

N° 417607

Mme B...

1^{ère} et 4^{ème} chambres réunies

Séance du 2 mai 2018

Lecture du 23 mai 2018

CONCLUSIONS

M. Charles TOUBOUL, rapporteur public

On sait tous que l'alcool fait des ravages, mais on ne sait pas toujours à quel point. C'est, en France, la première cause d'hospitalisation et celle de plus de 45 000 décès par an.

Il est très difficile de traiter la dépendance à l'alcool. Alors, lorsqu'on a cru enfin tenir un médicament qui fonctionnait, l'engouement a été immédiat et la déception d'autant plus grande lorsqu'on s'est avisé, quelques années plus tard, que le remède n'était peut-être pas aussi miraculeux que ce qu'on avait pu imaginer.

1. Ce médicament, c'est le baclofène.

1.1 Connu depuis les années soixante-dix, il n'a pas été conçu pour traiter l'**alcoolo-dépendance** mais les contractures musculaires involontaires provoquées notamment par la sclérose en plaques, les affections de la moelle ou d'origine cérébrale. C'est pour le traitement de ces spasmes que les deux médicaments disponibles en France, le « Lioresal » de Novartis et le « Baclofène Zentiva » de Sanofi disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Tout a changé il y a 10 ans lorsqu'un médecin, le Dr Ameisen, lui-même alcoolo-dépendant, a publié, d'abord dans une revue spécialisée (*Alcohol & alcoholism* 2005, p.147), puis dans un livre grand public (« Le dernier verre », Paris, 2008) son analyse, en forme de témoignage, sur l'intérêt de ce médicament dans le traitement de cette dépendance. Les prescriptions des médicaments à base de baclofène ont alors fortement augmenté. Aucune illégalité à cela, les médecins pouvant tout à fait prescrire un médicament bénéficiant d'un AMM hors des indications de celle-ci dès lors qu'il est suffisamment éprouvé.

1.2 Mais un an plus tard, le scandale du Mediator éclatait et révélait au grand jour les risques des prescriptions hors AMM. Le législateur intervenait alors pour mieux encadrer la liberté de prescription du médecin. La loi (n° 2011-2012) du 29 décembre 2011 exige depuis lors que le médecin vérifie que cette prescription soit indispensable au traitement de son patient en distinguant pour le reste deux cas de figure. En principe, le médecin ne peut prescrire au delà de l'AMM qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée mais cette condition disparaît dans le cas où l'agence du médicament prend sur elle d'adopter une recommandation temporaire d'utilisation ou « **RTU** » pour « *sécurise[r]* » cette prescription,

c'est le terme même employé par le législateur à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

Ce nouvel encadrement n'a pas entravé les prescriptions hors AMM du baclofène aux personnes alcoolo-dépendantes, non seulement parce qu'il n'existait pas, en tout état de cause, de véritable alternative médicamenteuse, mais aussi parce que le baclofène a très vite donné lieu à une RTU. Ce sera même le premier médicament à en faire l'objet. Cette RTU a été décidée par l'agence du médicament le 17 mars 2014, pour des doses pouvant aller jusqu'à 300 mg/jour mais sous réserve de diverses restrictions et protocoles à suivre pour chaque patient. Elle a été accordée pour la durée maximale autorisée par la loi, c'est à dire trois ans, à caractère renouvelable.

Le renouvellement a été décidé en avril 2017. L'ANSM constatant que les restrictions prévues dans la première RTU n'avaient pas été respectées a levé ces restrictions, sans toucher par ailleurs à la posologie maximale restant à 300 mg/jour.

La RTU n'a toutefois été renouvelée que pour un an. Car, dans l'intervalle, un laboratoire (tiers, les deux exploitants du baclofène dans ses indications traditionnelles n'ayant pas souhaité demander d'extension) a manifesté son intérêt pour l'obtention d'une AMM du baclofène dans l'indication de la dépendance à l'alcool, procédure susceptible d'aboutir en 2018 et de nature à priver d'objet la RTU si cette AMM devait être accordée.

Mais trois mois à peine après ce renouvellement pour un an, retournement de situation : une étude conjointe de l'ANSM, de l'INSERM et de la CNAMTS de juin 2017, croisant des bases de données publiques (SNIIRAM, PMSI et Cépидic), a fait apparaître un bond des hospitalisations et de la mortalité des patients traités par baclofène à haute dose. Au delà de 75mg/ jour, les hospitalisations augmentent de 15% et les décès de 50%. Au delà de 180 mg/ jour, les hospitalisations augmentent de 46 % et les décès de 127 %.

