



HAL
open science

Prescriptions hors autorisation de mise sur le marche

Mathilde Joffroy

► **To cite this version:**

Mathilde Joffroy. Prescriptions hors autorisation de mise sur le marche. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733028

HAL Id: hal-01733028

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733028v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2015

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 30 septembre 2015, sur un sujet dédié aux :

**PRESCRIPTIONS HORS AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par JOFFROY Mathilde

née le 4 mars 1989 à CHAUMONT (52)

Membres du Jury

Président :	GIBAUD Stéphane	Maître de Conférences Pharmacie Clinique Pharmacien Praticien Hospitalier
Juges :	TROCKLE Gabriel LEPERRON Pierrick ATTIVI David	Maitre de Conférences Pharmacien titulaire d'officine Pharmacien Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique

Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)

	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAZ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président et directeur de thèse, Monsieur Gibaud,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider et diriger ma thèse,

Pour vos conseils et votre soutien pendant la rédaction de ma thèse

Pour votre enseignement pendant mes études et au cours de mon année hospitalo-universitaire.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A mon jury,

Monsieur Trockle, d'avoir accepté d'être membre du jury, pour votre enseignement de qualité au cours de mes études. Je suis honorée de votre présence.

Monsieur Attivi d'avoir accepté d'être membre du jury, pour cette année hospitalo-universitaire, vous m'avez permis de découvrir le monde hospitalier.

Monsieur Leperron, pour sa présence dans mon jury, pour le partage de vos connaissances sur la pharmacie d'officine pendant mon stage, votre sympathie et désormais pour mon premier poste d'assistante, je vous remercie de votre confiance.

A mon Père, une pensée toute particulière pour toi, qui nous a quitté trop tôt.

Pendant ces années, j'ai essayé d'évoluer dans le respect de tes valeurs : le travail, l'honnêteté, la famille. J'espère que tu es fier de mon travail. Tu es et tu resteras avec moi tous les jours.

A ma Mère,

Je te remercie pour ton soutien inébranlable quotidien,

De m'avoir partagé ton amour du métier de pharmacien

De m'avoir permis d'arriver au bout de mes études, je te dois ma réussite

Merci pour ta confiance et ton amour.

A mes Frères, Aurélien et Florent,

Merci pour votre présence et vos conseils, ces moments toujours heureux avec vous.

Aurélien, je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie de papa.

Florent, je te souhaite une très bonne réussite pour ta dernière année d'étude.

A Alex,

Merci pour ton amour et ton soutien quotidien dans toutes les circonstances

Pour ta patience pendant les périodes de révisions

Pour tous ces moments de bonheur que nous avons partagé et ceux à venir
Pour ce nouveau départ, je t'aime.

A ma belle sœur Céline,

Je te remercie, pour tes conseils lors de la rédaction de ma thèse mais aussi pour ceux de tous les jours. Depuis que tu fais partie de ma famille, j'ai désormais une sœur de cœur. Je te souhaite à toi aussi plein de bonheur dans ta nouvelle vie de Maman.

Je remercie toute ma famille pour leur soutien. Une pensée particulière à mes grands parents Louise et Claude, ma tante Marie-Claude. Aurore ma cousine, je te remercie de ne pas avoir hésité à m'intégrer dans ton équipe dès que tu en as eu la possibilité.

A Charlotte et Marie, mes amies de toujours, je vous remercie pour votre soutien, mais aussi pour toutes ces journées et soirées inoubliables.

A Béné et Tom, merci pour votre amitié, les séjours, les vacances, on se retrouvera dans le sud.

Aux « Fouiny's » pour tout ces moments de joies, de stress et de fêtes ! Une pensée toute particulière à Justine mon binôme et à Prisca merci d'avoir partager ton appartement avec moi, les soirées révisions et les vacances.

Table des matières

TABLE DES TABLEAUX	5
TABLE DES FIGURES.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	11
PARTIE 1 : L'autorisation de mise sur le marché	13
1. HISTORIQUE	15
2. DEMANDE D'AMM.....	16
2.1. <i>AMM nationale</i>	16
2.2. <i>AMM européenne</i>	17
2.2.1. Procédure centralisée	17
2.2.2. Procédure de reconnaissance mutuelle	17
2.2.3. Procédure décentralisée.....	17
3. MODIFICATION DE L'AMM.....	18
3.1. <i>Type IA</i>	18
3.2. <i>Type IB</i>	18
3.3. <i>Type II</i>	19
4. EXTENSION D'AMM	19
5. RENOUELEMENT DE L'AMM	19
6. RETRAIT OU SUSPENSION D'AMM	19
7. EXCEPTION A L'AMM ET AMM PARTICULIERES.....	20
8. PRESCRIPTIONS HORS AMM.....	21
8.1. <i>Définition</i>	21
8.2. <i>Encadrement des prescriptions hors AMM</i>	22
8.3. <i>La liberté de prescription des médecins</i>	23
PARTIE II : Etude des prescriptions HORS AMM au centre hospitalier de l'ouest vosgien sur le site de NEUFCHATEAU.....	25
1. PRESENTATION DU CENTRE HOSPITALIER.....	27
2. OBJECTIFS.....	27
3. MATERIELS ET METHODES	27
4. RESULTATS.....	28
4.1. <i>La population</i>	28
4.2. <i>Résultat global sur les médicaments dont l'AMM n'est pas respectée</i>	29
4.3. <i>Indications hors AMM</i>	30
4.3.1. Inhibiteurs de la pompe à protons	30

4.3.2.	Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire	32
4.3.3.	Allopurinol.....	33
4.3.4.	Baclofène.....	33
4.4.	<i>Indications des médicaments non retrouvés.....</i>	<i>34</i>
4.4.1.	Collyres	34
4.4.2.	Antidépresseurs.....	35
4.4.3.	Système cardiovasculaire.....	36
4.4.4.	Système nerveux	36
4.5.	<i>Hors AMM : contre-indications.....</i>	<i>37</i>
4.5.1.	Hyperkaliémie	37
4.5.2.	Risque de torsade de pointe	38
4.5.3.	Antagonisme réciproque entre la lévodopa et l'antiémétique.....	38
4.6.	<i>Posologie</i>	<i>39</i>
5.	LIMITES DE L'ETUDE	39
5.1.	<i>Difficultés d'accès aux informations.....</i>	<i>39</i>
5.2.	<i>Indications des médicaments.....</i>	<i>39</i>
5.3.	<i>Durée des traitements.....</i>	<i>39</i>
6.	CONCLUSION	40
PARTIE III : Analyse dans la littérature des principales indications HORS AMM.....		41
1.	PRESENTATION.....	43
2.	MATERIELS ET METHODES	43
2.1.	<i>Google Scholar®.....</i>	<i>43</i>
2.2.	<i>Pubmed®.....</i>	<i>44</i>
2.3.	<i>Niveau de preuve.....</i>	<i>45</i>
3.	RESULTATS.....	46
3.1.	<i>Gynécologie.....</i>	<i>47</i>
3.1.1.	Misoprostol.....	48
3.1.2.	Cabergoline.....	51
3.1.3.	Progestatifs.....	52
3.1.4.	Diane 35®.....	54
3.2.	<i>Traitement anticoagulant.....</i>	<i>55</i>
3.2.1.	Héparines.....	55
3.2.2.	Antithrombotiques.....	58
3.2.3.	Facteur VIIA.....	66
3.3.	<i>Neurologie.....</i>	<i>69</i>
3.3.1.	Modafinil	69
3.3.2.	Les antidépresseurs.....	70
3.3.3.	Les antiépileptiques.....	79
3.3.4.	Les neuroleptiques atypiques.....	84
3.3.5.	Traitement de la maladie d'Alzheimer	89

3.3.6. Baclofène	90
3.4. <i>Les antibiotiques</i>	92
3.4.1. Tigécycline.....	93
3.4.2. Moxifloxacine et lévofloxacine.....	94
3.4.3. Erythromycine.....	95
3.5. <i>Les antiseptiques</i>	96
3.6. <i>Les antiviraux</i>	97
3.7. <i>Les inhibiteurs de la pompe à protons</i>	99
3.8. <i>Dermatologie</i>	102
3.8.1. Imiquimod	102
3.8.2. Isotrétinoïne	104
3.8.3. Azathioprine.....	107
3.8.4. Tacrolimus.....	108
3.9. <i>Cardiologie</i>	109
3.9.1. Furosémide	109
3.9.2. Spironolactone	111
3.9.3. Nimodipine.....	112
3.9.4. Vérapamil.....	112
3.9.5. Ivabradine.....	113
3.10. <i>Les anticancéreux</i>	114
3.10.1. Anticorps monoclonaux	115
3.11. <i>Autres utilisations hors AMM</i>	132
3.11.1. Omalizumab	132
3.11.2. Oxaliplatine	133
3.11.3. Sunitinib.....	133
3.11.4. Tamoxifène.....	134
3.11.5. Acétonide de triamcinolone	134
3.11.6. Fentanyl	135
3.11.1. Voie sous cutanée.....	136
4. LIMITES DE LA RECHERCHE	136
CONCLUSION	139
ANNEXES	141
BIBLIOGRAPHIE	143

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population du CHOV-N	28
Tableau 2 : Caractéristiques des prescriptions du CHOV-N.....	29
Tableau 3 : Grade des recommandations selon la HAS.....	45
Tableau 4 : Présentation des niveaux de preuve	46
Tableau 5 : Publications relatives au misoprostol extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	48
Tableau 6 : Publication relative à la cabergoline extraite de la recherche Google Scholar®	51
Tableau 7 : Publications relatives aux progestatifs extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®..	52
Tableau 8 : Publications relatives à Diane 35® extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®.....	54
Tableau 9 : Publications relatives aux héparines extraites de la recherche Google Scholar®.....	55
Tableau 10 : Publications relatives au dabigatran extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed® ...	58
Tableau 11 : Publications relatives au prasugrel extraites de la recherche Pubmed®.....	59
Tableau 12 : Publication relative à l'acide acétylsalicylique extraite de la recherche Pubmed®	61
Tableau 13 : Publications relatives à l'altéplase extraites de la recherche Pubmed®	62
Tableau 14 : Publications relatives au fondaparinux extraites de la recherche Pubmed®.....	64
Tableau 15 : Publications relatives au facteur VII _A extraites de la recherche Pubmed®.....	66
Tableau 16 : Publication relative au modafinil extraite de la recherche Pubmed®	69
Tableau 17 : Publications relatives au trazodone extraites de la recherche Pubmed®.....	70
Tableau 18 : Publications relatives aux ISRS extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	72
Tableau 19 : Essais randomisés concernant les IRSN cités dans la méta-analyse de Boutet.....	74
Tableau 20 : Essais randomisés concernant les ISRS cités dans la méta-analyse de Boutet	75
Tableau 21 : Publication relative au bupropion extraite de la recherche Pubmed®.....	76
Tableau 22 : Publications relatives au lithium extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	76
Tableau 23 : Publications relatives à la gabapentine extraites de la recherche Pubmed®	79
Tableau 24 : Essais de la gabapentine cités dans la publication de Boutet.....	81
Tableau 25 : Publications relatives au topiramate extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®...	82
Tableau 26 : Publications relatives à l'acide valproïque extraites de la recherche Pubmed®.....	83
Tableau 27 : Publications relatives aux neuroleptiques extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®.....	84
Tableau 28 : Pourcentages des prescriptions de neuroleptiques hors AMM.....	85
Tableau 29 : Publications relatives aux traitements de la maladie d'Alzheimer extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	89
Tableau 30 : Publications relatives au baclofène extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	90
Tableau 31 : Essais randomisés cités dans l'étude de Paille	91
Tableau 32 : Etudes de cohorte citées dans l'étude de Paille	91
Tableau 33: Publications relatives à la tigécycline extraites de la recherche Pubmed®	93
Tableau 34 : Publications relatives à la moxifloxacin et à la lévofloxacin extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	94

Tableau 35 : Publication relative à l'érythromycine extraite de la recherche Google Scholar®	95
Tableau 36 : Publication relative aux traitements antiseptiques extraite de la recherche Google Scholar®...	96
Tableau 37 : Publication relative au cidofovir extraite de la recherche Pubmed®.....	97
Tableau 38 : Publications relatives aux IPP extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®.....	99
Tableau 39 : Publications relatives à l'imiquimod extraites de la recherche Pubmed®.....	102
Tableau 40 : Publications relatives à l'isotrétinoïne extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	104
Tableau 41 : Présentation des études réalisées sur l'isotrétinoïne dans le traitement du psoriasis citées dans la méta-analyse de Nickle.....	105
Tableau 42 : Présentation des études sur l'isotrétinoïne dans le traitement des lupus citées dans la méta- analyse de Nickle.....	106
Tableau 43 : Publication relative à l'azathioprine extraite de la recherche Pubmed®.....	107
Tableau 44 : Publication relative au tacrolimus extraite de la recherche Pubmed®	108
Tableau 45 : Publications relatives aux traitements cardiologiques extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®.....	109
Tableau 46 : Publications relatives au bévacizumab dans le traitement de la DMLA extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	115
Tableau 47 : Etudes de l'article de Fajnkuchen and Cohen.....	118
Tableau 48 : Publications relatives au bévacizumab dans le traitement des glaucomes extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	120
Tableau 49 : Publications relatives au bévacizumab dans le traitement des glioblastomes extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®	121
Tableau 50 : Publication relative au bévacizumab dans le traitement du cancer du pancréas extraite de la recherche Pubmed®.....	123
Tableau 51 : Publications relatives à l'infliximab extraites de la recherche Pubmed®.....	123
Tableau 52 : Etudes de la revue de littérature de Sanchez-Cano	125
Tableau 53 : Publications relatives au rituximab extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®...	127

Table des figures

Figure 1 : Histogramme représentant le nombre médicaments dont l'indication ne figure pas dans le dossier	29
Figure 2 : Histogramme représentant le nombre de médicaments prescrits hors AMM.....	30
Figure 3 : Organigramme représentant la méthode de sélection des publications Google Scholar®	44
Figure 4 : Organigramme représentant la méthode de sélection des publications Pubmed®	45
Figure 5 : Histogramme représentant le nombre de publications retrouvées en fonction de la classe des médicaments.....	46

Liste des abréviations

AAP	Antiagrégant Plaquettaire
ACFA	Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire
AFCAVF	Association Française Contre l'Algie Vasculaire de la Face
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la Santé
AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
AHQR	Agence pour la Santé Recherche et Qualité
AINS	Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA	Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AT	Antithrombotique
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-Vitamines K
BNF	British National Formulary
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
BSPS	Bref Social Phobia Scale
CATT	Comparaison of AMD Treatment Trial
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CHOV	Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien
CHOV-N	Centre Hospitalier de L'Ouest Vosgien Neufchâteau
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à L'Age
DCI	Dénomination Commune Internationale
DPI	Dossier Patient Informatisé
DRESS	Drug Rash With Eosinophila And Systemic Symptoms
DTF	Démence Fronto-Temporale
ECG	Electrocardiogramme
ECR	Essai Contrôlé Randomisé
EEG	Electro-Encéphalogramme
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ELS	Société Européenne de Laryngologie
EMA	Agence Européenne des Médicaments

EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
FDA	Food and Drug Administration
FEV	Fraction d'Ejection Ventriculaire
GEFAL	Groupe d'Evaluation Français Avastin® Lucentis®
GHOST	Guthrie Santé Off Label Stent Register
HAS	Haute Autorité de la Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HIC	Hémorragie Intracrânienne
HPV	<i>Papilloma Virus Humain</i>
HTA	Hypertension Artérielle
IM	Infarctus du Myocarde
IMG	Interruption Médicale de Grossesse
Inca	Institut National du Cancer
INR	International Normalized Ratio
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRSN	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IVG	Interruption Volontaire de Grossesse
LED	Lupus Erythémateux Disséminés
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH	Lymphomes Non Hodgkiniens
MA	Maladie d'Alzheimer
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MAI	Maladie Auto-immune
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MPA	Acétate de Médroxyprogestérone
MTEV	Maladie Thromboembolique Veineuse
NAMCS	National Ambulatory Medical Care Survey
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIHSS	National Institute of Health Stroke Score
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Personnes Années
PRR	Papillomatose Respiratoire Récurrente
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire

RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RECIST	Reponse Evaluation Criteria In Solid Tumours
RGO	Reflux Gastro-Oesophagien
RTU	Recommandation Temporaire D'utilisation
SA	Semaine d'Aménorrhée
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SDS	Sheehan Disability Scale
SPIN	Social Phobia Inventory
SSPT	Syndrome de Stress Post Traumatique
TIH	Thrombopénie Induite Par Héparine
TNF	Facteur Nécrosant des Tumeurs
TOC	Troubles Obsessionnels Compulsifs
TVP	Thrombose Veineuse profonde
VAP	Ventilation Associée à une Pneumonie
VASP	Vasodilatator Stimulation Phosphoprotein
VEGF-A	Vascular Endothelial Growth Factor A
VEMS	Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Introduction

Un médicament, pour être commercialisé a besoin d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). En France, elle est accordée par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Alors qu'en Europe, elle est accordée par l'agence européenne des médicaments (EMA). La constitution du dossier de demande d'AMM est longue, fastidieuse et dure environ 15 ans.

Le dossier d'AMM comprend tous les travaux préliminaires et précliniques : les lieux où se déroulent les essais cliniques sont vérifiés par l'ANSM, le développement industriel et le rapport bénéfice/risque. Il est nécessaire de fournir le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice destinée au patient.

Toutes les modifications des RCP requièrent de déposer un nouveau dossier de demande d'AMM ; la durée de traitement du dossier est longue et peut engendrer des coûts supplémentaires : il est alors nécessaire de refaire des études précliniques et cliniques.

Les prescriptions hors AMM sont toutes les prescriptions qui ne respectent pas le RCP d'un médicament. Pour les prescripteurs, se sont souvent des réponses à l'absence d'alternative médicamenteuse possédant une AMM.

Mais quels médicaments sont prescrits hors AMM ? Pourquoi ? Quelles études sont réalisées ? Quel rôle ont les prescripteurs et les pharmaciens ?

Pour répondre à ces questions, nous débuterons par les généralités sur l'AMM.

Dans un second temps nous avons réalisé une étude au sein du centre hospitalier de l'ouest vosgien (CHOV). Cette étude rétrospective transversale permet de vérifier si les prescriptions respectaient l'AMM, au sein de deux services de médecine générale du CHOV à Neufchâteau (CHOV-N). Pour chaque prescription la posologie, l'indication, la durée de traitement, les contre-indications et la voie d'administration sont étudiées, afin de déterminer si les prescriptions sont conformes à l'AMM. Grâce à cette étude, nous pourrions évaluer les pratiques hors AMM dans un centre hospitalier.

Dans une troisième partie nous nous intéresserons aux données disponibles dans la littérature. Pour cela nous avons réalisé deux recherches bibliographiques : la première sur la base de données Google Scholar® et la deuxième sur la base de données Pubmed®. Le but est de déterminer les médicaments prescrits hors AMM, ainsi que le niveau de preuve et les raisons du choix médical.

Partie 1 :
L'autorisation de mise
sur le marché

1. Historique

En France avant 1941, la mise sur le marché d'un médicament n'était soumise à aucun contrôle, le Laboratoire National de Contrôle du Médicament délivrait un certificat de conformité au fabricant. Ce certificat était obligatoire seulement pour le remboursement de la spécialité par l'organisme d'assurance social. Il était demandé lors de l'exportation des médicaments à l'étranger.

La loi du 11 septembre 1941 modifie considérablement ce dispositif en apportant une nouvelle définition de la spécialité pharmaceutique : « On entend par spécialité pharmaceutique tout médicament préparé à l'avance et dosé au poids médicinal, présenté sous un conditionnement particulier, portant sa composition, le nom et l'adresse du fabricant et vendu dans plusieurs officines » (Bonnemain et Bonnemain 2002). De plus, la création du visa pour un médicament : « soumet la spécialité pharmaceutique à un contrôle préalable constaté par un visa du Secrétaire d'Etat à la Santé, sur proposition du Comité Technique des Spécialités ». Le numéro du visa était présent sur l'étiquette de chaque médicament qui le détenait. Le visa était présenté à un comité scientifique composé de membres de l'académie de médecine, de professeurs en médecine, en pharmacie et d'autres représentants du secteur sanitaire. Le comité donnait son avis au Secrétaire d'Etat à la santé qui accordait ou non le visa.

C'est seulement en 1967, que l'AMM est créée par l'ordonnance du 27 septembre : [Art. 3. - Dans le livre V (partie législative) du code de la santé publique le terme « visa » est d'une manière générale remplacé par l'expression « autorisation de mise sur le marché » (Journal Officiel de la République française 28 septembre 1967)].

La commission d'AMM fut créée en 1978, c'est une nouvelle direction au sein du ministère de la santé qui exige des preuves scientifiques de l'efficacité avant la mise sur le marché. Elle fonctionne sur le modèle de l'expertise externe, tandis qu'aux Etats-Unis, la FDA (Food drugs Administration) fonctionne sur un modèle d'expertise interne où ce sont ses membres qui effectuent les contrôles.

Puis la commission d'AMM est intégrée dans l'Agence Française du Médicament mise en place par la loi n° 93-5 de janvier 1993 (Code de la santé publique, article L. 567). Elle fut rebaptisée AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de la Santé) en 1999 et enfin ANSM en 2012 suite à l'affaire du Médiateur®. A l'heure actuelle, c'est l'ANSM qui accorde les AMM françaises.

2. Demande d'AMM

L'AMM est demandée par un industriel pour la commercialisation de son médicament ; elle concerne les médicaments listés et les médicaments non listés.

L'industriel doit constituer un dossier puis l'adresser à l'ANSM pour une commercialisation en France, ou à l'EMA pour une commercialisation en Europe.

Les trois critères importants pour l'obtention de l'AMM sont la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

L'AMM comprend l'évaluation du rapport bénéfice/risque, la tolérance et l'efficacité du médicament en se basant sur des essais thérapeutiques réalisés par le laboratoire ; elle est délivrée pour 5 ans ; elle est renouvelable.

Le dossier est constitué:

- des travaux préliminaires,
- des tests précliniques,
- des tests de développement industriels,
- des études de rapport bénéfice/risque,
- du RCP
- de la notice destinée au patient
- d'une étiquette.

L'article R5128-2 du code de la santé publique énonce les éléments que doit contenir le RCP (annexe 1).

Les dernières informations nécessaires pour la constitution du dossier sont des données administratives comme le titulaire de l'autorisation d'utilisation, le numéro d'identification administrative, la date de la première autorisation et/ou le renouvellement de l'autorisation et enfin la date de mise à jour du texte (ANSM 2014a).

Si l'AMM est accordée le médicament peut être commercialisé, il reste sous surveillance afin de continuer l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

2.1. AMM nationale

Elle est accordée seulement pour l'état dans lequel elle a été demandée ; en France c'est donc l'ANSM qui l'accorde.

Désormais, l'AMM est demandée au niveau européen afin de faciliter la commercialisation du médicament et son exportation dans les autres pays. La demande d'AMM nationale s'applique encore pour maintenir les AMM délivrées historiquement au niveau national.

2.2. AMM européenne

L'évaluation du dossier d'AMM au niveau européen est définie par la réglementation européenne mise en place à partir de 1965, elle décrit les procédures d'accès au marché.

Il existe trois procédures différentes :

2.2.1. Procédure centralisée

La procédure centralisée est définie depuis 1998 dans le règlement n°2309/93/CEE puis modifiée par le règlement n°726/2004/CEE du parlement européen.

Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les nouvelles substances dans les domaines suivants : oncologie, maladies neuro-dégénératives, SIDA, diabète et les médicaments orphelins. Elle est facultative pour les nouvelles substances actives, les innovations thérapeutiques, scientifiques, techniques ou dans l'intérêt des patients de la communauté européenne.

Les autorités compétentes concernées sont l'EMA à Londres, le comité scientifique CHMP (Committee for Human Medicinal Products – comité pour les médicaments à usage humain) et la commission européenne de Bruxelles ; c'est elle qui prend la décision suite à l'avis donné par la CHMP. Enfin, les 28 pays européens sont représentés, chaque représentant dispose d'une voix. Afin d'obtenir un avis favorable, le dossier doit obtenir la majorité par les différents pays votants (Lechat).

Pour obtenir leurs informations, le CHMP évalue le dossier ; deux pays rapporteurs sont désignés par l'EMA, ils doivent rédiger un rapport d'évaluation. Il y a une étape de questions/réponses entre le CHMP et le pays demandeur d'AMM. Une dernière étape de présentation orale peut être nécessaire en cas de désaccord.

2.2.2. Procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle est décrite par la Directive 2001/83/CE, modifiée par la Directive 2004/27/CE. C'est la reconnaissance d'une AMM par un autre état membre que l'état membre de référence.

Depuis 1998 cette procédure est obligatoire pour tout médicament destiné à être commercialisé dans un état membre, autre que l'état membre de référence.

2.2.3. Procédure décentralisée

La procédure décentralisée est définie par la Directive 2004/27/CE depuis 2005. Elle concerne tous les médicaments qui n'ont pas encore d'AMM. Ainsi la procédure démarre dans tous les pays au même moment, permettant un gain de temps (Lechat). L'évaluation du dossier est réalisée par un état membre de référence, elle se déroule en trois phases :

- phase nationale de l'état membre de référence ; rédaction de propositions d'un rapport d'évaluation, RCP, notice, étiquetage,
- phase européenne impliquant les états membres concernés,
- phase de décision de l'AMM pour les états concernés

3. Modification de l'AMM

Les modifications des AMM des médicaments sont classées en deux catégories :

- les modifications d'importance mineure (modification de type I) sont subdivisées en deux types:
 - o type IA : ces modifications ont des répercussions minimales ou nulles sur la qualité, l'innocuité ou l'efficacité des médicaments,
 - o type IB : ces modifications sont celles qui ne concernent pas les modifications de type IA ni les modifications de type II ni une extension
- les modifications d'importance majeure (modification de type II) : ce sont des modifications qui sont susceptibles d'avoir des répercussions sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament. Elles ne concernent pas les extensions d'AMM (ANSES 2014).

Selon les types de modifications, la procédure et les documents à fournir sont différents.

3.1. Type IA

Dans le cas d'une modification de type IA, il faut fournir l'AMM existante, une description des modifications, la liste des états membres qui accordent les modifications ainsi que tous les documents cités dans l'annexe IV du Journal de l'Union européenne (annexe 2). La notification doit être soumise dans les 12 mois ou immédiatement après la mise en œuvre de la modification. Si la notification est acceptée, l'article 11 du journal officiel de l'Union européenne du 12 décembre 2008 s'applique : la modification est appliquée dans les 30 jours après réception.

3.2. Type IB

Dans le cas d'une modification de type IB, il faut fournir les documents demandés dans l'annexe IV du Journal officiel de l'Union européenne. Si l'autorité compétente de l'état membre accuse réception d'une notification conforme, l'article 11 s'applique. S'il y a refus d'un des états membres, elle doit informer le titulaire et les autres états membres des raisons du refus. Dans les 30 jours suivant le refus, le titulaire peut soumettre une notification modifiée qui tient compte des motifs de refus.

3.3. Type II

Dans le cas d'une modification de type II, les documents de l'annexe IV du Journal officiel de l'Union européenne sont aussi nécessaires. Si la notification est acceptée, l'autorité compétente de l'état membre informe le titulaire et les autres autorités. La procédure débute à la réception de l'accusé de réception. L'autorité compétente établit un rapport d'évaluation et prend la décision. Elle peut demander des informations complémentaires au titulaire de l'AMM ce qui suspend la procédure. Si tout est conforme, l'article 11 s'applique ainsi que l'article 13 qui consiste à accepter la décision (Journal officiel de l'union européen 2008).

4. Extension d'AMM

Le pays titulaire d'une AMM peut demander une extension auprès de l'autorité compétente nationale ou auprès de l'EMA dans le cas d'AMM européenne. Il doit constituer un nouveau dossier comportant les données scientifiques qui établissent un rapport bénéfice/risque favorable pour la nouvelle indication.

5. Renouvellement de l'AMM

La demande de renouvellement doit être faite au plus tard neuf mois avant le terme (validité de l'AMM 5 ans).

L'industriel doit fournir plusieurs documents qui consolident le dossier d'AMM précédent :

- informations administratives
- données sur la qualité, l'efficacité, la sécurité du médicament
- évaluation des notifications d'effets indésirables
- notifications des rapports périodiques actualisés de sécurité
- modifications autorisées depuis la commercialisation du médicament

Le renouvellement de l'AMM est accepté, si aucune décision ou demande de justification complémentaire n'est demandée au laboratoire avant l'expiration de l'AMM.

Le renouvellement peut être refusé si le rapport bénéfice/risque évalué par le directeur général de l'agence est défavorable.

6. Retrait ou suspension d'AMM

Selon le code de la santé publique, le directeur général de l'ANSM peut retirer ou suspendre l'AMM d'un médicament « par décision motivée » dans plusieurs conditions. La suspension ne peut pas être d'une durée supérieure à un an.

Les motifs de retrait ou de suspension d'AMM sont ceux mentionnés à l'article L.5121-9 (France 2013a) :

- médicament nocif,
- un rapport bénéfice/risque défavorable du médicament,
- risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à la qualité, la sécurité ou l'efficacité,
- un défaut qualitatif ou quantitatif de sa composition par rapport à ce qui est déclaré
- effet thérapeutique insuffisant ou nul,
- une documentation non conforme au dossier,
- le titulaire de l'AMM ne respecte pas les conditions et les obligations prévues à l'article L.5121-8, ce sont des obligations sur la réalisation des études dans des délais précis et sur le suivi du médicament après l'AMM. Mais aussi sur le demandeur de l'AMM qui doit être sur le territoire européen ou faisant parti de l'accord sur l'Espace économique européen (France 2013a).

D'autres motifs peuvent entrainer un refus ou une suspension de l'AMM par le directeur général de l'agence :

- renseignements erronés ou non modifiés dans le dossier,
- contrôles non effectués,
- étiquetage et notice non conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues,
- non respect des articles R. 5121-36-1 et R. 5121-43. Le premier concerne la pharmacovigilance (France 2008), le suivi des effets indésirables, les études de sécurité... le deuxième porte sur les essais, la notice, et la prescription du médicament (France 2013b).

La suspension ou le retrait d'un médicament doit être communiqué par un grief au titulaire de l'AMM qui doit prendre ses dispositions auprès des détenteurs de stock du médicament et arrêter sa distribution.

7. Exception à l'AMM et AMM particulières

Les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) de mise sur le marché sont utilisées pour traiter des maladies graves ou rares pour lesquelles ils n'existent pas de traitement approprié. Elles peuvent être de cohorte c'est à dire pour une même catégorie de personnes ou nominative, pour une personne désignée.

L'AMM conditionnelle est accordée pour un an sur des données d'évaluation incomplètes.

L'AMM pour circonstance exceptionnelle, est obtenue si les circonstances épidémiologiques, scientifiques ou éthiques ne permettent pas de réunir un dossier complet pour le médicament.

L'AMM accélérée ou fast track, elle est réservée exclusivement aux médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et de l'innovation thérapeutique. La procédure dure 150 jours au lieu de 210 jours (Le Courtois 2005).

Protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) prévus par le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 du code de la sécurité sociale, ils sont élaborés par l'ANSM, la HAS et l'Inca (Institut National du Cancer). Leur développement est dû à l'évolution des traitements anticancéreux qui représentent un tiers des PTT. Ils sont élaborés à partir de la littérature scientifique et les avis des experts pour des situations jugées « temporairement acceptables », en l'absence d'alternative thérapeutique disponible (Assise du médicament groupe 3 2011).

Les PTT sont réévalués tous les ans de manière systématique par l'Inca et l'ANSM, ces nouvelles données sont obtenues par les groupes de travail de l'AMM et les publications scientifiques. La durée maximale des PTT est de quatre ans.

Les objectifs des PTT sont :

- fournir aux médecins et aux pharmaciens toutes les informations sur le médicament, ses conditions d'utilisation et le suivi patient (RCP, notice et procédure, conditions de prescription et de délivrance, procédure de surveillance du patient et de notification des effets secondaires)
- organiser la pharmacovigilance : rapport périodique à l'ANSM
- organiser le recueil des données et leurs analyses : données concernant le patient et les conditions d'utilisation du médicament (HAS 2009c).

8. Prescriptions hors AMM

8.1. Définition

La prescription hors AMM peut se définir comme toute prescription ne correspondant pas aux mentions légales du RCP, c'est-à-dire qui ne respecte pas l'indication, la posologie, la durée de traitement ou la tranche d'âge du patient.

Il est difficile d'estimer avec justesse le pourcentage de prescriptions hors AMM ; plusieurs études s'accordent un taux compris entre 15 et 20 % (Bégué 2003), (Lemorton 2008a), (Friedland 2004).

Les domaines les plus concernés sont la pédiatrie, la cancérologie et les services de réanimation. En pédiatrie, les prescriptions hors AMM sont souvent dues à un non respect de la posologie ou de l'âge ; selon une étude rétrospective réalisée en Grande Bretagne avec des enfants de moins de 12 ans, 90 % des prescriptions hors AMM concernaient la posologie et 8 % l'âge (McIntyre et al. 2000).

Toutes les classes des médicaments sont concernées par la prescription hors AMM, mais certaines sont plus souvent évoquées comme par exemple : les antidépresseurs, les autres médicaments du système nerveux, les antiagrégants plaquettaires, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou encore les antalgiques.

Une étude réalisée en Champagne Ardennes et en Lorraine en 2004 montre que seulement quatre traitements antidépresseurs sur dix respectent les RCP.

Dans le Nord-Pas-De-Calais, une étude réalisée sur un an regroupe 35 000 patients ayant reçu un coxibs, 30 % d'entre eux l'ont reçu pour des indications hors AMM.

La CNAMTS (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés) en 2002 a publié une étude sur les prescriptions hors AMM de Plavix® (clopidogrel) 40 % des indications sont en dehors du RCP.

Une 2^{ème} étude de la CNAMTS en 2001, a montré que pour trois benzodiazépines (Tranxene®, Nordaz® et Rohypnol®) la posologie maximale et la durée de traitement sont dépassées pour environ 50 % des prescriptions (Lemorton 2008b).

Ces études sont issues du rapport de la cour des comptes de 2004, elles sont indépendantes les unes des autres.

Dans notre étude de la littérature, les prescriptions hors AMM seront définies pour la plupart par un non respect des indications présentées dans le RCP. En effet, la méthode de recherche ne permet pas de retrouver des publications concernant une posologie trop élevée par exemple. Les prescriptions hors AMM sont fréquentes dans la pratique de la médecine, nous allons voir l'aspect réglementaire.

8.2. Encadrement des prescriptions hors AMM

Selon le code de la santé publique dans l'article L5121-12-1, «Une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU» sous plusieurs réserves (France 2014). Soit une autorisation temporaire de mise sur le marché établie par l'ANSM est disponible ; soit le prescripteur juge qu'il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique pour améliorer l'état de santé du patient. Mais son jugement doit être accompagné de données scientifiques acquises.

Une prescription avec une indication hors AMM n'est pas remboursée par la sécurité sociale. Le prescripteur est tenu d'informer le patient et de porter sur l'ordonnance la mention « prescription hors AMM » ; cette mention dispense de la mention « non remboursable », le patient doit prendre en charge le coût du traitement.

8.3. La liberté de prescription des médecins

Les prescriptions hors AMM sont possibles grâce à la liberté de prescription des médecins selon l'article R4127-8 du code de la santé publique : « Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. » (France 2010).

Par conséquent, les prescriptions hors AMM sont difficiles à encadrer par les autorités compétentes, cependant la liberté de prescription a ses limites. Le prescripteur « ne peut pas faire courir au patient un risque non justifié » (France 2004) et chaque patient a « le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées» (France 2005).

Pour le prescripteur d'un médicament hors AMM le risque en cas d'incident est considérable, le tribunal vérifiera si la prescription hors AMM est justifiée, documentée et si le patient a bien été informé. De plus le prescripteur risque des sanctions pénales : homicide ou blessures involontaires, des sanctions disciplinaires, et une condamnation civile.

Les prescriptions hors AMM peuvent s'avérer nécessaires pour les prescripteurs en l'absence d'autres possibilités pour traiter leurs patients mais cela doit être justifié et soutenu par des données scientifiques.

L'AMM est indispensable à la commercialisation d'un médicament, mais c'est une démarche longue et coûteuse pour les industriels tout comme la modification de celle-ci.

Partie II :

Etude des prescriptions hors AMM au Centre
hospitalier de l'ouest vosgien sur le site
de Neufchâteau

1. Présentation du Centre Hospitalier

L'hôpital de Neufchâteau a vu le jour en 1261 sous le nom d'Hôpital-hospice du Saint Esprit. C'est seulement en 1982 que les nouveaux locaux (hôpital clinique le roi) ont été inaugurés. Le CHOV est né le 1^{er} janvier 2013 suite à la fusion du CH de Vittel, inauguré en 1962 et du CH de Neufchâteau.

Cette fusion est l'aboutissement d'une collaboration qui a commencé en 2002 par une convention de direction commune, puis en 2007 avec la création d'un Groupement de Coopération Sanitaire dénommé GCS Ouest Vosgien, permettant en 2009 de créer un projet médical commun, puis en 2010 d'élaborer un projet de soins communs.

Le CHOV comprend 238 lits MCO (médecine-chirurgie-obstétrique), le nombre de lits est de 600 au total après inclusion des deux EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) : le Val de Meuse et le Petit Ban, situés respectivement à Neufchâteau et à Vittel.

On retrouve six pôles différents sur les deux sites :

- pôle de médecine (Neufchâteau et Vittel),
- pôle mère-enfant (Neufchâteau),
- pôle de chirurgie (Neufchâteau),
- pôle de gériatrie et médico-social (Neufchâteau et Vittel),
- pôle de soins de suites et de réadaptation (Neufchâteau et Vittel),
- pôle médico-technique (Neufchâteau et Vittel),

Le CHOV est un établissement relativement complet pour la prise en charge des patients, il est indispensable localement afin d'assurer la proximité des soins.

2. Objectifs

Cette étude vise à évaluer le nombre de médicaments prescrits hors AMM au sein du CHOV-N.

L'étude se déroule au sein du pôle de médecine qui est composé de la médecine A : pneumologie/carcinologie et de la médecine B : gastro-entérologie/gériatrie.

Chaque prescription est analysée : indication, posologie, interactions médicamenteuses. Si le non respect du RCP est constaté, l'identification de la cause est recherchée.

Si l'indication n'est pas respectée, on recherche si l'indication proposée est appuyée par des données scientifiques, s'il s'agit de prescriptions injustifiées ou encore d'erreurs.

3. Matériels et méthodes

L'étude transversale a été réalisée sur 4 jours, les prescriptions ont été recueillies dans les services de médecine de l'hôpital (médecine A et B).

Tous les patients du service sont inclus dans l'étude, à l'exception des patients déjà sélectionnés les jours précédents (le premier séjour est choisi).

L'extraction des prescriptions est réalisée à partir du logiciel Pharma® ; c'est un outil de gestion et de prescription des médicaments et des dispositifs médicaux dans les pharmacies d'usage intérieur. Il intègre le livret des médicaments et des dispositifs médicaux, le stock et permet de préparer les médicaments à partir des postes de cueillettes, de tracer les médicaments dérivés du sang et de rétrocéder les médicaments aux patients ambulatoires. Il permet aussi au médecin de prescrire les médicaments et aux pharmaciens de valider les prescriptions.

Pour chaque prescription le dossier patient est étudié ; pour cela les informations et les antécédents du patient sont recherchés soit dans le dossier papier, soit dans le DPI, dont la mise en place a débuté en juin 2013 dans l'établissement.

Si les données sont insuffisantes, les médecins et internes du service sont interrogés afin de compléter les données manquantes.

Ainsi, l'indication, la posologie, la durée de traitement et le profil patient sont déterminés respectant ou non l'AMM. Si un de ces quatre critères ne correspond pas, le médicament sera considéré comme prescrit hors AMM, de même si l'indication du médicament est manquante.

Pour l'analyse des résultats plusieurs calculs seront réalisés au niveau de la population de l'étude, des prescriptions hors AMM ou non.

Enfin, chaque indication hors AMM fera l'objet d'une analyse afin de vérifier si elle est appuyée par des données scientifiques.

4. Résultats

4.1. La population

Au total, 87 ordonnances ont été analysées, soit 852 médicaments. L'étude s'est déroulée dans le service de médecine B le 30 juillet, le 20 août et le 27 août 2013. Une journée a eu lieu dans le service de médecine A le 31 juillet 2013.

Voici un tableau récapitulatif des caractéristiques des patients :

Tableau 1 : Caractéristiques de la population du CHOV-N

	Nombre	Age moyen (années)
Femme	48 (55 %)	74,5 [39-100]
Homme	39 (45 %)	69,9 [25-94]
Total	87	72,9

Tableau 2 : Caractéristiques des prescriptions du CHOV-N

	Nombre
Prescriptions	87
Médicaments prescrits	852
Moyenne du nombre de médicaments par prescription	9,79

Dans cette population au sein des services de médecine générale, les patients sont pour la plupart des personnes âgées : la moyenne d'âge est de 73 ans, le nombre de femmes est plus élevé.

Le nombre moyen de médicaments par prescription est de 10, l'étude est réalisée avec une population âgée qui est souvent traitée pour des polyopathologies et/ou des maladies chroniques telles que le diabète, l'hypertension ou encore l'insuffisance rénale.

