prise de ISRS est associée avec un taux plus élevé d'idées suicidaires. Celles-ci surviennent plus tôt dans le cours du traitement qu'avec les autres antidépresseurs et il y a une forte probabilité que le traitement soit en cause dans certains passages à l'acte suicidaire. Que l'on croie ou non à ce lien de cause à effet, on peut tout de même s'inquiéter du fait que les idées suicidaires induites par les médicaments ne fassent pas partie des items que l'on relève actuellement lors des essais cliniques. Celles-ci ne sont donc pas enregistrées comme effets indésirables de la fluoxétine dans les données compilées par la firme Lilly.

Ces exemples illustrent les nombreux problèmes que posent les données concernant les effets indésirables obtenues à partir d'essais cliniques. Cette impossibilité de tenir compte de nouveaux problèmes constatés est une faille manifeste dans ce système.

Un autre biais est introduit par le fait qu'actuellement, la collecte de données concernant les effets secondaires repose sur les déclarations spontanées faites par les médecins ou les patients (dans certains pays) à la pharmacovigilance. Dans le cas des ISRS, cette méthode ne permettrait de détecter, selon de récentes évaluations, qu'un sixième des effets indésirables comptabilisés lors d'interrogatoires systématisés (33).

Les profils d'effets indésirables publiés à partir des essais cliniques par les firmes sont, de plus, manipulés à des fins commerciales. Seul l'accès aux données brutes, nous permettrait de

savoir ce qu'il s'est réellement passé durant l'étude. Par exemple, même si ces études font apparaître un taux de dysfonctionnement sexuel sous ISRS qui s'élèverait à 5% des patients, il est évident en pratique que ce chiffre est bien plus élevé et avoisine les 50%. Les profils d'effets indésirables tels qu'ils sont diffusés servent pourtant de base de discussions dans les débats académiques ou dans des procédures légales pour contrer les déclarations de plaignants.

Dans ce contexte, nous pourrions aller jusqu'à dire que tout patient qui participe à un essai clinique pour n'importe quel médicament que ce soit dans lequel les effets indésirables sont collectés par une méthode de déclaration spontanée va, sans le vouloir, placer les personnes qui vont par la suite souffrir d'un dommage induit par les médicaments dans un imbroglio juridique potentiel. Et que penser du flou qui entoure la responsabilité du prescripteur?

Les professionnels de la santé ont incité les patients à entrer dans des essais cliniques en prétextant qu'il s'agit d'un service rendu à la collectivité (bien qu'il soit peu probable qu'eux-mêmes ou leur proche n'acceptent de rentrer dans de telles études). Mais cette participation généreuse dans les conditions actuelles, nous porte plutôt préjudice. En effet, les firmes pharmaceutiques s'appuient sur le fait que si un trouble particulier ne se retrouve pas dans les données collectées sur les effets indésirables, cela prouve qu'il n'est pas imputable au produit. Il serait peut-être plus judicieux de ne plus accepter de participer à ces études qui rapportent souvent pas mal d'argent par patient au clinicien qui les réalise mais ne font qu'augmenter les difficultés d'un recours en justice pour le reste d'entre nous.

Et de fait, refuser de participer à ces études pourrait avoir de nombreux effets positifs. Pour le moment, les firmes pharmaceutiques sont soucieuses pour leur crédibilité de réaliser une partie de leurs études en Europe. S'il devenait difficile d'effectuer ces recherches sur ce continent, les firmes devraient sans doute amender leur formulaire de consentement en précisant que la

collecte d'effets indésirables par les méthodes actuelles ne pourra pas servir d'autres objectifs que celui de développer des stratégies marketing. Ou alors, elles pourraient choisir des outils de récoltes des effets indésirables plus fiables d'un point de vue scientifique et plus claires d'un point de vue juridique.

Une avancée qui pourrait être revendiquée par les comités d'éthique, les groupes de défense des patients, d'usagers ou autres serait de remplacer les formulaires de consentement éclairé par des contrats liant les patients, les chercheurs et les firmes pharmaceutiques qui obligeraient ces dernières à donner l'accès libre aux données brutes des études cliniques. Cette question concerne tous les domaines de la médecine, pas uniquement la santé mentale, et devrait mobiliser tant les patients que les gens qui ne le sont pas pour le moment. Les juristes comme les politiciens devraient se pencher sur ces matières puisque ce sont leurs amis et leurs familles qui pourraient du jour au lendemain subir un dommage induit par un médicament sans possibilité de recours légal.

Références

1. Shorter E, Healy D. Shock Therapy. A history of electroconvulsive treatment in mental illness. Rutgers University Press, New Brunswick, 2007.
2. Epstein LC, Lasagna L. Obtaining informed consent: form or substance. Arch Intern Med 1969; 123:682–688.
3. Bursztajn HJ, Feinbloom RI, Hamm RM, et al. Medical choices: medical chances. London: Routledge; 1990.
4. Kleinman A. The illness narratives. New York: Basic Books; 1988.
5. Seedhouse D. Liberating medicine. Chichester: John Wiley; 1991.