1.3 Face à ces nouvelles données, le directeur général de l'ANSM a décidé de modifier le 24 juillet 2017 la RTU en cours de validité en abaissant la posologie maximale de cette recommandation de 300 mg/jour à 80 mg/jour.

Cette décision a suscité de nombreuses réactions hostiles de médecins, d'associations et de patients, pointant la sur-réaction de l'agence du médicament face à cette étude, la perte de chance qu'elle emporte pour les personnes alcoolo-dépendantes et les dangers de sa mise en œuvre pour ceux qui sont déjà sous traitement. C'est une patiente sous baclofène depuis 2012, Mme B..., qui défère à votre censure cette décision du directeur général de l'ANSM en assortissant ses conclusions d'annulation d'une demande d'injonction. Le juge des référés a rejeté sa demande de suspension pour défaut d'urgence le 28 février dernier, compte tenu de la perspective d'inscription rapide de cette affaire au rôle d'une séance de jugement.

Précisons d'emblée que, malgré sa dénomination de « recommandation », vous regardez bien les RTU comme des actes faisant grief et avez implicitement admis, pour retenir votre compétence de premier et dernier ressort, que cet acte d'une autorité à compétence nationale présentait un caractère réglementaire : v. 24 février 2017, Sté Novartis Pharma SAS et autres, n°392459 et 392810 inédit, sur la RTU de l'Avastin.

2. Au titre de la **légalité externe**, la requérante critique surtout la procédure suivie par le directeur de l'ANSM pour modifier cette RTU.

2.1 Elle lui reproche, en premier lieu, de ne pas avoir recueilli auprès des laboratoires titulaires de l'AMM des deux spécialités concernées les informations dont ils disposaient sur l'indication - objet de cette RTU, contrairement à ce que prévoient les articles R. 5121-76-4 et R. 5121-76-6 du code de la santé publique.

Mais ces dispositions régissant les relations avec les titulaires de l'AMM ne sont applicables qu'au stade de l'élaboration de la RTU initiale et non au stade de sa modification, que le pouvoir réglementaire a spécialement régi deux articles plus loin (art. R. 5121-76-8). Or, au stade de la modification, seule une information des titulaires de l'AMM est prévue pour les mettre en mesure de faire part de leurs observations. Cette information a bien été délivrée ici et, sans surprise, les laboratoires concernés ont fait part de leur plein accord sur cette restriction de la posologie de la RTU du baclofène, en ne manquant pas de rappeler les réserves qu'ils avaient exprimées dès l'origine sur les posologies retenues qui allaient bien au delà de celles admises pour les indications de leurs AMM.

2.2 La requérante reproche, en deuxième lieu, dans le même esprit, au directeur de l'agence de ne pas avoir procédé à la nouvelle « *évaluation de l'efficacité et de la sécurité présumées de la spécialité* » requise par l'article R. 5121-76-6. On peine à bien saisir ce moyen sur le terrain de la légalité externe, sauf à regarder l'évaluation en cause comme une étape formalisée de la procédure ou devant être consignée dans un document spécifique à la manière des études d'impact sur certains projets de texte, mais ce n'est pas ainsi que le code de la santé publique est écrit. Quoi qu'il en soit, il n'y a pas d'irrégularité ici. Le pouvoir réglementaire a spécialement régi la modification des RTU en exigeant du directeur de l'agence qu'il se fonde sur certains motifs dont « *une suspicion de risque pour la santé publique* » ce qui doit sans doute l'amener à réexaminer l'évaluation initiale mais pas à procéder à une évaluation complète de même ampleur. Et rien n'indique qu'il n'aurait pas procédé à ce réexamen en l'espèce.

2.3 Elle reproche, en troisième et dernier lieu, au directeur de l'agence, de ne pas avoir consulté la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Les attributions de cette commission, créée par le conseil d'administration de l'agence, ont été fixées conformément à l'article R. 5322-14 du code de la santé publique par décision de son directeur général du 7 mars 2016 aux termes de laquelle elle est chargée de lui donner un avis « *collégial et consultatif (...) lorsque l'instruction d'un dossier nécessite un avis complémentaire à une évaluation interne* ». Contrairement à ce que vous avez implicitement retenu dans votre décision sur la RTU de l'Avastin sous l'empire d'une décision antérieure du directeur général, rédigée de manière plus précise, nous pensons que ces termes sont trop flous pour y voir un champ de consultation obligatoire.