4.2. Résultat global sur les médicaments dont l'AMM n'est pas respectée

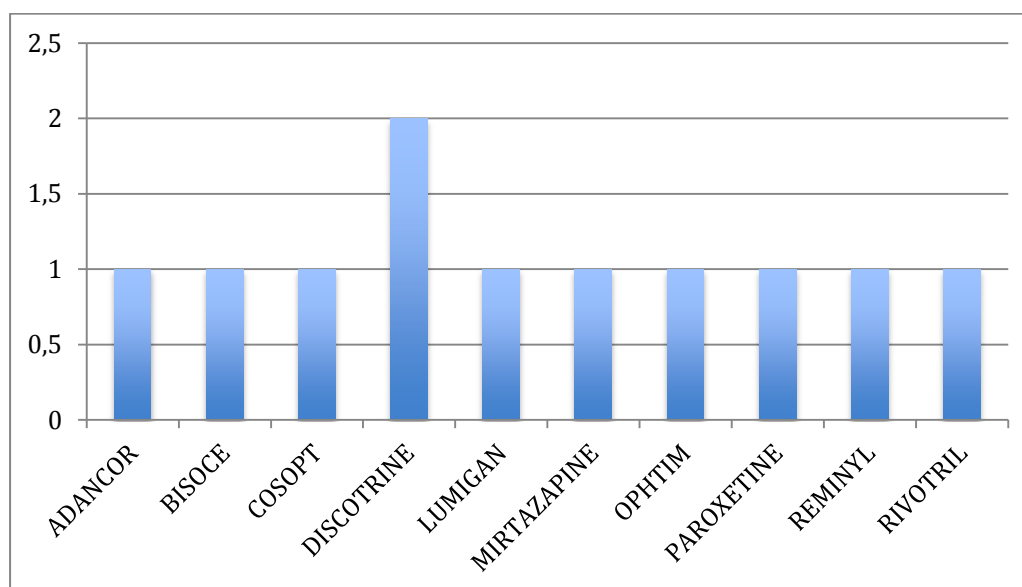


Figure 1 : Histogramme représentant le nombre médicaments dont l'indication ne figure pas dans le dossier

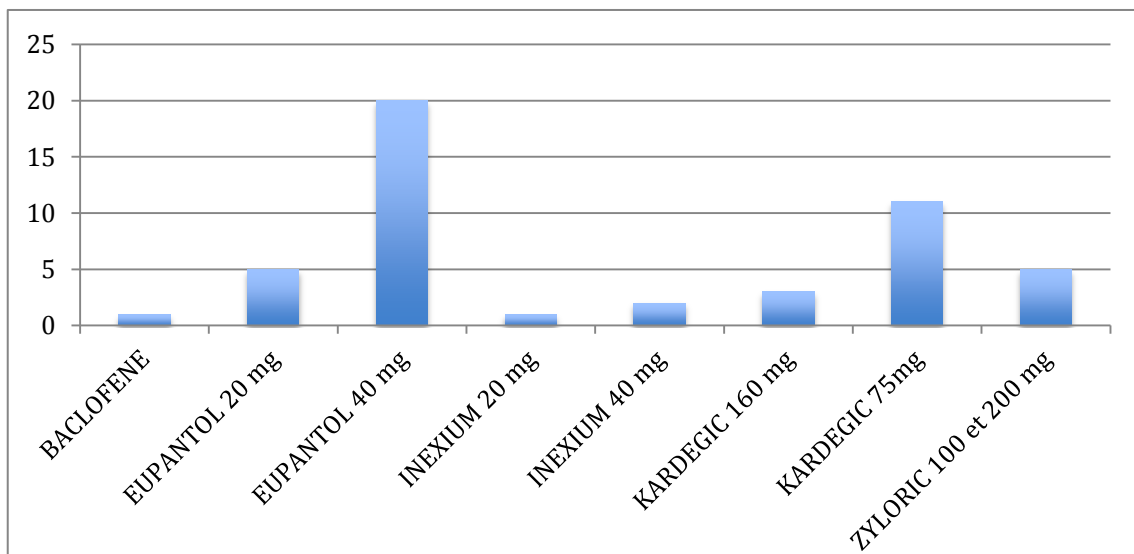


Figure 2 : Histogramme représentant le nombre de médicaments prescrits hors AMM

Au total 852 médicaments ont été prescrits, 62 d'entre eux ne respectent pas l'indication de l'AMM selon nos critères soit 7 % des prescriptions. Ce taux est relativement faible par rapport au taux de 20 % estimé dans la littérature, il est en faveur du CHOV-N.

D'après la figure 2, l'Eupantol 40 mg®, un IPP, est le médicament le plus prescrit hors AMM. Il est suivi par le Kardégic 75 mg® (11 cas), l'acétylsalicylate de DL-Lysine et 3 cas avec le Kardégic 160 mg®. La troisième molécule est l'allopurinol (Zyloric®), c'est est un traitement de la goutte indiqué seulement s'il y a présence de symptômes. Pour les autres molécules, le nombre de cas est faible.

Les résultats ont été triés selon le motif du non respect du RCP et par médicaments.

4.3. Indications hors AMM

L'indication est la principale raison des prescriptions hors AMM, elle représente 92 % de nos prescriptions.

4.3.1. Inhibiteurs de la pompe à protons

Rappel de l'AMM

Selon le Vidal® les indications du pantoprazole (Eupantol®) sont :

- traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) et des symptômes associés, cicatrisation des œsophagites légères,
- traitement d'entretien et prévention des récives des œsophagites par RGO
- traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi.

Les indications de l'ésoméprazole (Inexium®) sont :

- traitement de l'œsophagite érosive par reflux
- traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une œsophagite par RGO
- traitement symptomatique du RGO
- éradication d'*Helicobacter pylori* pour cicatrisation de l'ulcère duodéal
- cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS
- traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

L'ésoméprazole 40 mg possède une indication supplémentaire par rapport à l'ésoméprazole 20 mg. Il s'agit de la poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récive hémorragique d'un ulcère gastroduodéal.

Analyse du contexte hors AMM

Au CHOV-N, l'IPP le plus prescrit est le pantoprazole ; 34 prescriptions de pantoprazole 40 mg sont recueillies, 20 d'entre elles sont hors AMM soit 59 %. Les motifs de prescriptions sont soit inconnus (prescription ultérieure du médecin traitant, ulcère de stress), soit des indications ne faisant pas partie du RCP : fibromyalgie (1 cas), dysphagie aux solides (1 cas), prévention des ulcères ou RGO dus à la polymédication.

Les médecins des services de médecine A et médecine B ont conscience de ces prescriptions « abusives » d'IPP et les suppriment dès qu'ils se sont assurés de la non nécessité de la prescription.

Dans la littérature, de nombreuses études rapportent le fort taux d'utilisation des IPP hors AMM.

Une étude réalisée par Olivier Levy-Neumand sur l'instauration des traitements par IPP, démontre que 46,3 % des prescriptions (n=225) ne respectent pas l'AMM dont 20,4 % pour l'indication. Au total, 86 % de ces traitements sont initiés par des médecins généralistes (Lévy-Neumand et al. 2014).

Dans l'étude rétrospective de I. Marie réalisée sur 12 semaines au sein d'un service hospitalier de médecine, 67 % des 223 patients étudiés ont reçu un IPP en dehors des indications de l'AMM (Marie et al. 2007).

Les indications hors AMM mise en évidence sont :

- un traitement préventif des lésions gastro-intestinales sous antiagrégants plaquettaires (28 %), sous anticoagulants (27 %), sous corticoïdes (14 %) et sous anti-inflammatoires sans facteur de risques (6 %),
- gastralgies non étiquetées (12 %), hernie hiatale sans reflux authentifié (5 %),
- autres motifs : dyspepsie, prévention de l'ulcère de stress.

Ainsi la prescription des IPP en dehors de ces indications n'est pas spécifique au CHO-V-N, elle est même fréquente. Nous verrons dans la 3^{ème} partie que ces prescriptions hors AMM représentent un coût important pour la sécurité sociale.

4.3.2. Inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

Le Kardégic® (Acétylsalicylate de DL-lysine) appartient à la classe des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Rappel de l'AMM

Selon le Vidal® les indications pour le Kardégic 75 mg® et le Kardégic 160 mg® sont :

- prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose :
 - o réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire : après infarctus du myocarde (en dehors de la phase aiguë), dans le cadre de l'angor stable et instable (en dehors de la phase aiguë), lors d'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence), après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué (en dehors de la phase aiguë),
- réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire d'angioplastie coronaire transluminale ; après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué.

(Vidal 2014)

Analyse du contexte hors AMM

Dans notre étude, 11 cas de prescriptions hors AMM concernent le Kardégic 75 mg®, ce qui représente 58 % des prescriptions (n=19) et 3 cas le Kardégic 160 mg® représentant 27 % (n=11).

Les indications retrouvées sont :

- prévention primaire chez la personne âgée,
- prévention primaire chez la personne âgée atteinte d'hypertension artérielle (HTA),
- prévention primaire chez la personne âgée atteinte de diabète de type II,
- prévention primaire chez la personne âgée atteinte de diabète de type II et d'HTA.

Comme précisé ci-dessus la prévention primaire des risques cardiovasculaires ne fait pas partie des indications de l'AMM pourtant cela semble être une indication fréquemment utilisée. Dans la littérature, beaucoup de publications traitent ce sujet.

Une recommandation parut en juin 2012 de l'HAS et de l'ANSM, recommande l'utilisation du Kardégic® en prévention primaire (ANSM 2012b).

La société savante américaine est du même avis, de plus l'effet protecteur de l'aspirine est plus important chez les populations à risques notamment les patients diabétiques (Bargoin 2010).

Mais ce n'est pas un avis unanime, une méta-analyse réalisée par De Berardis et son équipe n'a pas montré de baisse significative du risque cardiovasculaire chez les patients traités par

aspirine en prévention primaire. L'étude porte sur 6 essais représentant 10 117 patients (De Berardis et al. 2009).

En France, il est acceptable de suivre les recommandations de l'HAS et de l'ANSM.

4.3.3. Allopurinol

L'allopurinol (Zyloric®) est un inhibiteur de la synthèse d'acide urique.

Rappel de l'AMM

Selon le Vidal® ses indications sont :

- traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémie iatrogène),
- traitement de la goutte
- traitement des hyperuricuries et hyperuraturies,
- traitement et prévention de la lithiase urique,
- prévention des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

L'indication hors AMM de l'allopurinol est l'hyperuricémie non symptomatique. Au total 5 prescriptions sont concernées : 4 avec l'allopurinol 200 mg et 1 avec l'allopurinol 100 mg. Cela représente un taux de prescription hors AMM de 86 % (n=6).

Les médecins du service connaissent cette indication hors AMM, mais ils ne sont pas toujours les primo prescripteurs et de ce fait, n'arrêtent pas systématiquement la prescription lors d'un séjour à l'hôpital car l'hyperuricémie a pu être symptomatique. Ils parlent d'une indication courante qui est peut être « abusive ».

Néanmoins cette prescription hors AMM présente des risques, l'allopurinol entraîne des syndromes d'hypersensibilité ou DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) importants. Chez les sujets âgés, un bilan rénal est nécessaire avant la prise d'allopurinol, la posologie doit être adaptée, les risques allergiques et de DRESS sont plus élevés dans la population âgée.

Ainsi, cette prescription hors AMM doit être arrêtée, après avoir vérifié que l'hyperuricémie est asymptomatique.

4.3.4. Baclofène

Le baclofène (Lioréal®) est un myorelaxant d'action central.

Rappel de l'AMM

Selon le Vidal®, il est indiqué dans :

- les états spastiques
- la spasticité musculaire chez l'enfant à partir de 6 ans.

- alcoolodépendance et maintien de l'abstinence alcoolique (RTU) (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Au sein de nos prescriptions, seulement deux concernent le baclofène dont une prescription pour des douleurs neurologiques qui est hors AMM. Cependant, le patient est en phase terminale d'un cancer pulmonaire, les douleurs spastiques ne sont peut être pas mentionnées dans le dossier. Ici, le manque d'information dans le dossier patient nous conduit à classer cette prescription hors AMM.

Il n'existe pas d'étude sur l'utilisation du baclofène pour traiter les douleurs neurologiques. Nous verrons dans la recherche qu'une autre indication du baclofène est retrouvée : le traitement de la dépendance à l'alcool. Cette année, le baclofène a obtenu une RTU pour cette indication.

4.4. Indications des médicaments non retrouvées

Toutes les indications n'ont pas été justifiées à partir des dossiers ou auprès des médecins, nous classons ces prescriptions hors AMM dans cette étude. En effet, un médicament ne peut être prescrit sans son indication ; cela présente des risques non négligeables pour les patients.

4.4.1. Collyres

Dans notre étude, les collyres représentent seulement 1 % des prescriptions, mais ce sont des traitements importants qui peuvent être responsables d'effets indésirables et entraîner des interactions médicamenteuses, c'est le cas des collyres contenant un β -bloquant.

Rappel de l'AMM

Selon le Vidal® les indications du Cosopt® (dorzolamide et timolol) sont :

- glaucome à angle ouvert,
- glaucome pseudo-exfoliatif (dépôt de particules sur le trabéculum)

Les indications du Lumigan® (bimatoprost) et de l'Ophtim® (timolol) sont :

- glaucome à angle ouvert
- hypertonie intraoculaire.

Analyse du contexte hors AMM

Un patient était traité par Cosopt® et Lumigan®. Aucune indication est présente dans le dossier ou connue par les médecins, cela peut-être une prescription antérieure d'un ophtalmologue.

Un deuxième patient est traité par Ophtim® sans indication justifiant cette prescription dans son dossier.

Ces traitements sont poursuivis à l'hôpital malgré l'absence d'indication écrite dans le dossier. Le traitement du glaucome par des collyres ne doit pas être arrêté. Toutefois l'absence d'indication dans le dossier entraîne un risque d'arrêt du traitement. De plus, les effets indésirables et les contre-indications de ces traitements peuvent empêcher la prise en charge des malades dans les meilleures conditions.

4.4.2. Antidépresseurs

Rappel de l'AMM

Selon le Vidal® les indications de la paroxétine (Deroxat®) sont :

- épisode dépressif majeur,
- troubles obsessionnels compulsifs (TOC),
- attaque de panique,
- trouble anxiété sociale,
- anxiété généralisée
- état de stress post-traumatique (SSPT)

L'indication de la mirtazapine (Norset®) est :

- épisode dépressif majeur

Analyse du contexte hors AMM

Les prescriptions d'antidépresseurs sont nombreuses, les durées de traitement n'ont pas pu être retrouvées car pour la plupart, elles dataient de prescriptions antérieures du médecin traitant.

Justifier l'indication est difficile car le dossier patient ne mentionne pas systématiquement la dépression de façon précise de plus le diagnostic de dépression est difficile à poser.

Nous avons retrouvé deux cas où l'indication de dépression n'est pas justifiée un avec la paroxétine et un avec la mirtazapine.

Dans ces deux cas aucune indication présente dans l'AMM n'est retrouvée dans le dossier.

Les médecins du CHOV-N maintiennent ses prescriptions par manque d'information.

Les antidépresseurs sont largement prescrits en France, ici seulement deux cas sont retrouvés. Ces traitements peuvent entraîner une dépendance pour les patients et leur prescription nécessite un suivi important. D'autres cas d'utilisation hors AMM des antidépresseurs seront étudiés dans la 3^{ème} partie.

4.4.3. Systeme cardiovasculaire

L'indication est absente pour trois molécules du système cardiovasculaire.

Rappel de l'AMM

Selon le Vidal®, l'indication de l'Adancor® (nicorandil) est (Vidal 2014):

- le traitement prophylactique de l'angor

L'indication de la Discotrine® (trinitrine) est :

- le traitement préventif de la crise d'angor

L'indication du Bisocé (bisoprolol) est :

- traitement de l'insuffisance cardiaque chronique

Analyse du contexte hors AMM

Le nicorandil (Adancor®) est prescrit à un patient âgé de 64 ans atteint d'adénocarcinome pulmonaire sans justification dans le dossier ni par les médecins.

La trinitrine en patch (Discotrine®) est prescrite dans deux cas sans indication dans le dossier :

- Une femme de 72 ans traitée par ramipril, lasilix, aspirine : le traitement pour la crise d'angor est possible
- Une femme de 80 ans traitée par isoptine et aspirine : ici aussi le traitement pour l'angor est possible

Le bisoprolol (Bisocé®) est prescrit à un patient dans le traitement de l'HTA. Cependant, le bisoprolol commercialisé sous le nom de Detensiel® a l'AMM dans le traitement de l'HTA.

Ces quatre cas soulignent un problème important au sein du CHOV-N : le manque d'information dans le dossier patient. L'absence d'indication peut provenir d'un mauvais remplissage du dossier patient, de la méconnaissance de la maladie par le patient, ou d'oubli de retranscription dans le dossier. Ici, l'absence d'indication représente un risque important pour les patients.

4.4.4. Systeme nerveux

Rappel de l'AMM

Selon le Vidal l'indication du clonazépam injectable (Rivotril®) est :

- état de mal épileptique

L'indication de la galantamine (Reminyl ®) est :

- traitement de la maladie d'Alzheimer

(Vidal 2014)

Analyse du contexte hors AMM

Un des patients a reçu le Rivotril injectable® pour son action anxiolytique, il est épileptique mais ne présente pas de symptômes du mal épileptique C'est une indication hors AMM, d'autres médicaments possèdent l'AMM pour traiter l'anxiété, cependant le clonazépam a une action anxiolytique.

En 2011, l'AFSSAPS a réalisé une mise au point sur son utilisation hors AMM dans le cadre de l'anxiété et des troubles du sommeil. Elle recommande l'arrêt de ces traitements en dehors du RCP car le rapport bénéfice/risque n'est pas établi et le risque de pharmacodépendance est élevé (AFSSAPS 2011).

La galantamine a été utilisée chez une patiente atteinte de démence. Cette indication ne fait pas partie du RCP. Cependant, la similitude des symptômes de la maladie d'Alzheimer et de la démence entraîne parfois la prescription de ces traitements dans la démence. D'autres cas seront présentés dans la recherche bibliographique.

4.5. Hors AMM : contre-indications

Nous allons maintenant nous intéresser à l'utilisation hors AMM induite par la présence de contre-indications. Nous avons recensé 11 contre-indications dans l'analyse des prescriptions, ce qui représente 13 % des médicaments hors AMM.

4.5.1. Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie est définie par un taux de potassium supérieur à 5,5 mmol/L. Le risque majeur est une altération de la conduction cardiaque avec une diminution du potentiel membranaire.

Dans notre étude, une association hors AMM très fréquente est retrouvée. Il s'agit de l'association d'un diurétique épargneur potassique, spironolactone (Aldactone®) avec du potassium (Kaleorid® ou Diffu-K®), les patients suivants sont concernés :

- une femme (82 ans) : Aldactone® et Kaleorid®
- un homme (65 ans) : Aldactone® et Kaleorid®
- une femme (78 ans) : Aldactone® et Kaleorid®
- un homme (85 ans) : Aldactone® et Diffu-K®
- une femme (81 ans) : Aldactone® et Kaleorid®, Aldactone® et Diffu-K®

Cette contre-indication est rencontrée dans beaucoup de prescriptions, elle peut être tolérée en cas de déficit potassique ou si un diurétique hypokaliémiant est associé. Une surveillance accrue de la kaliémie doit être effectuée lors de la mise en place de cette prescription.

4.5.2. Risque de torsade de pointe

Une torsade de pointe est une tachycardie ventriculaire due à un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme. Elles sont souvent fugaces mais peuvent entraîner des syncopes ou des lipothymies (malaise qui n'aboutit pas à une perte de connaissance) ou évoluer en fibrillation ventriculaire mortelle.

Ici deux cas de contre-indications médicamenteuses sont retrouvées : l'association du Seroplex® (escitalopram), un antidépresseur de la classe des ISRS et du Tiapridal® (tiapride) un antipsychotique.

Ces deux molécules allongent de façon dose-dépendante l'intervalle QT ce qui entraîne un risque majoré de torsade de pointe, pour les patients suivants :

- une femme (82 ans) : Seroplex® et Tiapridal®.
- un homme (38 ans) : Seroplex® et Tiapridal®, le tiapridal est ajouté pour traité l'agitation due au sevrage alcoolique.

Cette contre-indication engendre un risque élevé de troubles du rythme ventriculaire. Une surveillance doit être mise en place ou le changement d'une des deux molécules peut s'avérer nécessaire. Une patiente est âgée de 82 ans, la prescription de ces deux molécules doit être suivie rigoureusement chez les personnes âgées.

4.5.3. Antagonisme réciproque entre la lévodopa et l'antiémétique

Rappel de l'AMM

Le métoclopramide (Primpéran®) est un antiémétique de la classe des neuroleptiques, il est antagoniste de la dopamine. Le blocage des récepteurs de la dopamine permet de prévenir des vomissements (Vidal 2014).

Le Sinemet® (lévodopa et carbidopa) est un antiparkinsonien dopaminergique. En effet la maladie de Parkinson est en partie due à un déficit en dopamine au sein des noyaux gris centraux. Le Sinemet® est composé de lévodopa qui sera métabolisé en dopamine après avoir passé la barrière hémato-encéphalique et de carbidopa, un inhibiteur de la dopa décarboxylase qui limite la dégradation de la lévodopa périphérique (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

La patiente est une femme de 78 ans traitée par Primpéran® et Sinemet®, la contre-indication est l'antagonisme réciproque entre la lévodopa et le neuroleptique.

La seule conduite à tenir est de changer le Primpéran®, il faut éviter les antiémétiques avec des effets extrapyramidaux, la dompéridone (Motillium®) peut être une solution.

Les contre-indications retrouvées au CHOV-N sont peu nombreuses si l'association de potassium avec un diurétique épargneur potassique est exclue. Cette contre-indication étant tolérée lors de la mise en place d'une surveillance de la kaliémie ou d'un diurétique.

4.6. Posologie

Si les doses prescrites ne respectent pas les posologies du RCP, la prescription est considérée hors AMM dans notre étude.

A l'hôpital de Neufchâteau un seul cas a été recensé ; il concerne la prise du Temerit® 5 mg (nébivolol). Ici la prescription est un comprimé matin et soir ; la posologie recommandée est d'une prise par jour. De plus, le médicament est prescrit pour le traitement de l'HTA. Or dans cette indication la posologie est de 5 mg par jour, dans notre prescription elle est de 10 mg. Cette posologie hors AMM, est bien supportée par notre patient et permet de contrôler son HTA.

5. Limites de l'étude

5.1. Difficultés d'accès aux informations

Les dossiers patients ne sont pas informatisés au moment de l'étude, sauf pour certains dans le service de médecine B où le DPI commence à être mis en place. Toutefois, il n'est pas encore disponible au service de la pharmacie.

Les antécédents médicaux sont généralement remplis aux urgences, ils sont complétés rapidement, ceci peut expliquer le manque d'information.

5.2. Indications des médicaments

Au cours de la recherche certaines indications n'ont pas été retrouvées dans le dossier patient et sont inconnues par les médecins hospitaliers. Ces indications peuvent être connues par le médecin traitant. Les médecins traitants n'ont pas été contactés car le but de cette étude est de vérifier les prescriptions et les informations disponibles à l'hôpital.

5.3. Durée des traitements

A l'hôpital les traitements instaurés ont une durée précisée dans le logiciel Pharma® ; le principal problème est rencontré dans les prescriptions d'antidépresseurs. Pour la plupart d'entre eux la prescription est limitée dans le temps (4 à 6 semaines) mais le traitement peut être prolongé après réévaluation de l'état du patient. La difficulté est de savoir si cette évaluation a été effectuée auparavant.

En France le nombre de patients sous antidépresseurs augmente, en 1997, environ 5 % de la population consommait des antidépresseurs (Legrain et al. 1997). Au niveau régional, le taux annuel de patients ayant eu au moins un psychotrope remboursé au cours de l'année 2000 est de 7,7 % à 11,6 % (Lecadet et al. 2003).

6. Conclusion

Les résultats de cette étude, nous permettent d'isoler plusieurs classes de médicaments prescrites hors AMM au sein du CHO-V-N.

Au niveau des prescriptions hors AMM, concernant l'indication, il faut surveiller :

- les prescriptions d'IPP. Ils sont indiqués trop souvent dans le cadre d'une prévention injustifiée.
- Le Kardégic® est lui aussi prescrit hors AMM dans le cadre de prévention primaire des risques CV, mais cette indication fait partie des recommandations de l'HAS. Donc cette forte représentation du Kardégic® hors AMM se justifie par la présence de recommandations officielles. Les laboratoires ont peu d'intérêts à étendre les indications de leurs médicaments étant donné le coût élevé de l'extension de l'AMM. De plus, par la présence de recommandations des autorités, les prescriptions hors AMM des médecins sont mieux encadrées et engendrent moins de risque pour le patient.

Pour les contre-indications, seulement deux d'entre elles nécessitent un changement de traitement.

Les posologies sont bien respectées au sein des services de médecine de l'hôpital.

Enfin, ce fût difficile de retrouver les indications dans le dossier du patient. Il est souvent nécessaire de demander au médecin hospitalier, il n'est pas toujours en mesure de répondre étant donné qu'il n'est pas toujours le primo-prescripteur.

Afin d'améliorer les informations contenues dans le dossier patient, il faudrait améliorer les conditions lors de l'ouverture du dossier. Pendant mon stage au CHO-V-N, j'ai pu assister au début de la mise en place du DPI dans le service de médecine B. Celui-ci va favoriser le suivi des patients et de leurs traitements. La conservation des données sera facilitée et plus tard le logiciel Pharma® sera accessible via le DPI.

Notre étude au sein du CHO-V-N n'a pas mis en évidence d'indications hors AMM prescrites par les médecins dans le but de traiter une maladie ne répondant aux traitements recommandés. Les résultats obtenus dans la recherche bibliographiques sont différents, ce sont des prescriptions hors AMM décidées par les médecins. Mais certaines indications recommandées par les autorités sont aussi retrouvées.

Partie III :

Analyse dans la littérature des
principales indications hors
AMM

1. Présentation

Deux analyses bibliographiques sont réalisées, une à partir du moteur de recherche bibliographique de Google Scholar® et une deuxième grâce à Pubmed®. Le but de ces deux recherches est de retrouver les traitements prescrits hors AMM. En fonction du nombre de publications et la qualité de celles-ci, il est possible d'évaluer le niveau de preuve de ces indications.

La recherche Pubmed® a conduit à des publications anglophones tandis que dans la recherche Google Scholar®, elles sont francophones.

2. Matériels et méthodes

2.1. Google Scholar®

La recherche a été réalisée le 3 mars 2014, sur Google Scholar® ; la recherche avancée a été utilisée afin de limiter les résultats.

Les mots clés recherchés sont : « médicament », « AMM », « autorisation », « mise », « marché », « hors », « prescription ».

L'expression exacte recherchée est « hors AMM » n'importe où dans le texte et il faut que l'article contienne au moins « prescription » et/ou « autorisation ».

Les articles contenant les mots suivants ont été éliminés :

- enfant(s)
- adolescent(s)
- pédiatrique
- néonatal
- nourrisson(s)

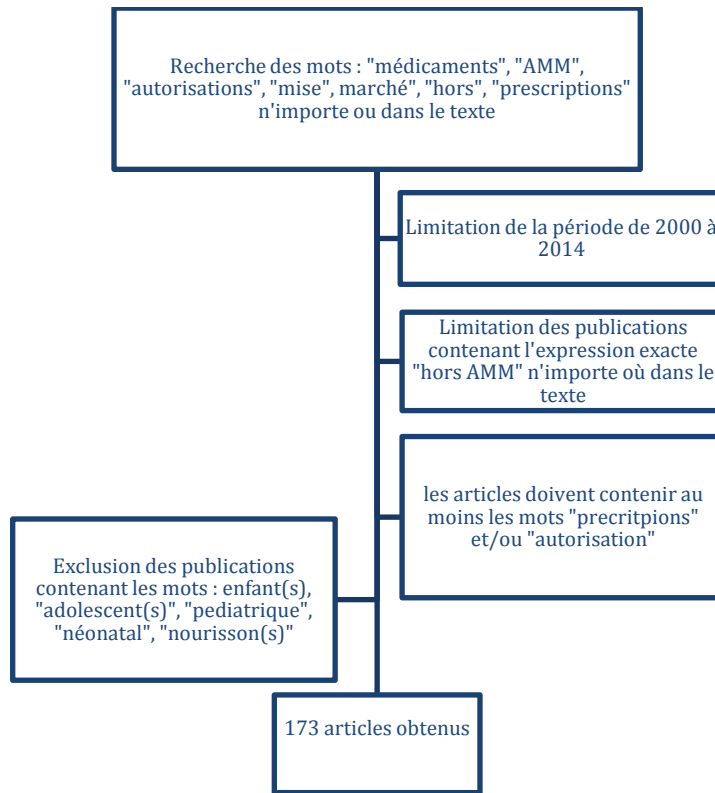


Figure 3 : Organigramme représentant la méthode de sélection des publications Google Scholar®

La période de recherche s'étend de 2000 à 2014, cette durée paraît suffisante, en vue des évolutions des AMM et l'apparition de nouvelles molécules.

Cette recherche aboutit à 173 résultats ; un premier tri est réalisé permettant l'exclusion des doublons. Une visualisation rapide des titres et des résumés permet d'éliminer d'autres publications, ainsi un total de 58 publications sont conservées.

Les publications sont classées dans un tableau indiquant le nom de la publication, l'auteur, l'année, le nom du médicament concerné ou la classe de médicament, la disponibilité du texte intégral.

Ensuite les publications sont regroupées par classe de médicaments et analysées.

2.2. Pubmed®

La recherche a été réalisée le 5 mai 2014, le mot-clé recherché dans le titre est « off-label ». Les articles contenant les termes « children », « pediatric » et « néonatal » ont été exclus de la recherche. Compte tenu du nombre important de publications, seuls les articles datés de 2009 à 2014 ont été inclus.

Un total de 466 publications est trouvé, les résumés ont été analysés afin d'éliminer certaines publications non nécessaires à cette recherche comme pour la recherche Google Scholar®. Au total, 146 publications sont conservées pour l'étude et vont être analysées.

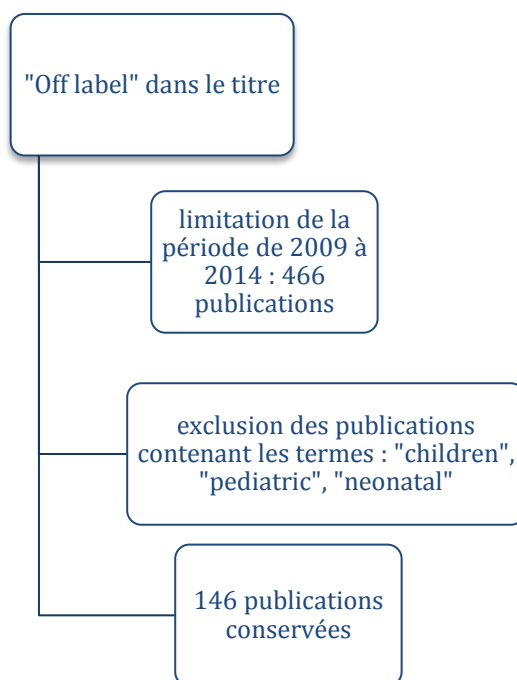


Figure 4 : Organigramme représentant la méthode de sélection des publications Pubmed®

Les informations contenues au sein des publications retrouvées par les moteurs de recherche Google Scholar® et Pubmed® sur les prescriptions hors AMM, ne nous permettent pas d'être exhaustif. Les limitations utilisées pour obtenir ces articles peuvent entraîner l'exclusion de certains articles contenant des informations sur l'utilisation hors AMM d'autres médicaments.

2.3. Niveau de preuve

Le niveau de preuve de chaque étude a été établi à partir de la classification de la HAS

Tableau 3 : Grade des recommandations selon la HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A : preuve scientifique établie	Niveau 1 <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de forte puissance - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - analyse de décision fondée sur des études bien menées
B : présomption scientifique	Niveau 2 <ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - études de cohortes
C : faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 <ul style="list-style-type: none"> - études cas témoins
	Niveau 4 <ul style="list-style-type: none"> - études comparatives comportant des biais important - études rétrospectives - série de cas - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

(HAS 2013)

Pour notre recherche, nous avons défini le niveau de preuve à partir de celui de la HAS mais un niveau de preuve supplémentaire a été ajouté. Ceux-ci seront mentionnés dans les

tableaux présentant les publications. Les niveaux de preuve sont détaillés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Présentation des niveaux de preuve

Grade des recommandations	Niveau de preuve
A : preuve scientifiques établies	- Essais comparatifs randomisés - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Revue systématique de la littérature (recommandations officielles)
B : présomption scientifique	- Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etude de cohorte
C : faible niveau de preuve	- Etude cas témoin - Etude comparative comportant des biais important - Etude rétrospective - Série de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)
D : absence de niveau de preuve	- Article de journal - Questionnaire

3. Résultats

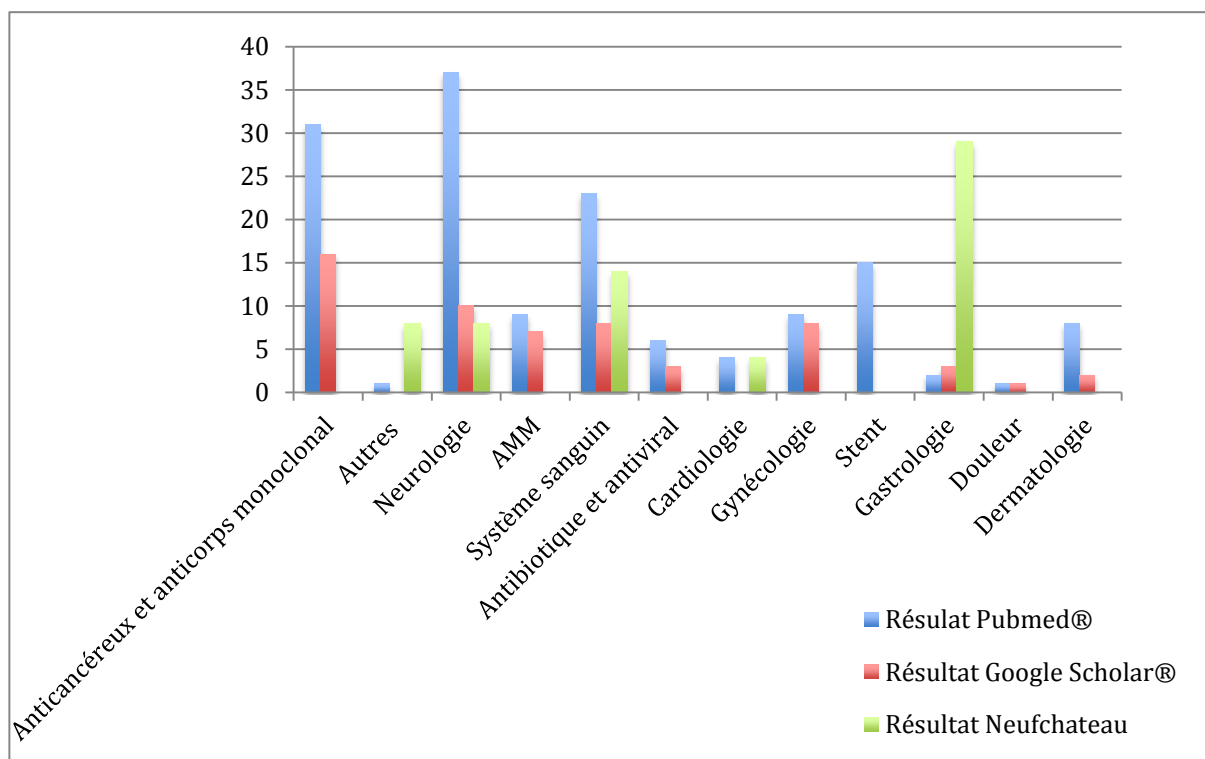


Figure 5 : Histogramme représentant le nombre de publications retrouvées en fonction de la classe des médicaments

Remarque : nous avons représenté également sur le graphique les résultats de l'étude du CHO-V-N afin de les comparer aux données bibliographiques.

La catégorie « AMM » contient des publications non spécifiques à une classe ou à un médicament particulier, elles traitent de l'utilisation hors AMM dans sa globalité.

Les publications relatives aux stents ne seront pas détaillées dans notre travail, les stents sont des dispositifs médicaux, nous nous intéressons ici aux médicaments.

D'après cet histogramme, les médicaments les plus utilisés en dehors de leurs indications sont les traitements anticancéreux avec les anticorps monoclonaux. Ce résultat n'est pas surprenant étant donné la récente commercialisation de ces médicaments (environ dix ans). Pour la plupart, ils ont obtenu l'AMM pour une ou deux indications dans le traitement des cancers à des stades particuliers. Il est possible qu'ils soient efficaces dans d'autres cancers ou à d'autres stades d'évolution de la maladie ; d'où des essais fréquents en dehors de leurs recommandations.

Ensuite, ce sont les traitements neurologiques qui ont un fort taux d'utilisation hors AMM et principalement les neuroleptiques.

Enfin, les traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires sont fortement représentés notamment par le facteur VII_A dans le traitement de la coagulation.

Les publications retenues sont détaillées dans cette partie et comparées aux données bibliographiques que nous avons identifiées.

Les différentes classes sont détaillées séparément, une recherche complémentaire a été réalisée si les informations retrouvées dans les publications étaient insuffisantes.

Un tableau contenant les différentes publications de l'étude a été fait au début de chaque chapitre, afin de faciliter la recherche d'une molécule et visualiser rapidement le nombre de publications retrouvées et le niveau de preuve de chacune d'elles.

3.1. Gynécologie

Le principal traitement gynécologique représenté au sein des deux recherches est le misoprostol. Récemment, dans cette classe de médicaments, l'utilisation hors AMM de Diane 35® en tant que contraceptif, a fait polémique et a remis en cause l'utilisation de toute les pilules contraceptives de troisième génération.

3.1.1. Misoprostol

Tableau 5 : Publications relatives au misoprostol extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicaments	Motifs Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Misoprostol : off-label use in the first trimester of pregnancy (spontaneous abortion, and voluntary medical termination of pregnancy)	(Beucher et al. 2014a)	Misoprostol	Utilisation au 1 ^{er} trimestre de grossesse	Revue systématique de littérature	B
Misoprostol: off-label use in the treatment of post-partum hemorrhage	(Garrigue et Pierre 2014)	Misoprostol	Indication : hémorragie post-partum	Revue systématique de littérature	B
Off-label use of misoprostol and oxytocin	(Kent 2009)	Misoprostol	Indication	Article de journal	D
Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland	(Krause et al. 2011)	Misoprostol	Voie d'administration	Enquête prospective (questionnaire)	D
Status and expertise of off-label use of misoprostol in obstetrics and gynecology in France: study by CNGOF	(Marret et al. 2014)	Misoprostol	Voie d'administration-indication	Etude comparative	B
Off-label use of misoprostol in obstetrics and gynecology: methods and organization	(Simon et Fritel 2014)	Misoprostol	Indication	Article de journal	D
[Off-label use of misoprostol in obstetrics and gynecology: Introduction]	(Simon et Marret 2014)	Misoprostol	Indication	Article de journal	D
"Off label" use of some medicinal products. Part II. "Off label" use of misoprostol	(Sirakov 2012)	Misoprostol	Indication	Article de journal	D

Rappel de l'AMM

Le misoprostol (Cytotec®) est une prostaglandine E1 ; elle possède une AMM en gynécologie pour l'interruption médicale de grossesse intra-utérine en association avec la mifépristone au plus tard au 49^{ème} jour d'aménorrhée et pour la préparation du col utérin avant intervention chirurgicale de grossesse au cours du 1^{er} trimestre (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Les principales utilisations hors AMM du misoprostol en gynécologie, mentionnées dans ces études sont : l'interruption volontaire de grossesse (IVG) ou l'interruption médicale de grossesse (IMG) au delà de 7 semaines d'aménorrhée (SA), les fausses couches spontanées, l'utilisation par voie vaginale et la préparation du col utérin avant interruption chirurgicale de grossesse au delà du premier trimestre, les hémorragies post-partum, avortement en cas de mort fœtale *in utero* et le déclenchement du travail (Simon et Marret 2014).

Cependant, le misoprostol ne possède pas d'indication hors AMM où son efficacité et sa tolérance sont supérieures, en l'absence d'alternative thérapeutique (Simon et Fritel 2014).

Son utilisation en gynécologie est bien documentée et des recommandations officielles sont retrouvées au sein de plusieurs institutions de santé officielles : HAS, OMS, FDA, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), British National Formulary (BNF, ouvrage qui contient des informations sur les prescriptions, les médicaments) (Sirakov 2012).

3.1.1.1. Voie vaginale

Pour la plupart des utilisations hors AMM retrouvées, la voie vaginale est une voie d'administration privilégiée. Les études retrouvées confirment toutes une efficacité supérieure ou égale à la voie orale ou sublinguale. De plus, elle permet d'éviter le passage au niveau du système digestif, ce qui diminue considérablement les effets indésirables du misoprostol (Beucher et al. 2014b), (Simon et Fritel 2014), (Marret et al. 2014).

