

## PRINCIPE DE PRÉCAUTION ET MÉDICAMENTS (\*)

*Frank COUSTOU* <sup>(1)</sup>

Monsieur le Président, chers Confrères et Amis,

On dit que le coupable revient toujours sur les lieux de son crime. Je ne suis certainement pas un criminel dangereux, mais je suis certainement coupable, coupable d'avoir négligé ces dernières années notre vieille et chère Société de Pharmacie pour laquelle je me suis beaucoup dépensé aux côtés de mes maîtres, les Professeurs Vitte, Mesnard, Cazaux et d'autres à une époque où, sortant de la guerre, les choses n'étaient pas toujours faciles.

Puis pour des raisons d'emploi du temps encombré, d'horaires difficiles à respecter, sans doute aussi de courage entamé par l'âge, je me suis peu à peu éloigné tout en restant attentif à vos activités.

À ce propos, fidèle lecteur du bulletin, je profite de l'occasion pour dire au Professeur Devaux toute mon admiration pour l'apport de ses articles m'enrichissant. La Société de Pharmacie lui doit beaucoup.

Ayant eu connaissance d'une communication à l'Académie des Sciences, Belles Lettres et Arts de Bordeaux, ma fille (on n'est jamais trahi que par les siens) a pensé que le sujet traité, en raison de son actualité, pourrait vous intéresser.

Le **principe de précaution** existe en fait sinon en droit dans la législation pharmaceutique française concernant la fabrication et la dispensation des médicaments depuis la loi du 11 septembre 1941 ; elle a imposé une **autorisation préalable à la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques**.

---

(\*) *Texte de la conférence du 16 juin 2005 à la Société de Pharmacie de Bordeaux.*

(1) *3, rue Adrien-Baysselance, 33000 Bordeaux*

Par la suite, différents textes devaient être votés pour répondre au risque inhérent à la fabrication des médicaments en grande quantité, destinés à des malades eux-mêmes en nombre indéterminé.

Il faut dire que la création d'une telle législation a été l'œuvre originale de la France, qui, pendant quelques années, a été le seul pays au monde à appliquer aux médicaments des conditions de création et d'exploitation, qui, d'années en années, devinrent de plus en plus sévères.

L'exemple de la France allait être suivi progressivement par la plupart des pays développés, ceux de l'Europe d'abord, surtout après l'adoption du **traité de Rome**.

Les États-Unis quelques années plus tard allaient eux-mêmes élaborer des règles de plus en plus sévères et astreignantes, dont il a fallu tenir compte.

En France, l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament (l'AMM) n'est délivrée par l'autorité compétente (ce fut d'abord le Ministère de la Santé et, actuellement, c'est l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, l'AFSSAPS\*) que lorsque **quatre grands groupes d'essais** ont été réalisés. Je ne vous ferai pas l'injure de m'attarder à vous les décrire. Pour la commodité de l'exposé, je rappellerai simplement que :

- le premier groupe comprend les essais de conformité de la composition du médicament et de ses composants au regard des données théoriques ;
- le deuxième groupe est réservé aux essais toxicologiques sur l'animal ;
- le troisième groupe comporte les essais étudiant l'activité pharmacologique et toxicologique sur l'animal ;
- le quatrième groupe comprend tous les essais cliniques et pharmacologiques sur l'homme.

Tous ces travaux doivent être réalisés suivant des protocoles officiels propres à chaque sujet : on les appelle « **les bonnes pratiques** ».

Cette obligation doit être soulignée car il s'agit déjà d'un ensemble de règles imposant précisément des « précautions » particulières dans l'exécution des différentes opérations relatives au stockage, à la fabrication, au contrôle, à la distribution, etc., du médicament.

---

\* Tabuteau (D.) - *La Sécurité Sanitaire*. Paris : Berger-Levrault, 1994, 151 p.

Ces précautions permettent l'instauration d'un « suivi », dans le temps et l'espace, des produits et des actes ayant conduit à la mise sur le marché du médicament.

L'ensemble des documents établis tout au long des travaux réalisés constitue le dossier de demande d'AMM sur lequel différents organismes relevant de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé auront à se pencher. C'est finalement au Directeur de l'Agence qu'il appartient, en vertu de l'article L 5322-2 du Code de la santé publique, d'accorder ou de refuser l'autorisation. Cette procédure est désignée sous le nom de procédure « décentralisée », l'AMM obtenue n'étant valable que dans l'État qui l'a délivrée, à moins que le demandeur n'ait sollicité la reconnaissance mutuelle par les autres États membres. Mais il peut aussi s'adresser directement aux instances européennes pour obtenir une AMM valable dans tous les États membres : c'est alors la procédure « centralisée », réservée aux médicaments issus des biotechnologies ou considérés comme innovants.

La garantie apportée par les autorités sanitaires d'un État membre ou par les institutions communautaires en délivrant une AMM est conditionnée par la rigueur du processus d'évaluation ayant commandé la décision.

