

Action naïve en responsabilité civile ou tragique erreur de régulation dans le cas Céline vs Yasmin®?

Auteur: Konstantin Beck, Prof. éc., chef du CSS Institut de recherche empirique en économie de la santé Lucerne et Université de Zurich, contact: 058 277 12 73, konstantin.beck@css-institut.ch, www.css-institut.ch

Obligation de déclarer les intérêts L'auteur remercie la CSS Assurance SA pour le soutien apporté à son analyse. L'opinion exprimée ici est celle de l'auteur et ne reflète pas forcément celle du Groupe CSS.

Résumé: 806 signes

L'action en responsabilité civile contre Bayer en raison d'effets secondaires graves mais prévisibles d'une pilule contraceptive paraît absurde à première vue. Le Tribunal fédéral rejette la plainte en raison de lacunes dans les informations destinées aux patients en disant qu'il suffit que le médecin prescripteur soit suffisamment informé. On peut montrer ici que le médecin a également très probablement été induit en erreur par des informations trompeuses. Certaines déclarations contredisent, dans tous les cas, les études citées sur ce sujet par la société spécialisée SGGO. Par ailleurs, les coûts des effets secondaires par emballage annuel sont supérieurs au prix de vente du produit. Cela donne également un éclairage étrange sur Swissmedic dont le rôle est de protéger les consommateurs de pharma contre des informations erronées.

Haupttext: 14'981 Zeichen (inkl. Titel und Literaturverzeichnis)

Céline vs Yasmin

Le cas Céline contra Yasmin concerne une jeune femme qui a pris la pilule contraceptive Yasmin et, après deux mois, en mars 2008, a eu une grave thromboembolie veineuse (TEV). A la suite de celle-ci, elle est restée invalide et souffre d'une paralysie spastique. Elle a mis la responsabilité de sa thrombose sur le compte de la prise de la pilule et a intenté une action en responsabilité civile contre le fabricant (Bayer Suisse).

Les contraceptifs hormonaux augmentent en fait le risque de thromboses et une TEV entraîne, dans 20% des cas, une invalidité et dans 1 à 2% la mort [1]. Si le médicament contient de la drospirénone, le risque de thrombose est multiplié par deux par rapport aux anciennes pilules contenant du lévonorgestrel [2]. Plainte a été déposée notamment parce que Bayer avait négligé d'attirer l'attention sur le risque deux fois plus élevé dans l'information aux patients (disponible à l'époque) (cf. [3]). Cependant, la plainte a été rejetée en troisième instance par le Tribunal fédéral en date du 5 janvier 2015. Le tribunal a argumenté que les médicaments soumis à ordonnance sont prescrits par un médecin. Cela s'accompagne du devoir d'information du médecin prescripteur. Il est donc peu important que le risque

soit évoqué uniquement dans la notice établie à l'intention des professionnels et non dans l'information destinée aux patients [4].

Le tribunal a donc admis que la somme des informations destinées aux professionnels et aux patients était correcte, complète et cohérente. Nous allons montrer ci-après qu'aucun des trois points n'est pertinent. Nous concluons notre analyse en démontrant comment le risque inhérent aux moyens de contraception peut être représenté en espèces.

Le risque a-t-il été présenté de manière biaisée par Bayer?

En partant du procès susmentionné, nous avons porté notre analyse sur deux moments: d'une part nous avons étudié l'information destinée aux patients et aux professionnels (de 2004 resp. 2007) qui était à disposition de Céline et de son médecin lors de l'achat, ou de la prescription et qui servait de base à la décision ([3], [5]) et, d'autre part, nous avons analysé les informations actuelles ([6], [2]).

Le tableau 1 représente les risques de TEV par 10'000 années-femmes, tels qu'ils figurent dans les informations correspondantes et dans la lettre d'expert de la société suisse de gynécologie et d'obstétrique (SSGO).