En tout état de cause, comme la dénomination même de cette commission l'indique, elle n'est compétente qu'en matière d'évaluation initiale et non pour le suivi, qui ressortit quant à lui à la compétence d'une autre commission « *de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques* » instituée dans les mêmes conditions. Vous écarterez donc le vice de procédure.

3. On en vient aux trois moyens de légalité interne.

Les deux premiers, d'erreur de droit, ne vous retiendront guère.

3.1 Il est, d'une part, soutenu que le directeur général de l'ANSM se serait uniquement fondé sur l'existence d'un risque, sans procéder à une analyse bénéfice-risque. Comme vous le voyez, on retrouve ici, sur le terrain de la légalité interne -et plus à propos-, un moyen très proche du deuxième moyen de la légalité externe. Et vous pourrez l'écarter, en constatant que le directeur général de l'ANSM a bien procédé à cette analyse bénéfice-risque qui consiste, au cas particulier, à reconsidérer l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité présumées de la spécialité à la lumière d'une suspicion de risque née, pour l'essentiel, de l'étude statistique de juin 2017 pointant un accroissement des hospitalisations et des décès au delà d'une certaine posologie de baclofène.

3.2 Le deuxième moyen de légalité interne est tiré de ce que le DG de l'ANSM ne pouvait se fonder sur cette étude de 2017 ou les autres qui avaient pu révéler des effets secondaires graves alors qu'elle n'avait pas été réalisées dans des conditions normales d'emploi du traitement, contrairement à ce qu'exigerait votre jurisprudence (7 juillet 2010, Sté Menarini France, n°335101 T. sur un autre point).

Mais cette référence aux conditions normales d'emploi est propre aux dispositions sur la suspension des AMM (art. L. 5121-9 du code de la santé publique, d'ailleurs pour partie modifié depuis). Pour les RTU, qui couvrent le « hors AMM », on est nécessairement hors des conditions normales d'emploi et c'est bien le risque inhérent à cette utilisation « hors norme » qui devait être apprécié.

Peut-être la requête entend-elle critiquer le fait que l'étude portait sur des prises de baclofène en dehors même de la RTU, puisqu'elle couvrait une période où la RTU n'existait pas encore (2009-2014) et incluait les prises de baclofène ne respectant pas les limites de cette recommandation. Mais même en faisant l'effort de redresser le moyen de la sorte, il ne serait pas fondé. Ces circonstances pouvaient sans doute limiter la pertinence de l'étude en cause mais pas au point d'empêcher le directeur général de l'agence de la prendre en considération pour réexaminer l'évaluation initiale.

3.3 On en vient au dernier moyen de Mme B..., auquel elle consacre l'essentiel de ses forces et qui mérite effectivement l'attention la plus soutenue : celui tiré d'une erreur manifeste d'appréciation du directeur général de l'ANSM dans la décision d'abaisser de 300 à 80 mg/jour la posologie maximale de la RTU.

3.3.1 La teneur de votre contrôle appelle quelques précisions préalables.

Indiquons d'abord que la critique est aussi développée sur **d'autres terrains**, en particulier celui du droit à la protection de la santé découlant du 11^{ème} alinéa du Préambule de 1946, qui est opérant (30 avril 1997 Association nationale pour l'éthique de la médecine libérale et autres, n°180838, 180839 et 180867 rec. ; 11 avril 2005, Association pour la promotion de l'odontologie libérale, n°266034, rec. ; Ass. 14 déc. 2007, Département de la Charente-Maritime, n°286891 rec.) et de l'article L.1110-5 du code de la santé publique qui l'est aussi et qui en explicite la portée au niveau législatif (v. not. Ass. 14 février et 24 juin 2014, Mme L... et autres, n°375081 375090 375091, rec.).

Mais cela ne modifie pas l'objet de votre contrôle qui reste celui d'une appréciation de type « bénéfice/risque », et donc un contrôle restreint comme vous l'avez déjà admis au sujet de la RTU Avastin l'année dernière.

On pourrait certes s'interroger sur la nécessité de déployer votre contrôle de manière symétrique selon que le DG de l'agence a décidé d'instituer une RTU, comme c'était le cas pour l'Avastin, ou au contraire se refuserait à le faire ? Si, pour formuler une RTU, le texte fixe des conditions qu'il vous faut bien contrôler, on pourrait l'interpréter, s'agissant d'un mécanisme exceptionnel et temporaire, comme laissant un pouvoir discrétionnaire au directeur de l'agence pour ne pas en instituer. Cela étant, les îlots de pouvoir pleinement discrétionnaire sont de plus en plus rares dans votre contentieux et il ne serait pas forcément souhaitable d'en reconnaître un s'agissant des refus d'instituer des RTU même si on peut imaginer que votre contrôle restera particulièrement distancié.