Toutefois l'hypothèse d'une faute lourde des experts ou de l'Administration demeure possible.

En conférant aux agences un pouvoir de décision en matière sanitaire, les autorités européennes supportent une obligation de moyens extrêmement sévère : elles doivent **garantir une sécurité sanitaire** de nature universelle visant aussi bien le risque thérapeutique sous tous ses aspects que l'usage même des produits de santé et jusqu'au rôle dévolu aux autorités sanitaires.

Ces dernières doivent prendre en compte trois grands principes qui, selon certains auteurs\*, sont :

- le principe d'indépendance, notamment par rapport aux intérêts économiques des acteurs ;
- le principe de transparence, condition d'une alerte précoce en cas de danger ;
- enfin, le principe de précaution, qui impose d'intervenir dès qu'il apparaît que les risques peuvent l'emporter sur les bénéfices attendus.

---

\* Tabuteau (D.) - *La Sécurité Sanitaire*. Paris : Berger-Levrault, 1994, 151 p.

C'est la première fois qu'on voit faire allusion au principe de précaution dans la procédure de l'AMM.

Comme il a été dit plus haut, compte tenu de toutes les précautions et obligations en tout genre dont l'attribution de l'AMM est entourée et qui dépassent de très loin le régime habituel de l'autorisation administrative, on pouvait imaginer que cette réglementation se suffisait par elle-même. La question est désormais cependant posée.

En fait, le principe de précaution n'existe pas jusqu'ici dans la loi. Il avait été évoqué dans le traité de Maastricht, mais on sait aussi que le traité de la Communauté européenne y fait appel dans une annexe consacrée spécialement à la protection de l'environnement.

En l'absence d'une définition, le Conseil de l'Europe a demandé à la Commission d'élaborer des lignes directives en vue de son application. Ce travail demandera certainement beaucoup de temps.

On trouve cependant, dans plusieurs rapports et diverses études des conseils, des recommandations qui doivent d'ores et déjà être prises en compte lorsqu'on invoque le principe de précaution.

C'est ainsi que, dans une communication de la Commission en date du 2 février 2000, il est dit que le principe de précaution ne doit pas être confondu avec l'élément de prudence que les scientifiques appliquent aux résultats de leurs travaux. On ne doit l'invoquer que lorsque les effets potentiellement dangereux d'un phénomène, d'un procédé, d'un produit ont été identifiés, mais que l'évaluation scientifique ne permet pas d'en déterminer le risque avec suffisamment de certitude.

Appliqué au médicament, ce raisonnement peut conduire l'autorité détentrice du pouvoir de décision à revenir sur les données scientifiques d'un dossier de demande d'AMM d'un médicament et à reconsidérer la signification du rapport bénéfice / risque ayant conduit à la délivrance d'un avis favorable.

Ainsi en arrive-t-on à un concept d'un **degré d'incertitude dite « scientifique »**, mais qui peut reposer soit sur des données vraiment scientifiques, soit sur un préjugé, sur un doute plus ou moins subjectif vis-à-vis de certains résultats ou certaines méthodes, etc.

Dans un rapport publié en 1998, le Conseil d'État va jusqu'à admettre que le principe de précaution peut répondre « au probable, à l'hypothétique, à l'impondérable dans un contexte de grande incertitude ».

De tout ce qui précède, on pouvait penser que son application aux décisions concernant la mise sur le marché des médicaments du principe de précaution allait relever du domaine d'une polémique juridique sans fin.

En fait, le Tribunal de première instance de la Communauté européenne dans un **arrêt du 26 novembre 2002** (Laboratoire Servier contre commission – TPICE 28/01/03 177/147.00) est venu, le premier, faire une application explicite du principe de précaution dans un contentieux concernant des AMM de médicaments à usage humain.

Il s'agissait de plusieurs firmes titulaires chacune dans leur pays d'AMM, obtenues par la voie de la procédure décentralisée, pour l'exploitation de médicaments anorexigènes. Les autorités Allemandes ayant eu connaissance de risques cardiovasculaires avaient saisi le comité des spécialités de l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (AEEM) en lui demandant d'émettre un avis. Le comité, après avoir changé plusieurs fois de position, recommanda le retrait de l'AMM compte tenu d'un bilan « bénéfice / risque » négatif. Par sa décision du 9 mars 2000, la Commission européenne, suivant son comité, ordonna le retrait des médicaments concernés. Les huit laboratoires exploitant les produits demandèrent alors au Tribunal de première instance de la Communauté européenne l'annulation de la décision tout en sollicitant en référé un sursis à l'exécution de la décision de retrait.

Nous n'insisterons pas sur les aléas d'une procédure, d'ailleurs inachevée, posant en sus du fond, le problème de la compétence des instances communautaires et en particulier de leur pouvoir d'annuler des décisions prises par des autorités nationales en vertu de textes spécifiques.

En bref, il a été soutenu que si les autorités communautaires sont habilitées à délivrer une AMM dans le cadre de la procédure centralisée, elles devaient pouvoir intervenir dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle, si un État membre considère que le médicament autorisé présente un risque potentiel.