Tableau 1: Incidence des embolies veineuses par 10'000 années-femmes

Sources	Non-utilisatrices de contraception orale	Femmes enceintes	Utilisatrices de contraceptions combinées	Utilisatrices de contraceptifs combinés à la drospirénone
Information destinée aux patientes 2004 [3]	Pas de données	Pas de données	Risque légèrement augmenté, plus faible qu'en cas de grossesse	Pas de données
Information destinée aux professionnels 2007 [5]	0.5 – 3	6	4	x 2 (= 8)
Information destinée aux patientes et aux professionnels 2012 [2] [6]	4 – 5	20 – 30	8 – 10	x 2 (= 16 – 20)
SSGO 2013 [1]	Age 15 – 35: 1 – 2 35 – 44: 3 – 5	8 – 30	5.5 – 10	x 2 (= 11 – 20)

Mentionnons d'abord le positif: tous les documents cités attirent explicitement l'attention sur le risque de formation de caillots dans les veines et artères et les dangers qui y sont liés (embolie pulmonaire, attaque d'apoplexie ou infarctus) sont explicitement énumérés et classifiés comme «atteintes parfois graves à la santé» (citation de [3]). D'autres effets secondaires dont il est question ne sont pas intéressants dans le contexte.

Nous allons analyser si Bayer minimise le risque, falsifie la comparaison du risque ou fournit sciemment des informations erronées.

Le risque est-il minimisé?

Bayer parle d'un *risque légèrement augmenté* de formation de caillots dans les veines et les artères qui peuvent entraîner des atteintes parfois graves à la santé ([3], [5]). Une enquête auprès de 43 étudiants de bachelor à l'Université de Zurich a montré que 93% d'entre eux comprenaient par „légèrement augmenté“ une augmentation de pas plus de la moitié, 86% même une augmentation de moins de la moitié [7]. La formulation de Bayer ne correspond ni à ce que, dans le langage courant on entend par „risque légèrement augmenté“, ni à ce qu'on voit dans le tableau 1, ligne 2. Ici le risque augmente de 0.5 cas par 10'000 années-femmes à, dans le pire des cas 8 cas, ce qui correspond à une multiplication par 16 (!). Gigerenzer recommande, à plusieurs reprises, d'exprimer les risques sous forme de Numbers needed to treat (cf. [8]). Si, sur les non-utilisatrices, il y a une personne atteinte sur 20'000 femmes, il y a, en cas d'utilisation de Yasmin, jusqu'à 1 personne atteinte sur 1'250 femmes, ce qui indique une modification sensible du risque.

Toujours est-il que dans les dernières publications, l'adjectif „léger“ a été supprimé. L'information sur le risque utilise toutefois des déclarations qui minimisent comme „de tels accidents peuvent survenir indépendamment du fait que vous preniez la pilule ou non.“ Et: les moyens de contraception hormonaux „augmentent le risque de thromboses veineuses ou artérielles. Celles-ci surviennent rarement“ [6].

Le risque est-il présenté de manière incomplète?

Les chiffres fournis par Bayer se réfèrent tous exclusivement aux thromboses veineuses. James attire l'attention sur des publications de 2005 et 2006, qui indiquent que, chez les femmes enceintes, il y a une thrombose artérielle pour 4 thromboses veineuses [9]. Selon Merki-Feld et al. ([1]) le risque artériel est plus important que le risque veineux pour les préparations combinées. Ce qui n'est pas clair, c'est si la drospirénone provoque encore une augmentation du risque. Les deux sources soutiennent la thèse selon laquelle tous les risques susmentionnés sont trop peu démontrés. De plus, on avertit oralement les nouvelles utilisatrices de l'augmentation du risque. Le niveau de ce risque pour les nouvelles utilisatrices n'est également pas quantifié.

Le risque a-t-il été falsifié?

Il y a en 2012 une véritable falsification de la comparaison du risque. Bayer élève alors le risque de Yasmin de 200% à 250%, ce qui n'est pas extraordinaire pour de nouveaux médicaments. Par contre, ce qui est étonnant, c'est la forte augmentation du risque pour les non-utilisatrices et les femmes enceintes. Ces risques, connus depuis des années, augmentent de 800% et 500%. Un coup d'oeil à la littérature citée par la SGGO n'étaye pas les données de risque fournies par Bayer. Si on compare la ligne 3 et la ligne 4 (tab. 2), Bayer se situe, pour 60% des comparaisons (et parfois nettement) au-dessus des données de la SGGO, mais jamais au-dessous.

En plaçant le risque de référence très haut, Bayer minimise nettement l'effet de Yasmin. Chez Bayer, le risque pour les jeunes utilisatrices par rapport aux non-utilisatrices passe d'un risque assez élevé de 1 sur 2'500 à un risque encore plus élevé de 1 sur 625. Pour la SGGO le risque passe de 1 sur 10'000 à 1 sur 909.

Quel est le risque exact d'une grossesse?