6. Fitzgerald F, Healy D, Williams B. Shared care. Some effects of patient access to medical communications. *J Ment Health* 1996; 6:37–46.
7. Healy D. Involving users in mental health services in the era of the word-processor and the database. In: Crosby D, Barry M, eds. *Community care: evaluation of the provision of mental health services*. Aldershot: Avebury Press; 1995:209–231.
8. Day JC, Bentall RP, Roberts D, Randall F, Rogers A, Cattell D, Healy D, Rae P, Power C. Attitudes towards antipsychotic medication. The impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 717-724.
9. Mol AM. *The logic of care*. Routledge, London, 2008.
10. Day J, Wood G, Dewey M. A self rating scale for measuring neuroleptic side effects. *Br J Psychiatry* 1995; 143:129–150.
11. Healy D. *The antidepressant era*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1997.
12. Brabbins CA, Butler J, Bentall R. Consent to antipsychotic medication for schizophrenia: clinical, ethical and legal issues. *Br J Psychiatry* 1996; 168:540–544.
13. Ormrod R. Therapy, battery and informed consent. *Psychiatr Bull* 1987; 11:185–186.
14. Thompson C. The use of high-dose antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 1994; 164:448–458.
15. Healy D, Savage M, Thomas P. Abusive prescribing. *OpenMind* 1998; September:18.
16. Healy D, Farquhar GN. Immediate effects of droperidol. *Hum Psychopharmacology* 1998; 13:113–120.
17. Sharp HM, Healy D, Fear CF. Symptoms or side effects? Methodological hazards and therapeutic principles. *Hum Psychopharmacology* 1998; 13:467–475.
18. Tranter R, Healy D. Antipsychotic discontinuation syndromes. *J Psychopharmacol* 1998; 1998; 12:306–311.
19. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1999; 279:1200–1205.

20. Applbaum K. "Consumers are patients": shared decision making and treatment non-compliance as business opportunity. *Transcultural Psychiatry* 2008.
21. Bogeso K, Pedersen V. Drug hunting. In: Healy D, ed. *The psychopharmacologists*. Vol 2. London: Arnold; 1998:561–580.
22. Jones-Edwards G. An eye-opener. *OpenMind* 1998; September:13–14,19.
23. Fisher R, Fisher S. Antidepressants for children. Is scientific support necessary? *J Nerv Ment Dis* 1996; 184:99–102.
24. Sharav VH. The impact of FDA modernization Act on the recruitment of children for research. *Ethical Hum Sciences: Int J Crit Inquiry* 2003; 5:83–108.
25. Healy D, Le Noury J. Paediatric Bipolar Disorder. *Int J Risk & Safety in Medicine* 2008.
26. Klerman GL. The psychiatric patient's right to effective treatment: implications of Osheroff vs Chestnut Lodge. *Am J Psychiatry* 1990; 147:409–418.
27. Stone AA. Law, science and psychiatric malpractice: a response to Klerman's indictment of psychoanalytic psychiatry. *Am J Psychiatry* 1990; 147:419–427.
28. Healy D, Nutt D. British Association for Psychopharmacology consensus statement on childhood and learning disabilities psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 1997; 11:291–294.
29. Braithwaite J. *Corporate crime in the pharmaceutical industry*. London: Routledge and Kegan Paul; 1984.
30. Dukes MNG. Social, economic and pharmacological aspects. In: Healy D, Doogan D P, eds. *Psychotropic drug development*. London: Chapman & Hall; 1996:94–102.
31. Dukes MNG, Swartz B. *Responsibility for drug-induced injury*. Amsterdam: Elsevier; 1988.
32. Mangin D, Sweeney K, Heath I. Preventive healthcare in elderly people needs rethinking. *BMJ* 2007; 335, 285-287
32. Healy D. *Let them eat Prozac*. New York University Press, New York, 2004.
33. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical study. *Biol Psychiatry* 1998; 44:77–87.

tableau 25.1 Les principes qui encadrent la prise d'un médicament

Premier principe

Aucun médicament ou traitement médicamenteux ne peut être considéré comme tout à fait sûr.

La prise de risques est inévitable et est justifiée pour autant qu'elle n'est pas disproportionnée par rapport à l'objectif du traitement.

Actuellement, la société dans son ensemble estime que des risques tels que les dyskinésies tardives se justifient dans le cadre du traitement d'une maladie incurable tel que la schizophrénie.

Mais que penser de ces mêmes risques lorsque les antipsychotiques sont prescrits pour des états anxieux ou des problèmes de sommeil ou à des enfants avec de vagues troubles du comportement?

Second principe

Si un dommage est constaté suite à un traitement, aucune des parties ne peut raisonnablement être mise en cause pour autant qu'elles aient agi en faisant de leur mieux.

Mais il faudrait alors pouvoir démontrer que tel a bien été le cas et pouvoir documenter les conseils qui ont été donnés.

Troisième principe

La responsabilité est assumée par toute personne sur laquelle repose le traitement.

Cela inclut les infirmières qui manipulent les médicaments et qui sont responsables de donner le bon produit à la bonne dose, le pharmacien qui délivre le bon médicament et potentiellement toute personne qui est dans une position d'autorisée pour fournir des avis concernant les risques et les bénéfices d'un médicament et donc y compris les mères et tout ceux qui via internet et les firmes pharmaceutiques qui mettent de l'information en ligne.