La question qui se pose aujourd'hui quant à l'exercice de votre contrôle est moins difficile puisque la décision attaquée n'est pas un refus de prendre une RTU mais de réduire la portée d'une RTU existante, ce qui non seulement rend plus exigeante la prescription des spécialités concernés mais suppose de vérifier si les conditions sont toujours remplies pour qu'elle soit maintenue dans cette mesure. Nous pensons donc que vous devrez ici, en tout état de cause, opérer un contrôle de l'erreur manifeste, contrôle qui, rappelons le, ne porte pas sur une évaluation complète du rapport bénéfice/risque car nous ne sommes pas en présence d'une demande d'AMM, mais sur une simple « présomption » de rapport favorable et sa remise en cause par des « suspicions de risque » pour la santé publique, conformément aux dispositions que nous avons déjà rappelées sur les RTU.

3.3.2 Venons-en aux faits, ce qui n'est pas le plus simple tant le débat est âpre entre l'agence du médicament et la requérante, sur les enseignements susceptibles d'être tirés des études disponibles.

Les bénéfiques tout d'abord. Ceux-ci avaient été retenus pour la RTU de 2014 au vu des résultats de plusieurs études contre placebo. Ce bénéfice a plutôt été confirmé par les résultats des deux études postérieures, l'étude BACLAD de 2015 et l'étude BACLOVILLE de 2016 tout du moins sur l'envie de boire (« craving »). Cela étant, des méta-analyses portant sur 11 et 12 études, rappelées par la société française d'alcoologie (en mars 2018), présentent des résultats plus contrastés. On ne peut par ailleurs dire qu'il y aurait un tropisme proprement français dans l'utilisation du baclofène dans la dépendance à l'alcool : des études internationales ont été menées sur le sujet et ce traitement est utilisé dans d'autres pays mais il est vrai qu'il a sans doute été plus prescrit en France qu'ailleurs. Au total, au vu des études disponibles, on peut estimer que les bénéfiques de ne sont pas nuls mais ils apparaissent un peu moins nets que ceux qui avaient été initialement relevés.

Les risques ensuite. Ceux qui ont été pointés par l'analyse statistique de 2017 sont vivement contestés par des médecins et même par plusieurs membres du comité scientifique spécialisé de l'ANSM, à un double titre. La pertinence même de ce type d'étude est d'abord mise en cause de manière générale. Leurs limites seraient connues et soulignées par les autorités sanitaires elles-mêmes en ce qu'elles permettraient d'établir des corrélations mais sans valeurs explicatives ou causales. Les griefs portent ensuite sur cette étude en particulier, dont les critères ne seraient pas totalement transparents et qui comparerait des patients sous baclofène à d'autres qui ne le sont pas, alors que le baclofène n'est prescrit qu'aux patients les plus atteints. L'étude mesurerait ainsi les risques de l'alcoolisme sévère et non ceux du baclofène, auquel il serait impossible d'imputer de tels chiffres.

Cette critique, très forte, n'est toutefois pas pleinement convaincante. Contrairement à ce que suggèrent les écritures et certaines pièces véhémentes, l'étude, élaborée par les services

de l'ANSM, de l'INSERM et de la CNAMTS ne peut être regardée comme dépourvue de sérieux. Les tris opérés apparaissent rationnels et l'étude elle-même souligne - conformément aux règles élémentaires de toute analyse scientifique et plus particulièrement en épidémiologie - les biais dont elle pourrait être affectée. Enfin, à supposer même qu'une augmentation si importante des hospitalisations et de la mortalité ne puisse être imputable au baclofène, il suffit qu'elle le soit en partie pour accréditer la thèse d'un risque sérieux pour la santé publique.

La critique fondée sur les autres études qui, selon la requérante, n'aurait pas corroboré les risques pointés par l'étude statistique ne convainc pas plus. S'il est vrai que ces autres études retiennent surtout des effets indésirables -dont certains graves (insomnies, somnolence, dépression et plus rarement, hallucinations...)- sans réellement établir l'imputabilité de décès au baclofène (hors contexte suicidaire), c'est tout l'intérêt de l'analyse statistique croisant des données de plusieurs millions de patients que de pouvoir détecter des phénomènes qui, compte tenu de leur dispersion dans la population, peuvent très facilement échapper à des études cliniques dont le nombre de cas examinés est beaucoup plus faible.