3.1.1.1.1. Interruption de grossesse

Le misoprostol possède l'AMM pour l'interruption d'une grossesse datant de moins de 7 SA. Mais il est très souvent utilisé au delà de la 7^{ème} SA dans le cadre de grossesses non évolutive et de fausses couches spontanées. Or le traitement chirurgical doit être proposé en 1^{ère} intention du fait de son efficacité supérieure et des effets secondaires moins fréquents (Marret et al. 2014).

Le protocole d'administration peut varier selon plusieurs critères, le stade et le type de la grossesse (mort fœtal in utero) mais aussi en fonction des protocoles des centres hospitaliers et des praticiens.

Au delà de 7 SA, le protocole médicamenteux retenu par la majorité des études randomisées est de 200 mg de mifépristone par voie orale puis 24 à 48h après, 800 µg de misoprostol à renouveler si nécessaire 3h plus tard à la dose de 400 µg (maximum 5 fois) par voie orale, sublinguale ou vaginale (Beucher et al. 2014b). Un protocole similaire a été proposé dans la revue de littérature réalisée par Marret, il propose 800 µg de misoprostol par voie vaginale ou 600 µg par voie sublinguale sans prise de mifépristone (Marret et al. 2014). Selon une troisième étude, une dose de 400 µg de misoprostol par voie vaginale, renouvelable toute les 3 heures est conseillée pour une interruption de grossesse. Tandis que dans le cadre d'une mort fœtale in utero, la dose est de 200 µg par voie vaginale entre 13 et 17 SA renouvelable toutes les 6h ; ou 100 µg par voie vaginale entre 18 et 26 SA (Kent 2009).

Dans l'interruption de grossesse, le misoprostol a une place importante qui est largement documentée.

3.1.1.1.2. Hémorragie post-partum

Le misoprostol peut être utilisé dans le traitement des hémorragies post-partum par voie orale. Une recherche bibliographique réalisée par Guarrigue compare l'efficacité du misoprostol et de l'ocytocine. Les deux molécules apportent des résultats significativement équivalents pour une dose de 800 µg de misoprostol par voie orale et 40 UI d'ocytocine par voie intraveineuse lente (Garrigue et Pierre 2014). L'utilisation du misoprostol est conseillée seulement en cas d'indisponibilité de l'ocytocine, celui-ci étant légèrement moins efficace et entraînant des effets secondaires plus fréquents tels que des nausées, des diarrhées, des vomissements ainsi que des tremblements et de la fièvre (supérieure à 38°C).

Selon un deuxième article de revue, une dose de 600 µg de misoprostol par voie sublinguale ou orale est recommandée pour le traitement de l'hémorragie post-partum. Mais l'ocytocine est là aussi considérée comme le traitement de 1^{ère} de ligne, étant donnée son efficacité supérieure au misoprostol (Kent 2009).

3.1.1.1.3. Induction du travail

Le misoprostol peut être utilisé hors AMM dans l'induction du travail de l'accouchement.

En Suisse, une étude prospective a été mise en place à l'aide d'un questionnaire envoyé aux médecins gynécologues et obstétriciens, 656 réponses ont été obtenues. Le questionnaire porte sur l'utilisation du misoprostol pour l'induction du travail, ainsi que les conditions de prises. Parmi les différents résultats, on peut noter que 78 % des médecins prescrivent hors AMM, parmi ces prescriptions 86 % d'entre elles sont hors AMM car elles ne respectent pas la voie d'administration. Ils utilisent la voie intravaginale, 61 % des médecins ne précisent pas au patient que le misoprostol est indiqué hors AMM. Parmi les non utilisateurs, 48 % d'entre eux refusent de le prescrire en raison de l'absence d'AMM (Krause et al. 2011).

Selon le groupe de travail Bellagio, pour l'induction du travail 25 µg de misoprostol par voie vaginale (jusque 6 doses à 4h d'intervalle) ou 20 µg par voie orale (jusque 12 doses à 2h d'intervalles) sont nécessaires (Kent 2009).

Le misoprostol, malgré l'absence d'AMM, est un traitement de choix utilisé régulièrement. Les différents effets secondaires du misoprostol ne sont pas très fréquents ; moins de 5 % pour les risques hémorragiques et infectieux selon plusieurs études randomisées de niveau de preuve 1. Cependant, au delà de 9 SA le misoprostol est plus douloureux, entraîne plus de saignements et de troubles digestifs que le traitement chirurgical (Beucher et al. 2014b).

En France, l'ANSM n'autorise pas ces utilisations hors AMM et rappelle les risques encourus ainsi que l'absence d'un rapport bénéfice / risque favorable (ANSM 2013b).

L'extension de l'AMM en gynécologie est difficile à obtenir en raison d'une population sensible : femme enceinte, contexte psychologique difficile en cas d'IVG, IMG ou de fausses couches. De plus, le laboratoire n'a pas toujours intérêt à étendre l'AMM, en effet comme vu précédemment, les dossiers d'extensions d'AMM entraînent des démarches longues et coûteuses. Enfin, l'image du laboratoire peut être dégradée au niveau international et mondial lors de la commercialisation des médicaments indiqués dans les interruptions de grossesse (Simon et Marret 2014).

3.1.2. Cabergoline

Tableau 6 : Publication relative à la cabergoline extraite de la recherche Google Scholar®

Titre de la publication	Référence	Médicaments	Motifs Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Inhibiteurs de la lactation: analyse des pratiques de prescriptions	(Imbert et al. 2013)	Bromocriptine	Indication	Audit multicentrique (questionnaire)	D

Rappel de l'AMM

La cabergoline (Dostinex®) est un inhibiteur de la prolactine, elle est utilisée dans le traitement des hyperprolactinémies idiopathiques et des hyperprolactinémies liées à la présence d'un microadénome ou d'un macroadénome hypophysaire.

Analyse du contexte hors AMM

Une étude multicentrique réalisée par C. Imbert, est un audit envoyé à 14 hôpitaux dont le but est de connaître les inhibiteurs de la lactation qu'ils utilisent. Seulement 7 hôpitaux ont répondu. Il y a eu 27 643 prescriptions, la bromocriptine représente 58 % et la cabergoline 42 % des traitements (Imbert et al. 2013). Ces deux molécules sont des dérivés de l'ergot de seigle qui peuvent entraîner des effets secondaires cardiovasculaires graves. La cabergoline ne possède pas l'AMM dans le cadre d'inhibition de la lactation après l'accouchement malgré cela on constate qu'elle est largement utilisée.

L'ANSM a publié un point d'information en juillet 2013, rapportant que la bromocriptine ne devait pas être recommandée pour l'inhibition de la lactation sans raison médicale. Elle peut être remplacée par la cabergoline 0,5 mg sandoz® ou le lisuride 0,2 mg qui lui possède l'AMM pour cette indication (ANSM 2013a).

Ce point d'information peut être discuté, notamment par la non indication en systématique d'un inhibiteur de la lactation lorsque la patiente ne veut ou ne peut pas allaiter. Le risque de retrouver les effets secondaires identiques à ceux de la bromocriptine ne sont pas négligeables, les arguments de l'ANSM sont : l'utilisation de la cabergoline depuis plus de 10 ans pour cette indication en Europe et au Canada, de plus le rapport périodique de

pharmacovigilance européen n'a rapporté aucun effet secondaire cardiaque de la cabergoline (Sentilhes et al. 2014).

3.1.3. Progestatifs

Tableau 7 : Publications relatives aux progestatifs extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicaments	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Traitement médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue)	(Azoulay et Daraï 2005)	Progestatifs	Indication	Revue systématique de la littérature (recommandations officielles)	A
Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) Drug treatments for genital endometriosis (excepting adenomyosis)	(Laborde 2007)	Progestatifs	Indication	Revue systématique de la littérature (recommandations officielles)	A

Rappel de l'AMM

L'acétate de nomégestrol (Lutenyl®) est indiqué dans les carences en œstrogènes chez la femme ménopausée.

La promégestone (Surgestone®) est indiquée dans les troubles de la ménopause, les dysménorrhées, les irrégularités menstruelles, les ménorragies en cas de fibromes utérins, le syndrome prémenstruel, les mastodynies et le traitement de la préménopause.

L'acétate de cyprotérone (Androcur®) est indiqué dans le cancer de la prostate et la réduction des pulsions sexuelles en cas de paraphilie (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Ces trois molécules sont utilisées dans le traitement de l'endométriose en France en dehors de leur AMM.

Trois publications sur ce sujet sont retrouvées dont deux sont des recommandations de l'Afssaps dont le contenu est très semblable. La troisième a été réalisée par un des auteurs des deux précédentes (elle n'est pas mentionnée ici).

Les antigonadotropes, tels que l'acétate de nomégestrol, l'acétate de cyprotérone et la promégestone sont des molécules utilisées dans le traitement de l'endométriose, pour leurs effets anti-oestrogéniques directs et antigonadotropes lors d'une administration prolongée. De plus, elles ont une action anti-inflammatoire car elles agissent sur les métalloprotéases en inhibant leurs gènes. Les métalloprotéases seraient impliquées dans le remodelage de la matrice extracellulaire mis en évidence lors de l'endométriose (Azoulay et Daraï 2005).

Dans l'étude d'Azoulay, un tableau récapitulatif représentant les progestatifs les plus antigonadotropes est donné ; la molécule la plus antigonadotrope est la promégestone utilisée hors AMM.

Les résultats de l'essai prospectif randomisé réalisé par Telimaa et son équipe avec l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) contre placebo et danazol sont décrits dans l'article d'Azoulay. Le MPA est significativement plus efficace que le placebo après 6 et 12 mois de suivi, tandis qu'il est d'efficacité équivalente avec le danazol (Danatrol®). Dix huit patients ont reçu le danazol, 16 le MPA et 17 le placebo. Une résolution totale ou partielle des symptômes a été observée chez 60 % des patients danazol, 63 % des patients MPA et seulement 18 % des patients placebo (Telimaa et al. 1987).

Vercellini et son équipe ont eux comparé le MPA à une pilule œstroprogestative associée au danazol chez 80 femmes atteintes d'endométriose. Les 80 femmes ont été randomisées en deux groupes équivalents. Un groupe est traité par MPA, le deuxième groupe est traité par danazol et une pilule œstroprogestative pendant un an. A la fin de l'étude, 72,5 % des femmes sous MPA sont satisfaites du traitement contre 57,5 % dans l'autre groupe. Cependant, une diminution significative de tous les symptômes est observée dans les deux groupes (Vercellini et al. 1996).

Ainsi ces résultats ne prouvent pas l'efficacité du Surgestone®, Luteryl® et Androcur® mais celle de la MPA (elle a l'AMM dans le traitement de l'endométriose). Cependant leurs mécanismes d'action sont très proches et rassurent sur l'utilisation de ceux-ci dans le traitement de l'endométriose.

Les stérilets à base de progestérone, comme Mirena® à base de levonorgestrel, sont aussi utilisés hors AMM dans le traitement de l'endométriose. Ils permettent de réduire les saignements, mais aussi les douleurs selon une étude réalisée auprès de 34 femmes par Lockhat dans l'étude d'Azoulay. Cependant les nombreux effets indésirables peuvent conduire au retrait du stérilet.

Pour conclure, en France, plusieurs molécules disposent de l'AMM pour le traitement de l'endométriose mais d'autres molécules de la même classe sont utilisées hors AMM. Les études prouvant leur efficacité sont peu nombreuses mais la promiscuité de leur mode d'action sécurise d'avantage leur utilisation.

3.1.4. Diane 35®

Tableau 8 : Publications relatives à Diane 35® extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicaments	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Scrutiny of Diane-35 due to potential dangers of off-label prescribing	(Collier 2013)	Diane®	Indication : contraceptif	Article de journal	D
Le point sur les pilules œstroprogestatives et le risque de thrombose veineuse	(Giroux et al. 2013)	Pilules œstroprogestatives	Indication : contraceptif	Article de journal	D
Contraception œstroprogestative et risque thrombotique: des faits cliniques aux conséquences médiatiques	(Lévesque et Hanslik 2013)	Pilules œstroprogestatives	Indication : contraceptif	Article de journal	D

Rappel de l'AMM

Diane 35® (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol) est indiquée dans le traitement de l'acné modéré à sévère chez la femme après échec d'un traitement topique ou antibiotique à long cours (Vidal 2014). Son AMM a été suspendue en mai 2013 en raison du risque de thrombose veineuse. Elle a été remise sur le marché avec une modification de l'AMM en janvier 2014 suite à une demande de la commission européenne.

Analyse du contexte hors AMM

Diane 35® de part sa composition, est un contraceptif hormonal mais elle ne possède pas d'AMM pour cette indication (Lévesque et Hanslik 2013). Pour les prescripteurs et les patientes, son utilisation en tant que contraceptif et anti-acnéique peut-être une solution pour le traitement de l'acné et la contraception simultanément. Il n'est pas possible d'utiliser un contraceptif hormonal lors de la prise de Diane 35® ; or son utilisation peut être dangereuse car son efficacité en tant que contraceptif n'est pas clairement démontrée et le risque thromboembolique veineux est élevé (Collier 2013).

Avec la réévaluation de l'AMM, la restriction de son indication et le renforcement des contre-indications, son utilisation comme contraceptif devrait diminuer fortement ainsi que son utilisation comme anti-acnéique du fait de la médiatisation de son retrait de commercialisation.

Dans le cas de la Diane 35®, l'utilisation hors AMM peut être évitée car de nombreuses autres molécules possédant l'AMM sont disponibles en France (Giroux et al. 2013).

3.2. Traitement anticoagulant

3.2.1. Héparines

Tableau 9 : Publications relatives aux héparines extraites de la recherche Google Scholar®

Titre de la publication	Référence	Médicaments	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Utilisation des héparines en médecine de ville: données de l'Assurance Maladie de Midi-Pyrénées	(Berchery et al. 2003)	Héparines	Non respect RCP	Etude rétrospective	C
Prescription des héparines de bas poids moléculaire en chirurgie vasculaire: résultats de l'enquête Epebe	(Godet et al. 2005)	Héparines	Indication	Enquête questionnaire	D
Prophylaxie thromboembolique lors des voyages aériens long-courriers : recommandations et pratiques des médecins généralistes	(Huret 2013)	Héparines	Indication	Thèse : enquête prospective questionnaire	D
Prescriptions inappropriées d'héparine à dose curative en milieu hospitalier, l'information des prescripteurs diminue-t-elle les erreurs?	(Geffroy et al. 2002)	Héparines	Non respect du RCP	Etude prospective	B

Rappel de l'AMM

Les héparines sont des molécules antithrombotiques. Elles sont utilisées en traitement préventif et curatif des risques de thrombose et de coagulation. Elles nécessitent une surveillance de la numération plaquettaire quelque soit le type d'héparine : héparine non fractionnée (HNF) ou héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

L'effet secondaire redouté avec les héparines est la thrombopénie induite par héparine (TIH). Cette complication est rare (0,5 à 1% des cas) mais très dangereuse et nécessite un arrêt immédiat du traitement par héparine. Il est recommandé de réaliser un dosage plaquettaire avant le traitement afin de déterminer le taux de plaquettes de base, puis 2 fois par semaine pendant 4 semaines, puis 1 fois par semaine si le traitement est prolongé au delà de trois semaines (Vidal 2014). Les HBPM sont contre-indiquées chez les patients insuffisants rénaux. Il faut réaliser un dosage de la créatininémie afin de calculer la clairance à la créatinine particulièrement chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

De plus, la posologie est déterminée en unité internationale par kilogrammes par jour, ce dosage peut être modifié en fonction du profil patient : sujet âgé, obèse, insuffisant rénal, afin d'éviter tout surdosage en héparine.

Les différentes utilisations hors AMM retrouvées concernent le non respect de la posologie, du suivi, et deux indications hors AMM : la chirurgie vasculaire et la prophylaxie lors d'un voyage en long courrier.

Analyse du contexte hors AMM

3.2.1.1. Posologie et suivi du traitement

Précédemment nous avons vu que le suivi du traitement et les posologies sont clairement définis dans le RCP.

Selon l'étude rétrospective de Berchery Delphine réalisée à partir de 16 462 prescriptions issues des données de remboursement de l'assurance maladie de Midi-Pyrénées, 72,6 % des prescriptions d'héparine respectent la durée de traitement. Pour la surveillance biologique : la numération plaquettaire est réalisée pour 41,9 % des prescriptions, le temps de céphaline activée pour 27,8 % et le temps de l'anti-Xa pour 3,1 %. La créatininémie est dosée chez 27 % des patients de plus de 75 ans (Berchery et al. 2003). Ces taux devraient se rapprocher de 100 % pour une utilisation optimale des héparines. D'après cette étude, en pratique, seule la durée de traitement est bien respectée, l'insuffisance de la surveillance biologique peut entraîner des complications chez les patients, particulièrement chez le sujet âgé.

L'analyse des posologies et la réalisation du suivi du traitement par héparine fait aussi l'objet de l'étude prospective de Geffroy et son équipe pendant six mois. L'analyse des prescriptions d'HBPM dans un service hospitalier, se déroule en trois phases : une phase de recueil, une phase d'analyse et de diffusion des erreurs aux médecins prescripteurs (n=20) et une phase d'évaluation finale. A la phase 1, 111 patients sont inclus, à la phase 3 il reste 101 patients. Les résultats rapportent un pourcentage total de prescriptions hors AMM de 54,3 %, dont 15,3 % en raison d'une posologie trop élevée. La numération plaquettaire a été réalisée pour 58,5 % des patients. Lors de la phase 3, les diminutions de posologies ont été effectuées chez les patients à risque (personnes âgées, insuffisants rénaux et obèses). Il n'y a pas eu de diminution de posologie initiale. La surveillance de la numération plaquettaire a été renforcée (Geffroy et al. 2002).

Ces deux études montrent que la surveillance biologique n'est pas toujours réalisée convenablement en ville et à l'hôpital, les posologies sont souvent trop élevées et le suivi du traitement insuffisant. La mise en évidence de ces problèmes dans les centres hospitaliers peut conduire à des améliorations comme dans l'étude de Geffroy.

3.2.1.2. Chirurgie vasculaire

La chirurgie vasculaire est une discipline chirurgicale qui prend en charge les maladies vasculaires non cardiaques. Dans cette discipline, les héparines ne possèdent aucune indication au sein de leur AMM.

Une enquête réalisée auprès de différentes catégories de médecins, en charge des patients subissant un acte de chirurgie vasculaire, a été réalisée à l'aide d'un questionnaire. Cette

enquête s'est déroulée entre mars et juin 2003, 301 questionnaires à réponses ouvertes et choix multiples ont été envoyés. Ils permettent de connaître les protocoles de traitement antithrombotique et leur fréquence en fonction de la pathologie opérée.

Les résultats indiquent que 80 % de ces patients ont reçu une héparine suite à une opération vasculaire souvent associée à un antiagrégant plaquettaire (Godet et al. 2005).

Les antiagrégants plaquettaires sont, malgré ces résultats, utilisés en majorité dans les pathologies vasculaires artérielles.

Les médecins évaluent le risque thromboembolique de chaque patient avant de prendre la décision de traiter avec l'héparine. Ils s'intéressent à la durée d'alitement du patient, la présence d'un cancer, obésité, syndrome d'hypercoagulabilité, et aux troubles cardiaques. Ce sont des facteurs de risques motivant la prescription d'HBPM.

Dans cette enquête, la prescription par les médecins d'HBPM en chirurgie vasculaire est une pratique courante. Les prescripteurs sont conscients des facteurs à prendre en compte. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour définir les posologies et les durées de traitement nécessaire pour pallier le risque thromboembolique sans aggraver le risque hémorragique postopératoire. Cette étude étant le résultat d'un questionnaire, elle n'apporte pas de preuve scientifique de l'efficacité des héparines.

3.2.1.3. Prophylaxie lors d'un voyage en long courrier

Les longs voyages en avion sont des facteurs de risques de maladies thromboemboliques veineuses (MTEV). En effet, une position assise dans un espace exiguë favorise la stase veineuse. La somnolence, la prise de somnifère et la durée du vol augmentent aussi le risque de MTEV.

La thèse pour le diplôme de docteur en médecine générale : « Prophylaxie thromboembolique lors des voyages aériens long-courriers : recommandations et pratiques des médecins généralistes. » de Mathilde Huret, contient une enquête réalisée au sein d'un aéroport parisien. Un questionnaire a été distribué aux passagers de vols longs courriers. L'objectif est de connaître la méthode prophylactique des risques thromboemboliques utilisée, en fonction du nombre de facteurs de risques de chaque passager. Seulement 5,5 % des patients (n =145) ont reçu une injection d'héparine avant le départ. Sur les 8 patients concernés, 7 avaient au moins deux facteurs de risque et 5 avaient des antécédents de thrombose veineuse profonde (TVP) (ou dans leur famille). En France, les héparines n'ont pas d'AMM dans la prophylaxie des MTEV lors d'un voyage en avion ; aux Etats-Unis c'est une contre-indication (Huret 2013). Ce questionnaire nous permet de connaître l'existence de prescriptions hors AMM des héparines en prophylaxie lors d'un voyage long courrier mais n'apporte aucune preuve sur l'efficacité du traitement.

3.2.2. Antithrombotiques

Les antithrombotiques (AT) regroupent deux classes de médicaments : les anti-vitamines K (AVK) et les antiagrégants plaquettaires. Ce sont des molécules anciennes, malgré la commercialisation de nouveaux antiagrégants plaquettaires tels que le dabigatran inhibiteur direct de la thrombine, le rivaroxaban et l'apixaban qui sont des inhibiteurs du facteur Xa.

Les antithrombotiques sont des traitements susceptibles d'entraîner de nombreux effets secondaires, leur utilisation nécessite une surveillance particulière. Le principal risque est l'apparition d'un surdosage, il se manifeste par une hémorragie, une surveillance de l'INR (International Normalized Ratio) est nécessaire pour les AVK.

3.2.2.1. **Dabigatran**

Tableau 10 : Publications relatives au dabigatran extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Extrapolation of physiopathological data to clinical practice: Example of dabigatran in off-label use	(Molinier et al. 2014)	Dabigatran	Population : porteur de valve	Etude de cas	C
Imputabilité d'une mise en jeu du pronostic vital à un inhibiteur spécifique de la thrombine	(Hanf et al. 2009)	Dabigatran	indication	Etude de cas	C

Rappel de l'AMM

Les indications du dabigatran (Pradaxa®) sont :

- le traitement préventif des thromboses veineuses post chirurgicales des prothèses de hanche et de genou,
- le traitement préventif de l'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ischémique en cas de fibrillation auriculaire chez l'adulte
- le traitement préventif des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire chez l'adulte (Vidal 2014)

Analyse du contexte hors AMM

Le dabigatran a été proposé dans le traitement préventif des thromboses chez les patients porteurs d'une prothèse valvulaire. L'essai RE-Align a été mis en place l'été 2012, il avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du dabigatran versus AVK chez les patients porteurs de prothèse valvulaire. Au total 405 patients sont inclus, les doses de dabigatran sont de 2 x 150 mg, 200 mg ou 300 mg, adaptées en fonction de la clairance de créatinine. La durée de l'étude est de 12 semaines avec possibilité de poursuite. Mais l'étude est arrêtée fin 2012, en raison de l'apparition de cas grave d'AVC, d'infarctus du myocarde (IM) et d'hémorragies dans le groupe de patient traité par le dabigatran (Molinier et al. 2014).

Suite à cet arrêt, l'ANSM rappelle que le dabigatran ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de prothèse valvulaire (ANSM 2013c).

Une étude de cas illustre cette utilisation hors AMM. Il s'intéresse à une femme de 65 ans avec pour antécédents une HTA, dyslipidémies, fibrillation auriculaire, et une valvulopathie mitrale. En 2003, le changement de valve est programmé et un traitement par fluindione (Préviscan®) est mis en place jusqu'à octobre 2012. Mais devant des grandes difficultés à stabiliser l'INR, le traitement est remplacé par dabigatran (hors AMM). En décembre 2012, la patiente est hospitalisée pour un AVC et un thrombus au niveau de l'anneau mitral. Le dabigatran est alors arrêté et remplacé par de l'HNF en seringue électrique (Molinier et al. 2014).

Le dabigatran fait l'objet d'un deuxième cas de Hanf. Un homme avec de nombreux antécédents tels qu'un adénome prostatique, un AVC, une TIH suite à une pose de prothèse de hanche totale, est hospitalisé pour algies fessières persistantes. Après plusieurs examens la décision d'une opération de laminectomie décompressive est prise (retrait d'une partie de l'os vertébrale). Après la chirurgie, le traitement par dabigatran est instauré à la dose de 220 mg/j (pas d'héparine car antécédents de TIH). Quelques jours plus tard, le patient présente une toux persistante, une anémie, une insuffisance rénale aigüe, hématurie et syndrome inflammatoire. Le patient a fait une hémorragie pulmonaire puis une hémorragie intracrânienne (HIC), certainement favorisée par la prise du dabigatran. De plus, la posologie recommandée est de 150 mg et non 220 mg/jour, en effet le patient est âgé de 73 ans et a de nombreux antécédents (sujet âgé à partir de 75 ans). La dose de 220 mg est réservée à la prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche ou de genou. Ici le dabigatran est instauré en dehors de son indication et de sa posologie ; la contre-indication de l'héparine suite à la TIH n'aurait pas du conduire à la prescription de dabigatran en 1^{ère} intention mais plutôt à la prescription de danaparoiide (Orgaran®) par exemple (Hanf et al. 2009).

D'après notre recherche les essais d'utilisation du dabigatran en dehors du RCP ne rapportent pas de résultat concluant ni une efficacité supérieure au traitement possédant l'AMM.

3.2.2.2. Prasugrel

Tableau 11 : Publications relatives au prasugrel extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Fatal Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome After Off-Label Prasugrel: A Case Report	(Serebruany et al. 2013)	Prasugrel	Posologie et durée	Etude de cas	C
Off-label use of prasugrel in stable coronary artery disease is associated with greater degree of platelet inhibition compared with use after acute coronary syndrome	(Abell et al. 2013)	Prasugrel	Indication	Etude prospective	B

Rappel de l'AMM

Le prasugrel (Efient®) est un inhibiteur de l'activation et de l'agrégation plaquettaire par l'intermédiaire de la liaison irréversible de son métabolite actif aux récepteurs à l'ADP de type P2Y12 sur les plaquettes. Il est indiqué en association avec l'acide acétylsalicylique dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronaire aigu traité par une intervention coronaire percutanée primaire ou retardée (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Deux études ont été retrouvées dans la recherche bibliographique sur Pubmed®, la première s'intéresse à l'utilisation du prasugrel dans le traitement des maladies coronariennes stables et la seconde est une étude de cas chez un patient porteur d'un stent.

Premièrement, le prasugrel n'a pas d'indication dans le traitement des maladies coronariennes stables, mais une étude a été réalisée pour évaluer son efficacité dans ce cas (Abell et al. 2013). Au total 415 patients sont inclus, 27 ont une maladie coronarienne stable et 388 un syndrome coronarien aigu (SCA). L'efficacité du traitement a été mesurée par l'index de réactivité des plaquettes de la protéine VASP (vasodilatator stimulation phosphoprotein). Cette protéine une fois déphosphorylée entraîne l'activation des plaquettes puis la coagulation. Pour cette réaction, l'AMPc est indispensable, or le prasugrel inhibe la voie de l'ADP qui permet la formation d'AMPc donc empêche la coagulation. Si l'index VASP > 50 % il y a risque de thrombose et si il est < 10 % risque d'hémorragie. Les résultats montrent que les patients souffrant de maladie coronaire stable ont un risque d'hémorragie supérieur (22 %) aux patients ayant un SCA (8 %). Mais ce résultat est inversé si on s'intéresse au risque de thrombose (0 % chez les patients stables et 6 % chez les patients SCA). En somme, le risque hémorragique est plus important chez les patients stables, les médecins doivent donc évaluer le risque avant d'instaurer un traitement par prasugrel qui se révèle efficace dans cette étude.

Deuxièmement, l'étude de cas porte sur le clopidogrel et le prasugrel. Le clopidogrel est utilisé à une posologie trop élevée et une durée de traitement trop longue. Le prasugrel est quant à lui utilisé dans une indication hors AMM.

En effet, un homme de 65 ans avec antécédents d'AVC a été traité par la pose d'un stent en métal. Suite à cette opération, le patient a reçu 150 mg de clopidogrel par jour pendant 13 mois, puis 75 mg/j pendant 3 ans. Cette posologie est hors AMM, la dose recommandée est de 75 mg/j pendant 12 mois. Le patient a été hospitalisé pour une pneumonie, un blocage coronarien est diagnostiqué mais il ne nécessite pas d'intervention. Le traitement par clopidogrel est alors remplacé par le prasugrel à 10 mg/jour plus l'acide acétylsalicylique à 81 mg/jour. Au bout de 6 jours, le patient est désorienté et confus, il présente des pétéchies

sur le corps et une difficulté respiratoire. Quelques heures plus tard le patient ne connaît plus son âge et semble aveugle. Dans les 10 jours après la première prise de prasugrel, le foie et les reins sont défaillants. Au bout de 16 jours le patient est décédé d'une septicémie compliquée avec syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Ce décès est imputé au traitement prolongé par le clopidogrel et le prasugrel, probablement suite à un affaiblissement des plaquettes qui permettent la lutte contre l'infection et limitent les réponses inflammatoires (Serebruany et al. 2013).

3.2.2.3. Acide acétylsalicylique

Tableau 12 : Publication relative à l'acide acétylsalicylique extraite de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicaments	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Hémorragies intracrâniennes de l'adulte: implication de plus en plus importante des traitements antithrombotiques?	(Carlucci et al. 2013)	antithrombotiques	indication	Etude de cohorte prospective	B

Rappel de l'AMM

L'aspirine est une molécule très ancienne et bien connue, elle est fréquemment utilisée, mais parfois en dehors de ses indications officielles. Elle a de nombreuses indications selon la spécialité sous laquelle elle se trouve : traitement symptomatique des douleurs, prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose, traitement des rhumatismes aigus ou chroniques. Les effets secondaires sont principalement hématologiques (Vidal 2014). Les interactions avec d'autres médicaments sont dues à sa forte liaison aux protéines plasmatiques.

Analyse du contexte hors AMM

Dans l'étude de Carlucci et son équipe, la mise en cause de l'aspirine dans le risque HIC, a été démontrée ainsi que plusieurs indications hors AMM. C'est une étude de cohorte prospective. Elle se déroule pendant 5 mois, 160 patients sont inclus. Parmi eux, 74 avaient déjà un traitement antithrombotique avant l'HIC :

- 40 patients traités par AAP (antiagrégants plaquettaires) seul
- 29 patients traités par AVK seul,
- 4 patients traités par AVK et APP
- 1 patient traité par Arixtra® (fondaparinux, inhibiteur sélectif du facteur Xa)

Les indications des différents traitements sont retrouvées sauf pour un patient. Parmi les indications des AAP 27,3 % sont hors AMM soit 12 indications : palpitations, céphalées, arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA), suspicion d'angor, insuffisance

cardiaque, valve aortique, le pontage des membres inférieurs, la suspicion d'AVC et la polykystose hépatorénale.

Cette étude montre qu'il y a plus d'HIC chez les patients sous antithrombotiques ; en effet 29,7 % des patients sous AT sont décédés dont 63,7 % étaient traités par AAP et 27,3 % par AVK tandis que 25,6 % des patients sans traitement AT sont morts.

Selon cette étude la prévalence d'HIC sous AT a été évaluée à 46,3 %. Ce résultat est élevé, la diminution du nombre de prescriptions hors AMM et un meilleur usage des traitements AT semblent nécessaires afin de limiter le risque d'HIC.

L'utilisation hors AMM expose les patients à des risques importants ; elle peut inverser la balance bénéfique/risque (Carlucci et al. 2013).

3.2.2.4. Altéplase

Tableau 13 : Publications relatives à l'altéplase extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'	(Breuer et al. 2011)	Altéplase	Non respect du RCP	Etude comparative non randomisée	B
Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke	(Meretoja et al. 2010)	Altéplase	Contre indication	Etude rétrospective	C
Tissue plasminogen activator for transient ischemic attack: the case for "off-label" use of thrombolytics	(Sobel et al. 2014)	Altéplase	Non respect du RCP	Etude de cas	C

Rappel de l'AMM

L'altéplase (Actylise®) est une enzyme antithrombotique indiquée dans :

- le traitement aiguë des AVC ischémiques (maximum 4h30 après l'évènement, avant la durée maximale était de 3h),
- le traitement aiguë des infarctus du myocarde (maximum 12h30),
- le traitement des embolies pulmonaires aiguës ou massives.

Cette glycoprotéine active la biotransformation du plasminogène en plasmine (après avoir été activée par la liaison à la fibrine) entraînant la dissolution du caillot de fibrine.

L'altéplase est contre-indiquée dans de nombreuses situations, à noter :

- l'hypersensibilité à la molécule
- l'hémorragie ou la présence d'un autre traitement anticoagulant
- âge > 80 ans
- hypertension artérielle sévère ou non contrôlée
- crise d'épilepsie
- lésion intracrânienne et tumeur cérébrale
- pancréatite, ulcère gastroduodéal, hépatite et insuffisance hépatique
- intervention chirurgicale récente (Vidal 2014)

Ces nombreuses contre-indications conduisent à l'utilisation de l'altéplase en dehors de son AMM, quand les médecins estiment que le risque encouru est plus important par rapport à la prise du traitement.

Analyse du contexte hors AMM

Deux études réalisées dans deux centres hospitaliers comparent l'efficacité de l'altéplase dans ses indications respectant et ne respectant pas l'AMM.

La première a été réalisée dans un hôpital d'Helsinki de 1995-2008, c'est une étude rétrospective. Tous les patients qui ont reçu l'altéplase suite à un AVC ont été recensés, cela représente 985 patients. Une ou plusieurs contre-indications étaient présentes dans 51% des cas. La plus représentée est l'âge, supérieur à 80 ans (n=159), le score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score, permet d'évaluer les patients ayant eu un accident ischémique cérébral en phase aiguë) trop faible (ici <5) (n=129), l'utilisation d'antihypertenseurs intraveineux avant le traitement, le début des symptômes > 3h, pression artérielle > 185/110mmHg et traitement par anticoagulant oraux.

Après comparaison avec l'utilisation de l'altéplase dans les conditions respectant l'AMM, la seule contre-indication associée à un mauvais pronostic, est l'âge supérieur à 80 ans. Les autres contre-indications n'ont pas entraîné un risque plus élevé d'HIC (Meretoja et al. 2010). La deuxième étude est réalisée au sein de l'hôpital d'Erlangen en Allemagne, la méthode est la même que l'étude précédente. La période d'étude démarre en janvier 2006 et se termine en janvier 2012, 422 patients sont inclus. Pour cette étude, ils ont défini que l'utilisation de l'altéplase chez un patient ayant un score NIHSS <1 (=définition 1) ou <4 (=définition 2) était hors AMM étant donné qu'il n'est pas défini dans les recommandations. Résultats ; 45 % des patients ont reçu le traitement en dehors des recommandations. La contre-indication la plus représentée est l'âge supérieur à 80 ans. L'AVC mineur représente 84 cas si on considère la définition 2 et 3 cas pour la définition 1. Ensuite, les contre-indications sont l'HTA, le délai > 3h et une intervention chirurgicale majeure ou un traumatisme dans les 3 mois précédents (Breuer et al. 2011).

Les contre-indications associées à un mauvais pronostic ici, sont l'AVC mineur selon la définition 1 et l'âge > 80 ans comme dans l'étude précédente.

Enfin, une étude de cas est rapportée par Sobel (Sobel et al. 2014), une femme de 37 ans présente une occlusion de l'artère cérébrale moyenne. Elle a pour antécédent la pose d'une valve cardiaque et un traitement par warfarine. Trois heures avant l'hospitalisation, elle a eu deux épisodes ischémiques transitoires. Le score NIHSS est égal à zéro. Après un consensus entre le médecin urgentiste et les deux neurologues, la décision d'administrer l'altéplase a été prise afin d'éviter la survenue à long terme d'un AVC. Après explication à la

patiente et à la famille, le traitement a été administré 3h05 min après les premiers symptômes.

La patiente n'a pas eu de déficit neurologique, son IRM (imagerie par résonance magnétique) ne montre aucun signe d'infarctus, un traitement anticoagulant a été remis en place sans nécessité d'autres soins.

Les résultats de ce cas clinique et de ces deux études sont en accord avec les recommandations de bonnes pratiques de l'HAS de 2009. Les contre-indications d'administration de l'altéplase devraient être réévaluées afin de faciliter l'accès à l'altéplase, si des données d'essais randomisés ou des études observationnelles fiables seraient disponibles. Dans ses recommandations, l'HAS décrit les différentes contre-indications « qui pourraient être remise en question » : l'âge, l'hypertension, la crise d'épilepsie, le caractère modéré ou régressif des symptômes (HAS 2009a).

3.2.2.5. Fondaparinux

Tableau 14 : Publications relatives au fondaparinux extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Efficacy and safety of off-label use of fondaparinux in the management of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in an elderly woman	(Leporini et al. 2013)	Fondaparinux	Indication	Etude de cas	C
Frequent off-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) - findings from the GerHIT multi-centre registry study	(Schindewolf et al. 2012)	Fondaparinux	Indication	Etude multicentrique rétrospective	C

Rappel de l'AMM

Le fondaparinux (Arixtra®) est indiqué dans le traitement des embolies pulmonaires et des TVP. Mais il est très souvent utilisé en relais aux héparines lors de l'apparition d'une TIH. Cependant il ne possède pas cette indication dans son RCP (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Dans une étude rétrospective multicentrique, les données de la prise en charge thérapeutique des patients présentant une TIH ont été recueillies. Pour cela, 9 hôpitaux en Allemagne ont été retenus ; l'étude s'est déroulée du 19 Janvier 2005 au 25 Octobre 2009, tous les patients traités pour une suspicion de TIH ont été inclus dans l'étude. Après détection de la TIH, le traitement principalement instauré est le fondaparinux pour 40 % des patients (n=78), le danaparoiide (12,3 %), l'argatroban (23,6 %), et la lépirudine (non disponible depuis 2012). Parmi ces molécules, seul le fondaparinux ne possède pas d'indication dans la TIH. Cette forte utilisation peut s'expliquer par le faible coup du fondaparinux et sa facilité d'injection sous cutanée. Sa longue demi-vie (17h) permet de réaliser une injection par jour, contrairement aux autres molécules qui nécessitent une

injection IV en continue et la nécessité d'un contrôle fréquent. Cependant, d'autres études évaluant l'efficacité et l'innocuité du fondaparinux sont nécessaires selon les auteurs (Schindewolf et al. 2012).

Une étude de cas a été retrouvée grâce à la recherche sur Pubmed® ; une femme de 80 ans est hospitalisée suite à des douleurs à la jambe droite occasionnées par une chute. Après des examens une fracture fémorale est diagnostiquée. La jambe est immobilisée et un traitement par nadroparine (Fraxiparine®) est débuté. Dès le début du traitement la patiente se plaint de douleur dans la jambe. L'échographie et le dosage de la numération plaquettaire conduisent au diagnostic de TIH. Le nadroparine est arrêté et après le consentement de la patiente, un traitement par fondaparinux est débuté. Le nombre de plaquettes est normalisé en 4 jours, au bout de 3 mois aucun signe de thrombose n'a été signalé (Leporini et al. 2013).

C'est un cas isolé mais il apporte une deuxième preuve de l'utilisation et de l'efficacité du fondaparinux dans le traitement des TIH. La commission de transparence de l'HAS du 18 novembre 2009, apporte les modifications suivantes au RCP du fondaparinux : « Le fondaparinux doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de TIH », en effet il n'y a pas de lien établi entre la prise de fondaparinux et l'apparition de la TIH (HAS 2009b).

3.2.3. Facteur VII_A

Tableau 15 : Publications relatives au facteur VII_A extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
The "off-label" role of recombinant factor VII _A in surgery: is the problem deficient evidence or defective concept?	(Al-Ruzzeh et Navia 2009)	Facteur VII _A	Indication	Revue de la littérature	B
Caution with the published database reviews analyzing the off-label use of recombinant activated factor VII (rFVII _A) in cardiac surgery	(Al-Ruzzeh et Navia 2010)	Facteur VII _A	Indication	Article de revue (lettre)	D
Off-label use of recombinant factor VII (rFVII _A) in teaching hospitals in Paris in 2010	(Bardon et al. 2013)	Facteur VII _A	Indication	Etude rétrospective	C
Timely 'off-label' use of recombinant activated factor VII _A (NovoSeven®) can help in avoiding hysterectomy in intractable obstetric bleeding complicated with disseminated intravascular coagulation: A case report and review of the literature	(Burad et al. 2012)	Facteur VII _A	Indication	Etude de cas	C
Life, limb or off-label recombinant VII _A use in the setting of limited blood assets: a case study	(Carr et Vickaryous 2013)	Facteur VII _A	Indication	Etude de cas	C
Off-label use of recombinant factor VII _A in two tertiary hospitals in Queensland	(Donovan et al. 2013)	Facteur VII _A	Indication	Etude multicentrique rétrospective	C
Off-label use of recombinant factor VII _A	(Hayanga 2011)	Facteur VII _A	Indication	Article de revue	D
Off-label use of recombinant factor VII _A : why we need better drug monitoring	(Hebert et al. 2011)	Facteur VII _A	Indication	Article de revue	D
Cost-effectiveness of using recombinant activated factor VII _A as an off-label rescue treatment for critical bleeding requiring massive transfusion	(Ho et Litton 2012)	Facteur VII _A	Indication	Etude de cohorte rétrospective	C
A hemorrhage of off-label use	(Karkouti et Levy 2011)	Facteur VII _A	Indication	Article de revue	D
Evidence and desperation in off-label prescribing: recombinant factor VII _A	(Lipworth et al. 2012)	Facteur VII _A	Indication	Article de revue	D
Recombinant factor VII _A : an assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting	(Logan et Goodnough 2010)	Facteur VII _A	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VII _A for off-label indications	(Yank et al. 2011)	Facteur VII _A	Indication	Revue systématique de la littérature	B

Rappel de l'AMM

Le facteur VII_A (Novoseven®) est un facteur de coagulation, il forme un complexe avec le facteur tissulaire afin d'activer le facteur X. Il est indiqué au début de sa commercialisation dans le traitement des hémorragies chez les patients hémophiles de type A puis de type B. L'indication s'étend aux hémorragies en cas d'hémophilie acquise ou en cas de déficit constitutionnel en facteur VII. La dernière indication est le traitement de la thrombasthénie de Glanzmann (Vidal 2014).