Sur le fond, le juge admettra que, si l'évaluation du risque ne semble pas être déterminée avec suffisamment de certitude, le principe de précaution peut intervenir suivant le **niveau de protection** voulu par l'autorité compétente.

L'affaire est venue finalement devant la Cour de Justice des Communautés européennes dont la décision devra retenir toute l'attention.

De ce qui précède, on peut donc admettre que l'examen d'une demande d'Autorisation de Mise le Marché d'un médicament peut se situer à deux niveaux (le Professeur Philippe Kourilsky parle de cercles) : le niveau scientifique normal et le niveau du non mesurable ou du non observable (on pourrait dire plutôt non observé).

Déjà, au cours de la procédure de l'examen de la demande, certains experts peuvent eux-mêmes se situer à ce deuxième niveau en mettant en doute les données et les résultats scientifiques qui leur sont soumis.

Mais, en fait, le véritable danger engendré par le principe de précaution se situe plus en aval, c'est-à-dire en cours d'exploitation du produit. Une voix plus ou moins autorisée peut désormais s'élever, prenant appui sur un événement, une similitude, un fait divers pour émettre des doutes sur son innocuité et réclamer sa mise à l'index.

**En matière de santé, le principe de précaution ne s'applique pas qu'aux médicaments.**

Un excellent exemple est celui des organismes génétiquement modifiés (les **OGM**). La preuve scientifique du passage des gènes modifiés à des organismes sains, par simple voisinage ou par des vecteurs quelconques (les insectes, les oiseaux, le vent...) n'a pas été rapportée de façon péremptoire. Aucune anomalie génétique ou invasive n'a été signalée à ce jour à la suite de l'absorption de produits contenant des traces d'OGM résultant de leur préparation. De même, aucune mutation susceptible d'en résulter n'a été observée.

Pourtant, la crainte de voir apparaître, à la faveur de tels phénomènes, de nouveaux gènes ou virus aux propriétés imprévisibles est telle que les OGM font l'objet d'attaques sévères conduisant soit à les interdire soit à leur appliquer des mesures discriminatoires tendant à dissuader l'utilisateur.

Toujours dans le domaine de la santé, on s'est également demandé si l'on ne devait pas appliquer le principe de précaution à la **pratique médicale**.

Sur ce point, d'ailleurs, il est bien difficile d'invoquer l'avis du Conseil d'Etat dont la position apparaît très hésitante et parfois opportuniste, après avoir admis, dans l'affaire de la contamination par le VIH, qu'en situation de risque, une hypothèse non infirmée devrait être tenue pour

valide. À l'inverse dans son rapport sur « Valeur et limites du principe de précaution » (CE 1998), la Haute Assemblée estime que le décideur, en l'occurrence, le médecin, ne doit pas se contenter de « conformer sa conduite à la prise en compte de risques connus, il doit apporter la preuve, compte tenu de l'état actuel de la science, de l'absence de risque... » !

Mais ne va-t-on pas alors inciter le médecin à se réfugier dans une attitude d'abstention fautive au regard de son obligation de soins ?

Il ne faut pas oublier que le malade actuel, même s'il accepte de vivre dangereusement, ne supporte pas d'être victime d'un dommage causé par celui qui le soigne ou par des moyens qu'il emploie. L'erreur médicale n'est jamais absoute.

Dieu merci, le principe de précaution n'a pas été opposé à **Pasteur** lors de l'essai de son vaccin contre la rage sur le petit Joseph Meister. On ne l'a pas opposé non plus au Docteur **Jonas Salk** quand il a essayé sur un village entier son vaccin contre la poliomyélite, ni à bien d'autres qui ont permis à la médecine de faire des progrès considérables. Il faut savoir aussi qu'actuellement on autorise l'administration de médicaments, en cours d'expérimentation, qui n'ont pas encore reçu leur AMM, à des malades dans une situation extrêmement grave.

Il n'en reste pas moins que dans de nombreux domaines nous allons assister à l'apparition d'une nouvelle éthique.

Après **l'éthique de la bienfaisance**, **l'éthique de la prévoyance**, viendrait **l'éthique de la précaution**. Il faut sans doute inclure dans ce chapitre l'extension donnée de nos jours à l'assurance qualité et à la somme de travaux qu'elle exige.

Il résulte de tout cela que va naître une nouvelle obligation préalable à toute initiative : **l'obligation de gérer le risque sous toutes ses formes**, de l'erreur humaine décelable au risque latent, invisible, en laissant encore une place à l'imprévisible.

Pour clore ce propos à la fois trop long et trop court, on peut exprimer une crainte particulièrement orientée vers les problèmes de santé. Un usage abusif du principe de précaution ne va-t-il pas encourager notre société, en recherche permanente de **sécurité**, à s'engager plus avant dans la poursuite de cette utopie paralysante, négation du progrès et pourtant reconnue comme telle : **la recherche du risque ZÉRO ?**