Il ne faut pas sous-estimer l'importance du risque de thrombose en cas de grossesse. Avec le risque de thrombose pour les femmes enceintes, le vendeur de Yasmin part d'un risque inévitable pour beaucoup de femmes. Si ce risque est plus élevé que le moyen de contraception, la décision en faveur de Yasmin est relativement facile à prendre.

L'information de 2004 destinée aux patients indique que le risque de Yasmin est „cependant moindre qu'en cas de grossesse “ [3]. Cette assertion peut être réfutée avec l'information destinée aux professionnels fournie au moment où Céline a acheté le produit. Pour une grossesse, le risque est évalué à 6 cas sur 10'000 années-femmes, pour Yasmin à 8 sur 10'000.¹ L'information destinée aux professionnels contredit donc l'information destinée aux patients.

En 2012, Bayer fixe le risque pour les jeunes femmes enceintes à un niveau très élevé de 20 cas. Cela dépasse la valeur de Yasmin de 16 cas sur 10'000. Pour les jeunes femmes enceintes, la différence par rapport à ce que dit la SGGO est particulièrement importante. La littérature consultée (James a publié déjà en 2009) parle seulement de 7,6 cas sur 10'000 et ne peut donc pas étayer la déclaration selon laquelle une grossesse serait plus dangereuse que la prise de Yasmin.

Ce n'est que pour les grossesses de femmes plus âgées que l'assertion semble coïncider avec celle de la SGGO. De facto, celle-ci n'est pas juste non plus car une femme est rarement enceinte chroniquement. Le risque lors de grossesses est limité dans le temps. Si on se réfère à une période de 10 ans, une femme plus âgée devrait présenter plus de six grossesses à risque de 9 mois pour atteindre le même risque qu'une femme du même âge non enceinte utilisant Yasmin. Cela n'est pas une fréquence de grossesse représentative, surtout pas chez des femmes plus âgées. Dans ce sens l'assertion selon laquelle le risque est plus élevé en cas de grossesse est dénuée de fondement tandis que pour les plus jeunes, elle n'est très vraisemblablement pas non plus pertinente.

Des bénéfices pour Bayer – Les coûts à la charge de la communauté?

Se pose maintenant la question de savoir si un risque correctement indiqué dans la notice de l'emballage aurait sensiblement influé sur la demande des jeunes utilisatrices de Yasmin. Il nous semble plus important de se demander si le médecin peut être tenu pour responsable, comme le prétend le Tribunal fédéral, s'il est lui-même victime de données incomplètes ou très problématiques concernant le risque, d'autant qu'elles ont été admises par Swissmedic. Si le médecin est responsable, les médecins doivent alors payer des primes de responsabilité civile plus élevées. Cela serait d'autant plus choquant que Bayer empêche déjà maintenant les bénéfices du produit, mais se décharge des coûts issus des effets secondaires sur la communauté (plus précisément sur les assurances sociales). Une évaluation complète du risque devrait donc toujours tenir compte des coûts.

Beck [7] présente un calcul détaillé des coûts de la TEV grave et invalidante par emballage annuel de Yasmin. Il ne peut toutefois s'appuyer que sur un collectif de 5 patientes ayant subi une TEV. Les coûts moyens pour celles-ci s'élèvent à 2,25 millions de franc. Mais il manque encore les coûts de l'AI et les

¹ Bayer indique de manière erronée le risque de grossesse comme risque par année-femme. James [9] indique les mêmes valeurs pour l'accouchement. Si on part d'une durée de grossesse de 41 semaines, le risque de Yasmin diminue: $(8 \text{ cas}) / (52 \text{ semaines}) * (41 \text{ semaines}) = 6.3 \text{ cas}$. Cette valeur n'est pas non plus inférieure au risque de grossesse.

coûts intégraux de l'institution de soins (données non fournies dans la statistique fournie par l'assurance-maladie). De plus, on escompte, pour le cas cité ci-dessus, des coûts globaux de 4,6 millions de francs. Cependant Beck, par mesure de précaution, procède à ses calculs avec des coûts diminués de moitié, à savoir 1,125 million de francs.