Récemment, des PTT ont été accordés au facteur VII_A:

- hémorragie post-partum

- Accident hémorragique
- Rupture varice œsocardiale

Analyse du contexte hors AMM

Aux Etats-Unis, le facteur VII_A a été surveillé de 1999 à 2004 suite aux nombreuses utilisations hors AMM. En effet, le facteur VII_A est utilisé pour toutes hémorragies « incurables » avec d'autres traitements. De nombreux rapports de cas restituent des succès mais aussi des échecs et de nombreux effets secondaires (événements thromboemboliques qui conduisent dans la moitié des cas de décès, au décès dans les premières 24 h) (Al-Ruzzeh et Navia 2009).

L'utilisation hors AMM du facteur VII_A est rapportée principalement dans trois grands domaines : la chirurgie cardiaque, les traumatismes et la chirurgie hépatique (Al-Ruzzeh et Navia 2010), (Bardon et al. 2013) (Logan et al. 2011; Yank et al. 2011; Lipworth et al. 2012; Donovan et al. 2013) (Yank et al. 2011).

En chirurgie hépatique, le facteur VII_A est utilisé chez les patients cirrhotiques présentant des hémorragies au niveau des varices œsophagiennes. Dans l'article de Al-Ruzzeh et ses collaborateurs, trois ECR sont cités ; ils ont utilisé soit un bolus, soit plusieurs injections de facteur VII_A afin de contrôler les hémorragies. Aucun avantage par rapport au placebo n'est présenté (Al-Ruzzeh et Navia 2010). La revue de littérature rédigée par Logan et son équipe ne retrouve pas plus d'intérêt au facteur VII_A dans le traitement des hémorragies au niveau hépatique (Logan et Goodnough 2010).

En chirurgie cardiovasculaire, les résultats ne sont pas en faveur du facteur VII_A d'autant plus si les patients ne présentent pas de déficit de ce facteur. En effet le risque thromboembolique est très élevé en l'absence de déficit (Al-Ruzzeh et Navia 2010). Deux ECR de la revue de littérature de Logan ont eu des résultats positifs concernant la diminution du nombre de transfusions nécessaires, mais il n'y a aucun bénéfice sur la mortalité. Les effets secondaires dans les groupes recevant le facteur VII_A sont plus fréquents et plus graves par rapport aux groupes placebo (Logan et Goodnough 2010).

En traumatologie, le facteur VII_A a permis à un patient d'échapper à une amputation du bras. Le patient blessé par balle présentait de multiples hémorragies non contrôlées. Après essais de divers traitements dont l'injection du facteur VII_A, le patient a pu être stabilisé et les hémorragies stoppées (Carr et Vickaryous 2013). Cependant, les résultats de Logan ne sont pas si prometteurs. Deux ECR en double aveugle contre placebo évaluent l'efficacité du

facteur VII_A chez des patients atteints d'hémorragies suites à des traumatismes contondants (n= 69) et pénétrants (n=70). Le nombre de transfusions nécessaires a diminué seulement dans le groupe de patients atteints de traumatismes contondants par rapport au placebo, le risque de transfusion massive est diminué de 50 % et le risque de mortalité n'est pas diminué (Logan et Goodnough 2010).

D'autres indications hors AMM sont retrouvées :

- les HIC : une revue de la littérature présente les avantages et les inconvénients du facteur VII_A dans ce cas, aucune baisse de mortalité n'est retrouvée (Yank et al. 2011)
- les hémorragies obstétricales : une étude de cas chez une femme enceinte (19^{ème} semaine de grossesse) avec une hémorragie vaginale due à un décollement placentaire. Elle a subi un retrait du placenta sous anesthésie générale. Pendant l'opération, l'hémorragie n'est pas contrôlée malgré l'injection de médicaments (ocytocine et misoprostol) et des sutures. Une hystérectomie est envisagée. Mais le facteur VII_A est prescrit en dose unique (90 µg/kg) et suite à l'injection les saignements sont réduits en quelques minutes. La patiente est rétablie en 7 jours (Burad et al. 2012). Grâce au facteur VII_A, la patiente âgée de 27 ans a échappé à la stérilité.

En France, le facteur VII_A est aussi utilisé hors AMM mais dans le respect des recommandations officielles. Une étude rétrospective réalisée dans les hôpitaux de Paris, rapporte qu'un minimum de 80 % des prescriptions (n=49) dans les différentes indications hors AMM sont conformes aux recommandations (Bardon et al. 2013).

Les données obtenues sur le facteur VII_A ne sont pas en sa faveur dans ces différentes utilisations hors AMM. La mortalité dans les études peut parfois être élevée 30 à 40 % (Al-Ruzzeh et Navia 2009) et la nécessité d'une intervention chirurgicale simultanée est fréquente (Donovan et al. 2013). Ainsi, il est difficile de prouver son innocuité et son efficacité.

Les effets secondaires entraînés par l'administration de facteur VII_A sont nombreux et graves : évènements thromboemboliques, AVC, occlusions coronariennes (Lipworth et al. 2012).

Ainsi pour plusieurs études, le facteur VII_A utilisé hors AMM ne dispose pas d'assez de preuves, entraîne trop d'effets secondaires et a un coût élevé par rapport au bénéfice apporté (Hebert et al. 2011; Ho et Litton 2012). Son utilisation en première intention ou en

traitement prophylactique ne doit pas être envisagée, elle doit être limitée aux hémorragies importantes non contrôlées (Hayanga 2011).

3.3. Neurologie

Les traitements neurologiques représentent une grande classe de médicaments permettant de traiter de nombreuses pathologies : la dépression, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les douleurs, l'épilepsie et la toxicomanie (alcool et drogues). Les maladies neurologiques sont difficiles à traiter ; en effet les différents mécanismes de ces pathologies sont parfois mal connus et une grande variabilité des symptômes interindividuels entre les patients est fréquente.

3.3.1. Modafinil

Tableau 16 : Publication relative au modafinil extraite de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Trends in on-label and off-label modafinil use in a nationally representative sample	(Penaloza et al. 2013)	Modafinil	Indications	Etude rétrospective	C

Rappel de l'AMM

Le modafinil (Modiodal®) est un sympathomimétique d'action centrale indiqué dans le traitement de la narcolepsie et la somnolence diurne excessive. Son mécanisme d'action est encore méconnu (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

L'étude rétrospective, de Penazola et ses collaborateurs, s'est intéressée aux prescriptions du modafinil du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2009. Les données sont extraites d'une base de données : The National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS). Ils constatent une nette augmentation des prescriptions du modafinil, 57 768 prescriptions en 2002 contre 555 691 en 2009. Au total, 89 % des prescriptions sont hors AMM dont 18 % sont prescrites chez des patients atteints de dépression et 12 % pour des patients atteints de sclérose en plaque (Penaloza et al. 2013). Les prescriptions hors AMM sont le plus souvent prescrites par des neurologues et des psychologues. Les auteurs n'ont pas pu identifier toutes les indications hors AMM et n'ont pas recherché l'efficacité du modafinil.

Cette étude nous présente seulement deux utilisations hors AMM du modafinil. Celui-ci entraîne de nombreux effets secondaires, son utilisation en dehors des recommandations n'est pas sans risque, aucune recommandation officielle n'a été retrouvée concernant le modafinil hors AMM.

3.3.2. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont une large classe médicamenteuse, leur mécanisme d'action permet d'élargir leur utilisation en dehors de leurs indications.

3.3.2.1. *Trazodone*

Tableau 17 : Publications relatives au trazodone extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Prevalence and factors associated with off-label antidepressant prescriptions for insomnia	(Lai et al. 2011)	Trazodone	Indication : insomnie	Etude rétrospective	C
Off-label uses of trazodone: a review	(Bossini et al. 2012)	Trazodone	Indication : insomnie	Article de revue	D

Rappel de l'AMM

La trazodone (Trazolan®) est un antidépresseur indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs et des psychoses maniaco-dépressives (Vidal 2014).

En France, la trazodone possède seulement une ATU nominative pour ces deux indications.

Analyse du contexte hors AMM

L'indication hors AMM retrouvée pour cette molécule est le traitement de l'insomnie.

L'insomnie est définie comme une difficulté à initier et maintenir le sommeil. C'est le trouble du sommeil le plus répandu. Certains antidépresseurs, dont certaines benzodiazépines, ont l'autorisation pour cette indication.

Bossini et ses collaborateurs, dans leur article, citent l'insomnie comme l'indication la plus fréquente de la trazodone. En effet, en plus de son action antidépressive, elle est sédatrice. Elle peut aussi être utilisée dans le traitement des troubles anxieux, la dépendance à alcool et aux benzodiazépines, la fibromyalgie et le dysfonctionnement sexuel (Bossini et al. 2012).

Lai et son équipe ont réalisé une étude rétrospective afin d'évaluer les taux de prescriptions hors AMM des antidépresseurs dans le cadre d'une insomnie. Pour cela, les auteurs ont extrait les prescriptions de la base de données NAMCS. C'est une enquête nationale réalisée aux Etats-Unis : les résultats sont basés sur un échantillon de patients qui se sont rendus dans un cabinet médical pour une visite (NAMCS / NHAMCS 2014). Les médecins enregistrent toutes les caractéristiques du patient, de la maladie et le traitement mis en place. En 2006, environ 901 950 000 visites ont été enregistrées, 30 430 000 ont abouti à la prescription d'un traitement contre l'insomnie soit 3,4 %. Parmi celles-ci, 45,1 % des médicaments sont hors AMM. Le médicament le plus prescrit hors AMM pour le traitement de l'insomnie est la trazodone (17,9 %). Les autres médicaments prescrits en dehors de leurs indications sont : l'amitriptyline (14,5 %), la doxépine (2,3 %), la mirtazapine (5,8 %) et

la nortriptylline (4,7 %). Le taux élevé de prescription de la trazodone dans le traitement de l'insomnie est expliqué par la présence d'un trouble psychiatrique chez 40 % des patients souffrant d'insomnie. De plus, la différence entre les symptômes dépressifs et l'insomnie peut être ambiguë (Lai et al. 2011).

Ces deux études rapportent l'utilisation de la trazodone dans le traitement de l'insomnie mais elles n'apportent pas d'information sur l'efficacité de celle-ci.

Suite à une recherche complémentaire, plusieurs études sont retrouvées.

- Walsh et son équipe ont réalisé un essai randomisé contre placebo de 14 jours chez des patients insomniaques. Ils ont séparé les patients en trois groupes : 1 groupe a reçu 10 mg de zolpidem, le 2^{ème} groupe a reçu 50 mg de trazodone et le 3^{ème} groupe a reçu le placebo. Les patients ont rempli un questionnaire chaque jour afin d'évaluer la qualité de leur sommeil. Au cours de la 1^{ère} semaine, les deux médicaments se révèlent plus efficaces par rapport au placebo. En effet le temps de latence avant l'endormissement est plus faible et la durée du sommeil est plus longue. Au cours de la deuxième semaine, seul le zolpidem a des résultats significativement supérieurs aux résultats du placebo. Les auteurs concluent donc à une efficacité supérieure du zolpidem par rapport à la trazodone (Walsh et al. 1998).

Aucun essai randomisé évaluant l'efficacité de la trazodone par rapport à un hypnotique chez des patients non déprimés ou non atteints de problèmes psychiatriques n'a été retrouvé. Cependant, son efficacité chez les personnes insomniaques atteintes de troubles psychiatriques est retrouvée dans plusieurs petits essais :

- essai de trazodone à faible dose chez 10 patients afin de trouver la dose minimale efficace : 2 patients satisfaits en utilisant 5 mg de trazodone, 4 patients avec 10 mg, 3 patients avec 15 mg et enfin un patient avec 20 mg (Bon 2005)
- essai qui compare la trazodone et le zaleplon (hypnotique non commercialisé en France) chez des patients psychiatriques insomniaques ; 15 patients ont participé à l'étude. Ils ont été divisés en deux groupes ; un groupe a reçu 50 ou 100 mg de trazodone, l'autre groupe 10 ou 20 mg de zaleplon. Les résultats rapportent une efficacité supérieure de la trazodone mais des effets indésirables plus gênants avec celle-ci, notamment l'effet sédatif persistant la journée (Schwartz et al. 2004).

De part ces deux études, la trazodone paraît efficace dans le traitement de l'insomnie mais ces données sont insuffisantes pour aboutir à une recommandation étant donné le faible nombre de patients inclus et l'absence d'ECR contre placebo ou hypnotique.

3.3.2.2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine

Tableau 18 : Publications relatives aux ISRS extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicaments	Motifs Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. Management of hot flushes for breast cancer survivors	(Boutet 2012)	Venlafaxine, paroxétine, fluoxétine	Indication : bouffées de chaleur	Méta-analyse	A
Potential Risks for the Off-Label Use of SSRIs in Premature Ejaculation (CME)	(Lee 2010)	Paroxétine	Indication : éjaculation précoce	Etude de cas	C
Adding 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonists may reduce drug-induced nausea in poor insight obsessive-compulsive patients taking off-label doses of selective serotonin reuptake inhibitors: a 52-week follow-up case report	(Fornaro et Martino 2010)	Sérotonine	Posologie	Etude de cas	C

Rappel de l'AMM

Les ISRS sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, de la boulimie, des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), trouble panique avec ou sans agoraphobie, trouble anxiété sociale/phobie sociale, trouble anxiété généralisée et le SSPT (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Les différentes utilisations hors AMM retrouvées à partir de notre recherche bibliographique concernent la posologie, le traitement des troubles de l'éjaculation et le traitement des bouffées de chaleur. Ces différentes indications ont été envisagées suite à l'implication de la sérotonine dans ces différents mécanismes.

Posologie

Fornaro, dans son étude de cas, rapporte les résultats de l'utilisation de la fluoxétine dans le traitement des TOC à une posologie supérieure à celle recommandée dans le RCP. Un homme de 26 ans atteint de TOC ne répond pas aux ISRS, aux antidépresseurs tricycliques et aux neuroleptiques aux posologies usuelles. Un nouveau traitement est mis en place :

- fluoxétine à 90 mg/j en deux prises par jour, (posologie hors AMM, la dose maximale recommandée est de 80 mg/j)
- l'amisulpride à 600 mg/j en deux prises par jour
- diazépam 5 mg/j deux fois par jour

Une amélioration des TOC est constatée mais des nausées très importantes apparaissent et altèrent la qualité de vie du patient.

La fluoxétine est alors diminuée à 60 mg/j, la mirtazapine à 10 mg/j est ajoutée, l'amisulpride est remplacée par l'olanzapine (c'est un inhibiteur des récepteurs 5HT-3 qui permet de limiter les nausées) et le diazépam est arrêté car la sédation était trop importante. Une légère amélioration est constatée sur un an de traitement (Fornaro et Martino 2010).

Ainsi, l'instauration de la fluoxétine à une posologie hors AMM, a entraîné des effets secondaires trop importants qui n'ont pas justifié la poursuite du traitement malgré son efficacité.

Trouble de l'éjaculation

Les troubles de l'éjaculation touchent beaucoup d'hommes, les différents mécanismes restent mal connus et les traitements ne sont pas toujours efficaces.

La sérotonine serait inhibitrice de l'éjaculation ; ainsi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine retarderaient l'éjaculation.

Un cas a été rapporté par Lee, un homme de 53 ans se plaint d'une altération de sa vie intime suite à une éjaculation précoce. Il a pour antécédent une tachycardie (traitée par procaïnamide, antiarythmique qui n'est plus commercialisé en France), une thrombose des veines profondes (traitée par warfarine). Le premier traitement initié est un inhibiteur de la 5 α -réductase sans résultat. Son médecin décide alors d'instaurer un traitement par paroxétine à 10 mg/j, mais le patient ne peut se faire délivrer son traitement, son pharmacien a refusé la délivrance en vue de cette indication hors AMM et ses antécédents. Le médecin a donc initié un nouveau traitement par clomipramine à 50 mg/j, c'est un inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines. Le pharmacien a de nouveau refusé la délivrance de ce traitement pour les mêmes raisons que précédemment. Le médecin n'a pas insisté et a orienté le patient sur un traitement local par anesthésique (Lee 2010).

Dans ce cas la délivrance hors AMM n'a pas eu lieu mais seulement la prescription. Le médecin n'a pas maintenu sa décision face au refus de délivrance du pharmacien et l'absence d'AMM des ISRS en cas de trouble de l'éjaculation.

Cependant l'association américaine d'urologie a publié des recommandations développées par consensus entre une cinquantaine de médecins pour l'utilisation de l'anafranil, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline pour traiter les troubles d'éjaculation ; au départ ils pensaient faire une méta-analyse mais ce fût impossible car le nombre de participants aux différentes études étaient insuffisants. Les auteurs ont abouti à la rédaction de la recommandation suivante : « L'éjaculation précoce peut être traitée efficacement par plusieurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou avec des anesthésiques topiques. Le choix du traitement optimal doit être fondé à la fois sur le jugement du médecin et les préférences du patient » (Montague et al. 2004).

L'association française d'urologie a publié un rapport en faveur des ISRS dans le traitement de l'éjaculation précoce. Les meilleurs résultats sont pour eux obtenus lors d'un traitement de deux mois associé à une sexothérapie (Henry et al. 2008).

Traitement des bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur font partie des principaux symptômes de la ménopause, elles entraînent une sensation de chaleur accompagnée d'une sudation. Les principaux traitements sont hormonaux. Cependant, un traitement hormonal est contre-indiqué chez les femmes qui ont eu un cancer du sein. Pour ces femmes, les antidépresseurs comme les ISRS et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peuvent être une solution aux bouffées de chaleur.

Boutet a réalisé une méta-analyse d'essais randomisés en double aveugle sur l'utilisation des antidépresseurs en traitement des bouffées de chaleur, chez la femme après un cancer du sein. (Boutet 2012)

En ce qui concerne les IRSN, trois essais randomisés sont analysés :

Tableau 19 : Essais randomisés concernant les IRSN cités dans la méta-analyse de Boutet

Référence	Durée	Nombre de patients	Dosage	Résultat
(Loprinzi et al. 2000)	4 semaines + suivi supplémentaire en étude ouverte	191	37,5-75-150 mg de venlafaxine	Diminution des bouffées de chaleur et augmentation de la qualité vie
(Carpenter et al. 2007)	14 semaines	77	37,5-75 mg de venlafaxine	Diminution des bouffées de chaleur, en moyenne 1,7 de moins par jour
(Stearns et al. 2003)	12 semaines	80	37,5 mg pendant 1 semaine puis 75 mg pendant 11 semaines	Diminution des bouffées de chaleur validation du traitement

Ces trois essais randomisés ont une durée supérieure à 1 mois et un nombre de participants suffisant : au total 348 patients ont été randomisés. Le nombre de bouffées de chaleur par jour a diminué dans les trois études. Cependant, les effets secondaires tels que la bouche sèche, constipation et l'insomnie sont fréquemment signalés, mais ils sont atténués au fur et à mesure de la prise du traitement.

Une posologie de 75 mg par jour semble être optimale, au delà les effets secondaires sont trop fréquents, sans amélioration vis à vis de la diminution du nombre de bouffées de chaleur (Loprinzi et al. 2000).

Les essais de Loprinzi et d'Evans, sont favorables à l'utilisation des IRSN tandis que Carpenter émet quelques réserves. Selon lui, la diminution du nombre de bouffées de chaleur n'est pas suffisant (1,7 bouffées de chaleur en moins) par rapport aux effets secondaires (constipation, bouche sèche, maux de tête) même modestes. De plus il mentionne une diminution de l'effet de la venlafaxine à long terme.

Ces trois études sont acceptables de part leur qualité. Les IRSN sont une alternative de traitement des bouffées de chaleur chez les femmes qui ont eu un cancer du sein.

En ce qui concerne les ISRS, la paroxétine, la fluoxétine et le citalopram sont aussi des traitements possibles des bouffées de chaleur. Dans cette classe la paroxétine est la molécule la plus étudiée.

Trois essais randomisés sont cités dans la méta-analyse de Boutet, deux sur la paroxétine et un sur la fluoxétine:

Tableau 20 : Essais randomisés concernant les ISRS cités dans la méta-analyse de Boutet

Référence	Durée	Nombre de patients	Dosage	Résultat
(Stearns et al. 2003)	6 semaines	165 dont 12 qui ont eu un cancer du sein	12,5-25 mg de paroxétine	Diminution du nombre de bouffées de chaleur, de leur fréquence et de leur sévérité (meilleur résultat avec dosage plus élevé)
(Stearns et al. 2005)	8 semaines	151 dont 121 qui ont eu un cancer du sein	10-20 mg de paroxétine pendant 4 semaines	Diminution du nombre de bouffées de chaleur, de leur fréquence et de leur sévérité (meilleur résultat avec dosage plus élevé mais plus d'arrêt de traitement due aux effets secondaires)
(Loprinzi et al. 2002)	8 semaines	81	20 mg de fluoxétine	Diminution du nombre de bouffées de chaleur

Ces trois essais ont une durée supérieure à un mois, le nombre total de patientes randomisées est de 397 dont 214 femmes qui ont eu un cancer du sein. Les deux études réalisées avec la paroxétine ont été randomisées avec un groupe placebo. Les posologies sont légèrement différentes entre les deux groupes. Les groupes traités par la paroxétine ont eu des résultats significatifs par rapport au groupe placebo. La diminution du nombre de bouffées de chaleur était d'autant plus importante que la posologie est élevée, cependant les effets secondaires sont eux aussi plus importants et conduisent à l'arrêt du traitement chez 17 % des femmes qui ont participé à l'étude de Stearns. L'effet thérapeutique de la paroxétine s'observe après une à deux semaines de traitement, la posologie recommandée par les auteurs est de 10 mg/j afin de limiter les effets secondaires (Stearns et al. 2005), (Stearns et al. 2003).

L'essai randomisé avec la fluoxétine a été réalisé chez des femmes atteintes du cancer du sein, l'essai est réalisé contre placebo. Le nombre de bouffées de chaleur a été diminué de 50 % chez les femmes traitées par paroxétine contre 36 % dans le groupe placebo. Il est recommandé de démarrer le traitement par 10 mg/j pendant 3 semaines. Si le traitement ne s'avère pas efficace la posologie peut être augmentée à 20 mg/j (Loprinzi et al. 2002).

La méta-analyse nous fait part, à titre d'information, de deux études pilotes pour le citalopram et deux études pilotes pour la sertraline. Le citalopram diminuerait le nombre et la fréquence des bouffées de chaleur contrairement à la sertraline ; mais ces données sont peu fiables.

La méta-analyse conclut sur l'efficacité de la paroxétine chez les femmes après traitement du cancer du sein. Elles proposent aussi d'autres molécules : la venlafaxine et la gabapentine. Les autres ISRS et IRNS ne sont pas retenus par manque d'information dans la littérature.

3.3.2.3. Bupropion

Tableau 21 : Publication relative au bupropion extraite de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Open, uncontrolled, nonrandomized, 9-month, off-label use of bupropion to treat fatigue in a single patient with multiple sclerosis	(Siniscalchi et al. 2010)	Bupropion	Indication : fatigue	Etude de cas	C

Rappel de l'AMM

Le bupropion (Zyban®) est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines ; il est indiqué dans le sevrage tabagique (Vidal 2014). Le mécanisme d'action du bupropion dans cette indication n'est pas connu, il serait possible grâce à des mécanismes noradrénergiques et/ou dopaminergiques. L'implication de ces mécanismes pourrait expliquer l'utilisation du bupropion dans le cas de fatigue chronique retrouvé dans notre recherche bibliographique.

Analyse du contexte hors AMM

Siniscalchi rapporte un cas d'utilisation du bupropion dans le traitement d'une fatigue chronique. Une femme de 47 ans est atteinte d'une dépression associée à une fatigue chronique depuis 7 ans ; elle ne répond à aucun traitement, le bupropion est alors ajouté à une posologie de 300 mg/j. Après 3 mois, une nette amélioration de l'état de fatigue est constatée mais aucune amélioration au niveau de la dépression. Pour vérifier l'efficacité du bupropion, il a été arrêté puis repris, son efficacité fut confirmée (Siniscalchi et al. 2010). Ce cas isolé non randomisé est en faveur de l'utilisation du bupropion dans le traitement de la fatigue mais insuffisant car un seul patient a participé.

3.3.2.4. Lithium

Tableau 22 : Publications relatives au lithium extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Off label use of lithium in the treatment of Huntington's disease: A case series	(Danivas et al. 2013)	Lithium	Indication maladie de Huntington	Etude de cas	C
Traitement de l'algie vasculaire de la face	(Fabre 2000)	Lithium	Indication : algie vasculaire de la face	Article de revue	D

Rappel de l'AMM

Le lithium (Téralithe®) est un antipsychotique, régulateur de l'humeur, indiqué dans le traitement du trouble bipolaire, de l'état schizo-affectif intermittent, de l'accès maniaque et de l'état d'excitation maniaque (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Deux utilisations hors AMM sont identifiées dans notre recherche : le traitement des symptômes de la chorée de Huntington et le traitement de fond de l'algie vasculaire de la face.

La chorée de Huntington

La Chorée de Huntington est une maladie orpheline, héréditaire, conduisant à la destruction de certaines régions cérébrales. Elle se traduit par des mouvements anormaux, des troubles du comportement et des troubles cognitifs : perte de mémoire, désorientation dans l'espace et difficulté d'adaptation au changement. Il n'existe pas de traitement curatif, les seuls traitements disponibles permettent la prise en charge des symptômes séparément.

Le lithium est inhibiteur d'une protéine kinase, la glycogène synthase kinase 3 (GSK3). De plus, il diminue la phosphorylation de la protéine tau et la production de l'amyloïde- β 42. Ces trois mécanismes entraînent une neuroprotection. Enfin, le lithium diminue le stress oxydatif et réduit les états pro-inflammatoires.

Les capacités neuroprotectrices du lithium ont conduit à des prescriptions hors AMM dans le traitement de la maladie de Huntington. Une des nouvelles stratégies est d'utiliser des médicaments neuroprotecteurs. De plus, l'inhibition de la GSK-3 entraîne un effet neuroprotecteur spécifique aux maladies dégénératives.

Une étude de Danivas et son équipe, restitue 4 études de cas où les patients sont tous atteints de la maladie de Huntington et traités par le lithium.

- Le 1^{er} cas est une femme de 48 ans qui présente plusieurs symptômes : mouvements involontaires du tronc et des mains, irritabilité, agressivité, dystonie mains-pieds. Le traitement instauré comprend : carbamazépine 200 mg/j et lithium 150 mg/j. Les mouvements anormaux ne se sont pas aggravés et tous les troubles du comportement ont disparu. Ces résultats sont maintenus pendant 4 ans de suivi.
- Le 2^{ème} cas est un homme de 58 ans ; le diagnostic de la maladie de Huntington a été établi à l'âge de 35 ans. Le patient est hospitalisé suite à une aggravation des mouvements anormaux et une perte de poids de 6 kg. Des mesures diététiques sont mises en place ainsi qu'un traitement : carbamazépine 200 mg deux fois par jour et lithium 150 mg/j. Ainsi, les mouvements anormaux ont régressé, le patient peut de nouveau manger seul. Un suivi à 3 ans a été réalisé, le patient n'a pas régressé.
- Le 3^{ème} cas est un homme de 51 ans, hospitalisé en 2002, 8 ans auparavant différents symptômes sont apparus : anxiété, mouvements anormaux des mains et violences envers sa famille. A l'examen, le patient a des mouvements choréiques des membres, une anxiété accompagnée d'une dépression, le diagnostic de maladie de

Huntington est posé. Le traitement mis en place est carbamazépine 400 mg/j et clonazépam 4 mg/j. Un an plus tard, des symptômes psychotiques apparaissent, accompagnés d'un délire de persécution envers sa famille. Un traitement par quétiapine 300 mg/j est alors instauré. Deux ans plus tard, les mouvements anormaux s'aggravent, des troubles cognitifs apparaissent, perte de mémoire, apraxie, saut d'humeur. Un traitement par lithium est ajouté, la posologie de carbamazépine est augmentée à 800 mg/j, le clonazépam est diminué à 2 mg/j, la posologie de quétiapine est maintenue. Le suivi à 3 ans ne montre pas de détérioration mais le patient est dépendant pour certaines activités quotidiennes. Il est décédé plus tard d'un arrêt cardiaque.

Dans ce rapport, le lithium est utilisé afin d'empêcher la progression de la maladie et de diminuer les sauts d'humeur et les troubles du comportement. Les patients ont tous reçu une faible dose de lithium afin de limiter les effets secondaires. Aucune dégradation ne fut signalée par ces patients traités par le lithium (Danivas et al. 2013).

Aucun essai randomisé entre le lithium et un placebo n'a été retrouvé datant de moins de 10 ans. Cependant deux essais randomisés datant des années 70 ont été retrouvés. Un essai randomisé contre placebo réalisé par Vestergaard et son équipe chez 6 patients atteints de chorée de Huntington ne montre pas d'intérêt thérapeutique du lithium. Les patients ont reçu le lithium ou le placebo pendant 6 semaines, il n'y a pas eu d'amélioration au niveau des mouvements et de l'hyperkinésie (Vestergaard et al. 1977).

Le deuxième essai a été réalisé par Leonard et son équipe, chez 6 patients atteints de la chorée de Huntington. Cet essai croisé en double aveugle comprend 4 traitements : lithium, halopéridol, lithium plus halopéridol et placebo. Après 3 semaines de traitement, une évaluation est réalisée. Aucun des traitements a amélioré significativement les symptômes de la chorée. Une amélioration au niveau psychologique est constatée chez trois patients traités par halopéridol et lithium. Seule cette combinaison pourrait avoir un intérêt chez les patients très irritables et impulsifs selon les auteurs (Leonard et al. 1975).

Ces deux essais ne sont pas en faveur de l'utilisation du lithium mais ce sont des petits essais randomisés, qui datent des années 70. D'autres essais randomisés sont donc nécessaires pour vérifier l'efficacité du lithium dans la chorée de Huntington.

L'algie vasculaire de la face

L'algie vasculaire de la face peut se présenter sous forme de crise ou chronique, elle est caractérisée par une céphalée, la douleur est unilatérale, très intense, brève et séparée d'intervalles libres.

Un des traitements de fond hors AMM est le lithium, la posologie est de 250 mg, 2 à 3 fois par jour, ensuite la dose minimale efficace est recherchée. La lithémie doit être comprise entre 0,8 et 1 mmol/L, un suivi biologique est nécessaire tout au long du traitement (Fabre 2000).

Steiner et son équipe ont réalisé une étude en double aveugle, l'objectif était la disparition des crises après une semaine de traitement. Aucun patient traité par lithium ou le placebo n'a atteint l'objectif. Ces résultats peuvent être nuancés ; en effet l'étude s'est déroulée sur une courte période et la lithémie était comprise entre 0,5-0,6 mmol/L (Steiner et al. 1997). Dans ce type d'étude il est difficile de faire un groupe placebo étant donné la douleur intense ressentie par les patients.

Selon l'association française contre l'algie vasculaire de la face (AFCAVF), le lithium a une efficacité constatée mais non prouvée à 900 mg/jour. Il est utilisé en deuxième intention après le vérapamil, utilisé aussi hors AMM (Association française contre l'algie vasculaire de la face 2014).

3.3.3. Les antiépileptiques

Les antiépileptiques sont fréquemment prescrits en dehors de leurs indications afin de traiter des troubles neurologiques et des douleurs. La gabapentine représente une grande partie de ces prescriptions hors AMM, de part son mécanisme mal connu (Kaufman et Struck 2011).

3.3.3.1. **Gabapentine**

Tableau 23 : Publications relatives à la gabapentine extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists	(Fukada et al. 2012)	Gabapentine	Indication	Etude ouverte : entrevue avec médecins	D
The rise and fall of gabapentin for bipolar disorder: a case study on off-label pharmaceutical diffusion	(Fullerton et al. 2010)	Gabapentine	-	Etude observationnelle rétrospective	C
Off-label gabapentin masking ictal triphasic waves: case analysis of neuropsychiatric and electrographic correlates	(Kaufman et al. 2011)	Gabapentine	Indication : neuropathie diabétique	Etude de cas	C
False Claims Act prosecution did not deter off-label drug use in the case of neurontin	(Kesselheim et al. 2011)	Gabapentine	Indication	Revue de la littérature	B
Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use	(Vedula et al. 2009)	Gabapentine	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Differences in reporting of analyses in internal company documents versus published trial reports: comparisons in industry-sponsored trials in off-label uses of gabapentin	(Vedula et al. 2013)	Gabapentine	Indication	Revue systématique de la littérature	B

Rappel de l'AMM

La gabapentine (Neurontin®) est indiquée dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Sa structure est apparentée au neurotransmetteur GABA (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Ses indications hors AMM sont nombreuses mais son efficacité n'est pas toujours prouvée par des essais cliniques randomisés.

Fukada et son équipe ont recensé auprès de 10 médecins spécialistes en neurologie les indications hors AMM de la gabapentine :

- trouble bipolaire
- névralgie du trijumeau
- neuropathie diabétique (en France il y a une AMM)
- syndrome douloureux régional complexe
- trouble déficitaire de l'attention
- syndrome des jambes sans repos
- migraine
- traitement de la crise lors d'un sevrage à la drogue ou à l'alcool

Pendant cette étude ouverte semi-structurée, ils ont interrogé les spécialistes à l'aide d'un questionnaire afin de standardiser les entretiens. Les questions portent sur la fréquence de prescription de la gabapentine, quelles sont les motivations d'une prescription hors AMM ? Où recherchent-ils les informations ?

Selon ces médecins, la première source d'information d'une utilisation hors AMM est un confrère, ensuite ils se tournent vers la littérature et les essais cliniques. Cependant, un résultat négatif ne les empêche pas toujours d'initier un traitement par gabapentine hors AMM. Les motivations principales d'une prescription hors AMM sont l'échec des autres traitements, ou selon eux, l'absence de traitement disponible (Fukada et al. 2012).

Cette étude montre que les médecins font souvent le choix de se faire leur propre expérience avec la gabapentine.

Le marketing est un des facteurs responsables de l'augmentation des prescriptions hors AMM de gabapentine (Kesselheim et al. 2013).

Selon l'étude observationnelle rétrospective de Fullerton, réalisée en 1994, 8 patients atteints de troubles bipolaires sur 1 000 étaient traités par gabapentine tandis qu'en 2002, il y avait 387 patients suite à des promotions marketing réalisées auprès des psychiatres (Fullerton et al. 2010).

Dans notre recherche, une étude de cas a été retrouvée concernant la gabapentine utilisée chez une patiente de 78 ans atteinte d'un diabète de type II. La patiente a des infections urinaires régulièrement, elle présente des signes de confusion et de dépression. Enfin, elle a eu un accident ischémique transitoire dans le passé. La gabapentine a été instaurée pour traiter les douleurs neuropathiques diabétiques (ici considérée hors AMM). Lors de son hospitalisation, une anomalie à l'électro-encéphalogramme (EEG) est constatée. La patiente souffre d'épilepsie, la gabapentine est alors arrêtée pour confirmer le diagnostic. Les résultats de l'EEG et la confusion sont aggravés. Le lévétiracétam est mis en place avec une amélioration des symptômes mais la présence d'effets indésirables (irritabilité) entraîne le remplacement du lévétiracétam par la gabapentine. Les symptômes sont largement diminués, le traitement est alors maintenu. Les auteurs suggèrent que l'utilisation « hors AMM » de la gabapentine a masqué le diagnostic de l'épilepsie de la patiente (Kaufman et Struck 2011).

Une dernière publication concernant la gabapentine a été retrouvée, elle est utilisée dans le traitement des bouffées de chaleur chez la femme après un cancer du sein. Ces données sont présentes dans la publication de Boutet (déjà étudiée dans la partie ISRS).

Tableau 24 : Essais de la gabapentine cités dans la publication de Boutet

Référence	Durée	Nombre de patients	Dosage	Résultat
(Reddy et al. 2006)	14 semaines	60	2400 mg de gabapentine	Gabapentine comparée a placebo et œstrogène, résultat identique pour les deux molécules
(Pandya et al. 2005)	8 semaines	371	300-900 mg de gabapentine	Diminution du nombre de bouffées de chaleur, de leur fréquence et de leur sévérité avec 900 mg
(Toullis et al. 2009)*		901	900 à 2400 mg de gabapentine	

*Meta-analyse de 7 essais randomisés

Dans chaque étude, il y a une diminution de la fréquence et du nombre de bouffées de chaleur : 71 % dans l'étude de Reddy, environ 30 % dans l'étude de Pandya et une moyenne de 20 à 30 % dans la méta-analyse de Toullis. Une dose de 900 mg de gabapentine par jour est nécessaire (Pandya et al. 2005).

Le pourcentage d'efficacité de la gabapentine varie entre ces trois études, et la méta-analyse de Toullis conclut sur des grandes hétérogénéités d'efficacité de la gabapentine. Les données semblent donc insuffisantes. Enfin, les effets secondaires tels que les vertiges, la fatigue et la somnolence ont conduit à un nombre d'abandon du traitement supérieur par rapport aux patients recevant le placebo (Toullis et al. 2009).

Malheureusement, la recherche bibliographique ne nous a pas conduit à des études solides pour justifier les recommandations de la gabapentine dans ces indications hors AMM.

3.3.3.2. Topiramate

Tableau 25 : Publications relatives au topiramate extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Supervised off-label prescribing of topiramate for binge eating disorder within the system CAMTEA	(Guardia et al. 2012)	Topiramate	Indication : trouble alimentaire	Recommandations	A
Traitement pharmacologique de l'obésité	(Carette et al. 2012)	Topiramate	Indication : trouble alimentaire	Article de journal	D

Rappel de l'AMM

Le topiramate (Epilemax®) est un antiépileptique prescrit pour le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée et en deuxième intention en traitement prophylactique des crises migraineuses. Il a trois modes d'actions différents :

- diminue la fréquence du potentiel d'action
- augmente la fréquence d'activation des récepteurs GABA-A par le GABA
- antagoniste de l'activité excitatrice du glutamate (Vidal 2014).

L'action sur les récepteurs GABA-A conduit certains médecins à tester cette molécule dans les troubles alimentaires

Analyse du contexte hors AMM

La CAMTEA (Consultation d'Avis Multidisciplinaires dans les Thérapeutiques d'Exception en Addictologie) est un dispositif collégial de prescriptions hors AMM des addictologues du Nord-Pas de Calais, qui dispose depuis 2011 d'un protocole de prescription du topiramate dans les troubles alimentaires, notamment dans le traitement de la boulimie et l'hyperphagie. Les médecins de la CAMTEA recommandent ce traitement seulement après échec des ISRS, ou s'il y a une contre-indication aux ISRS. Le consentement éclairé du patient est nécessaire à la mise en place du traitement. Ce protocole a été établi suite à la revue de littérature réalisée par leurs soins ; elle confirme l'efficacité du topiramate pour le traitement de la crise, diminue les conduites de purge et intervient aussi sur l'impulsivité et la perte de poids. Le topiramate utilisé hors AMM est bien toléré, les effets secondaires les plus fréquents sont les paresthésies, céphalées, somnolences, nausées (Guardia et al. 2012).

L'efficacité du topiramate dans la perte de poids a été testée dans deux études américaines en association avec la phentermine (Qnoxa®, non commercialisé en France). En moyenne la perte de poids obtenue par cette association est de 7,5 à 8,8 kg. Malgré ces résultats, les effets secondaires sont nombreux : anorexie, paresthésie, sécheresse buccale, constipation, irritabilité, anxiété, trouble de la mémoire et dépression (Carette et al. 2012).

3.3.3.3. Acide valproïque

Tableau 26 : Publications relatives à l'acide valproïque extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motifs Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Off-label use of sodium valproate for schizophrenia	(Horowitz et al. 2014)	Acide valproïque	Indication	Etude rétrospective	C
Abbott pays \$1.6bn for promoting off label use of valproic acid	(Roehr 2012)	Acide valproïque	Indications : agitation, agressivité	Article de journal	D

Rappel de l'AMM

L'acide valproïque (Dépakine®) est indiqué dans le traitement des crises d'épilepsie généralisées ou partielles. Aux Etats-Unis, ils possèdent deux indications supplémentaires : la prophylaxie de la migraine et le traitement des épisodes maniaques chez les patients atteints de troubles bipolaires (Lempérière 2001).

Analyse du contexte hors AMM

Son utilisation est élargie dans les traitements psychiatriques comme la schizophrénie et les troubles schizo-affectifs en dehors de ses indications.