Au total, même en abordant les résultats de l'étude statistique de 2017 avec une grande prudence, nous pensons que le directeur général de l'ANSM pouvait en déduire une suspicion de risque pour la santé publique remettant en cause, au moins pour partie, la présomption qui avait justifié la RTU initiale et son renouvellement. Les conclusions du comité indépendant sur la demande d'AMM qui ont été rendues publiques la semaine dernière, bien que devant, elles aussi, être abordées avec précaution, confortent plutôt cette analyse.

3.3.3 Mais encore faut-il vérifier qu'il n'y a pas disproportion manifeste entre la détérioration du rapport bénéfice/risque et la mesure qui a été effectivement prise par le directeur général de l'agence d'abaisser de 300 à 80 mg/jour la posologie maximale.

Le seuil retenu n'est pas sérieusement contestable puisqu'il correspond précisément à celui au delà duquel le niveau de risque augmentait fortement selon l'étude de 2017¹.

La requérante insiste néanmoins sur les conséquences très néfastes de cet abaissement de la posologie, alors que seule une petite minorité de patients réagit à cette dose journalière et que pour tous les autres, abaisser les prises à ce niveau risque d'entraîner un syndrome de sevrage et de raviver leur dépendance à l'alcool. Elle avance, en outre, les difficultés rencontrées par les patients depuis la modification de la RTU pour se voir prescrire le traitement dont ils ont besoin ou même simplement l'obtenir en pharmacie.

Mais une RTU n'empêche nullement des prescriptions ni des délivrances hors de son périmètre. En ce qui concerne les médecins, on l'a dit en commençant, la RTU sécurise leur prescription mais ne leur interdit nullement d'aller au delà. Le « hors AMM - hors RTU » reste possible et tout particulièrement dans le cas du baclofène où il n'y a pas d'alternative médicamenteuse. Quant aux pharmaciens, ils ne méconnaissent aucunement leurs obligations déontologiques à délivrer le traitement même au delà des limites de la RTU. Si, en vertu de l'article R. 4235-61 du code de la santé publique, il leur appartient de refuser de dispenser un médicament lorsque l'intérêt du patient leur paraît l'exiger, tel n'est pas le cas lorsqu'un

¹ Il est vrai que l'on aurait pu imaginer qu'au lieu de limiter la posologie de la RTU à ce niveau, le directeur général se borne à renforcer l'encadrement des prescriptions et de suivi au delà de ce seuil, mais ce type d'encadrement avait montré ses limites à l'issue de la première période de la RTU et les études ne permettaient pas d'affirmer qu'un suivi plus étroit était de nature à conjurer les risques.

médecin a prescrit en toute connaissance de cause un médicament au delà de la posologie de la RTU, ce que le pharmacien peut vérifier en le contactant s'il a le moindre doute à cet égard.

Les difficultés avancées par la requérante sur l'accès au traitement au delà de la nouvelle posologie de la RTU tiennent en réalité à la manière dont cette modification a pu être reçue par certains médecins et pharmaciens. Cette incompréhension de la portée juridique de la RTU par certains professionnels de santé est préoccupante et l'agence du médicament n'y est pas totalement étrangère compte tenu d'une communication assez maladroite, au moins au tout début.

Mais ces circonstances ne sont évidemment pas appréhendables dans le cadre du contrôle de l'erreur manifeste d'appréciation que vous devez opérer. La question qui vous est posée est celle de savoir si la décision de modification de la RTU prise par le directeur de l'agence traduit une sur-réaction manifeste de sa part à l'étude statistique de juin 2017 qui venait de lui être remise. Vous n'avez pas à tenir compte, pour y répondre, de la sur-réaction de certains professionnels de santé à cette décision.

Pour notre part, nous pensons que face à une étude non dénuée de sérieux faisant apparaître une très nette aggravation du risque d'hospitalisation et de décès au delà d'un seuil de 80 mg/jour de baclofène, la décision du directeur général de l'ANSM d'abaisser à ce niveau la posologie de la RTU de ce traitement, qui n'a pas pour effet d'interdire de le prescrire et de le délivrer pour une posologie plus élevée aux patients pour lesquels ce serait nécessaire, n'est pas entachée d'erreur manifeste d'appréciation.

PCMNC au rejet de la requête.