Des TEV se produisent aussi de manière naturelle. On ne peut donc imputer au médicament la totalité du risque, mais le risque supplémentaire, une fois déduite l'incidence naturelle. On déduit le risque en cas de grossesse (dérivé du nombre de grossesses et corrigé avec le nombre d'accouchements multiples [10], le nombre d'avortements [11] et le nombre de fausses-couches) et l'incidence naturelle chez les femmes qui ne sont pas enceintes. On a procédé au calcul avec l'incidence naturelle plutôt trop élevée fournie par Bayer en 2012 (tableau 1). Mais le résultat est, comme nous l'avons dit, limité aux 20% de TEV ayant des conséquences invalidantes (selon [1]). On n'a absolument pas tenu compte des thromboses artérielles. Toutes les hypothèses mènent à une sous-estimation des coûts du risque de Yasmin. Le tableau 2 montre les résultats.

Tableau 2: suppléments de prix pour couvrir les coûts des thromboembolies veineuses (TEV)

Coûts des TEV	Prix de vente	Supplément de risque	Prix & Supplément
Préparation sans Drospirénone			
2.25 mio	< Fr. 230.-	Fr. 149.-	< Fr. 379.-
1.125 mio	< Fr. 230.-	Fr. 74.-	< Fr. 304.-
Préparation avec Drospirénone			
2.25 mio	Fr. 230.-	Fr. 554.-	Fr. 784.-
1.125 mio	Fr. 230.-	Fr. 277.-	Fr. 507.-

Résultats selon Beck 2015, [7].

Conclusion

Tandis qu'un emballage annuel de Yasmin coûte Fr. 230.-, ce médicament entraîne un risque situé entre Fr. 277.- et 554.-. Les substituts sans Drospirénone entraînent des coûts de risque moins élevés de Fr. 74.- à 149.-. Si les effets secondaires étaient pris en compte dans le prix de vente, chaque utilisatrice pourrait économiser de Fr. 200.- à 400.- en choisissant le substitut plus sûr. Ces chiffres montrent également que la communauté subventionne, par un subventionnement croisé, chaque emballage de Yasmin en payant de Fr. 277.- à 554.-. Si l'entreprise Bayer mettait à disposition la totalité du bénéfice acquis pour couvrir les dommages occasionnés, elle ne serait pas en mesure de couvrir ces coûts.

Pour le produit Yasmin, la déclaration de risque présentée tant aux patients qu'aux médecins est trompeuse, incomplète et vraisemblablement en partie inexacte. Par contre, les coûts des effets secondaires sont supérieurs aux bénéfices réalisés. On se demande donc pourquoi Swissmedic a pu autoriser un produit présentant de tels problèmes.

Bibliographie

- [1] G. Merki-Feld, J. Bitzer, J. Seydoux und M. Birkhäuser, „Expertenbrief (No 35) zum Thromboembolierisiko unter hormonaler Kontrazeption,“ SGGG, 1. 6. 2013. [Online]. Available: http://www.sggg.ch/de/members_news/1005. [Zugriff am 20. 2. 2015].
- [2] Bayer, „Yasmin - Fachinformation,“ Swissmedic, 11. 9. 2012. [Online]. Available: <http://www.swissmedicinfo.ch>. [Zugriff am 2. 2. 2015].
- [3] Bayer, Yasmin - Patienteninformation, Basel: Documed AG, 2004.
- [4] BGer, 4A_365/2014.
- [5] Bayer, Yasmin - Fachinformation, Basel: Documed AG, 2007.
- [6] Bayer, „Yasmin- Patienteninformation,“ Swissmedic, 11. 9. 2012. [Online]. Available: <http://www.swissmedicinfo.ch>. [Zugriff am 2. 2. 2015].
- [7] K. Beck, „Krankenversicherer und systematische Behandlungsfehler - Das Fallbeispiel Yasmin,“ in *"Fehlerfreundlichkeit" und Nichtschadensprinzip*, F. Mathwig, T. Meireis und R. Porz, Hrsg., Zürich, TVZ, 2015, p. à paraître prochainement.
- [8] G. Gigerenzer und J. Muir Gray, „Launching the Century of the Patient,“ in *Better Doctors, Better Patients, Better Decisions*, G. Gigerenzer und J. Muir Gray, Hrsg., Frankfurt am Main, Strüngmann Forum Reports, 2009, pp. 3-28.
- [9] A. H. James, „Venous Thromboembolism in Pregnancy,“ *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, Bd. 29, pp. 326-31, 2009.
- [10] Office fédéral de la statistique, annuaire statistique de la Suisse 2015, Zürich: NZZ, 2015.
- [11] Office fédéral de la statistique, „Interruptions de grossesse en Suisse,“ [Online]. Available: www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/03/key/03.html. [Zugriff am 8. 4. 2015].