Horowitz et son équipe ont réalisé une étude rétrospective afin de vérifier l'efficacité de l'acide valproïque chez les patients schizophrènes ou atteints de troubles schizo-affectifs. Pour cela, ils ont inclus tous les patients atteints de ces deux troubles, présents dans un hôpital psychiatrique d'Israël. Ils ont exclu tous les patients atteints d'épilepsie et de trouble bipolaire. Au total, 111 patients (sur 604) ont reçu de l'acide valproïque hors AMM (18,4 %). Ils ont constaté qu'il est plus prescrit chez les sujets jeunes et chez les patients atteints de troubles schizo-affectifs par rapport aux patients atteints de schizophrénie. Ils expliquent cela par la proximité des symptômes avec les troubles bipolaires (Horowitz et al. 2014).

L'efficacité de l'acide valproïque dans ces indications hors AMM n'est pas prouvée. En 2012, le laboratoire Abbott a été poursuivi en justice et contraint de régler une amende pour promotion de l'acide valproïque dans le traitement de la schizophrénie (Roehr 2012).

3.3.4. Les neuroleptiques atypiques

Tableau 27 : Publications relatives aux neuroleptiques extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system	(Leslie et al. 2009)	Neuroleptique	Indication	Etude rétrospective	C
Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update	(Maglione et al. 2011)	Neuroleptique	indication	Méta-analyse	A
Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis	(Maher et al. 2011)	Neuroleptique	Indication	Méta-analyse	A
Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics	(Maher et Theodore 2012)	Neuroleptique	Indication	Méta-analyse	A
Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern?	(McKean et Monasterio 2012)	Neuroleptique	Indication	Article de journal	D
Off-label use of atypical antipsychotic medications in Canterbury, New Zealand	(Monasterio et McKean 2011)	Neuroleptique	Indication	Enquête rétrospective : entrevue avec médecins	D
Off-label antipsychotic use and tardive dyskinesia in at-risk populations: new drugs with old side effects	(Remington et Hahn 2014)	Neuroleptique	Indication : anxiété	Etude de cas	C
Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders	(Rosenbluth et Sinyor 2012)	Neuroleptique	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Polypharmacie en psychiatrie: nouvelles tendances, vieilles mœurs	(Shriqui 2005a)	Neuroleptique	Indication	Article de journal	D
Réflexion sur l'utilisation grandissante hors AMM des psychotropes	(Shriqui 2005b)	Neuroleptique	Indication	Article de journal	D
Off-label prescriptions in public psychiatric hospital practice	(Andreoli et al. 2013)	Neuroleptique	Indication	Etude rétrospective	C
Off-label use of second generation antipsychotics for post-traumatic stress disorder in the Department of Veterans Affairs: time trends and sociodemographic, comorbidity, and regional correlates	(Bauer et al. 2014)	Neuroleptique	Indication	Etude rétrospective	C
An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders The majority of psychiatric diagnoses have no approved drug	(Devulapalli et Nasrallah 2009)	Neuroleptique	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Use of administrative data to identify off-label use of second-generation antipsychotics in a medicaid population	(Hartung et al. 2013)	Neuroleptique	Indication	Etude rétrospective	C
Off-label prescriptions in acute psychiatry: a practice-based evaluation	(Hoff et Braam 2013)	Neuroleptique	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Off-label use of second generation antipsychotic agents among elderly nursing home residents	(Kamble et al. 2010)	Neuroleptique	Indication	Etude rétrospective transversale	C
Efficacy of quetiapine off-label uses: data synthesis	(Carney 2013)	Quétiapine	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Off-label use of quetiapine in New Zealand--a cause for concern?	(Glue et Gale 2011)	Quétiapine	Indication	Revue systématique de la littérature et méta-analyse	B
Enquête des prescriptions de rispéridone injectable à libération prolongée dans neuf centres hospitaliers du réseau PIC	(Bret et al. 2011)	Rispéridone	Non respect du RCP	Etude pharmacoépidémiologique observationnelle transversale rétrospective	C

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Prescription hospitalière de la rispéridone et de l'olanzapine: enquête et recommandations	(Hamel et al. 2000)	Rispéridone et olanzapine	Non respect du RCP	Etude ouverte prospective et rétrospective	B
Eli Lilly pays record \$1.4bn for promoting off-label use of olanzapine	(Kmietowicz 2009)	Olanzapine	Indication	Article de journal	D

Rappel de l'AMM

Il existe deux classes de neuroleptiques, les neuroleptiques typiques (1^{ère} génération) et atypiques (2^{ème} génération).

Les neuroleptiques de 2^{ème} génération sont des agonistes des récepteurs de la noradrénaline et de la sérotonine (5HT) tandis que les neuroleptiques de 1^{ère} génération ont une action sur les récepteurs de la dopamine (Vidal 2014).

Ils sont utilisés en psychiatrie dans :

- le traitement de la schizophrénie,
- les épisodes maniaques modérés à sévères,
- la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire,
- traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques,
- traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants
- les troubles dépressifs majeurs après échec d'autres traitements.

Analyse du contexte hors AMM

Les neuroleptiques peuvent être utilisés en dehors de leurs indications dans le domaine psychiatrique. Plusieurs études rapportent un fort taux d'utilisation hors AMM :

Tableau 28 : Pourcentages des prescriptions de neuroleptiques hors AMM

Référence	Type d'étude	Profil patients	Pourcentage de neuroleptiques prescrits hors AMM
(Andreoli et al. 2013)	Etude rétrospective	Service psychiatrique	43,5 %
(Bauer et al. 2014)	Etude rétrospective	Anciens combattants	27,6 %
(Hoff et Braam 2013)	Etude rétrospective	Service d'urgence	54 %
(Kamble et al. 2010)	Etude rétrospective	Patients dans maisons de soins infirmiers	86,3 %
(Leslie et al. 2009)	Etude rétrospective	Anciens combattants	60,2 %

Les motifs de prescriptions hors AMM sont variables : l'indication, le dosage et la durée du traitement sont les principaux (Andreoli et al. 2013).

Les indications hors AMM les plus fréquentes sont :

- trouble de stress post traumatique
- l'anxiété
- toxicomanie (alcool et drogue)
- démence
- trouble de la personnalité
- insomnie et trouble de sommeil
- agitation et agressivité
- dépression
- trouble obsessionnel compulsif
- autisme
- syndrome de Gilles de la Tourette (maladie caractérisée par la présence de tics moteurs et vocaux)
- maladie d'Alzheimer

(Bauer et al. 2014), (Carney 2013), (Hoff et Braam 2013), (Leslie et al. 2009), (Monasterio et McKean 2011), (Rosenbluth et Sinyor 2012).

Une enquête réalisée grâce à un questionnaire envoyé à 48 psychiatres rapporte que 58 % de ces psychiatres prescrivent un neuroleptique hors AMM une fois par semaine en moyenne. Les indications hors AMM les plus fréquentes sont respectivement : l'anxiété, la sédation, le syndrome de stress post traumatique, l'inefficacité ou l'augmentation du dosage des autres traitements et la démence. Le neuroleptique atypique le plus prescrit hors AMM dans cette étude est la quétiapine (Xeroquel®) (Monasterio et McKean 2011).

Le résumé d'une synthèse de données, réalisée par Carney et son équipe, relate l'efficacité de la quétiapine dans plusieurs utilisations hors AMM. Des preuves solides d'efficacité sont rapportées pour le traitement de l'anxiété et du délire, tandis qu'une preuve modérée est citée pour le traitement de l'insomnie, de la démence et des troubles spécifiques de la personnalité. Enfin, ils ont obtenu une preuve limitée pour le sevrage à l'alcool et à la drogue. Ils concluent pour tous ces cas que d'autres études sont nécessaires (Carney 2013).

Ces résultats sont complétés par la méta-analyse réalisée par Maher et son équipe. Elle a été publiée par l'Agence pour la santé recherche et qualité (AHRQ). Pour cette méta-analyse 84 essais contrôlés contre placebo ont été étudiés. Les résultats à retenir sont l'efficacité de la quétiapine dans le traitement de l'anxiété (efficacité supérieure au placebo à un taux de 26 %) et l'amélioration significative apportée par la rispéridone lors du traitement des TOC (3,9 fois plus de chance d'avoir une réponse favorable). En ce qui concerne le SSPT, 10 essais

ont été analysés pour l'olanzapine et la rispéridone ; le niveau de preuve est modéré. Les derniers résultats probants sont les faibles mais significatifs bénéfices apportés par l'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone dans le traitement des troubles comportementaux chez la personne démente. Enfin, ils n'ont pas trouvé de preuve d'efficacité de l'utilisation des neuroleptiques dans le traitement de la toxicomanie, les troubles alimentaires et l'insomnie (1 essai seulement) (Maher et al. 2011), (Maglione et al. 2011).

Enfin pour l'insomnie, les antipsychotiques sont souvent utilisés en association avec d'autres neuroleptiques sédatifs alors qu'il est recommandé d'associer une benzodiazépine avec les neuroleptiques atypiques (Shriqui 2005a) (Hamel et al. 2000).

Deux indications hors AMM ont fait l'objet d'études plus précises : la phobie sociale et le SSPT.

3.3.4.1. Phobie sociale

La phobie sociale est définie par une peur importante et persistante de diverses situations sociales.

Dans la méta-analyse de Glue et son équipe, deux petits essais randomisés sont décrits. La quétiapine et l'olanzapine ont été randomisées contre placebo chez des patients atteints de phobie sociale (Glue et Gale 2011).

Le premier essai réalisé par Barnett s'est déroulé sur 8 semaines. L'olanzapine a été randomisée avec le placebo. Au départ, il y a 12 participants mais seulement 7 ont terminé l'étude (4 dans le groupe olanzapine et 3 dans le groupe placebo). La dose initiale d'olanzapine est de 5 mg/j, le dosage a été augmenté selon les besoins à une posologie maximale de 20 mg/j. Pour évaluer l'efficacité du traitement, deux échelles ont été utilisées : l'échelle de phobie sociale de Davidson (ou bref social phobia scale, BSFS) et le questionnaire SPIN (social phobia inventory) : il comporte 17 questions qui permettent de mesurer le niveau d'anxiété grâce à deux échelles. Les résultats des échelles BSFS et SPIN ont été améliorés dans le groupe olanzapine, mais la différence entre les deux groupes n'est pas significative. La tolérance de l'olanzapine est bonne, bien que dans ce groupe, il y ait eu plus de somnolence et une sensation de bouche sèche. Ces résultats sont de faible niveau preuve, il y a très peu de participants et pas de différence significative entre l'olanzapine et le placebo (Barnett et al. 2002).

Le deuxième essai, réalisé par Vaishnav et son équipe s'est lui aussi déroulé sur 8 semaines, mais dans ce cas la quétiapine a été randomisée contre un placebo. L'étude comprend 15 participants, 10 dans le groupe quétiapine et 5 dans le groupe placebo. La posologie a été augmentée progressivement de 25 mg 2 fois par jour, à 200 mg 2 fois par jour en 4 semaines. Aucun résultat n'a été significatif malgré une amélioration des symptômes dans le groupe quétiapine (Vaishnavi et al. 2007).

Ces deux essais dévoilent une efficacité des neuroleptiques dans le traitement de la phobie sociale, cependant les résultats ne sont pas significatifs et le nombre de participants est trop faible.

3.3.4.2. SSPT

Le SSPT est un trouble anxieux caractérisé par des symptômes spécifiques faisant suite à l'exposition à un événement stressant ou un événement traumatique extrême. Le SSPT est souvent rencontré chez les anciens combattants.

Deux études rétrospectives ont été réalisées au sein de cette population particulière. L'une d'entre elle s'intéresse à l'utilisation des neuroleptiques atypiques dans le traitement du SSPT de 2003 à 2010.

Les critères d'inclusion sont : être un ancien combattant atteint de SSPT et les critères d'exclusions sont le diagnostic de psychose ou de trouble bipolaire.

Sur les 732 085 patients souffrant de SSPT, 202 065 (27,6 %) d'entre eux ont reçu un neuroleptique atypique. Les molécules utilisées hors AMM sont : l'aripiprazole, la quétiapine, la ziprasidone, l'olanzapine et la rispéridone. Les auteurs n'ont pas pu définir si les neuroleptiques ont été utilisés en 1^{ère} ou en 2^{ème} intention après un échec d'un traitement de 1^{ère} ligne (Bauer et al. 2014).

La seconde étude inclut tous les anciens combattants traités par neuroleptiques à l'exception de ceux diagnostiqués schizophrènes ou atteints de trouble bipolaire. Parmi les 279 778 patients retenus, 168 442 ont reçu un neuroleptique hors AMM pour traiter : le SSPT (40 %), la dépression mineure (39,5 %), la dépression majeure (23,4 %), l'anxiété, la toxicomanie, la maladie d'Alzheimer et les autres psychoses. Malheureusement ces études ne s'intéressent pas à l'efficacité du traitement.

Pour conclure, peu d'utilisations hors AMM sont soutenues par des preuves solides. Les neuroleptiques de deuxième génération peuvent entraîner de nombreux effets secondaires comparés à leur avantage potentiel (Maglione et al. 2011).

Une dernière étude de cas mentionne un patient traité pour anxiété généralisée par la ziprasidone (Zeldox®) à 120 mg/jour. Le traitement est efficace mais au bout de 2 ans, les effets secondaires sont de plus en plus gênant notamment les mouvements péri-oraux. Le traitement malgré son efficacité, a été arrêté (Remington et Hahn 2014). Les autres effets secondaires le plus souvent rapportés sont la prise de poids et l'augmentation de l'appétit (Maglione et al. 2011), ainsi que le diabète de type II, la mort subite cardiaque et l'augmentation de la démence chez les personnes âgées (McKean et Monasterio 2012).

Le laboratoire Eli Lilly a reçu une amende pour promotion illégale de l'utilisation de l'olanzapine dans le traitement de la démence, de l'agressivité, de l'agitation, de la

dépression et des troubles du sommeil. Il mettait en avant un des effets secondaires de l'olanzapine : la sédation grâce à un slogan : « 5 at 5 », ce qui signifiait 5 mg d'olanzapine à 17h aide les patients à dormir. La laboratoire décrit la sédation comme un « bénéfice thérapeutique » et non pas comme un effet secondaire (Kmietowicz 2009).

3.3.5. Traitement de la maladie d'Alzheimer

Tableau 29 : Publications relatives aux traitements de la maladie d'Alzheimer extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Demographic and Neuropsychiatric Factors Associated With Off-label Medication Use in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease	(Tartaglia et al. 2013)	Maladie d'Alzheimer	Indication : démence fronto-temporale	Etude rétrospective	C
Off-label medication use in frontotemporal dementia	(Bei et al. 2010)	Maladie d'Alzheimer	Indication : démence fronto-temporale	Etude de cohorte multicentrique rétrospective	C
Les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer: analyse descriptive des modalités de prescription en EHPAD	(Maire et al. 2013)	Maladie d'Alzheimer	Indications	Etude descriptive transversale	C

Rappel de l'AMM

Il existe deux classes de médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer (MA), les anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, galantamine) et les antagonistes des récepteurs NMDA (mémantine).

Analyse du contexte hors AMM

Une étude descriptive a été réalisée dans cinq EHPAD par S.Maire. Elle a isolé 86 ordonnances (n=402) avec un traitement de la MA. Le jour de l'étude, il reste 59 résidants dont 52,3 % de ces résidants sont traités par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et 47,7% par mémantine. Parmi ces ordonnances, 8 sont hors AMM car elles ne respectent pas l'indication du stade de la maladie et douze sont hors AMM car elles ne respectent pas la posologie. Au total, il y a eu un mode d'administration optimal pour :

- 55,9 % des prescriptions de mémantine
- 52,3 % des prescriptions d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Maire et al. 2013).

Ainsi une ordonnance sur deux est hors AMM. Ce taux élevé peut s'expliquer par : l'absence de thérapie curative, certaines similitudes entre les différents stades de la maladie. L'augmentation des posologies peut-elle s'expliquer par l'absence de réponse positive de certains patients aux posologies recommandées.

Une deuxième étude rapporte l'utilisation des traitements de la MA dans le traitement de la démence fronto-temporale (DTF). Un total de 47 patients atteints de DTF sont retenus pour l'étude et 569 patients atteints de la MA. L'enquête auprès des patients s'est déroulée de

2004 à 2008. Les patients sont issus de 13 centres différents. Les traitements les plus utilisés sont le donépézil et la mémantine. Les auteurs ont constaté que l'utilisation des traitements de la MA sont aussi fréquents chez les patients atteints de DTF que chez les patients atteints de MA. Cependant, les patients atteints de la MA ont plus de médicaments prescrits. Peu de preuves justifient l'utilisation hors AMM des traitements de la MA dans le traitement de la DTF. Mais parfois la difficulté de diagnostic de la démence ou la présence de symptômes très similaires à la MA favorisent leur prescription dans la DTF (Bei et al. 2010).

3.3.6. Baclofène

Tableau 30 : Publications relatives au baclofène extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de Preuve
Involvement of pharmacists in systems for supervising off-label medications: example of the CAMTEA system for the prescription of baclofen in alcohol use disorder in Northern France	(Auffret et al. 2014a)	Baclofène	Indication	Article de journal	D
Vérités et mensonges sur le baclofène	(Beaurepaire 2013)	Baclofène	Indication	Livre	D
Mésusage de l'alcool et nouveaux traitements médicamenteux	(Paille 2011)	Baclofène	Indication	Article de revue	D
Traitement par doses élevées de baclofène à l'origine d'un surdosage chez un éthylique chronique insuffisant rénal	(Gégu et al. 2012)	Baclofène	Indication	Article de revue	D

Rappel de l'AMM

Le baclofène (Lioréal®) est un analogue structural de l'acide gamma aminobutyrique, agoniste du récepteur GABA-B. Il a un effet anti-spastique, anti-nociceptif et anxiolytique. Son indication est le traitement des contractures spastiques d'origine cérébrale, de la sclérose en plaque et des affections médullaires (Vidal 2014).

Depuis mars 2014, le baclofène a obtenu une RTU pour le sevrage alcoolique, ainsi cette indication n'est plus hors AMM.

Analyse du contexte hors AMM

L'utilisation hors AMM du baclofène était le sevrage alcoolique. En 2004, le docteur Aimeisen atteint d'éthylisme chronique expérimente le baclofène à forte dose sur lui. Il a déjà essayé plusieurs traitements mais sans résultat. Il s'appuie alors sur des publications italiennes qui montrent que le baclofène dosé à 30 mg/j réduit le craving. Mais la diminution n'est pas suffisante, il augmente donc progressivement les doses jusque 270 mg/j. Ainsi il remarque que le craving et l'anxiété ont disparu (Beaurepaire 2013). Avec le baclofène, il serait devenu « indifférent à l'alcool » (Auffret et al. 2013).

Le Dr Psychiatre Beaurepaire, suite à une rencontre avec le docteur Aimeisen, expérimente le baclofène chez deux de ses patients alcooliques à partir de 2006. Après quelques

semaines, ses deux patients sont totalement indifférents à l'alcool, comme lui avait décrit le docteur (Beaurepaire 2013).

Ces trois cas cliniques isolés présentent des résultats bénéfiques du baclofène (à forte dose) dans le traitement de l'éthylisme chronique ; le niveau de preuve reste insuffisant.

L'utilisation hors AMM en France débute en 2008, suite à la publication du livre du Docteur Aimeisen. Des études cliniques sont réalisées dès les années 2002 en Italie ; trois essais randomisés contre placebo et 2 études de cohorte sont citées dans l'article de Paille (Paille 2011).

Tableau 31 : Essais randomisés cités dans l'étude de Paille

Référence	Durée	Nombre de patients	Dosage baclofène	Résultat
(Addolorato et al. 2002)	1 mois	28	30 mg	70 % des patients du groupe baclofène sont abstinents contre 21% dans le groupe placebo et une diminution du nombre de verres consommés
(Addolorato et al. 2007)	4 mois	84	Non mentionnée	71 % des patients du groupe baclofène sont abstinents contre 29% des patients du groupe placebo
(Garbutt et al. 2010)	4 mois	80	30 mg/j	Pas de différence significative sur le craving, le nombre de jour d'abstinence, délai de reprise, délai de rechute

Tableau 32 : Etudes de cohorte citées dans l'étude de Paille

Référence	Durée	Nombre de patients	Dosage baclofène	Résultat
(Ameisen et De Beaurepaire 2010)	3 mois	100	20 à 330 mg/j	50 % abstinent ou consommation contrôlée 34 % diminution de la consommation de 50% 16% de rechute 92 % diminution ou suppression totale de l'envie d'alcool
(Rigal et al. 2011)	12 mois	132	129 mg/j	80 % abstinent ou inférieur au seuil français 92 % diminution du craving

Les résultats de ces 5 études sont en faveur de l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'éthylisme chronique, sauf un essai randomisé qui ne présente pas de différence significative entre le baclofène et le placebo. Toutefois, dans les essais cliniques, il peut y avoir des variations importantes.

Les effets secondaires sont fréquents lors d'une utilisation à dose élevée du baclofène. L'insomnie, la fatigue, les nausées et vomissements, les vertiges, l'altération sensorielle, les troubles sexuels, les paresthésies, la perte de poids et la dépression sont fréquents (Paille 2011).

Un cas de surdosage au baclofène a été retrouvé chez un homme de 54 ans alcoolique atteint de plusieurs pathologies dont une insuffisance cardiaque et des troubles respiratoires importants. Il a reçu 450 mg/j de baclofène, après un mois de traitement, il est hospitalisé en neurologie, pour trouble de la conscience, dépression respiratoire, confusion et désorientation, le baclofène a été mis en cause (Gégu et al. 2012).

Une autre étude de cas rapporte la présence d'acouphènes chez deux patients traités à des doses élevées de baclofène. Le 1^{er} patient, un homme de 60 ans est traité par 180 mg/j de baclofène et après 3 mois de traitement, à cette dose, il signale des acouphènes qui ont disparu quand la posologie a été diminuée à 90 mg/j.

Le deuxième patient, une femme de 45 ans a signalé la présence d'acouphènes après 4 mois de traitement à une dose de 210 mg/j, la posologie a dû être diminuée à 60 mg/j afin d'obtenir la disparition des acouphènes. L'imputabilité du baclofène a été considérée comme probable dans ces deux cas. Ce sont les récepteurs GABA-B qui seraient responsables ; suite à un polymorphisme génétique mais cela doit être confirmé (Auffret et al. 2014b).

Ces patients rappellent que l'utilisation hors AMM à forte dose du baclofène présente des risques. D'autres essais cliniques sont nécessaires pour préciser le rapport efficacité/tolérance à ces doses, ainsi que la dose optimale et la durée de traitement.

En France, la CAMTEA définit des protocoles de soins et de surveillance. De plus il y a un encadrement des prescriptions par un médecin addictologue et un médecin pharmacologue pour faciliter le suivi du patient et la déclaration des effets secondaires. Les pharmaciens peuvent faire parti de ce protocole pour assurer les conseils, répondre aux questions des patients, déclarer les effets secondaires et les interactions médicamenteuses (Auffret et al. 2014a).

En France, deux études multicentriques randomisées ont débuté en 2012, l'étude Bacloville et l'étude Alpadir. Elles ont été autorisées par l'ANSM (ANSM 2012a).

Le Baclofène a obtenu une RTU le 14 mars 2014, dans le traitement de la dépendance à l'alcool pour les deux indications suivantes :

- aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients dépendants à l'alcool.
- réduction majeure de la consommation d'alcool, jusqu'au niveau faible de consommation définit par l'OMS, chez des patients alcoolo-dépendants à hauts risques et en échec avec les autres thérapeutiques disponibles (ANSM 2014b).

Grâce à la RTU accordée par l'ANSM, les prescriptions sont désormais plus sécurisées et la responsabilité du médecin moins engagée.

Mais dans l'attente des résultats des deux études randomisées en cours, l'ANSM « a considéré que le rapport bénéfice/risque de ce médicament pouvait être présumé favorable sous certaines conditions » (Bollinger 2014).

3.4. Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des médicaments indiqués dans les maladies infectieuses ; le choix de l'antibiotique doit être judicieux. La molécule choisie doit avoir le spectre le plus restreint

possible afin d'éviter les futurs résistances bactériennes. Cependant, certaines infections difficiles à traiter conduisent parfois à des prescriptions hors AMM mais de nombreuses recommandations officielles sont proposées et ne sont pas toujours présentes dans les RCP.

3.4.1. Tigécycline

Tableau 33: Publications relatives à la tigécycline extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Off-label prescription of tigecycline: clinical and microbiological characteristics and outcomes	(Conde-Estevez et al. 2010)	tigécycline	Indication VAP	Etude observationnelle rétrospective	C
Off-label use of antibiotics in hospitalized patients: focus on tigecycline	(Curcio 2009)	tigécycline	Indication VAP	Etude prospective	B
Off-label use of antibiotics in intensive care unit: the multidrug-resistant pathogens challenge	(Curcio 2011)	tigécycline	Indication VAP	Article de revue	D

Rappel de l'AMM

La tigécycline (Tygacil®) est un antibiotique de la classe des tétracyclines, elle est réservée à l'usage hospitalier. Elle est indiquée dans le traitement des infections bactériennes cutanées, des tissus mous et les infections intra-abdominales. Elle doit être utilisée en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Analyse du contexte hors AMM

En soins intensifs, l'utilisation hors AMM des médicaments est fréquente, environ 36 %, la classe des antibiotiques est la plus représentée (Curcio 2011).

Trois publications s'intéressent aux indications hors AMM de la tigécycline : les pneumonies nosocomiales, les infections lors de ventilation mécanique et enfin son utilisation chez les patients sous ventilation associée à une pneumonie (VAP).

Conde-Estevez et son équipe ont réalisé une étude rétrospective observationnelle à l'hôpital universitaire de Barcelone avec 150 patients ayant reçu la tigécycline. Les résultats rapportent un taux d'utilisation hors AMM de 30 % (n= 46 cas). Le taux d'échec est plus faible et l'amélioration de l'état général est plus élevée dans le respect du RCP. Cependant, la tigécycline reste une option intéressante dans le cadre des pneumonies nosocomiales résistantes aux autres traitements (Conde-Estevez et al. 2010).

Curcio et son équipe ont réalisé le projet Latin user, pour cela 21 institutions de différents pays ont participé (Argentine, Chili, Colombie et Equateur). Au total, 209 patients sont retenus. Les critères d'inclusions sont l'administration de tigécycline pour une durée minimale de 72h et la non participation à d'autres essais cliniques. Au sein de cette population, 66 patients ont reçu l'antibiotique en dehors de l'AMM ce qui représente 31,6 %.

L'indication hors AMM principale est la VAP. La tigécycline a été associée à un autre traitement antibiotique chez 22 patients (33 %). Le taux de succès clinique est de 75,8 % chez les patients traités hors AMM, ce qui est pour les auteurs très positif (Curcio 2009).

Cependant, dans le Journal of Critical Care, Curcio et ses collaborateurs ont publié un article rapportant les résultats du RCT de Freire. Il a comparé l'efficacité de la tigécycline utilisée hors AMM et de l'imipénème dans le traitement des patients atteints de VAP. Le taux de réussite de la tigécycline est de 47,9 % tandis que pour l'imipénème le taux est de 70,1 %. Ces résultats ne sont pas favorables à l'utilisation de la tigécycline ; les auteurs suggèrent que l'écart entre leur étude et ce RCT doit pouvoir être diminué. Ils doivent tenir compte des traitements associés et/ou augmenter la dose administrée de tigécycline. Les médecins utilisent fréquemment la tigécycline en cas de VAP et rapportent des résultats satisfaisants. Il faudrait trouver un profil d'administration et de sécurité afin de faciliter la prescription par les médecins (Curcio 2011).

En somme la tigécycline est un antibiotique utilisé hors AMM en cas d'échec de tous les autres traitements antibiotiques. Son profil pharmacologique et microbiologique (surtout son activité in vitro sur plusieurs bactéries) encourage son utilisation en dehors du RCP par les médecins (Curcio 2009).

3.4.2. Moxifloxacine et lévofloxacine

Tableau 34 : Publications relatives à la moxifloxacine et à la lévofloxacine extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Bilan de l'utilisation de la moxifloxacine dans le traitement de la tuberculose dans un hôpital universitaire	(Berdot et al. 2010)	moxifloxacine	Indication tuberculose	Etude rétrospective	C
The current status of fluoroquinolones and other off-label drug use for tuberculosis in Japan	(Shigeto 2010)	lévofloxacine	Indication tuberculose	Enquête (questionnaire)	D

Rappel de l'AMM

Les fluoroquinolones sont des traitements antibiotiques indiqués dans les sinusites aiguës, les exacerbations aiguës de bronchite chronique, les pneumonies communautaires, les infections gynécologiques hautes d'intensité légère à modérée, les infections compliquées de la peau et des tissus mous (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Les fluoroquinolones ne sont pas approuvées dans le traitement de la tuberculose, cependant deux publications mentionnent leur utilisation : une concerne la moxifloxacine, la seconde la lévofloxacine.

Une étude rétrospective a été réalisée sur l'utilisation de la moxifloxacine dans le traitement de la tuberculose. Les résultats de l'étude de Berdot réalisée dans un hôpital Parisien réputé pour le traitement de la tuberculose confirment l'utilisation de la moxifloxacine en 2^{ème} intention. Lors d'un premier épisode de tuberculose, elle est utilisée en 2^{ème} intention dans 60 % des cas (n=10). En cas de récurrence de la tuberculose, elle est utilisée en 1^{ère} intention dans 46 % des cas. La moxifloxacine peut être ajoutée au traitement antituberculeux présent ou le remplacer en cas d'intolérance ou d'interactions médicamenteuses (Berdot et al. 2010).

La seconde étude est une enquête réalisée auprès de 252 hôpitaux japonais. Ils ont répondu à un questionnaire portant sur les traitements mis en place lors d'une infection à la tuberculose. Seulement 146 questionnaires ont été retenus. Parmi les résultats, on retrouve l'utilisation des fluoroquinolones dans 119 hôpitaux (81,5%) dont 115 utilisent la lévofloxacine. Les motivations d'utilisation des fluoroquinolones sont les nombreux effets secondaires entraînés par les autres traitements antituberculeux (n=97) et la multi-résistance de la tuberculose aux traitements (n= 80). Néanmoins les hôpitaux rapportent des problèmes de l'utilisation des fluoroquinolones et principalement l'absence d'AMM dans le traitement de la tuberculose qui entraîne des frais aux patients non négligeables. Les effets secondaires ne sont pas rapportés, ainsi certains hôpitaux hésitent à utiliser les fluoroquinolones malgré leur efficacité (Shigeto 2010).

3.4.3. Erythromycine

Tableau 35 : Publication relative à l'érythromycine extraite de la recherche Google Scholar ®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Facteurs de risque de l'utilisation de l'érythromycine comme agent prokinétique	(Berthet, Charpiat, and Mabrut 2010a)	Erythromycine	Utilisation en tant que prokinétique	Article de revue	D

Rappel de l'AMM

L'érythromycine est un antibiotique de la classe des macrolides. Elle possède plusieurs indications : angines, sinusites aiguës, surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques, pneumopathies communautaires, infections cutanées bénignes, infections stomatologiques, infections génitales non gonococciques et chimioprophylaxie (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

L'érythromycine peut être utilisée comme prokinétique en dehors de ses indications. En effet, en plus de son action antibactérienne, l'érythromycine stimule la vidange gastrique (Berthet et al. 2010).

Dans l'article de Berthet, les résultats d'une étude randomisée réalisée par Yeo et son équipe sur l'effet de l'érythromycine dans la prévention des gastroparésies post-opératoires sont cités ; 118 patients ont participé (58 dans le groupe érythromycine et 60 dans le groupe placebo). Le taux de gastroparésie est de 19 % dans le groupe érythromycine contre 30 % dans le groupe placebo. Les auteurs concluent sur l'efficacité de l'érythromycine en tant qu'accélérateur de la vidange gastrique (Yeo et al. 1993).

Dans une revue de littérature portant sur l'amélioration des symptômes de gastroparésie avec l'érythromycine, 5 études ont été retenues, 26 des 60 patients ont rapporté une amélioration. Les résultats détaillés par individu sont disponibles pour 23 sujets parmi eux, 11 déclarent une nette amélioration des symptômes soit 48 %. (Ces études sont de qualité médiocre car le nombre de patients est inférieur ou égal à 13 par étude et d'une durée inférieure ou égale à 4 semaines) (Pike et al. 2003).

Aucune de ces études ne fait part des effets secondaires et des interactions médicamenteuses pouvant être rencontrés avec l'utilisation de l'érythromycine. Il faut en tenir compte lors de l'évaluation de la balance bénéfice/risque de l'utilisation de l'érythromycine hors AMM.

3.5. Les antiseptiques

Les antiseptiques sont destinés à détruire les micro-organismes présents sur les tissus vivants utilisés dans des conditions définies. Leurs conditions d'utilisations sont clairement décrites au sein de leur AMM. Notre article concerne la povidone iodée.

Tableau 36 : Publication relative aux traitements antiseptiques extraite de la recherche Google Scholar®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Insuffisance rénale aiguë secondaire à la povidone iodée : à propos d'un cas clinique	(Moudden et al. 2007)	Povidone iodée	Voie vaginale et dosage trop élevé	Cas clinique	C

Rappel de l'AMM

La povidone iodée est un antiseptique à usage externe, indiquée dans le traitement des affections de la peau, des plaies et des brûlures. Elle est commercialisée sous différentes

formes : la solution dermique, vaginale, moussante, les compresses imprégnées, le bain de bouche et le gel (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Notre étude de cas rapporte l'utilisation de la povidone iodée par voie vaginale. La patiente est une jeune femme suivie pour stérilité, elle a reçu l'antiseptique par voie génitale dosé à 20 % pour une opacification des voies génitales provoquant une insuffisance rénale. Dans ce cas le dosage est trop élevé, il doit être compris entre 0,1 et 1 % selon le RCP et l'indication n'est pas respectée. La povidone iodée est aussi utilisée en interne notamment pour le traitement des médiastinites post-opératoires ou des lymphocèles récurrents après transplantation rénale hors AMM (Moudden et al. 2007).

3.6. Les antiviraux

Les antiviraux sont des molécules capables de perturber le cycle de réplication des virus. Ils permettent de ralentir la progression de l'infection mais rarement de la stopper. La seule protection contre les infections virales est la vaccination.

Notre recherche nous a conduit à un seul article concernant cette classe de médicament. Il porte sur l'utilisation du cidofovir dans le traitement de la Papillomatose Respiratoire Récurrente (PRR).

Tableau 37 : Publication relative au cidofovir extraite de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Treatment of recurrent respiratory papillomatosis and adverse reactions following off-label use of cidofovir (Vistide®)	(Tjon Pian Gi et al. 2012)	cidofovir	Indication : PRR	Article de revue	D

Rappel de l'AMM

Le cidofovir (Vistide®) est un antiviral inhibiteur de la transcriptase inverse, empêchant ainsi la synthèse de l'ADN. Il est indiqué dans le traitement du cytomégalo virus chez les patients atteints du SIDA (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

La PRR est une infection au papilloma virus humain (HPV), le cidofovir est utilisé hors AMM dans cette indication.

La PRR atteint l'enfant avant le début de sa sexualité. Le risque principal est une infection laryngée avec obstruction des voies aériennes, puis le développement d'un cancer.

Le seul traitement actuel est l'ablation chirurgicale des lésions de la muqueuse mais plusieurs opérations peuvent être nécessaires dans l'année. La mise en place de traitements adjuvants permet d'améliorer la qualité de vie des patients. Un des piliers de ce traitement

adjuvant est le cidofovir ; il peut être injecté par voie intra-lésionnelle, intraveineuse et par aérosol lors d'atteintes pulmonaires. C'est la voie intra-lésionnelle la plus utilisée.

Tjon Pian Gi et son équipe rapportent dans leur article l'utilisation du cidofovir dans le traitement de la PRR. Des études de cas montrent l'efficacité du traitement sans effets secondaires graves. Une étude prospective en double aveugle de Mc Murray et son équipe est mentionnée, 19 patients ont participé et le suivi a duré 12 mois. Une amélioration du score clinique et anatomique est prouvée mais l'étude ne montre pas de différence significative, ni une diminution du nombre d'interventions chirurgicales entre le groupe traité par cidofovir et le groupe traité par le placebo (McMurray et al. 2008).

De plus, les effets secondaires du cidofovir lors de son utilisation hors AMM semblent être plus fréquents. Ceux-ci ont été envoyés au laboratoire Gilead fabricant du Vistide®. Les principaux effets retenus sont les risques néphrotoxiques, neutropéniques, oncogènes et même parfois des décès. Suite à cela la société européenne de laryngologie (ELS) a débuté une étude rétrospective concernant l'apparition des effets secondaires pour définir si l'utilisation du cidofovir est dangereuse ou non (Tjon Pian Gi et al. 2012).

Cette étude regroupe 635 patients de seize hôpitaux différents dans 11 pays. Suite à un questionnaire envoyé à chaque hôpital, les résultats obtenus ont été analysés ; 275 patients ont reçu du cidofovir. Il n'y a pas de différence statistique concernant la survenue d'une dysfonction rénale, une neutropénie, ou l'apparition de tumeur, avant et après l'administration de cidofovir de même dans le groupe placebo. Cette étude est donc en faveur de l'utilisation du cidofovir (Gi et al. 2013).

Esnault Hélène a rédigé sa thèse sur « l'intérêt du Cidofovir dans le traitement de la papillomatose laryngée juvénile au CHU de Bordeaux ». Elle a réalisé une recherche bibliographique sur l'efficacité et les effets secondaires du cidofovir dans le traitement de la PRR. Il faut retenir de son analyse que les résultats sont très variables d'une étude à l'autre, les études sont réalisées avec un faible nombre de participants (maximum 19 patients pour une étude). Le taux de rémission total varie de 0 à 100 % (pour 11 études) (Esnault 2013). Ces études ont un très faible niveau de preuve et ne suffisent pas à valider l'utilisation du cidofovir dans la PRR.

Des essais randomisés sont donc nécessaires à la validation de l'utilisation du cidofovir dans le traitement de la PRR.

3.7. Les inhibiteurs de la pompe à protons

Tableau 38 : Publications relatives aux IPP extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Off-Label Use of Gastrointestinal Medications in the Intensive Care Unit	(Barletta et al. 2013)	IPP	Non respect du RCP	étude observationnelle multicentrique prospective	B
Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons: étude observationnelle des prescriptions en milieu hospitalier	(Villiet et al. 2009)	IPP	Non respect du RCP	Etude prospective observationnelle	B
A trial of inpatient indication based prescribing during computerized order entry with medications commonly used off-label	(Walton et al. 2011)	Lansoprazole	Indication	étude prospective observationnelle	B
Indicateur de pertinence des prescriptions d'oméprazole et de voriconazole: un outil d'évaluation des pratiques professionnelles à visée pédagogique	(Moal et al. 2007)	Oméprazole, voriconazole	Non respect du RCP	Evaluation des pratiques professionnelles	D

Rappel de l'AMM

Les IPP sont majoritairement indiqués dans le traitement du RGO et de l'oesophagite par RGO, la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque, l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement de l'ulcère gastroduodéal (Biga 2011). Ce sont des molécules très efficaces qui ont révolutionné les traitements de l'ulcère. Mais ils ont tendance à être prescrits en dehors de leurs indications, en prévention ou en traitement prolongé grâce à leur très bon profil de tolérance (Villiet et al. 2009). Nous avons retrouvé des résultats semblables dans l'étude au CHOV-N.

En France, cette classe est représentée par 5 molécules : oméprazole (Mopral®), lansoprazole (Ogast®), rabéprazole (Pariet®), ésoméprazole (Inexium®) et pantoprazole (Eupantol®).

Analyse du contexte hors AMM

En 2005 et en 2007, en France, les IPP sont au 3^{ème} rang des molécules les plus coûteuses pour l'assurance maladie. L'oméprazole représente 27 milliards des remboursements, le lansoprazole 152 milliards et le pantoprazole 122 milliards (Villiet et al. 2009) (Caisse nationale de l'Assurance Maladie 2007).

Les indications hors AMM les plus souvent retrouvées sont :

- association avec l'aspirine ou un AINS chez une personne non à risque (Biga 2011). Dans une étude rétrospective réalisée en gériatrie pendant 9 semaines, 43,1 % des prescriptions sont dans ce cas (n=86) (Seite et al. 2008). Dans l'étude transversale, réalisée auprès des médecins généralistes grenoblois pendant 1 mois, 30,3 % des

prescriptions d'IPP sont associées à la prescription d'un AINS ou à de l'aspirine (n=4442) (Lévy-Neumand et al. 2014).

- Absence de réévaluation après un traitement bien conduit : 27,4 % des prescriptions dans l'étude de Seite (Seite et al. 2008).
- Dyspepsie fonctionnelle, cette indication est retrouvée dans la revue de littérature de Biga (Biga 2011).

La posologie des IPP est aussi responsable de prescriptions hors AMM. Elle est souvent trop élevée dans le traitement du RGO (Lévy-Neumand et al. 2014).

L'efficacité des différentes molécules de la classe des IPP est très semblable pour une même indication. Le choix de la molécule va essentiellement dépendre du prix de la molécule. Il est recommandé de prescrire la molécule la moins coûteuse en première intention (Biga 2011).

L'indication n'est pas la seule raison de prescription hors AMM des IPP ; une étude s'est intéressée à la voie intraveineuse et ses conditions d'instauration.

L'utilisation de l'oméprazole par voie IV fait l'objet d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) du CHU d'Angers. Les points analysés sont : le nombre de prescriptions réorientées vers une forme orale, le nombre de prescriptions réorientées vers la ranitidine IV et la durée de traitement. Un total de 525 ordonnances pour 475 patients a été collecté. Il y a eu 20 réorientations vers la ranitidine suite à des prescriptions concernant l'indication d'ulcère de stress (or l'oméprazole et la ranitidine ne possèdent pas cette indication) et 13 réorientations vers la forme orale, ce qui représente au total 6,3 % de prescriptions hors AMM. En ce qui concerne la durée de traitement, toutes prescriptions supérieures à 3 jours devaient être justifiées : 194 prescriptions étaient dans ce cas, mais après étude des cas aucune n'a été renouvelée. Seulement 47 cas (8,9 %) ont nécessité une durée supérieure ou égale à 7 jours. Cette EPP a permis au CHU d'économiser 47 000€ sur 12 mois par rapport à l'année précédente.

Au CHRU de Montpellier, une étude observationnelle prospective a été conçue afin d'évaluer la qualité des prescriptions des IPP, 269 patients ont été recrutés. Les prescriptions hors AMM représentent 82 % des prescriptions ; elles englobent aussi les prescriptions dont l'indication n'a pas été retrouvée (55 % des prescriptions totales). Les indications hors AMM sont l'épigastrie, l'ulcère de stress, la gastrite et la duodénite. Les patients déjà traités par un IPP avant l'hospitalisation représentent 62 % des prescriptions, 78 % de ces traitements

sont hors AMM. Pour les traitements initiés à l'hôpital 89 % sont hors AMM (ulcère de stress principalement) (Villiet et al. 2009).

D'après ces deux études, les IPP sont largement utilisés en ville comme à l'hôpital, du fait de leur bonne tolérance et de leur efficacité mais il n'y a pas de rationalisation de leur prescription.

Aux Etats-Unis, une étude observationnelle multicentrique prospective a été réalisée au sein de 37 unités de soins intensifs. Tous les patients présents ont été inclus. Dans chaque service, les prescriptions sont enregistrées durant 24h. Celles-ci sont analysées selon les critères suivants : la classe du médicament, l'indication, la dose, la voie d'administration, la fréquence, respect de l'AMM ou non, la force de preuve de recommandation, le lieu de début de l'administration, les données démographiques du patient. Ensuite, les médicaments sont triés par classes thérapeutiques, au total 414 patients sont inclus, ce qui représente 5 237 prescriptions. Parmi ces ordonnances, 1 897 (36,2 %) étaient hors AMM. Pour 97 % des patients au moins un médicament a été prescrit hors AMM, le niveau de preuve a été évalué seulement de grade C ou pas de preuve pour 48,3 %. Le grade C signifie : « preuve basée sur des données provenant de l'opinion d'experts ou de consensus, rapports de cas, ou une série de cas » selon les auteurs. En ce qui concerne le niveau de recommandation 43,5 % ont obtenu un niveau 3, c'est à dire : « le test ou le traitement donné n'est pas utile et doivent être évités » ou un niveau inférieur.

Parmi les classes les plus concernées, on retrouve les classes gastro-intestinales et immunologiques, 36,4 % et 27,8 % respectivement, ainsi que les traitements respiratoires (Barletta et al. 2013). Cette étude nous montre l'étendue de l'utilisation hors AMM des traitements gastro-intestinaux. Mais elle est restreinte à une population particulière.

Une étude pilote observationnelle prospective a été réalisée dans un hôpital universitaire par Walton et ses collègues. Ils ont sélectionné trois médicaments : le lansoprazole, le facteur VIIa et l'immunoglobuline IV. Nous retenons seulement les résultats concernant le lansoprazole dans cette partie. L'objectif de cette étude est d'analyser les prescriptions de lansoprazole. Ils ont déterminé si le traitement a été mis en place à l'hôpital ou si il était antérieur à l'hospitalisation et s'il a été maintenu à la fin de l'hospitalisation. Lors de l'initialisation du traitement, si la prescription informatique de lansoprazole ne correspondait pas à une indication de la FDA, une fenêtre pop-up s'ouvrait pour que le prescripteur renseigne la raison de prescription du lansoprazole. L'étude s'est déroulée sur 60 jours ; pour l'analyse, 100 patients ayant reçu le lansoprazole, ont été sélectionnés de façon aléatoire. Seulement 23 ± 4 % des prescriptions d'IPP respectent l'AMM. Aucune prescription hors AMM n'est fondée sur des preuves.

Les indications ne respectant pas l'AMM sont :

- nausée
- prophylaxie de l'ulcère de stress en traitement ambulatoire
- prophylaxie de l'ulcère induit par traitement stéroïdien
- hémorragie digestive haute

Lors de la sortie d'hôpital environ 90 % des prescriptions d'IPP sont hors AMM.

Ces résultats montrent un fort taux d'utilisation des IPP en dehors de leurs indications, malgré un faible niveau de preuve de ces indications, des effets secondaires potentiels et un coût non négligeable de ces traitements (Walton et al. 2011).

Les résultats de ces différentes études sont comparables aux résultats obtenus lors de notre étude au CHO-V-N. Les IPP doivent faire l'objet d'une surveillance particulière afin d'éviter des prescriptions « inutiles ».

3.8. Dermatologie

Les prescriptions hors AMM des traitements dermatologiques sont souvent liées aux maladies rares ou résistantes aux thérapeutiques recommandées. En France une étude prospective réalisée en 2001 par Picard et son équipe dans un service hospitalier rapporte un taux de 14 % de prescriptions hors AMM. L'étude s'est déroulée du 1^{er} février au 1^{er} avril, tous les patients se présentant à une consultation ont été enregistrés. Les symptômes, la maladie et le traitement ont été renseignés sur un formulaire standard. Les indications hors AMM les plus fréquentes sont les dermatoses inflammatoires et l'hypersensibilité. Le méthotrexate et les corticostéroïdes topiques sont les plus prescrits hors AMM (Picard et al. 2003).

3.8.1. Imiquimod

Tableau 39 : Publications relatives à l'imiquimod extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Imiquimod: a review of off-label clinical applications	(David et al. 2011)	Imiquimod	Indication	Article de journal	D
Off-label indications for imiquimod	(Ganjian et al. 2009)	Imiquimod	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Imiquimod use in adolescents: off-label but effective	(Greensill et al. 2012)	Imiquimod	Indication	Etude de cas	C
A randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0.1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions	(Hyde et al. 2012)	Imiquimod	Indication	Etude prospective randomisé	B

Rappel de l'AMM

L'imiquimod (Aldara®) est une chimiothérapie topique aux propriétés antivirales. Il est indiqué dans le traitement chez l'adulte des kératoses actiniques, des condylomes acuminés et des carcinomes basocellulaires. Il doit être appliqué le soir au coucher (Vidal 2014). La fréquence des applications varie en fonction de la maladie, mais elle ne dépasse jamais 5 fois par semaine.

Analyse du contexte hors AMM

De nombreuses utilisations hors AMM sont recensées pour cette molécule. Son action immunomodulatrice permet d'étendre ses indications.

L'étude de David et ses collègues recense 46 indications hors AMM (David et al. 2011), tandis que Ganjian et son équipe retrouvent 60 indications hors AMM (Ganjian et al. 2009).

L'article de synthèse proposé par Ganjian analyse 134 études. Les indications hors AMM retenues sont les cancers de la peau, la néoplasie intraépithéliale vulvaire, les *molluscums contagiosum* ou encore le lentigo malin. Après l'analyse des différentes études, les auteurs confirment des résultats positifs de l'imiquimod. Cependant ils rappellent l'importance de ses effets secondaires : réaction sur le site d'application (brûlures, saignements, picotements, douleurs, irritations), les infections respiratoires, sinusites et maux de tête (Ganjian et al. 2009).

L'imiquimod est prescrit hors AMM dans le traitement du lentigo malin ; l'étude prospective randomisée de Hyde et son équipe, a pour objectif de vérifier l'intérêt de l'association de l'imiquimod avec un rétinoïde. Au total 90 patients sont inclus dans l'étude du 30 juin 2005 au 14 mars 2008 (un patient a deux zones à traiter). Deux groupes sont créés. Le premier comprend 47 lentigos malins, ils ont reçu l'imiquimod 5 % crème 5 jours par semaine. Le deuxième groupe comprend 44 lentigos malins ; ils ont reçu le tazarotène deux jours par semaine et l'imiquimod selon le même mode opératoire que le groupe précédent. Trois mois plus tard une excision a été réalisée dans les deux groupes. Au sein du premier groupe (monothérapie), seulement 42 patients ont atteint la fin du traitement (1 patient a arrêté suite aux effets secondaires et 5 patients pour raisons personnelles) et 27 d'entre eux ont répondu totalement au traitement (64 %). Au sein du deuxième groupe, 37 patient ont atteint la fin du traitement (7 patients ont arrêté suite aux effets secondaires et 1 patient pour raison personnelle), avec 29 réponses complètes (78 %).

Cette différence n'est pas significative selon les auteurs. Dans les deux groupes, aucune récurrence n'a été observée après un suivi de 42 mois. La différence notable entre les deux groupes est la nette augmentation des signes cliniques inflammatoires lors d'une bithérapie (81 %) par rapport à la monothérapie (60 %). De plus, le nombre d'arrêt du traitement suite

aux effets secondaires est plus élevé dans le groupe recevant la bithérapie. Les auteurs concluent sur l'intérêt de l'utilisation de l'imiquimod avant chirurgie afin de diminuer les risques de morbidité de celle-ci et éventuellement les récives. Le tazarotène doit être ajouté au traitement seulement en cas d'absence de signe d'inflammation (Hyde et al. 2012).

La dernière étude mentionne l'utilisation de l'imiquimod chez des patients âgés de moins de 18 ans et conclue à son efficacité. Mais nous n'avons pas eu accès au texte intégral afin d'évaluer la véracité de cette étude (Greensill et al. 2012).

3.8.2. Isotrétinoïne

Tableau 40 : Publications relatives à l'isotrétinoïne extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin	(Nickle et al. 2014)	Isotrétinoïne	Indications	Revue systématique de la littérature	B
Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication	(Rabello-Fonseca et al. 2009)	Isotrétinoïne	Indication : photo vieillissement cutané	Essai randomisé en double aveugle	A
Prise en charge thérapeutique de la rosacée	(Parodi et al. 2011)	Isotrétinoïne	Indication : rosacée	Article de journal	D

Rappel de l'AMM

L'isotrétinoïne est un rétinoïde anti-acnéique. Sa seule indication est le traitement de l'acné. Elle aurait aussi des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices, et antinéoplasiques (Nickle et al. 2014).

Analyse du contexte hors AMM

De part ses propriétés, l'isotrétinoïne est utilisée en dehors de ces indications dans différentes affections dermatologiques.

Nous avons retrouvé deux publications concernant les prescriptions hors AMM de l'isotrétinoïne. L'une d'entre elles évoque son utilisation dans le photovieillissement cutané. La deuxième mentionne plusieurs utilisations hors AMM : la rosacée, le pityriasis rubra pilaire, le psoriasis, le lupus érythémateux cutané, l'hydrosadénite, le granulome annulaire généralisé, les condylomes acuminés, la maladie de Derier, le cancer de la peau, leucoplasie et le photovieillissement de la peau.

Nous allons nous intéresser aux résultats obtenus pour ces différentes indications.

Premièrement la rosacée, c'est une dermatose chronique du visage, elle se traduit par des bouffées vasomotrices, une inflammation et un érythème permanent associés à une sensation de chaleur.

L'isotrétinoïne réduirait le flux sanguin cutané, la taille et le nombre des glandes sébacées. D'après la méta-analyse de Nickle, les posologies recommandées sont comprises entre 0,5 et 1 mg/kg/j, mais d'autres études proposent 10 mg/j. Les résultats cliniques visibles sont longs à apparaître. D'après l'étude de Uslu, une dose de 20 mg/j pendant 4 mois puis, une dose de 20 mg/semaine seraient rapidement efficace pour réduire les lésions inflammatoires et l'érythème dans la rosacée (Uslu et al. 2012).

Un essai en double aveugle entre l'isotrétinoïne et la doxycycline réalisé par Gollnick rapporte un taux de réduction des lésions inflammatoires de 90 % pour l'isotrétinoïne, dosée à 0,3 mg/kg/jour (n=573) contre 83 % pour la doxycycline (Gollnick et al. 2010). La différence entre les résultats n'est pas significative mais suggère que l'isotrétinoïne peut être proposée en cas d'échec du traitement par antibiotique.

D'après cette méta-analyse, l'isotrétinoïne est un traitement efficace de la rosacée, cependant les effets secondaires et les contre-indications ne sont pas mentionnés. Il ne faut pas oublier les précautions particulières d'emploi chez la femme en âge de procréer, l'isotrétinoïne étant très tératogène. De ce fait, l'isotrétinoïne est un traitement de choix chez les hommes et les femmes ménopausées pour traiter des formes sévères ou résistantes tout en respectant les contre-indications (Parodi et al. 2011).

Deuxièmement, l'isotrétinoïne est indiquée dans le traitement du psoriasis. Auparavant, une autre molécule a eu l'AMM : l'étrétinate mais il a une demi-vie très longue, le risque tératogène est donc prolongé, c'est une des raisons de son retrait du marché. Des essais avec l'étrétinate contre l'isotrétinoïne ont été réalisés, l'étrétinate a une efficacité supérieure à l'isotrétinoïne (Nickle et al. 2014). L'étrétinate n'étant plus commercialisé, l'isotrétinoïne est une bonne alternative thérapeutique dans le traitement du psoriasis selon Nickle, ces trois études citées dans le tableau suivant rapportent des résultats positifs.

Tableau 41 : Présentation des études réalisées sur l'isotrétinoïne dans le traitement du psoriasis citées dans la méta-analyse de Nickle

Référence	Type d'étude	Posologie isotrétinoïne	Résultat
(Al-Shobaili et Al-Khenaizan 2007)	Etude de cas (1 patient)	/	positif
(Halverstam et Lebwohl 2008)	Etude prospective (10 patients)	1,5 – 2 mg/kg	positif
(Mortazavi et al. 2011)	ECR (39 patients)	0,5 mg/kg/j	Positif isotrétinoïne diminue le nombre de séance de photothérapie B

Troisièmement, dans la méta-analyse de Nickle, l'isotrétinoïne est utilisée dans le traitement du pityriasis rubra pilaris, c'est une maladie chronique papulosquameuse, les principaux

symptômes sont la formation de papules folliculaires, l'apparitions de taches rouges et une kératodermie. L'isotrétinoïne est rapportée comme traitement de 1^{ère} ligne. Une étude a testé l'isotrétinoïne, le méthotrexate et l'étrétinate, 75 patients ont été suivis pendant dix ans. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'isotrétinoïne (10 patients avec réponse complète et 2 patients avec réponse partielle sur 15 patients). Le méthotrexate et l'étrétinate n'ont pas permis de réponse complète (Dicken 1994). La deuxième étude a testé l'isotrétinoïne chez 6 enfants, 5 d'entre eux ont répondu à 100 % (Allison et al. 2002). L'isotrétinoïne permettrait une diminution du degré et de la durée de l'érythème en un mois ainsi qu'un maintien de cette amélioration à l'arrêt du traitement. La posologie moyenne est de 2 mg/kg/jour (Goldsmith et al. 1982). D'autres études ont testées des posologies plus faibles, de l'ordre de 1 à 1,5 mg/kg/jour. Les durées de traitements sont longues, il est nécessaire d'apporter des soins complémentaires tels que des crèmes hydratantes ou des pansements.

Quatrièmement, différentes formes de lupus érythémateux ont été traités avec l'isotrétinoïne : les lupus réfractaires, cutanés chroniques et discoïdes.

Les résultats des différentes études sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 42 : Présentation des études sur l'isotrétinoïne dans le traitement des lupus citées dans la méta-analyse de Nickle

Référence	Type d'étude	Posologie isotrétinoïne	Résultats
(Vena et al. 1989)	Etude prospective : 24 patients	0,15 mg/kg/j augmenté à 0,50mg/kg/j. Durée de 16 semaines	86,9 % de réussite
(Shornick et al. 1991)	Etude prospective : 6 patients	1 mg/kg/j	Amélioration clinique rapide mais récidive à l'arrêt du traitement
(D'Erme et al. 2012)	Etude de cas : une femme réfractaire à tous les traitements	40 mg/j pendant 1 mois	Amélioration après un mois de traitement

Ces études ont toutes un faible nombre de participants et une courte durée de suivi donc un faible niveau de niveau de preuve. Cependant l'isotrétinoïne serait selon ces études un traitement efficace des lupus réfractaires aux autres traitements. Les principaux inconvénients cités sont : un taux plus élevé de récidive à l'arrêt du traitement, le coût de l'isotrétinoïne est plus élevé que les traitements classiques.

Cinquièmement, l'hidrosadénite peut être traitée avec l'isotrétinoïne. L'hidrosadénite est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des abcès douloureux et persistants.

Les cliniciens ont testé l'isotrétinoïne dans l'hidrosadénite, car cette maladie présente des similitudes avec l'acné. Cependant, la plupart des études rapportent des résultats insuffisants. Une étude rétrospective a enregistré 24 % de guérison complète de la maladie (n= 68 patients) et 37 % d'améliorations légères. Une autre étude rétrospective rapporte seulement 16 % d'amélioration (n=358 patients) et 77 % des patients n'ont eu aucune

amélioration (Nickle et al. 2014). Malgré quelques améliorations, ces résultats sont insuffisants pour encourager l'utilisation de l'isotrétinoïne dans le traitement de l'hidrosadénite.

Sixièmement, le traitement du photovieillissement, l'étude de Rabello et son équipe est un essai randomisé en double aveugle. L'objectif est de comparer les effets de 10 et 20 mg d'isotrétinoïne orale 3 fois par semaine pendant 3 mois chez des patients atteints de photovieillissement cutané. Au total, trente patients sont inclus, ils sont divisés en deux groupes de 15 patients : le premier groupe reçoit 10 mg, le deuxième groupe 20 mg. Une évaluation clinique et photographique ont été réalisées avant le début du traitement afin d'évaluer l'efficacité du traitement après 3 mois de suivi. Un seul patient a dû arrêter l'étude suite à une dyslipidémie. Les résultats rapportés par les patients et le clinicien sont tous positifs sauf pour un patient du deuxième groupe. Les améliorations retenues sont : la diminution de la flaccidité, le lissage des rides, ridules et pores, l'amélioration de la texture de la peau. De plus, une augmentation des fibres de collagènes et une diminution de l'élastose actinique des fibres élastiques ont été montrées avec les deux dosages d'isotrétinoïne. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. Ces résultats sont positifs mais doivent être complétés par d'autres essais afin d'identifier le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne (Rabello-Fonseca et al. 2009).

Dans la méta-analyse de Nickle, un essai randomisé d'Hernandez et son équipe a rassemblé 60 patients atteints de photovieillissement cutané. Ils sont séparés en deux groupes, le premier a reçu 10 mg d'isotrétinoïne, le deuxième 20 mg. Les résultats obtenus sont comparés à un autre groupe de 60 patients non traités par isotrétinoïne. Plusieurs améliorations sont obtenues au niveau des rides, de l'épaisseur, de l'élasticité et de la couleur de la peau dans le groupe traité par isotrétinoïne. Les effets secondaires du traitement par isotrétinoïne sont diminués en fonction de la dose (Hernandez-Perez et al. 2000).

Ces deux études sont en faveur de l'isotrétinoïne dans le traitement du photovieillissement cutané.

3.8.3. Azathioprine

Tableau 43 : Publication relative à l'azathioprine extraite de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Off label use of azathioprine in dermatology : a systematic review	(Schram et al. 2011)	Azathioprine	Indications	Revue systématique de la littérature	B

Rappel de l'AMM

L'azathioprine (Imurel®) est un immunosuppresseur indiqué dans le traitement du rejet de greffe, la maladie de Crohn, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, l'hépatite chronique auto-immune, le purpura thrombopénique idiopathique, la dermatomyosite, la polymyosite, le pemphigus vulgaire, la rectocolite hémorragique, la vascularite et l'anémie hémolytique auto-immune (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

La revue systématique de la littérature réalisée par Schram et son équipe indique différentes indications hors AMM dans le cadre de maladies dermatologiques. Selon leur classification, l'azathioprine a un niveau de preuve élevé dans le traitement des dermatites atopiques, un niveau de preuve moyen dans le traitement de la dermatite parthenium (due à une plante allergène), la pemphigoïde bulleuse (affection dermatologique bulleuse auto-immune) et la dermatite actinique chronique. Enfin, un faible niveau de preuve a été retrouvé dans le traitement de l'érythème polymorphe, le lichen plan et le pityriasis rubra pilaris (Schram et al. 2011).

D'après notre recherche, l'utilisation de l'azathioprine n'est pas assez documentée et ne peut être recommandée.

3.8.4. Tacrolimus

Tableau 44 : Publication relative au tacrolimus extraite de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Off-label indications for topical tacrolimus	(Hengge 2013)	Tacrolimus	Indication	Article de revue	D

Rappel de l'AMM

Le tacrolimus sous forme topique (Protopic®) est indiqué dans le traitement des dermatites atopiques. Cet immunosuppresseur est utilisé par voie orale dans le traitement des rejets de greffes.

Analyse du contexte hors AMM

Dans l'article de Hengge, plusieurs utilisations hors AMM sont citées (Hengge 2013):

- dermatite séborrhéique : dans une étude incluant 16 patients traités par tacrolimus à 0,1 % deux fois par jour pendant 6 semaines, il y a une diminution des lésions de 70 à 81 %,
- dermatite péri-orale : le tacrolimus serait efficace mais il n'y a pas d'essais pour le prouver,

- rosacée : une étude ouverte incluant 24 patients montre son efficacité mais il n'y a pas d'essai contre placebo disponible,
- lichen scléreux : une étude de phase II multicentrique inclue 85 patients atteints de lichen scléreux depuis plus de 5 ans. Ils ont été traités par le tacrolimus deux fois par jour, après 24 semaines 43 % des patients sont guéris totalement et 34 % partiellement,
- dermatite suite à l'arrêt d'un stéroïde : le tacrolimus a permis une amélioration significative des lésions chez 47 patients.

Cet article énumère plusieurs utilisations hors AMM accompagnées de quelques études justifiant ces indications mais le niveau de preuve reste faible.

3.9. Cardiologie

Tableau 45 : Publications relatives aux traitements cardiologiques extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
An online survey of Australian physicians reported practice with the off-label use of nebulised furosemide	(Newton et al. 2012)	Furosémide	Indication, voie d'administration	Enquête	D
Impact of "off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure	(Sarullo et al. 2010)	Ivabradine	Indication	Essai contrôlé	B
Nimodipine promotes regeneration of peripheral facial nerve function after traumatic injury following maxillofacial surgery: an off label pilot-study	(Scheller et Scheller 2012)	Nimodipine	Indication	Etude pilote	C
Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications	(Salavastru et al. 2013)	Spironolactone	Indication	Article de journal	D
Traitement de l'algie vasculaire de la face	(Fabre 2000)	Vérapamil	Indication	Article de journal	D

3.9.1. Furosémide

Rappel de l'AMM

Le furosémide (Lasilix®) est un diurétique de l'anse, il est indiqué dans le traitement des œdèmes et de l'HTA. A dosage élevé, le furosémide 500 mg est indiqué dans l'insuffisance rénale chronique (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

En Australie, le furosémide a été testé en nébulisation dans le traitement de l'essoufflement persistant des patients en soins palliatifs. Afin d'étudier cette pratique, Newton et son équipe ont envoyé un questionnaire accompagné d'une lettre explicative de leur étude à 249 médecins exerçant en soins palliatifs (Newton et al. 2012).

Les questions portent sur :

- la qualification du médecin
- le nombre de prescriptions de furosémide en nébulisation les 12 derniers mois
- leur opinion sur l'efficacité du furosémide
- une description de deux cas d'utilisation du furosémide en nébulisation (posologie, indication, comorbidités, traitement antérieur)

Après 6 semaines, 52 réponses sont obtenues ; parmi ces 52 médecins, 44 n'ont pas utilisé le furosémide en nébulisation (85 %). La raison principale est le manque de preuve (41 %). Seulement 14 % d'entre eux n'utilisent pas le furosémide car ils ne croient pas en son efficacité. Huit médecins ont utilisé le furosémide en nébulisation ; parmi eux 6 déclarent l'utiliser en 4^{ème} ligne de traitement. Le nombre d'administration est de 3 fois/jour pour 2 des 8 médecins, 4 fois/jour pour 3 médecins et selon les besoins pour les 2 derniers médecins. Une amélioration est notée chez cinq patients sur dix. Cette enquête n'apporte pas de niveau de preuve suffisant pour l'utilisation du furosémide en nébulisation. Peu de médecins le prescrivent et seulement deux cas par médecin ont été décrits.

Ces résultats sont complétés par une revue systématique de la littérature réalisée en 2008 par Newton, elle est citée dans son l'article. Cette revue a analysé 20 ECR (n = 462 patients), 19 essais randomisés croisés contrôlés (n = 238 patients), un essai clinique ouvert (n= 15 patients) et deux études de cas (n = 10 patients). Le furosémide a été prescrit en nébulisation principalement dans les traitements suivants et a apporté les améliorations suivantes :

- asthme : le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) est augmenté de 28,2 % dans un ECR (n = 40 patients). Il n'y a pas de différence significative avec le salbutamol (n = 104 patients) ni avec une solution saline (n = 42 patients). Le furosémide permet une protection contre les agents bronchoconstricteurs (n = 139 patients) et une protection contre l'asthme d'effort (n = 44 patients),
- cancer : diminution de l'anxiété et de la perception de l'effort par les patients, soulagement de la dyspnée (n = 3 patients)
- maladies pulmonaires obstructives chroniques : amélioration de la FEV (fraction d'éjection ventriculaire) et de la perception de la dyspnée chez des patients BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive) (n = 19 patients).

Selon les auteurs, le furosémide semble avoir un effet positif sur la dyspnée et les mesures physiologiques mais ces résultats sont limités par le faible nombre de participants par études et les méthodologies de ces études (Newton et al. 2008).

3.9.2. Spironolactone

Rappel de l'AMM

La spironolactone (Aldactone®) est un diurétique épargneur potassique, antagoniste de l'aldostérone. L'aldostérone est sécrétée par la corticosurrénale, c'est une hormone minéralocorticoïde. La spironolactone est indiquée dans le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire (excès d'aldostérone plasmatique) ou réactionnel (suite à un traitement diurétique), l'HTA, les états œdémateux, l'insuffisance cardiaque et les myasthénies (Vidal 2014).

La spironolactone est absorbée au niveau gastro-intestinal. Elle est transformée en métabolites sanguins dont les deux principaux sont : la canrénone et le β -OH thiométhyl dérivé. Les métabolites, notamment la canrénone, sont actifs au niveau des glandes surrénales et des ovaires, ils ont une action anti-androgénique.

Analyse du contexte hors AMM

Les caractéristiques des métabolites de la spironolactone ont conduit à son utilisation dans certaines maladies dermatologiques : hirsutisme, acné et perte de cheveux chez la femme. L'article de Salavastru et son équipe, résume les différents modes d'administration pour ces indications hors AMM (Salavastru et al. 2013).

L'acné hormonale chez la femme est traitée avec la spironolactone dosée de 50 à 100 mg par jour. Des posologies supérieures provoqueraient des effets secondaires : irrégularités menstruelles, saignements, baisse de la libido, céphalée et gynécomastie. La revue de littérature de Kim et son équipe s'est intéressée au traitement de l'acné vulgaire chez la femme ; les posologies recommandées sont de 25 à 200 mg. L'augmentation de la dose doit être progressive, les effets secondaires sont plus nombreux suite à l'augmentation de la dose administrée. Les améliorations notables sont : une diminution de l'excrétion de sébum et une diminution des lésions (Kim et Del Rosso 2012).

La deuxième indication décrite est le traitement de l'hirsutisme chez la femme. Les posologies peuvent atteindre 200 mg/j pendant plus de 6 mois. Une méta-analyse Cochrane publiée en 2009, a analysé 9 essais dont un seul sur l'acné. Les résultats de 2 études seulement ont pu être comparés. Des améliorations subjectives des symptômes de l'hirsutisme sont rapportées. Les auteurs concluent qu' « il existe des preuves sur l'efficacité de la spironolactone pour diminuer le degré d'hirsutisme » (Brown et al. 2009). Pour l'acné, les auteurs n'ont aucune preuve de l'efficacité de la spironolactone.

Les autres indications mentionnées sont l'alopecie androgénique chez la femme, le syndrome des ovaires polykystiques et l'hydrosadénite chez la femme. Pour celles-ci peu de

données ont été retrouvées, la prescription de la spironolactone dans ses indications n'est pas soutenue par des essais ou des études de niveau de preuve suffisant.

3.9.3. Nimodipine

Rappel de l'AMM

La nimodipine (Nimotop®) est un inhibiteur calcique à effet vasculaire prédominant. Elle est indiquée dans la prévention des déficits neurologiques ischémiques sévères suite à une hémorragie sous-arachnoïdienne d'origine anévrysmale. Elle inhibe l'entrée du flux calcique au niveau des cellules musculaires lisses des vaisseaux (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

L'étude pilote réalisée par Scheller et son équipe a étudié l'efficacité de la nimodipine dans la récupération des parésies du nerf périphérique du visage après chirurgie maxillo-faciale. Les temps de récupération ont été comparés à la littérature. Treize patients sont inclus dans l'étude, la posologie de départ de la nimodipine était de 6 fois 60 mg/jour pendant 10 à 14 jours. La diminution de posologie est fonction de la régénération. Le traitement a été administré au maximum pendant 6 semaines. Dans la majorité des cas, il y a eu une amélioration de la fonction du nerf facial et une accélération de la régénération. Cependant, deux des patients ont eu une perte fonctionnelle permanente de la branche frontale et un patient a arrêté l'étude. Aucun effet secondaire grave n'est noté (Scheller et Scheller 2012). Cette étude pilote montre des résultats prometteurs, mais nécessite des essais cliniques randomisés.

3.9.4. Vérapamil

Rappel de l'AMM

Le vérapamil (Isoptine®) est un inhibiteur calcique sélectif à effets cardiaques directs ; il est indiqué dans le traitement de l'HTA et l'angor (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Dans l'article de revue de Fabre, le vérapamil est « le traitement considéré actuellement comme le plus efficace » en cas d'algie vasculaire de la face (Fabre 2000). Le mécanisme d'action de celui-ci dans le traitement de l'algie vasculaire n'est pas connu. Cependant, son efficacité est montrée dans une étude ouverte de 48 patients ; 69 % d'entre eux ont vu leur état s'améliorer (Gabai et Spierings 1989). Un essai en double aveugle a comparé l'efficacité du vérapamil face au placebo. Pour cela deux groupes de 15 personnes sont formés. Un groupe a reçu 120 mg de vérapamil trois fois par jour et un groupe, le placebo selon la

même posologie. Au bout de 14 jours, une diminution du nombre de crises et la consommation des autres traitements ont diminué dans le groupe vérapamil (Leone et al. 2000).

Les posologies utilisées le plus fréquemment dans le traitement de l'algie vasculaire de la face sont comprises entre 360 et 720 mg de vérapamil. La posologie doit être augmentée progressivement. Il est possible de poursuivre le traitement par un corticoïde pendant 8 à 15 jours (Fabre 2000).

Les principaux effets secondaires retenus sont la constipation et la somnolence. La présence d'un bloc auriculo-ventriculaire est une contre-indication à la prise de vérapamil, un ECG est nécessaire avant l'instauration du traitement afin de pallier ce risque.

Le vérapamil bien qu'utilisé hors AMM est un des traitements de fond de l'algie vasculaire le plus efficace.

3.9.5. Ivabradine

Rappel de l'AMM

L'ivabradine (Procoralan®) est utilisée en cardiologie dans le traitement de l'angor stable chronique et dans l'insuffisance cardiaque chronique. Elle réduit la fréquence cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker et régule la fréquence cardiaque (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Un essai contrôlé réalisé par Sarullo et son équipe, a évalué l'impact de l'ivabradine, en dehors de son AMM, sur la capacité d'exercice et les échanges gazeux. Entre janvier et juin 2008, les résultats de deux groupes de 30 patients ont été évalués. Le 1^{er} groupe a reçu de l'ivabradine, le deuxième est le groupe témoin. Au début de l'étude, un test d'effort et un test d'endurance ont été effectués. La capacité d'exercice, la consommation maximale d'oxygène sont mesurées et la classe NYHA (New York Heart Associations) de chaque patient a été évaluée. Trois mois plus tard les mêmes tests ont été réalisés ; dans le groupe ivabradine. La capacité d'exercice a augmenté de $14,8 \pm 2,5$ min à $28,2 \pm 3,5$ min et la consommation maximale d'oxygène a augmenté de $13,5 \pm 1,3$ à $17,9 \pm 2,4$ mL/kg/min. La qualité de vie et la classe NYHA sont aussi améliorées. Dans le groupe témoin, il n'y a pas eu d'amélioration (Sarullo et al. 2010).

Cet essai réalisé avec un groupe témoin est de bonne qualité, cependant le nombre de participants est faible pour conclure sur l'efficacité de l'ivabradine.

3.10. Les anticancéreux

Les anticancéreux sont amplement représentés dans notre recherche bibliographique. Beaucoup de ces traitements sont récents, les indications sont spécifiques et bien définies (le type de cancer, le stade du cancer et la forme métastatique ou non).

Dans la littérature, la fréquence des prescriptions hors AMM retrouvée est parfois très élevée. Une étude australienne réalisée dans un centre d'oncologie sur une journée a analysé les prescriptions de 130 patients représentant 1 351 ordonnances, 50 % d'entre elles étaient hors AMM. La raison la plus fréquente est une posologie trop élevée (Poole et Dooley 2004).

En 2005, le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) « estime que 50 à 75 % de toute les utilisations des thérapies anticancéreuses étaient hors AMM » (Abernethy et al. 2009).

Tandis que dans une étude prospective observationnelle multicentrique italienne, moins de 20 % des prescriptions sont hors AMM et la majorité sont soutenues par des preuves solides. Cette étude s'est déroulée au sein de 15 centres d'oncologie pendant 2 jours non consécutifs. Au total 1 053 médicaments sont prescrits pour 644 patients. Les principales raisons des prescriptions hors AMM sont l'utilisation d'un médicament pour un autre cancer (46,2 %), combinaisons de traitements non adaptées (20,6 %), médicament utilisé lors d'une mauvaise ligne de traitement (19,6 %) et médicament utilisé pour traité une tumeur rare (13,6 %) (Pfister 2012) (Roila et al. 2009).

D'une publication à l'autre la fréquence de prescription des anticancéreux varie. Cependant, le pourcentage de prescriptions hors AMM est toujours élevé. En oncologie, les prescriptions hors AMM sont souvent très bien encadrées, la proximité de développement de deux cancers facilite la prescription hors AMM, par exemple pour les traitements inhibant le développement des tumeurs.

3.10.1. Anticorps monoclonaux

3.10.1.1. Bévacizumab

DMLA (Dégénérescence maculaire liée à l'âge)

Tableau 46 : Publications relatives au bévacizumab dans le traitement de la DMLA extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
La dégénérescence maculaire liée à l'âge et sa prévention: l'essor de la micronutrition	(Binot 2013)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Thèse	D
Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative : efficacité et limites des différents traitements	(Berdugo Polak et Behar-Cohen 2008)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Article de revue	D
Utilisation de l'anti-VEGF dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge	(Fajnkuchen et Cohen 2008)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Revue systématique de la littérature	B
Analyse des risques liés au circuit du bévacizumab pour injection intravitréenne	(Kaatz et al. 2012)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Enquête	D
Acute stroke after intravitreal bevacizumab to treat choroidal neovascularization due to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum : a severe systemic adverse event after an off-label procedure	(Besozzi et al. 2013)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Etude de cas	D
Off with the label and on the Avastin bandwagon: why now and how far?	(Santhan Gopal 2009)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Article de revue	D
A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard	(Schmucker et al. 2012)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Revue systématique de la littérature	B
Off-label use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence?	(Ziemssen et al. 2009)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Revue systématique de la littérature	B

Rappel de l'AMM

Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal de 149 KDa, c'est un anti VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A). Le facteur de l'endothélium vasculaire A est impliqué dans la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux. Le bévacizumab est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers : le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer du poumon non à petite cellule, le cancer du rein, le cancer de l'ovaire, le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal .

Le 23 mars 2015, l'ANSM a présenté les résultats de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque, ils s'avèrent qu'un avis favorable a été rendu pour l'utilisation du bévacizumab dans le traitement de la DMLA (ANSM 2015).

Dans notre étude cette utilisation est encore considérée hors AMM.

Analyse du contexte hors AMM

La DMLA est une maladie ophtalmique présente sous deux formes : une forme atrophique entraînant une diminution de l'acuité visuelle et une forme néovasculaire caractérisée par la croissance de nouveaux vaisseaux au centre de la rétine (macula). Elle entraîne une perte de la vision centrale (Gueho et Richard 2014). Un des traitements disponibles de la forme

néovasculaire est l'injection de ranibizumab (Lucentis®) ; c'est un fragment d'anticorps monoclonal de 48 KDa (fragment Fab) qui est adapté à l'injection intravitréenne. Il pénètre les différentes couches de la rétine (Fajnkuchen et Cohen 2008).

Le bévaccizumab et le ranibizumab ont la même action sur le VEGF-A. Ainsi, le bévaccizumab a été utilisé hors AMM dans le traitement de la DMLA. Une des raisons majeures de son utilisation est son coût beaucoup moins élevé par rapport au ranibizumab. Cependant, ils ont seulement le fragment Fab en commun ; cela soulève plusieurs problèmes lors d'une réunion de l'American Academy of Ophthalmologiste en 2005 (Santhan Gopal 2009) :

- l'absence d'agent conservateur dans l'Avastin® peut nuire à la stérilité lors de la préparation des doses à administrer,
- l'absence de données sur la toxicité lors de l'administration dans la rétine,
- l'Avastin® a une demi-vie plus longue que le Lucentis®, la présence d'Avastin® pendant un temps plus long pourrait léser la rétine ou d'autres tissus oculaires,
- l'Avastin® est un anticorps tandis que le Lucentis® est un fragment d'anticorps, la pénétration des fragments est plus aisée et diminue le risque d'inflammation,
- les normes de fabrication des traitements oculaires sont différentes, les particules doivent être très fines, l'Avastin® n'est pas fabriqué dans ces conditions.

Dans la littérature, leur efficacité a été comparée à plusieurs reprises mais les études sont souvent de courte durée et incluent peu de patients (Berdugo Polak et Behar-Cohen 2008; Fajnkuchen et Cohen 2008; Binot 2013).

Pour vérifier l'efficacité et la tolérance du bévaccizumab, les Etats-Unis et la France ont réalisé deux études rétrospectives, l'étude CATT (comparaison of AMD treatment trial) et l'étude GEFAL (Groupe d'Evaluation Français Avastin® Lucentis®) respectivement.

L'étude CATT est une étude prospective randomisée entre le Lucentis® et l'Avastin®, les 1208 patients inclus sont suivis pendant au moins 1 an après leur entrée dans l'essai. Les patients ont été divisés en 4 groupes : 2 groupes ont reçu le traitement Avastin® ou Lucentis® selon un protocole mensuel, les deux autres groupes ont reçu le traitement selon les besoins. L'amélioration de l'acuité visuelle est le résultat principal de l'étude. Ensuite les résultats secondaires sont : l'absence de baisse d'acuité visuelle, une diminution de l'épaisseur de la rétine, une diminution du volume de liquide au niveau de la rétine, le suivi des effets secondaires (effets thromboemboliques, décès, AVC, endophtalmie (infection de l'intérieur du globe oculaire), uvéite, décollement de la rétine, occlusion oculaire, déchirure de la rétine, et l'hémorragie intravitréenne). L'efficacité entre les deux molécules est comparable, il n'y a pas de différence significative concernant l'acuité visuelle. Pour les résultats secondaires, le ranibizumab a toujours une efficacité légèrement supérieure. Enfin, les effets secondaires sont rares dans tous les groupes, mais plus fréquents lorsque le

traitement a été injecté tous les mois surtout pour les effets secondaires infectieux (endophtalmie). Le bévacizumab a entraîné plus d'effets secondaires que le ranibizumab, mais les auteurs concluent sur une tolérance acceptable pour les deux molécules. Il faut rester prudent avec ces résultats, le nombre de patients n'a pas été calculé pour évaluer les effets secondaires. Des études avec une plus grande cohorte sont donc nécessaires (CATT Research Group et al. 2011).

L'étude GEFAL est une étude prospective randomisée en double insu, elle est donc de meilleure qualité que l'étude CATT. A partir de juin 2009, les patients sont inclus dans l'étude qui se terminera en novembre 2012. Au total 500 patients sont randomisés pour recevoir soit le ranibizumab, soit le bévacizumab. Au final, 191 patients ont reçu le bévacizumab et 183 ont reçu le ranibizumab. Le protocole est défini ainsi : une injection par mois pendant 3 mois, puis une injection en fonction des besoins pendant 9 mois. Le résultat principal est comme pour l'étude CATT, l'amélioration de l'acuité visuelle. Ces résultats montrent que l'Avastin® et le Lucentis® sont d'efficacité égale. Le Lucentis® présente un meilleur résultat en ce qui concerne la diminution de l'épaisseur de la rétine, la diminution du volume du liquide présent au niveau de la rétine mais ces résultats ne sont pas significatifs. Finalement, pour les effets secondaires, les conclusions sont identiques à l'étude CATT mais la cohorte étant encore plus petite (Medscape 2013).

Ces deux grandes études soutiennent l'efficacité du bévacizumab mais ne suffisent pas à prouver sa bonne tolérance.

Les études plus courtes et avec un plus faible nombre de patients sont toutes en harmonie avec les résultats précédents. Dans l'article de Berdugo Polak ou encore dans celui de Fajnkuchen et Cohen, le bévacizumab est présenté comme ayant un effet comparable au ranibizumab sans effets secondaires à court terme, mais les risques thromboemboliques connus lors d'une utilisation par voie systémique ne doivent pas être négligés (Berdugo Polak et Behar-Cohen 2008).

Les études disponibles sur le bévacizumab dans l'étude de Fajnkuchen et Cohen sont soit rétrospectives, soit prospectives. Voici un tableau qui présente les différentes études citées dans l'article :

Tableau 47 : Etudes de l'article de Fajnkuchen and Cohen

Titre	Référence	Type	Nombre de patients	Durée	Acuité visuelle	Epaisseur rétinienne
Intravitreal Bevacizumab for the Management of Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration	(Bashshur et al. 2006)	prospective	17	12 semaines	augmentée	diminuée
Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration	(Lazic et Falanga 2011)	prospective	102	18 semaines	augmentée	diminuée
Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration	(Aisenbrey et al. 2006)	prospective	30	12 semaines	augmentée	diminuée
Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Short-term Study	(Chen et al. 2007)	prospective	102	14 semaines	augmentée	diminuée
Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration	(Spaide et al. 2006)	rétrospective	251	12 semaines	augmentée	diminuée
Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration	(Avery et al. 2006)	rétrospective	81	12 semaines	augmentée	diminuée

Ces résultats montrent que le bévacizumab entraîne une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'épaisseur rétinienne. Cependant, les durées des études sont courtes, elles n'excèdent pas 18 semaines et le nombre de patients n'est pas toujours suffisant (une étude comprend seulement 17 patients).

La revue de la littérature de Ziemssen constate que 33 études soutiennent l'efficacité du bévacizumab avec des preuves claires et cohérentes, mais d'autres études de qualité supérieure n'ont pas de preuve suffisante.

La revue systématique de la littérature réalisée par Schmucker retrouve des taux très faibles d'effets secondaires graves lors de l'utilisation de bévacizumab (< à 1,5 %), mais le risque se multiplie à chaque injection. Les effets secondaires étudiés dans cette revue de littérature sont :

- ophtalmiques : endophtalmie, uvéite, décollement de la choroïde rétinienne, déchirure de la rétine, occlusion des vaisseaux oculaires et hémorragie. Dans chacun de ces cas le bévacizumab entraîne des risques légèrement supérieurs (moins de 0,4%) ou identiques par rapport au ranibizumab

- les taux d'hospitalisations pour septicémie, pneumonie, troubles gastro-intestinaux et évènements thromboemboliques sont supérieurs avec le bévacizumab (Schmucker et al. 2012)

Les effets secondaires semblent peu graves et peu fréquents, cependant un cas d'AVC survenu trois jours après la deuxième injection intravitréenne de bévacizumab chez un homme de 54 ans est rapporté par Besozzi ; le bévacizumab est mis en cause (Besozzi et al. 2013). Ce cas est isolé mais suggère un risque majeur grave possible avec le bévacizumab.

Ainsi l'efficacité du bévacizumab ne semble pas être mise en cause dans ces études, mais il manque des preuves de son innocuité. De plus, il n'y a pas de protocole d'administration disponible étant donné l'absence d'AMM.

Certains hôpitaux mettent donc en place un protocole d'injection élaboré par les médecins pour la préparation et l'injection du bévacizumab dans les meilleures conditions. Une étude réalisée dans le service d'ophtalmologie d'un hôpital de Colmar « analyse les risques liés aux différentes étapes du circuit concernant l'injection intravitréenne du bévacizumab ». Plusieurs points critiques sont relevés au niveau de la prescription : pas d'identification du médecin et pas de consentement écrit du patient. Au niveau de la préparation : difficulté du respect de la chaîne du froid, préparation et injection en milieu stérile et aseptique. (Kaatz et al. 2012)

Au cours de l'été 2014, en France, un amendement a été proposé dans le projet de loi de financement rectificative de la sécurité sociale :

« Sa jurisprudence autorise désormais la prescription d'un médicament en dehors de son autorisation de mise sur le marché, même dans le cas où une alternative thérapeutique existe, dès lors que cette alternative n'a pas la même substance active, ni le même dosage, ni la même forme pharmaceutique que le produit que le médecin estime devoir prescrire pour soigner son patient» (Gouvernement 2014).

Cet amendement permet la création de nouvelles RTU, même en présence d'alternative thérapeutique possédant l'AMM. Finalement, l'Avastin ® a obtenu son RTU dans le traitement de la DMLA en juin 2015.

Glaucomes

Tableau 48 : Publications relatives au bévacizumab dans le traitement des glaucomes extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Utilisation du bévacizumab en injection intravitréenne dans le traitement du glaucome néovasculaire. À propos de 20 cas	(Douat et al. 2009)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Etude rétrospective	C
Treatment of corneal neovascularization in ocular chemical injury with an off-label use of subconjunctival bevacizumab: a case report	(Lannetti et al. 2013)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Etude de cas	C

Glaucome néovasculaire

Le glaucome néovasculaire est caractérisé par la formation de nouveaux vaisseaux au niveau de l'iris. Le bévacizumab étant dirigé contre les récepteurs VEGF, il inhibe la formation de ces nouveaux vaisseaux. L'étude rétrospective de J.Douat recense 20 personnes atteintes d'un glaucome néovasculaire traitées par le bévacizumab. La régression des néovaisseaux est obtenue dans 100 % des cas, le tonus oculaire est lui diminué dans 19 cas sur 20. Enfin une amélioration visuelle est constatée chez 16 patients soit 80 %. Les complications retrouvées sont : 2 œdèmes au niveau de la cornée, 2 cas d'hypertonie oculaire, mais aucune complication a persisté (Douat et al. 2009).

Dans une étude de cas, le bévacizumab a été utilisé chez une femme de 54 ans atteinte de lésions oculaires chimiques, symblépharon (adhérence entre la membrane conjonctive des paupières et la conjonctive qui recouvre le globe oculaire) et une néovascularisation de la cornée suite à une brûlure physique et chimique de l'œil. Le premier traitement mis en place est l'administration et l'application par voie topique de stéroïdes ; malgré ces traitements la néovascularisation et la diminution de l'acuité visuelle persistent. La patiente est traitée par injection sous conjonctivale de bévacizumab ; cette 1^{ère} injection diminue les néovaisseaux, améliore l'acuité visuelle et diminue l'opacification de la cornée. Cependant, ces améliorations s'atténuent 3 semaines après l'injection, un deuxième traitement avec bévacizumab est alors réalisé. Après la deuxième injection, les améliorations ont été maintenues pendant 24 mois (Lannetti et al. 2013).

Ces deux études ne nous apportent pas de données suffisantes sur la tolérance et la sécurité d'utilisation.

Glaucome à angle ouvert et fermé

Les glaucomes sont définis par une augmentation de la pression intraoculaire. Deux formes existent : le glaucome à angle ouvert caractérisé par l'obstruction progressive du filtre

d'évacuation, le trabéculum. Le patient ne perçoit pas de douleur c'est un processus long, le diagnostic est souvent réalisé lors d'une consultation de routine. La deuxième forme est le glaucome à angle fermé, il est caractérisé par la fermeture de l'angle par lequel passe l'humeur aqueuse, l'iris s'appuie sur le trabéculum. Le glaucome à angle fermé entraîne une douleur très vive et brutale, c'est une urgence ophtalmique.

Un petit essai randomisé a comparé l'efficacité de la mitomycine C, du bévécizumab en injection et du bévécizumab imbibé sur une éponge et appliqué lors de la chirurgie. Au total 38 patients atteints de cataracte et de glaucome ouvert ou fermé sont inclus dans l'essai ils ont été randomisés en trois groupes :

- groupe mitomycine C dosé à 0,03 % utilisée pendant la trabéculectomie (n = 13),
- groupe bévécizumab en injection sous conjonctivale dosé à 1,25 mg dans 0,05 ml, trois injections ont été réalisées (n = 13),
- groupe bévécizumab imbibé sur une éponge dosé à 1,25 mg dans 0,05 ml, appliqué pendant la trabéculectomie (n = 12).

La trabéculectomie, consiste à créer un orifice de drainage dans la sclérotique (blanc de l'œil), permettant l'écoulement de l'humeur aqueuse. La mitomycine C est un antimétabolite, elle est utilisée ici pour diminuer la croissance du tissu cicatriciel, c'est aussi une utilisation hors AMM.

Les patients sont suivis pendant 6 mois, dans les trois groupes la pression intraoculaire a diminué en une semaine. Cependant avec le bévécizumab en injection, 90 % des patients ont eu un taux de réussite de 100 % contre 60 % dans les autres groupes. Ainsi, les injections de bévécizumab présenteraient un intérêt supérieur à la mitomycine C. Le bévécizumab imbibé sur une éponge ne présente pas de résultat supérieur à la mitomycine C (Rewri et al. 2013).

Glioblastomes

Tableau 49 : Publications relatives au bévécizumab dans le traitement des glioblastomes extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Outils de suivi et d'autoévaluation de l'irinotécan et du bévécizumab dans les glioblastomes: de la prescription à l'information du patient	(Hassani et al. 2012)	Bévécizumab	Indication et voie d'administration	Autoévaluation	D
Glioblastomes, évènements vasculaires et bévécizumab : expérience monocentrique de l'unité de neurooncologie du CHU de Nancy	(Coppa 2012)	Bévécizumab	Indication et voie d'administration	Thèse : étude rétrospective	C
A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma	(Cecchi et al. 2013)	Bévécizumab	Indication et voie d'administration	Etude rétrospective	C

La troisième utilisation hors AMM du bévacizumab est le traitement des glioblastomes en association à l'irinotécan. Le glioblastome est une tumeur cérébrale primitive particulièrement fréquente chez les personnes âgées, l'évolution est très rapide (2 à 3 mois). Les symptômes ne sont pas spécifiques : HIC, modification du comportement et crises d'épilepsie.

Une analyse rétrospective des traitements du glioblastome s'est déroulée de janvier 2009 à septembre 2011. Cecchi et son équipe ont repris tous les patients traités par bévacizumab (10 mg/kg) et irinotécan (340 mg/km²). Au total 19 patients ont été inclus, ils avaient tous subi une chirurgie et une radiothérapie avant le traitement par chimiothérapie. L'analyse de la survie sans progression est en faveur de l'association entre le bévacizumab et l'irinotécan (5,1 mois dans le groupe bévacizumab seul (n=9) et 15,4 mois dans le groupe bévacizumab plus irinotécan (n=10)). La survie globale était de 6,8 mois dans le groupe bévacizumab et de 11,1 mois dans le groupe bévacizumab et irinotécan. Cette étude rétrospective est réalisée avec trop peu de participants pour être d'un niveau de preuve suffisant. Elle est un point de départ prometteur pour soutenir l'utilisation du bévacizumab associé à l'irinotécan (Cecchi et al. 2013).

G. Coppa dans sa thèse, s'intéresse lui aux effets secondaires entraînés par l'utilisation du bévacizumab dans le traitement des glioblastomes. Les risques thromboemboliques concernent 23 % des patients (n = 109 patients). Ces complications sont : TVP, embolie pulmonaire, hémorragie digestive, épistaxis massive, hémorragie intracérébrale et AVC. Les traitements prophylactiques de ces risques sont les AAP, les HBPM et les bas de contention (Coppa 2012).

Y.Hassani et son équipe ont réalisé au sein de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, un outil de suivi et d'autoévaluation du protocole thérapeutique comprenant le bévacizumab et l'irinotécan dans le traitement des glioblastomes. Cette autoévaluation permet d'accompagner les prescripteurs dans le suivi des patients, d'enregistrer les effets secondaires rigoureusement et d'encadrer ces prescriptions hors AMM coûteuses pour l'hôpital. Cette publication n'apporte pas de preuve de l'efficacité du bévacizumab, mais présente la volonté des prescripteurs d'encadrer cette prescription hors AMM (Hassani et al. 2012).

Le bévacizumab dans le traitement des glioblastomes semble être efficace mais il entraîne fréquemment des effets secondaires (jusque 20 %).

Cancer du pancréas

Tableau 50 : Publication relative au bévacizumab dans le traitement du cancer du pancréas extraite de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motifs Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Off-label use of bevacizumab: advanced adenocarcinoma of the pancreas	(Rothenberg 2009)	Bévacizumab	Indication et voie d'administration	Revue systématique de la littérature	B

Le bévacizumab en dehors de ses indications peut être ajouté à la gemcitabine dans le traitement du cancer du pancréas. Dans la revue de littérature de Rothenberg, 2 essais de phase III sont retenus (n = 1 209 patients). Le premier essai compare la gemcitabine associée au bévacizumab et la gemcitabine seule. Cet essai a été arrêté avant le terme car le nombre de décès des patients était très élevé lors d'une analyse intermédiaire. Le taux final de décès estimé à la fin de l'étude est de 93 %. De part ces résultats, il est peu probable que le bévacizumab est un intérêt thérapeutique dans le traitement du cancer du pancréas.

Le 2^{ème} essai compare la gemcitabine associée à l'erlotinib auxquels le bévacizumab est associé ou non. L'association des trois molécules ne permet pas une augmentation significative de la survie globale. Ces deux essais n'apportent pas de preuve d'efficacité du bévacizumab dans le traitement du cancer du pancréas mais leur fiabilité est faible, étant donné que seulement deux études sont incluses et les méthodes utilisées sont peu décrites (Rothenberg 2009).

Une dernière utilisation en dehors des recommandations du RCP est présentée dans la recherche bibliographique. Elle s'intéresse à la rétinopathie du prématuré mais celle-ci ne sera pas développée car nous ne nous intéressons pas aux prescriptions hors AMM chez les enfants.

3.10.1.2. Infliximab

Tableau 51 : Publications relatives à l'infliximab extraites de la recherche Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Alopecia areata universalis during off-label treatment with Infliximab in a patient with Behcet disease	(Beccastrini et al. 2010)	Infliximab	Indication	Etude de cas	C
Off-label use of infliximab	(Onder et al. 2013)	Infliximab	Indication	Article de revue	D
When is off-label drug use in the patient's best interest?	(Rosenfeld et Goodman 2009)	Infliximab	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behcet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis	(Sanchez-Cano et al. 2013)	Infliximab	Indication	Revue systématique de la littérature	B
The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF-alpha inhibitors: a systematic review	(van Rappard et al. 2013)	Infliximab	Indication	Méta-analyse	A
Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy	(Brezinski et Armstrong 2012)	Infliximab	Indication	Revue systématique de la littérature	B

Rappel de l'AMM

L'infliximab (Remicade®) est un anticorps monoclonal chimérique (humain/souris), immunosuppresseur et inhibiteur du facteur nécrosant des tumeurs alfa (TNF α). Il est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn, de la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique, le psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde (Vidal 2014).

Le TNF α est produit par le système immunitaire lors d'une inflammation, il est responsable des principaux dysfonctionnements présents dans les maladies précédemment citées.

L'infliximab possède plusieurs PTT dans le traitement de : l'uvéïte et l'uvéïte postérieure lors de la maladie de Behçet, la maladie de Takayasu ou encore le pyoderma gangrenosum.

Analyse du contexte hors AMM

Les indications hors AMM retrouvées sont les suivantes :

- *pityriasis rubra pilaire*,
- sarcoïdose,
- hidrosadénite,
- maladie de Behçet,
- nécrose lipoïdique,
- cicatrisation des plaies,
- syndrome de Mucha-Habermann,
- *Pyoderma gangrenosum*,
- syndrome de Sweet,
- nécrolyse épidermique toxique,
- vascularite,
- maladie de formation de bulles,
- sclérodermie,
- dermatomyosite,
- lupus érythémateux disséminé
- granulome annulaire,
- greffon contre l'hôte.

(Onder et al. 2013)

Deux des indications hors AMM retrouvées possèdent un PTT: la maladie de Behçet et le traitement de *Pyoderma gangrenosum*. Ces deux indications ne seront donc pas développées ici. Nous développerons la sarcoïdose, l'hidrosadénite et la DMLA. Les autres indications hors AMM ne sont pas assez détaillées dans ces études et pour la plupart manque de preuve au sein de la littérature.

La sarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie auto-immune caractérisée par une altération de l'état général et de la fièvre. Au niveau pulmonaire une dyspnée et une toux sèche peuvent apparaître, des ganglions peuvent se développer au niveau pulmonaire, et des lésions oculaires ou cutanées peuvent faire partie de la clinique. Le principal traitement est la prise de

corticoïdes. Lors de résistance, certains médecins ont testé l'infliximab. En effet, le TNF- α pourrait être impliqué dans la formation des granulomes.

Sanchez-Cano et son équipe dans leur revue de littérature ont retrouvé ces différentes études (Sanchez-Cano et al. 2013):

Tableau 52 : Etudes de la revue de littérature de Sanchez-Cano

Référence	Nom de l'étude	Type d'étude	Nombre de patients	Posologie	Résultats
(Loza et al. 2011)	Inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with chronic pulmonary sarcoidosis	Essai multicentrique contrôlé en double aveugle	134	3 mg/kg et 5 mg/kg	Amélioration de la CVF (capacité vitale forcée) chez les patients les plus atteints
(Stagaki et al. 2009)	The treatment of lupus pernio results of 116 treatment courses in 54 patients	Etude comparative	54	5 mg/kg	77 % d'amélioration des signes cliniques
(Orum et al. 2012)	Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis.	Etude rétrospective	12	/	Efficacité sur forme pulmonaire et extrapulmonaire
(Hostettler et al. 2012)	Long-term treatment with infliximab in patients with sarcoidosis	Etude rétrospective	16	/	Efficacité (88 %) et sécurité d'utilisation dans le traitement des formes résistante
(Russell et al. 2013)	Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy.	Etude rétrospective	26	/	58,5 % d'efficacité au niveau de tous les organes

Parmi ces études, une seule est randomisée en double aveugle, le niveau de preuve est modéré. Cependant, tous les résultats sont en faveur de l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la sarcoïdose.

Dans l'essai multicentrique, 40 % des patients atteints de sarcoïdose extrapulmonaire ont eu une amélioration après 24 semaines de traitement par rapport au placebo. Cette différence disparaît à l'arrêt de l'infliximab (Sanchez-Cano et al. 2013).

L'étude comparative concernant 54 patients atteints de Lupus pernio (lésion cutanée caractéristique chez les patients atteints de sarcoïdose) montrent une supériorité de l'infliximab par rapport aux traitements par stéroïdes.

De plus, trois études rétrospectives viennent soutenir ces résultats. Sur une série de douze patients, neuf sont atteints au niveau pulmonaire. Leur capacité respiratoire a été améliorée par l'infliximab mais un seul patient a eu une amélioration radiographique (Orum et al. 2012). Les deux autres études rétrospectives se sont consacrées à l'étude de l'efficacité à long terme de l'infliximab dans le traitement de la sarcoïdose pulmonaire et extrapulmonaire. Une des études regroupe 16 patients tous ont bien répondu au traitement, sauf un patient qui a quitté l'étude suite aux effets secondaires (Hostettler et al. 2012). La deuxième est plus

conséquente, vingt six patients sont regroupés, parmi eux 59 % ont eu des améliorations ou une rémission ; 3 patients ont quitté l'étude, suite aux effets secondaires (pneumonie sévère, sinusite) (Russell et al. 2013).

Hidrosadénite

Auparavant nous avons vu que l'isotrétinoïne était utilisé hors AMM dans le traitement de l'hidrosadénite, en raison des similitudes entre l'acné et l'hidrosadénite. Un deuxième traitement en dehors des indications est possible en raison de l'inflammation chronique présente lors d'hidrosadénite : ce sont les anti TNF- α . La revue systématique de la littérature de Van Rappard rassemble 65 études dont 4 ECR, au total 459 patients sont inclus. Les 4 ECR ont été évalués, les résultats sont les suivants : 82 % des patients traités par infliximab, 76 % des patients traités avec l'adalimumab et 68 % des patients traités par l'éta nercept ont eu une moyenne à bonne réponse. Les auteurs concluent seulement sur une recommandation de faible niveau. L'infliximab reste la meilleure option après échec des traitements recommandés ou en cas d'hidrosadénite sévère (van Rappard et al. 2013).

Onder dans son article nous fait part de l'essai contrôlé contre placebo réalisé par Grant et ses collaborateurs : 38 patients ont participé 82 % des patients ont répondu positivement à l'infliximab : amélioration dermatologique, diminution de l'inflammation ; aucun effet secondaire n'a été mentionné (Grant et al. 2010).

DMLA

L'infliximab a aussi été testé dans le traitement de la DMLA suite à l'échec du ranibizumab (Lucentis®) dans une série prospective de trois cas. Pour cela l'infliximab a été reconstitué dans 2,5 ou 5 mL d'eau stérile afin de limiter le volume injecté en intravitréenne. Le premier patient ne présente pas d'amélioration de l'acuité visuelle et il n'y a pas de réduction de l'œdème après injection de ranibizumab. Une seconde injection dosée à 2 mg un mois plus tard permet d'augmenter l'acuité visuelle et de diminuer l'œdème.

Le deuxième patient n'a pas répondu aux deux injections de ranibizumab. Il a reçu deux injections d'infliximab à deux mois d'intervalle, deux mois plus tard, les mêmes améliorations que précédemment sont notées.

Le troisième patient a reçu une seule dose de ranibizumab, le suivi à 3 mois n'a pas montré d'amélioration. Deux injections d'infliximab à 2 mg ont été réalisées, comme pour le patient précédent, les améliorations sont apparues deux mois après la deuxième injection (Theodossiadis et al. 2009). Cette série de cas soulève plusieurs problèmes, les auteurs ont jugé la non efficacité du ranibizumab après un faible nombre d'injections. Il est possible que la poursuite du traitement aurait permis les mêmes améliorations que l'infliximab. Cette petite étude montre une efficacité retardée de l'infliximab. Les auteurs ont peut être exposés leurs

patients à des risques plus importants que s'ils avaient continué le traitement par ranibizumab.

3.10.1.3. Rituximab

Tableau 53 : Publications relatives au rituximab extraites des recherches Google Scholar® et Pubmed®

Titre de la publication	Référence	Médicament	Motif Hors AMM	Type d'étude	Niveau de preuve
Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital	(Butterly et al. 2010)	Rituximab	Indication	Etude rétrospective	C
Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice	(Danés et al. 2013)	Rituximab	Indication	Etude rétrospective	C
Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review	(Murray et Perry 2010)	Rituximab	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases	(Ramos-Casals et al. 2010)	Rituximab	Indication	Etude multicentrique	C
Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases	(Ramos-Casals et al. 2009)	Rituximab	Indication	Revue systématique de la littérature	B
Off-label use of rituximab in a multipayer insurance system	(Van Allen et al. 2011)	Rituximab	Indication	Etude descriptive rétrospective	C
Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label	(Díaz-Lagares et al. 2011)	Rituximab	Indication	Etude de cohorte prospective	B
Analyse des prescriptions de rituximab en Haute-Normandie	(Caussin et al. 2011)	Rituximab	Indication	Etude prospective	B
Évaluation des pratiques de prescription du rituximab en rhumatologie	(Stève-Dumont et al. 2012)	Rituximab	Indication	Etude rétrospective	C
Tolérance et risques infectieux du rituximab (Mabthera®) dans le maladies auto-immunes systémiques	(Heusèle 2012)	Rituximab	Indication	Etude rétrospective	C
Succès de l'association rituximab–corticoïdes généraux dans le traitement d'une épidermolyse bulleuse acquise récalcitrante	(Cavailles et al. 2009)	Rituximab	Indication	Etude de cas	C

Rappel de l'AMM

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique, il se lie spécifiquement à l'antigène CD20 situé sur les lymphocytes B grâce à son fragment Fab. Le CD20 est présent dans la plupart des lymphomes non hodgkinien (LNH).

Cet anticorps est indiqué dans le traitement de :

- LNH,
- leucémie lymphoïde chronique (LLC),
- polyarthrite rhumatoïde,
- granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique.

Le rituximab possède aussi plusieurs PTT qui sont :

- purpura thrombotique thrombocytopénique auto-immun,
- traitement de dernière ligne de l'anémie hémolytique auto-immune (AHA) cortico-résistante ou une rechute après splénectomie
- vascularites cryoglobulinémiques réfractaires aux antiviraux et/ou aux immunosuppresseurs et/ou aux échanges plasmatiques

- vascularites à ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies) réfractaires ou en rechute après traitement immunosuppresseur chez les patients ne pouvant être inclus dans des études cliniques
- pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes
- maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique en échec d'une bithérapie immunosuppressive bien menée
- purpura thrombopénique idiopathique sévère (plaquettes < 30 000/ mm³) en cas de contre-indication ou d'échec ou de rechute aux corticoïdes et/ou aux immunoglobulines IV et de contre-indication ou d'échec à la splénectomie
- oncologie hématologique de l'adulte, lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2ème ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP

Pour ces PTT, le rituximab est indiqué en cas de maladie réfractaire ou de résistances aux traitements recommandés.

Analyse du contexte hors AMM

Dans notre recherche les publications relatives au rituximab s'intéressent à la prescription de celui-ci dans le traitement de diverses maladies hors AMM, le lupus érythémateux disséminé (LED) et d'autres maladies auto-immunes.

Une dernière partie s'intéressera aux effets secondaires.

Les maladies auto-immunes

Caussin dans son étude prospective de 2011, identifie 24 % de prescriptions hors AMM du rituximab (n = 396 prescriptions) dans 11 hôpitaux de Haute-Normandie, sur une période de 6 mois. Parmi ces prescriptions en dehors des recommandations, 33 % concernent des pathologies auto-immunes et 67 % des pathologies hématologiques (à noter que 18 % des prescriptions ne comporte aucune justification) (Caussin et al. 2011).

Danès a lui réalisé une étude rétrospective sur 3 ans dans deux hôpitaux : 101 patients ont reçu le rituximab hors AMM, 46 % pour des maladies hématologiques, 27 % des atteintes des tissus conjonctifs et 20 % des maladies rénales (Danès et al. 2013). Ces deux études rapportent un fort taux d'utilisation du rituximab dans le traitement des maladies hématologiques et auto-immunes, d'autres études ont recherché des indications plus précises.

Premièrement, Van allen et son équipe, de 2001 à 2007 se sont intéressés rétrospectivement à la prescription du rituximab au sein des 50 états des Etats-Unis. Ils ont

rassemblé 2 782 patients sous rituximab ; 25,3 % des prescriptions ne respectent pas l'AMM
les indications hors AMM sont :

- purpura thrombotique thrombocytopénique (micro angiopathie thrombotique)
- macroglobulinémie de Waldenström (maladie de la moelle osseuse)
- l'anémie hémolytique auto-immune
- maladie de Hodgkin (cancer au niveau des ganglions lymphatiques)
- leucémie à tricholeucocytes (forme de leucémie chronique)
- le cancer du sein

(Van Allen et al. 2011).

Deuxièmement, un groupe d'étude espagnol a réalisé le même type d'étude en 2006. Les informations concernant la prescription de rituximab sont collectées dans plusieurs hôpitaux, un total de 196 patients est retenu. Les principales indications sont le LED, les myopathies inflammatoires, la vascularite, le syndrome de Sjörgen (maladie auto-immune qui atteint le système glandulaire exocrine) et une classe regroupe d'autres indications non décrites (Ramos-Casals et al. 2010).

Troisièmement, Stève a réalisé une étude rétrospective en 2010, 233 patients ont reçu du rituximab, 190 d'entre eux étaient atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (80 %), 20 % des prescriptions sont hors AMM. Les indications hors AMM sont le syndrome de Gougerot-Sjörgen, le lupus réfractaire, la vascularite, l'arthrite juvénile idiopathique, la maladie de Horton (inflammation de la muqueuse des artères), la polymyosite et les rhumatismes psoriasiques (Stève-Dumont et al. 2012).

Ces indications hors AMM n'ont pas toutes le même niveau de preuve, certaines sont soutenues par des PTT ou des études solides comme le purpura, la macroglobulinémie de Waldenström, l'anémie hémolytique (Van Allen et al. 2011), le LED, la vascularite et le syndrome de Gougerot Sjörgen (Stève-Dumont et al. 2012).

Dans l'ensemble, ces études n'apportent pas de résultat sur l'efficacité du rituximab mais présentent ses différentes indications hors AMM. Les études suivantes s'intéressent à l'efficacité du rituximab.

L'étude de Ramos-Casals a évalué 194 réponses sur 196 patients atteints de LED (n = 107), myopathie inflammatoire (n = 20), vascularite (n = 19), syndrome de Sjörgen (n = 15), autres maladies (n = 35). Le taux de réponse complète est de 51 %, le taux de réponse partielle est de 26 % et le taux de non réponse s'élève à 23 %.

Dans l'étude de Danès, les patients sont atteints de maladies hématologiques, troubles du tissu conjonctif et de maladies rénales. Le taux de réponse totale au rituximab est de 38 %,

et le taux de réponse partielle de 32,6 %. Selon lui, les meilleurs résultats sont obtenus dans le traitement du LED.

Enfin une petite étude rétrospective a été réalisée à l'hôpital Queensland par Butterly et son équipe, incluant 28 patients. Ils rapportent des résultats favorables dans le traitement de la myasthénie, le purpura thrombotique thrombocytopénique et la néphropathie lupique (Butterly et al. 2010).

Ces études sont en faveur de l'utilisation du rituximab, un élargissement des indications semble possible. Ces études de part la méthode de réalisation et les résultats fournis ne suffisent pas pour la recommandation du rituximab dans ces indications, sauf pour celles qui ont obtenu un PTT.

Une dernière étude de cas rapporte l'efficacité du rituximab dans le traitement de l'épidermolyse bulleuse acquise, une maladie auto-immune affectant la peau. Un homme de 76 ans atteint par cette maladie a essayé plusieurs traitements sans résultat, notamment des dermocorticoïdes, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil, la doxycycline, le méthotrexate et une corticothérapie orale. En vue de l'échec de ces différents traitements, le rituximab est envisagé en complément de la corticothérapie. Une amélioration clinique et un état stabilisé sans rechute après un an de traitement sont maintenus (Cavailhes et al. 2009).

Ces études nous montre l'étendue possible de l'utilisation du rituximab dans toutes les maladies auto-immunes à l'avenir, évidemment des essais randomisés contre placebo sont nécessaires afin d'obtenir des recommandations officielles.

Le lupus érythémateux disséminé

Le LED est une maladie auto-immune, inflammatoire et chronique. Elle est caractérisée par une éruption cutanée sur le visage. D'autres atteintes sont possibles au niveau des systèmes nerveux, veineux, digestif, articulaire et musculaire. Le lupus est habituellement traité par corticoïdes en première intention. Lors d'une atteinte par LED, les lymphocytes B produisent des auto-anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires et sont en partis responsables de cette maladie. Les lymphocytes B sont porteurs du CD-20 qui est la cible du rituximab ; c'est ainsi que son utilisation dans le traitement du LED a été initiée (Murray et Perry 2010).

Deux articles s'intéressent à l'utilisation du rituximab pour traiter le LED.

La revue de littérature de Murray et son équipe, regroupe 29 publications sur l'utilisation du rituximab dans le traitement du LED. Ils ont analysé les résultats en fonction du type d'améliorations obtenues. Ils ont pu constater que 95 % des patients (257/271) ont eu une déplétion du nombre de lymphocyte B. De plus, 27 études non contrôlées regroupant 456 patients rapportent des résultats favorables du rituximab dans le traitement des signes

cliniques associés, dont la néphrite lupique et les symptômes neurologiques. Cette revue de littérature inclut deux ECR regroupant au total 401 patients.

Un essai compare l'efficacité du mycophénolate mofétil contre le rituximab associé à des corticoïdes, une deuxième comparaison étudie l'association des corticostéroïdes avec le rituximab contre les corticostéroïdes avec un placebo (Furie 2009). Les 144 patients sont atteints de néphrite lupique, le rituximab n'a pas permis une amélioration significative des symptômes.

Le deuxième ECR, compare l'efficacité du rituximab à un placebo, 257 patients atteints de LED sont inclus ; 88 patients ont reçu le placebo et 169 patients ont reçu le rituximab. Les auteurs ne retrouvent aucune différence entre le groupe placebo et le groupe rituximab (Merrill et al. 2010). Les résultats de ces deux ECR ne sont pas en faveur de l'efficacité du rituximab dans le traitement du LED (Murray et Perry 2010).

Concernant la néphrite lupique, de plus petites études ouvertes rapportent un taux de 27 % de réponses totales et 39 % de réponse partielles. Ces résultats sont moins fiables que ceux obtenus dans l'ECR, ils encouragent à réaliser de nouveaux ECR.

La deuxième revue systématique de la littérature inclut 188 patients atteints de LED traités par rituximab, 171 d'entre eux ont eu une amélioration significative (91 %). Le taux de réponse pour la néphrite lupique s'élève à 91 % (un total de 103 patients étaient atteints). Au vu de ces résultats, les auteurs soutiennent l'utilisation du rituximab dans le traitement des LED réfractaires aux autres traitements sans émettre de recommandations (Ramos-Casals et al. 2009).

Effets secondaires

Parmi nos publications, 2 d'entre elles se sont intéressées particulièrement au profil de sécurité du rituximab.

La première est une étude de cohorte prospective issue du groupe Biogeeas, en juillet 2010, 344 patients atteints d'une maladie auto-immune (MAI) (principalement le LED, la vascularite, les myopathies inflammatoires, le syndrome de Sjörger et la maladie de Behçet) sont retrouvés. Ces patients ont été traités par un agent biologique et dans 77 % des cas le rituximab a été prescrit. Le taux d'infection grave est de 94 événements indésirables pour 1000 personnes-années (PA) avec 4 décès. Le taux d'infection le plus élevé est retrouvé chez les patients ayant reçus le rituximab. Le risque augmente avec le nombre de prise du rituximab (différence très significative à la 3^{ème} injection). Les taux bruts d'infections graves selon le traitement étaient de 112,5 événements/1000 PA pour le rituximab, 76,9 événements/1000 PA pour l'infliximab, 66,9 événements/1000 PA pour l'adalimumab et 30,5 événements/1 000 PA pour l'étanercept. Les infections respiratoires sont les plus fréquentes, suivies par les septicémies puis les infections urinaires (Diaz-Lagares et al. 2011).

La deuxième étude est rétrospective, elle comprend 69 patients atteints d'une MAI suivis dans un hôpital Lillois. Entre 2005 et 2011, 69 patients ont reçu plusieurs cures de rituximab. L'apparition des effets secondaires est recherchée dans les 6 mois après la cure, 11 infections sévères et 5 décès sont répertoriés. Les auteurs ont retrouvé des facteurs augmentant le risque de survenue des effets secondaires ; ce sont la prise de prednisone à des doses supérieures à 15 mg/j, une clairance à la créatinine faible (<45 mL/min) au début de la cure et un faible niveau d'immunoglobuline G (Heusèle 2012).

Ramos-Casals et son équipe dans leur revue de littérature ont noté 23 % d'évènements indésirables (44/188), dont 19 % sont des infections (Ramos-Casals et al. 2009).

3.11. Autres utilisations hors AMM

3.11.1. Omalizumab

Rappel de l'AMM

L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps monoclonal humanisé indiqué dans le traitement de l'asthme allergique et de l'urticaire chronique spontanée.

L'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme est bien règlementé le taux d'IgE doit être compris entre 30 et 1500 UI/mL pour que les patients puissent bénéficier du traitement, mais un poids supérieur à 60 kg ne permet pas la prescription d'omalizumab lorsque le taux d'IgE est supérieur à 1 200 UI/mL. Plus le poids augmente, plus le taux d'IgE doit être faible afin d'effectuer une injection d'omalizumab (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Une étude de cas réalisée par Asai et son équipe est consacrée à deux cas d'utilisation de l'omalizumab chez deux patients dont le taux d'IgE atteint les valeurs extrêmes.

Une femme de 75 ans a un asthme non contrôlé. Malgré plusieurs traitements, elle a un taux d'IgE de 1 149 UI/mL et pèse plus de 60 kg. Dans ces conditions l'omalizumab ne peut pas être administré. Avec son accord la patiente est traitée par omalizumab, 300 mg/kg deux fois par mois pendant 4 mois. La patiente a signalé une amélioration rapide de sa qualité de vie dès l'administration de la 1^{ère} dose.

Le deuxième cas est une femme de 50 ans, dont l'asthme n'est pas contrôlé. Son taux d'IgE est inférieur à 20 UI/mL, il ne permet pas l'injection d'omalizumab dans le respect de l'AMM. Mais avec l'accord de la patiente, le traitement est instauré à une posologie de 150 mg/kg tous les mois pendant 4 mois. Le nombre d'exacerbations de l'asthme et le nombre d'hospitalisations ont diminué significativement. Ces deux cas montrent l'efficacité de l'omalizumab même à taux extrême d'IgE, cependant ce sont deux cas isolés (Asai et al. 2011).

Un article de revue étudie toutes les nouvelles utilisations de l'omalizumab, il serait utilisé dans la plupart des maladies impliquant les IgE : rhinite allergique, allergie à l'arachide, sensibilité au latex, dermatite atopique, aspergillose broncho-pulmonaire allergique. L'omalizumab, selon cette revue, doit être utilisé seulement en cas de résistance aux autres traitements recommandés (Morjaria et Polosa 2009).

3.11.2. Oxaliplatine

Rappel de l'AMM

L'oxaliplatine (Eloxatine®) est un antinéoplasique à base de platine, il est indiqué, en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folique dans le traitement des cancers coliques au stade II et le cancer colorectal métastatique (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

L'indication hors AMM retrouvée est le traitement du cancer du sein, l'étude rétrospective de Delpeuch regroupe 30 patientes atteintes du cancer du sein métastatique, elles ont toutes eu un traitement avant l'instauration de l'oxaliplatine. Celui-ci est instauré soit en association avec la 5-fluorouracile et l'acide folique (n=23), soit en association avec la gemcitabine (n=7). Les résultats sont évalués chez seulement 15 patientes, deux d'entre elles ont répondu positivement au traitement. Ces résultats ne sont pas interprétables, il y a eu beaucoup trop d'abandon, dont certains dus aux effets secondaires (hématotoxicité, troubles gastro-intestinaux, neuropathie) et peu de participantes (Delpeuch et al. 2011).

3.11.3. Sunitinib

Rappel de l'AMM

Le sunitinib (Sutent®) est un inhibiteur de plusieurs récepteurs à tyrosine kinase impliqués dans la croissance tumorale, la néo-angiogenèse pathologique et la progression métastatique du cancer. Il est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales, dans le cancer du rein métastatique et les tumeurs neuroendocrines du pancréas.

Analyse du contexte hors AMM

Les récepteurs à tyrosine kinase seraient aussi impliqués dans la croissance d'autres tumeurs. Une étude rétrospective s'intéresse à 9 patients atteints de cancer avancé au niveau de l'épithélium de la thyroïde traité par sunitinib. La réponse a été évaluée grâce aux critères RECIST (Reponse Evaluation Criteria In Solid Tumours), c'est une évaluation basée sur des critères cliniques, des résultats d'imagerie et des examens biologiques. Une réponse

partielle a été obtenue pour 5 patients sur 9 à 3 mois et 6 patients à 9 mois. Un seul effet secondaire grave est répertorié c'est une hémorragie (Pasqualetti et al. 2011).

3.11.4. Tamoxifène

Rappel de l'AMM

Le tamoxifène (Nolvadex®) est un anti-œstrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs. Il est utilisé dans le traitement adjuvant ou dans les formes évoluées des cancers mammaires (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

En Israël, une étude rétrospective permet d'identifier deux indications hors AMM : le traitement des tumeurs malignes de l'ovaire et l'infertilité chez la femme. Lors de leur étude, ils ont identifié 877 prescriptions de tamoxifène sur l'année 2008, 51 d'entre elles sont hors AMM, 13 patientes sont atteintes d'infertilité et 13 patientes de tumeurs malignes de l'ovaire. Selon les auteurs, ces deux indications sont basées sur des preuves solides. Elles disposent chacune de deux ECR. Cependant la Revue Cochrane émet quelques réserves (Kahan et al. 2010). Ces données sont donc insuffisantes pour justifier l'utilisation du tamoxifène dans ces deux indications.

3.11.5. Acétonide de triamcinolone

Rappel de l'AMM

L'acétonide de triamcinolone (Kenacort®) est un corticoïde à usage systémique indiqué dans le traitement des rhinites allergiques, des cicatrices chéloïdes, de l'arthrite et de l'arthrose (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Un cas d'utilisation dans le traitement de rétinopathie diabétique chez une femme enceinte a été retrouvé. Six semaines après l'injection intravitréenne de triamcinolone, une amélioration de l'acuité visuelle et une diminution de l'œdème sont confirmées. Ces résultats sont maintenus. La patiente a accouché dans des conditions normales et le nouveau-né est en bonne santé (Fazelat et Lashkari 2011). Après une brève recherche supplémentaire dans la littérature, plusieurs articles rapportent l'utilisation du Kenacort® dans le traitement de la rétinopathie diabétique. Son efficacité semble limitée entre 4 et 6 mois et nécessite de répéter les injections (Massin 2000; Selim 2007). Cependant aucune recommandation officielle française n'a été retrouvée.

3.11.6. Fentanyl

Rappel de l'AMM

Le fentanyl est un analgésique opioïde, il est commercialisé sous différentes formes :

- les dispositifs transdermiques (Durogésic®), l'indication est le traitement des douleurs chroniques sévères non contrôlées par un autre traitement
- les comprimés sublinguaux (Abstral®), l'indication est le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse
- les comprimés avec applicateur buccal (Actiq®) l'indication est identique à celle des comprimés sublinguaux (Vidal 2014).

Analyse du contexte hors AMM

Osborne et ses collaborateurs ont réalisé une étude observationnelle de cohorte de mars 2009 à juin 2011 en Angleterre. Pour cela, ils ont étudié les ordonnances de médecins généralistes. Les auteurs ont analysé la posologie, les contre-indications, les profils des patients et les indications, au total 551 patients sont inclus (dont un mineur). L'indication principale est le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux, elle représente 71,6 % des prescriptions (341/476), les indications hors AMM sont les douleurs, les douleurs chroniques, la sclérose en plaque et l'arthrose.

Le fentanyl a été débuté à une posologie de 100 µg/jour pour 247 patients sur 443 patients (la posologie n'est pas précisée pour toutes les prescriptions). Seulement 4 patients ont reçu une dose supérieure à 800 µg/jour, cette posologie est hors AMM.

Les contre-indications retrouvées sont :

- association du fentanyl à un IMAO (0,3 %),
- association du fentanyl avec un inhibiteur du cytochrome 3A4 (2,4 %),
- absence de traitement de fond aux opioïdes (5,6 %),
- patients atteints de BPCO (6,4 %),
- patients atteints d'insuffisance respiratoire (0,5 %),
- patients avec détresse respiratoire lors de l'instauration du traitement (1,3 %),
- utilisation chez l'enfant (1 cas).

Ainsi, dans cette étude le RCP du fentanyl est respecté dans la majeure partie des cas. Aucun effet secondaire n'est relaté même lors des utilisations hors AMM (Osborne et al. 2013).

Claire Combe et son équipe ont évalué l'utilisation du fentanyl transmuqueux (sublingual et nasal). Ils ont élaboré deux questionnaires ; un destiné aux infirmières et un destiné aux patients. En six mois, 24 prescriptions sont obtenues et analysées rétrospectivement. Seulement quatre prescriptions sont hors AMM de part leur indication : érysipèle, algodystrophie (deux cas), un patient douloureux à la mobilisation mais non cancéreux. Quatre patients n'ont pas de traitement de fond par opioïde et seulement trois patients ont un schéma d'administration conforme au RCP (titration lors de l'instauration, absence d'intervalle fixe, délai de ré administration entre 15 et 30 min, traitement de quatre accès douloureux par jour). Ainsi cette évaluation révèle des mésusages du fentanyl au sein du personnel médical, principalement au niveau des schémas d'administrations (Combe et al. 2014), contrairement à l'étude précédente.

Ces deux articles, n'ont pas de niveau de preuve élevé mais permettent un constat des prescriptions hors AMM du fentanyl.

3.11.1. Voie sous cutanée

La voie sous cutanée consiste à l'injection d'un médicament au niveau de l'hypoderme ; cette voie est privilégiée chez les patients en soins palliatifs lorsque le capital veineux est réduit et que la voie orale et intramusculaire sont inutilisables. Elle améliore le confort du patient et permet souvent la réhydratation. Cependant, certains médicaments peuvent être administrés par cette voie même si celle-ci n'est pas présente dans l'AMM.

Une enquête a été réalisée auprès de 38 médecins exerçant en soins palliatifs, 30 d'entre eux ont confirmé qu'ils utilisaient certains médicaments non recommandés par la voie sous cutanée, notamment l'halopéridol, la méthylprednisolone, le furosémide, le clonazépam et le métoclopramide (Pouchoulin et al. 2013). Une revue de littérature a identifié tous les médicaments utilisés hors AMM par la voie sous cutanée. Elle retrouve en plus des précédents des antibiotiques (teicoplanine, nétilmicine, gentamicine), le midazolam, le lévomépromazine, un autre antiémétique : l'ondansétron (Tanguy-Goarin et Cogulet 2010).

Les principaux effets secondaires de l'utilisation de cette voie sont les œdèmes, rougeurs, douleur et induration au point d'injection (Pouchoulin et al. 2013).

4. Limites de la recherche

La principale limite de notre étude est l'utilisation de la recherche avancée dans les deux moteurs de recherches. Les mots clés ont été recherchés uniquement dans le titre de la publication. Ainsi nous ne pouvons pas affirmer que notre recherche est exhaustive. Si une autre méthode est utilisée, d'autres utilisations hors AMM peuvent être retrouvées.

La deuxième limite est le manque d'information sur certaines indications hors AMM ; une recherche approfondie peut s'avérer nécessaire afin de consolider nos résultats.

Cependant, le but de cette recherche était de faire un état des lieux des prescriptions hors AMM à un instant précis.

Enfin, nous n'avons pas traité les prescriptions hors AMM chez les mineurs.

Conclusion

L'autorisation de mise sur le marché est indispensable à la commercialisation d'un médicament. Actuellement, toute demande d'AMM par un pays européen est faite à l'EMA, ainsi le médicament pourra être commercialisé dans tous les pays européens.

L'identification des prescriptions hors AMM dans la littérature mais aussi dans la pratique est un travail difficile. En effet, le médecin ne précise pas toujours sur l'ordonnance le caractère hors AMM de sa prescription et il n'est pas toujours conscient de sortir de l'AMM.

L'étude au CHOV ne met pas en évidence des prescriptions hors AMM motivées par les médecins dans le but de traiter une maladie après échec des thérapeutiques recommandées. Seulement 7 % des prescriptions sont hors AMM selon nos critères. Certaines prescriptions sont non conformes aux conditions d'utilisations du RCP ; mais elles sont « tolérées » par nos autorités comme nous le montre le cas du Kardégic® ou la contre-indication entre le Diffu-K® et l'Aldactone®. Pour la plupart, elles ne mettent pas le patient en situation de réel danger. Le problème peut être le coût engendré par ces prescriptions comme nous avons pu le voir avec les IPP. Enfin, nous avons constatés des difficultés à obtenir les indications des médicaments au sein des dossiers.

Grâce à notre recherche dans la littérature, nous avons pu identifier les principales classes de médicaments utilisées hors AMM : les anticancéreux, les médicaments du système neurologique et gastrique.

Les principales motivations des prescripteurs sont la résistance aux traitements recommandés, l'absence d'alternative thérapeutique, les situations d'urgence et le coût du traitement (par exemple le cas du Lucentis® et de l'Avastin®).

Les niveaux de preuve permettant de justifier les utilisations hors AMM sont variés, mais majoritairement modérés. Mais face à des situations difficiles, les médecins n'ont parfois pas d'autre choix, même si les niveaux de preuve sont faibles.

La place du pharmacien dans le circuit des prescriptions hors AMM est importante afin de rassurer le patient et délivrer le médicament dans de bonnes conditions. Il a aussi son rôle à jouer lors de la facturation étant donné que le coût du traitement doit être pris en charge par le patient et non par l'assurance maladie. Au travers d'un cas nous avons vu que face au refus de délivrance du pharmacien, le médecin a préféré s'orienter vers un autre traitement.

Le pharmacien peut être intégré dans les groupes d'études afin d'élaborer le protocole d'administration d'un médicament utilisé hors AMM.

Les autorités de santé tel que l'ANSM et la HAS tentent d'encadrer au mieux ces prescriptions en mettant en place des RTU, des recommandations et des PTT afin de guider les médecins et de limiter leur responsabilité.

Pour conclure, l'augmentation du nombre de prescriptions hors AMM, nécessite la mise en place de précautions importantes ; tous les corps médicaux doivent rester attentifs afin d'assurer la prise en charge des patients dans les meilleures conditions.

Une réévaluation des procédures de demande et de modification d'AMM actuelles pourrait être nécessaire afin d'alléger les charges administratives et financières.

Annexes

Annexe 1

L'article R5128-2 du code de la santé publique énonce les éléments que doit contenir le RCP:

- Dénomination de la spécialité
- Forme pharmaceutique
- Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales (DCI) lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française
- Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur de l'AMM
- Nature du récipient
- Conditions de délivrance au public
- Durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois
- Précautions particulières de conservation
- Incompatibilités majeures chimiques ou physiques
- Propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, des éléments de pharmacocinétique
- Indications thérapeutiques
- Effets indésirables (fréquence et gravité)
- Mises en garde spéciales
- Contre-indications
- Précautions particulières d'emploi, notamment en cas de grossesse et d'allaitement, d'utilisation par des enfants ou des personnes âgées et dans des circonstances pathologiques particulières. S'il y a lieu, les précautions particulières qui doivent être prises par les personnes qui manipulent le médicament et qui l'administrent aux patients ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par le patient
- Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines
- Interactions médicamenteuses et autres
- Posologie et mode d'administration
- Surdosage : symptômes, conduite d'urgence, antidotes

- Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu
- Date d'établissement du RCP

Annexe 2

Annexe IV du journal officiel de l'Union Européenne (12/12/2008)

Documents à soumettre

1) Une liste de l'ensemble des autorisations de mise sur le marché concernées par la notification ou la demande.

2) Une description de l'ensemble des modifications soumises, dont:

a) dans le cas de modifications mineures de type IA, la date de mise en œuvre de chacune des modifications décrites;

b) dans le cas de modifications mineures de type IA qui n'exigent pas de notification immédiate, la description de l'ensemble des modifications mineures de type IA qui ont été effectuées au cours des douze derniers mois conformément aux termes des autorisations concernées de mise sur le marché et qui n'ont pas déjà fait l'objet d'une notification.

3) L'ensemble des documents nécessaires tels qu'ils ressortent des lignes directrices visées à l'article 4, paragraphe 1, point b).

4) Lorsqu'une modification constitue l'origine ou la conséquence d'autres modifications apportées aux termes de la même autorisation de mise sur le marché, une description de la relation existant entre ces modifications.

5) Dans le cas des modifications apportées aux autorisations centralisées de mise sur le marché, la redevance correspondante telle qu'elle est prévue par le règlement (CE) no 297/95 du Conseil.

6) Dans le cas de modification des autorisations de mise sur le marché accordées par les autorités compétentes des Etats membres:

a) une liste des Etats membres avec indication, le cas échéant, de l'Etat membre de référence;

b) la redevance correspondante prévue par les réglementations nationales applicables dans les Etats membres concernés.

Bibliographie

- Abell T, Cayla G, Quilici J, Pankert M, Deharo P, Bonnet G, et al. Off-label use of prasugrel in stable coronary artery disease is associated with greater degree of platelet inhibition compared with use after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):2988-9.
- Abernethy AP, Raman G, Balk EM, Hammond JM, Orlando LA, Wheeler JL, et al. Systematic review: reliability of compendia methods for off-label oncology indications. *Ann Intern Med.* 2009;150(5):336-43.
- Addolorato G, Caputo F, Capristo E, Domenicali M, Bernardi M, Janiri L, et al. Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf.* 2002;37(5):504-8.
- Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *The Lancet.* 2007;370(9603):1915-22.
- AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Clonazépam (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil) [Internet]. 2011 [cité 13 oct 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3de3f45af94fd63d325939f129f018f1.pdf
- Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1 juill 2006;245(7):941-8.
- Van Allen EM, Miyake T, Gunn N, Behler CM, Kohlwes J. Off-label use of rituximab in a multipayer insurance system. *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol.* 2011;7(2):76-9.
- Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD, Dicken CH. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(3):386-9.
- Ameisen O, De Beaurepaire R. Suppression de la dépendance à l'alcool et de la consommation d'alcool par le baclofène à haute dose : un essai en ouvert. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2010;168(2):159-62.
- Andreoli L, Gaudoneix M, Beauverie P, de Beaurepaire R. Off-label prescriptions in public psychiatric hospital practice. *Thérapie.* 2013;68(6):347-59.
- ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Cycle de vie du médicament [Internet]. 2014 [cité 2 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.anses.fr/fr/content/cycle-de-vie-du-medicament>
- ANSM. Baclofène et traitement de l'alcool-dépendance : l'ANSM autorise deux essais cliniques [Internet]. 2012a [cité 4 sept 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d020d13c510aa2f368478952ea6826c0.pdf

- ANSM. Bon usage des agents antiplaquettaires [Internet]. 2012b [cité 26 juin 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/194fcef638d42481f19a2cd0f91f4fe1.pdf
- ANSM. Bromocriptine (Parlodel® et Bromocriptine Zentiva®) : le rapport bénéfice/risque n'est plus favorable dans l'inhibition de la lactation - Point d'information [Internet]. 2013a [cité 29 juin 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bromocriptine-Parlodel-R-et-Bromocriptine-Zentiva-R-le-rapport-benefice-risque-n-est-plus-favorable-dans-l-inhibition-de-la-lactation-Point-d-information/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bromocriptine-Parlodel-R-et-Bromocriptine-Zentiva-R-le-rapport-benefice-risque-n-est-plus-favorable-dans-l-inhibition-de-la-lactation-Point-d-information/(language)/fre-FR)
- ANSM. Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique [Internet]. 2013b [cité 29 juin 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-en-garde-sur-les-risques-potentiels-lies-a-l-utilisation-hors-AMM-du-Cytotec-misoprostol-dans-le-declenchement-de-l-accouchement-et-toute-autre-utilisation-gynecologique-Point-d-information>
- ANSM. PRADAXA : contre-indication chez les patients porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant – Point d'information [Internet]. 2013c [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/PRADAXA-contre-indication-chez-les-patients-porteurs-de-protheses-valvulaires-cardiaques-necessitant-un-traitement-anticoagulant-Point-d-information>
- ANSM. Glossaire [Internet]. 2014a [cité 2 févr 2014]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/R#term_5960](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/R#term_5960)
- ANSM. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance [Internet]. 2014b [cité 4 sept 2014]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2976e3c2bb5c0e5265a35955df5e8de0.pdf
- ANSM. Avastin 25mg/ml (bevacizumab) : Avis favorable de la commission bénéfice/risque pour une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) - Point d'Information [Internet]. ANSM. 2015. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Avastin-25mg-ml-bevacizumab-Avis-favorable-de-la-commission-benefice-risque-pour-une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-Point-d-Information>
- Asai N, Ohkuni Y, Komatsu A, Matsunuma R, Nakashima K, Kaneko N. Severe persistent asthma responsive to off-label use of omalizumab despite high and low levels of total serum IgE. *J Bras Pneumol Publicação Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2011;37(4):567-70.
- Assise du médicament groupe 3. Dispositifs dérogatoires de prescription «hors AMM» [Internet]. Gouvernement; 2011. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dispositifs_derogatoires_de_prescription_hors_AMM_.pdf
- Association française contre l'algie vasculaire de la face. Les traitements [Internet]. AFCAVF. 2014 [cité 9 avr 2014]. Disponible sur: <http://www.afcavf.org/index/page/id/traitements>

- Auffret M, Rolland B, Deheul S, Lecomte L, Cottencin O, Bordet R, et al. CAMTEA, un dispositif original de prescription encadrée hors-AMM de baclofène dans le Nord-Pas-de-Calais: quels rôles pour le pharmacien? *Ann Pharm Fr.* 2013;72(1):28-32.
- Auffret M, Rolland B, Deheul S, Lecomte L, Cottencin O, Bordet R, et al. [Involvement of pharmacists in systems for supervising off-label medications: example of the CAMTEA system for the prescription of baclofen in alcohol use disorder in Northern France]. *Ann Pharm Fr.* 2014a;72(1):28-32.
- Auffret M, Rolland B, Deheul S, Loche V, Hennaux C, Cottencin O, et al. Severe Tinnitus Induced by Off-Label Baclofen. *Ann Pharmacother.* 2014b;48:656-9.
- Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* mars 2006;113(3):363-72.e5.
- Azoulay C, Daraï E. Traitement médicamenteux de l'endométriose (adénomyose exclue). *EMC-Gynécologie-Obstétrique.* 2005;2(4):312-28.
- Bardon J, Fink J, de Montblanc J, Bergmann J-F, Sarrut B, Benhamou D. [Off-label use of recombinant factor VII (rFVIIa) in teaching hospitals in Paris in 2010]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(10):659-64.
- Bargoin V. Les sociétés savantes américaines laissent une place à l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques. *Medscape* [Internet]. 2010; Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3104531>
- Barletta JF, Lat I, Micek ST, Cohen H, Olsen KM, Haas CE, et al. Off-Label Use of Gastrointestinal Medications in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med.* 2013;
- Barnett SD, Kramer ML, Casat CD, Connor KM, Davidson JRT. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2002;16(4):365-8.
- Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal Bevacizumab for the Management of Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* juill 2006;142(1):1-9.
- Bauer MS, Lee A, Li M, Bajor L, Rasmusson A, Kazis LE. Off-label use of second generation antipsychotics for post-traumatic stress disorder in the Department of Veterans Affairs: time trends and sociodemographic, comorbidity, and regional correlates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(1):77-86.
- Beaurepaire R de. Vérités et mensonges sur le baclofène [Internet]. Albin Michel; 2013. Disponible sur: http://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=JsyB9XrxwAC&oi=fnd&pg=PA1984&ots=eQEOZPBv72&sig=O-4MEq4XH8cgTV7Y6Q6UVF_eWM8#v=onepage&q&f=false
- Beccastrini E, Squatrito D, Emmi G, Fabbri P, Emmi L. Alopecia areata universalis during off-label treatment with Infliximab in a patient with Behçet disease. *Dermatol Online J.* 2010;16(9):15.
- Bégué D. La prescription de médicaments hors AMM. *Médecine Droit.* 2003;2003(60):85-94.

- Bei H, Ross L, Neuhaus J, Knopman D, Kramer J, Boeve B, et al. Off-label medication use in frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2010;25(2):128-33.
- De Berardis G, Sacco M, Strippoli G, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ [Internet]*. 2009 [cité 9 sept 2014];339(b4531). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2774388/>
- Berchery D, Roussel H, Bourrel R, Sciortino V. Utilisation des héparines en médecine de ville: données de l'Assurance Maladie de Midi-Pyrénées. *Thérapie*. 2003;58(5):431-7.
- Berdot S, Papy E, Rioux C, Diamantis S, Ruimy R, Dombret M-C, et al. Bilan de l'utilisation de la moxifloxacine dans le traitement de la tuberculose dans un hôpital universitaire. *Médecine Mal Infect*. 2010;40(10):568-73.
- Berdugo Polak M, Behar-Cohen F. Dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative: efficacité et limites des différents traitements. *J Fr Ophtalmol*. 2008;31(5):537-56.
- Berthet S, Charpiat B, Mabrut JY. Facteurs de risque de l'utilisation de l'érythromycine comme agent prokinétique. *J Chir Viscérale*. 2010;147(2):100-5.
- Besozzi G, Ferrara A, Epifani E, Intini D, Apruzzese M, Provenzano A, et al. Acute stroke after intravitreal bevacizumab to treat choroidal neovascularization due to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum : a severe systemic adverse event after an off-label procedure. *Int Ophthalmol*. 2013;33(2):181-3.
- Beucher G, Dolley P, Carles G, Salaun F, Asselin I, Dreyfus M. [Misoprostol : Off-label use in the first trimester of pregnancy (spontaneous abortion, and voluntary medical termination of pregnancy)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2014a;43(2):123-45.
- Beucher G, Dolley P, Carles G, Salaun F, Asselin I, Dreyfus M. Misoprostol : utilisation hors AMM au premier trimestre de la grossesse (fausses couches spontanées, interruptions médicales et volontaires de grossesse). *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2014b;43:45-123.
- Biga J. Pour un bon usage des IPP [Internet]. 2011 p. 429-30. Disponible sur: http://www.lesentretiensdebichat.com/Media/publications/medecine_429_430_wmk.pdf
- Binot C. La dégénérescence maculaire liée à l'âge et sa prévention: l'essor de la micronutrition [Internet]. [Nancy]: Faculté de pharmacie; 2013 [cité 3 oct 2014]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_BINOT_CINDY.pdf
- Bollinger E. Vers un afflux d'ordonnance du baclofène. *Monit Pharm*. 2014;(3024).
- Bonnemain H, Bonnemain B. Les relations entre l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics en France au cours des deux derniers siècles : de la liberté à la liberté surveillée. *Rev Hist Pharm*. 2002;90ème année(334):239-56.
- Bon O. Low-dose Trazodone Effective in Insomnia. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38(5):226-226.

- Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(12):1707-17.
- Boutet G. Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2012;40(4):241-54.
- Bret P, Heil M, Queuille E, Bret M-C. Enquête des prescriptions de rispéridone injectable à libération prolongée dans neuf centres hospitaliers du réseau PIC. *L'Encéphale*. 2011;37:S58-65.
- Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of « minor stroke ». *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2011;32(2):177-85.
- Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*. 2012;7(4):e33486.
- Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):Article CD000194.
- Burad J, Bhakta P, Sharma J. Timely « off-label » use of recombinant activated factor VII (NovoSeven®) can help in avoiding hysterectomy in intractable obstetric bleeding complicated with disseminated intravascular coagulation: A case report and review of the literature. *Indian J Anaesth*. 2012;56(1):69-71.
- Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J*. 2010;40(6):443-52.
- Caisse nationale de l'Assurance Maladie. Consommation et dépenses de médicaments en Europe [Internet]. 2007. Disponible sur: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Consommation_et_depenses_d_e_medicaments_-_Europe.pdf
- Carette C, Muzard L, Radu A, Barsamian C, Bretault M. Traitement pharmacologique de l'obésité. *Médecine Clin Endocrinol Diabète* [Internet]. 2012 [cité 10 mars 2014];(61). Disponible sur: http://www.mced.fr/assets/files/article/61/Synthese-61_Carette.pdf
- Carlucci L, De Pomerol M, Laguerre D, Gimbert E, Dautheribes M, San-Galli F, et al. [Intracranial hemorrhage in adults: place of antithrombotic treatment]. *Neurochirurgie*. 2013;59(1):17-22.
- Carney AC. Efficacy of quetiapine off-label uses: data synthesis. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2013;51(8):11-8.
- Carpenter JS, Storniolo A, Johns S, Monahan P, Azzouz F, Elam JL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *The Oncologist*. 2007;12(1):124-35.
- Carr ME, Vickaryous B. Life, limb or off-label recombinant VIIa use in the setting of limited blood assets: a case study. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2013;24(4):436-8.

- CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
- Caussin M, Haupais H, Massy N, Marie I, Zarnitsky C, Le Loet X, et al. Analyse des prescriptions de rituximab en Haute-Normandie. *Rev Médecine Interne*. 2011;32(S2):S374.
- Cavailhes A, Balme B, Gilbert D, Skowron F. Succès de l'association rituximab–corticoïdes généraux dans le traitement d'une épidermolyse bulleuse acquise récalcitrante. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2009;136(11):795-9.
- Cecchi M, Vaiani M, Ceroti M, Banfi R. A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(3):483-7.
- Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Short-term Study. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):510-2.
- Collier R. Scrutiny of Diane-35 due to potential dangers of off-label prescribing. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2013;185(5):E217-8.
- Combe C, Bourne C, Chiganne M, Geneste M, Hida H, Lacroix C. Fentanyl transmuqueux: évaluation pratique de son utilisation auprès des patients et des soignants. *Médecine Palliat Soins Support-Accompagnement-Éthique*. 2014;13(2):77-83.
- Conde-Estevez D, Grau S, Horcajada JP, Luque S. Off-label prescription of tigecycline: clinical and microbiological characteristics and outcomes. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(5):471-2.
- Coppa G. Glioblastomes, évènements vasculaires et bévacizumab : expérience monocentrique de l'unité de neurooncologie du CHU de Nancy [Internet]. [Nancy]: Faculté pharmacie; 2012 [cité 3 oct 2014]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_COPPA_GUILLAUME.pdf
- Le Courtois P. Rendre possible un accès plus précoce au médicament. *Ann Mines*. Février 2005;23-7.
- Curcio D. Off-label use of antibiotics in hospitalized patients: focus on tigecycline. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(6):1344-6.
- Curcio D. Off-label use of antibiotics in intensive care unit: the multidrug-resistant pathogens challenge. *J Crit Care*. 2011;26(1):95-6.
- Danés I, Agustí A, Vallano A, Martínez J, Alerany C, Ferrer A, et al. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(9):1689-99.
- Danivas V, Moily NS, Thimmaiah R, Muralidharan K, Purushotham M, Muthane U, et al. Off label use of lithium in the treatment of Huntington's disease: A case series. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(1):81-3.

- David CV, Nguyen H, Goldenberg G. Imiquimod: a review of off-label clinical applications. *J Drugs Dermatol JDD*. 2011;10(11):1300-6.
- Delpeuch A, Leveque D, Rob L, Bergerat J-P. Off-label use of oxaliplatin in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(5):1765-7.
- D'Erme A, Milanese N, Difonzo E, Lotti T, Gola M. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with oral isotretinoin: a valid therapeutic option. *Dermatol Ther*. 2012;25(3):281-2.
- Devulapalli KK, Nasrallah HA. An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders The majority of psychiatric diagnoses have no approved drug. *Asian J Psychiatry*. 2009;2(1):29-36.
- Díaz-Lagares C, Pérez-Alvarez R, García-Hernández FJ, Ayala-Gutiérrez MM, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R112.
- Diaz-Lagares C, Perez-Alvarez R, Garcia-Hernandez FJ, Ayala-Gutierrez MM, Callejas JL, Martinez-Berriotxo A, et al. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R112.
- Dicken CH. Treatment of classic pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(6):997-9.
- Donovan PJ, Iedema J, McLeod DS, Kubler P, Pillans P. Off-label use of recombinant factor VIIa in two tertiary hospitals in Queensland. *ANZ J Surg*. 2013;83(3):149-54.
- Douat J, Auriol S, Mahieu-Durringer L, Ancèle E, Pagot-Mathis V, Mathis A. Utilisation du bevacizumab en injection intravitreuse dans le traitement du glaucome néovasculaire. À propos de 20 cas. *J Fr Ophtalmol*. 2009;32(9):652-63.
- Esnault H. Intérêt du Cidofovir dans le traitement de la papillomatose laryngée juvénile au CHU de Bordeaux. Université de Bordeaux; 2013.
- Fabre N. Traitement de l'algie vasculaire de la face. *Rev Neurol (Paris)*. 2000;156:4S93-4S100.
- Fajnkuchen F, Cohen S-Y. Utilisation des anti-VEGF dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol*. 2008;31(1):94-110.
- Fazelat A, Lashkari K. Off-label use of intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema in a pregnant patient. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2011;5:439-41.
- Fornaro M, Martino M. Adding 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonists may reduce drug-induced nausea in poor insight obsessive-compulsive patients taking off-label doses of selective serotonin reuptake inhibitors: a 52-week follow-up case report. *Ann Gen Psychiatry*. 2010;9(1):39.
- France. Article R4127-40 [Internet]. Code Santé Publique 2004. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006912903&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20040808>

- France. Article L1110-5, Modifié par Loi n°2005-370 du 22 avril 2005 - art. 1 JORF 23 avril 2005 [Internet]. Code Santé Publique 2005. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006685748>
- France. Article R5121-36-1 [Internet]. Code Santé Publique 2008. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000018776318&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20080508>
- France. Article R4127-8 [Internet]. Code Santé Publique 2010. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006912869&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100625>
- France. Article L5121-9, Créé par loi n°2013-185 du 1er mars 2013 - art. 1 [Internet]. Code Santé Publique 2013a. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000027124516&cidTexte=LEGITEXT000006072050>
- France. Article R5121-43, Créé par Décret n°2013-222 du 15 mars 2013 - art. 1 [Internet]. Code Santé Publique 2013b. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000027181783&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20130701>
- France. Article L5121-12-1, Modifié par loi n°2014-892 du 8 août 2014 - art. 10 [Internet]. Code Santé Publique 2014. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000026799209&idSectionTA=LEGISCTA000006171366&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20140203>
- Friedland P. Prescription hors AMM [Internet]. Village Justice Communauté Avocats Juristes Fisc. Notaires Huissiers Paralegals. 2004 [cité 3 févr 2014]. Disponible sur: <http://bit.ly/c9d1bN>
- Fukada C, Kohler JC, Boon H, Austin Z, Krahn M. Prescribing gabapentin off label: Perspectives from psychiatry, pain and neurology specialists. *Can Pharm J CPJ Rev Pharm Can RPC*. 2012;145(6):280-4.e1.
- Fullerton CA, Busch AB, Frank RG. The rise and fall of gabapentin for bipolar disorder: a case study on off-label pharmaceutical diffusion. *Med Care*. 2010;48(4):372-9.
- Furie K. Trial design and baseline characteristics of patients in the randomised double-blind, placebo controlled phase III lupus nephritis assessment with rituximab study (LUNAR). *Ann Rheum* 2009 Suppl 3. 2009;68(suppl 3):253.
- Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache*. 1989;29(3):167-8.
- Ganjian S, Ourian AJ, Shamtoub G, Wu JJ, Murase JE. Off-label indications for imiquimod. *Dermatol Online J*. 2009;15(5):4.
- Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Gallop R, Kalka-Juhl L, Flannery BA. Efficacy and Safety of Baclofen for Alcohol Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(11):1849-57.

- Garrigue A, Pierre F. [Misoprostol: Off-label use in the treatment of post-partum hemorrhage]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2014;43(2):179-89.
- Geffroy CE, Couffin E, Doucet J, Carvalho P, Sibert L, Bentot C, et al. Prescriptions inappropriées d'héparine à dose curative en milieu hospitalier, l'information des prescripteurs diminue-t-elle les erreurs ? *Presse Médicale*. 2002;31(7):303-11.
- Gégu C, Gagnon N, Schmitt C, Tichadou L, Hayek-Lanthois M, De Haro L. Traitement par doses élevées de baclofène à l'origine d'un surdosage chez un éthylique chronique insuffisant rénal. *Thérapie*. 2012;67(6):529-31.
- Gi REATP, Ilmarinen T, Heuvel ER van den, Aaltonen LM, Andersen J, Brunings JW, et al. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(5):1679-87.
- Giroux J, Coubret A, Nouaille Y. Le point sur les pilules estroprogestatives et le risque de thrombose veineuse. *Actual Pharm*. 2013;52(527):42-5.
- Glue P, Gale C. Off-label use of quetiapine in New Zealand--a cause for concern? *N Z Med J*. 2011;124(1336):10-3.
- Godet G, Kretz JG, Cristea T. Prescription des héparines de bas poids moléculaire en chirurgie vasculaire: résultats de l'enquête Epebe. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2005;24(4):347-54.
- Goldsmith LA, Weinrich AE, Shupack J. Pityriasis rubra pilaris response to 13-cis-retinoic acid (isotretinoin). *J Am Acad Dermatol*. 1982;6(4 Pt 2 Suppl):710-5.
- Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer K-G, Hauptmann P, Popp G, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2010;8(7):505-15.
- Gouvernement. Amendement n°219 [Internet]. juin 30, 2014. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/14/amendements/2044/AN/219.asp>
- Grant A, Gonzalez T, Montgomery M, Cardenas V, Kerdel F. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205-17.
- Greensill A, Yong M, O'Mahony C. Imiquimod use in adolescents: off-label but effective. *Int J STD AIDS*. 2012;23(4):297-9.
- Guardia D, Rolland B, Deheul S, Danel T, Bordet R, Cottencin O. [Supervised off-label prescribing of topiramate for binge eating disorder within the system CAMTEA]. *Thérapie*. 2012;67(5):480-1.
- Gueho S, Richard N. Utilisation des anti-VEGF dans le traitement local de la DMLA et autres rétinopathies. ANSM; 2014 févr.
- Halverstam CP, Lebwohl M. Nonstandard and off-label therapies for psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008;26(5):546-53.

- Hamel B, Courtet P, Vergnes C, Boulenger J-P. Prescription hospitalière de la rispéridone et de l'olanzapine: enquête et recommandations. *J Pharm Clin*. 2000;19(3):187-93.
- Hanf W, Duntze J, Hida H, Blanc Q, Reynaud C. Imputabilité d'une mise en jeu du pronostic vital à un inhibiteur spécifique de la thrombine. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;885-8.
- Hartung DM, Middleton L, McFarland BH, Haxby DG, McDonagh MS, McConnell KJ. Use of administrative data to identify off-label use of second-generation antipsychotics in a medicaid population. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2013;64(12):1236-42.
- HAS. Accident vasculaire cérébral: prise en charge précoce [Internet]. 2009a. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/avc_prise_en_charge_precoce_-_argumentaire.pdf
- HAS. Commission de transparence, arixtra [Internet]. 2009b. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/arixtra_-_ct-6774.pdf
- HAS. Prise en charge dérogatoire des médicaments: mise en oeuvre et évolutions souhaitables? [Internet]. Cité des sciences et de l'industrie, la Villette Paris; 2009c. Report No.: TR 17. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/rencontres_09_-_diaporama_tr17.pdf
- HAS. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
- Hassani Y, Hochart C, Hassani L, Taillibert S, Xuan KH, Bellanger A. Outils de suivi et d'autoévaluation de l'irinotécan et du bévacizumab dans les glioblastomes: de la prescription à l'information du patient. *Bull Cancer (Paris)*. 2012;99(5):513-20.
- Hayanga AJ. Off-label use of recombinant factor VIIa. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):337-8.
- Hebert PC, Fergusson D, Stanbrook MB. Off-label use of recombinant factor VIIa: why we need better drug monitoring. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2011;183:26-7.
- Hengge UR. [Off-label indications for topical tacrolimus]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2013;64(10):752-6.
- Henry N, Rouprêt M, Ciofu C, Gattegno B, Thibault P, Haab F, et al. Prise en charge de l'éjaculation prématurée chez le sujet adulte. *Prog En Urol*. 2008;18(9):566-9.
- Hernandez-Perez E, Khawaja HA, Alvarez TY. Oral isotretinoin as part of the treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2000;26(7):649-52.
- Heusèle M. Tolérance et risques infectieux du rituximab (Mabthera®) dans les maladies auto-immunes systémiques [Internet]. [Lille]: Université du droit et de la santé; 2012 [cité 13 mars 2014]. Disponible sur: <http://www.opengrey.eu/item/display/10068/886798>
- Hoff R, Braam AW. [Off-label prescriptions in acute psychiatry: a practice-based evaluation]. *Tijdschr Voor Psychiatr*. 2013;55(4):233-45.

- Ho KM, Litton E. Cost-effectiveness of using recombinant activated factor VII as an off-label rescue treatment for critical bleeding requiring massive transfusion. *Transfusion (Paris)*. 2012;52(8):1696-702.
- Horowitz E, Bergman LC, Ashkenazy C, Moscona-Hurvitz I, Grinvald-Fogel H, Magnezi R. Off-label use of sodium valproate for schizophrenia. *PLoS One*. 2014;9:e92573.
- Hostettler K, Studler U, Tamm M, Brutsche M. Long-term treatment with infliximab in patients with sarcoidosis. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2012;83(3):218-24.
- Huret M. Prophylaxie thromboembolique lors des voyages aériens long-courriers : recommandations et pratiques des médecins généralistes [Internet]. [Paris XII]: Faculté de médecine de Créteil; 2013. Disponible sur: <http://doxa.u-pec.fr/theses/th0637310.pdf><http://doxa.u-pec.fr/theses/th0637310.pdf>
- Hyde MA, Hadley ML, Tristani-Firouzi P, Goldgar D, Bowen GM. A randomized trial of the off-label use of imiquimod, 5%, cream with vs without tazarotene, 0.1%, gel for the treatment of lentigo maligna, followed by conservative staged excisions. *Arch Dermatol*. 2012;148(5):592-6.
- Imbert C, Martin L, Hoang-Nguyen D, Oliary J, Barreteau H. Inhibiteurs de la lactation: analyse des pratiques de prescriptions. *Pharm Hosp Clin*. 2013;48(4):276-7.
- Journal officiel de l'union européenne. RÈGLEMENT (CE) No 1234/2008 DE LA COMMISSION du 24 novembre 2008. 12 déc 2008 [cité 2 mars 2014]; Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_fr.pdf
- Kaatz O, Ancel M, Meyer L, Bouyon M, Parmentier F, Wipplinger M, et al. Analyse des risques liés au circuit du bevacizumab pour injection intravitréenne. *Pharm Hosp Clin*. 2012;47(1):64.
- Kahan NR, Waitman D-A, Blackman S, Vardy DA. Drug use evaluation of tamoxifen focusing on off-label use in a managed care population in Israel. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2010;16(5):355-9.
- Kamble P, Sherer J, Chen H, Aparasu R. Off-label use of second-generation antipsychotic agents among elderly nursing home residents. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2010;61(2):130-6.
- Karkouti K, Levy JH. A hemorrhage of off-label use. *Ann Intern Med*. 2011;155(5):339-40.
- Kaufman KR, Struck PJ. Gabapentin-induced sexual dysfunction. *Epilepsy Behav EB*. juill 2011;21(3):324-6.
- Kaufman KR, Struck PJ, Wu B, Wong S. Off-label gabapentin masking ictal triphasic waves: case analysis of neuropsychiatric and electrographic correlates. *Epilepsy Behav EB*. nov 2011;22(3):606-9.
- Kent A. Off-label use of misoprostol and oxytocin. *Rev Obstet Gynecol*. 2009;2(4):245-6.
- Kesselheim AS, Darby D, Studdert DM, Glynn R, Levin R, Avorn J. False Claims Act prosecution did not deter off-label drug use in the case of neurontin. *Health Aff Proj Hope*. 2011;30(12):2318-27.

- Kesselheim AS, Mello MM, Avorn J. FDA regulation of off-label drug promotion under attack. *JAMA J Am Med Assoc.* 2013;309(5):445-6.
- Kim GK, Del Rosso JQ. Oral Spironolactone in Post-teenage Female Patients with Acne Vulgaris. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2012;5(3):37-50.
- Kmietowicz Z. Eli Lilly pays record \$1.4bn for promoting off-label use of olanzapine. *BMJ.* 2009;338:b217.
- Krause E, Malorgio S, Kuhn A, Schmid C, Baumann M, Surbek D. Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(2):324-8.
- Laborde C. Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) Drug treatments for genital endometriosis (excepting adenomyosis). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2007;36(2):201-34.
- Lai LL, Tan MH, Lai YC. Prevalence and factors associated with off-label antidepressant prescriptions for insomnia. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011;3:27-36.
- Lannetti L, Abbouda A, Fabiani C, Zito R, Campanella M. Treatment of corneal neovascularization in ocular chemical injury with an off-label use of subconjunctival bevacizumab: a case report. *J Med Case Reports.* 2013;7:199.
- Lazic T, Falanga V. Bioengineered skin constructs and their use in wound healing. *Plast Reconstr Surg.* janv 2011;127 Suppl 1:75S - 90S.
- Lecadet J, Vidal P, Baris B, Vallier N, Fender P, Allemand H. Médicaments psychotropes : consommation et pratiques de prescription en France métropolitaine. II. Données et comparaisons régionales, 2000. *Rev Médicale Assur Mal.* 2003;34(4):233-48.
- Lechat P. Procédure d'AMM [Internet]. Disponible sur: <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>
- Lee J. Potential Risks for the Off-Label Use of SSRIs in Premature Ejaculation (CME). *J Sex Med.* 2010;7(8):2622-4; quiz 2625.
- Legrain M, Lecomte T, Hillemand B, Nordmann R, Auquier L, Blancher G, et al. La consommation des psychotropes en France et dans quelques pays européens. Discussion : Médicaments psychotropes et Société. *Bull Académie Natl Médecine.* 1997;181(6):1073-87.
- Lemorton C. Conclusion des travaux de la mission d'évaluation et de contrôle des lois de financement de la sécurité sociale sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments [Internet]. Assemblée nationale; 2008a. Report No.: 848. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0848.asp#P606_95424
- Lemorton C. La prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments [Internet]. 2008b. Report No.: 848. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i0848.asp>
- Lempérière T. Historique du développement du valproate dans les troubles bipolaires. *EM-Consulte.* 2001;27(4):365.

- Leonard DP, Kidson MA, Brown JG, Shannon PJ, Taryan S. A double blind trial of lithium carbonate and haloperidol in Huntington's chorea. *Aust N Z J Psychiatry*. 1975;9(2):115-8.
- Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazzi L, Attanasio A, et al. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology*. 2000;54(6):1382-5.
- Leporini C, Rende A, Sorrentino A, Rizzica E, Russo E, Gallelli L, et al. Efficacy and safety of off-label use of fondaparinux in the management of heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in an elderly woman. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(9):999-1002.
- Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2009;60(9):1175-81.
- Lévesque H, Hanslik T. Contraception estroprogestative et risque thrombotique: des faits cliniques aux conséquences médiatiques. *Rev Médecine Interne*. 2013;34(8):453-5.
- Lévy-Neumand O, Carniaux F, Bonaz B. Inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale. Evaluation des pratiques au regard de l'autorisation de mise sur le marché. 2014; Disponible sur: <http://emcv2-consulte-preprod.jouve-hdi.com/showarticlefile/128896/Levy-Neumandp78.pdf>
- Lipworth W, Kerridge I, Little M, Day R. Evidence and desperation in off-label prescribing: recombinant factor VIIa. *BMJ*. 2012;344:d7926.
- Logan AC, Goodnough LT. Recombinant factor VIIa: an assessment of evidence regarding its efficacy and safety in the off-label setting. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010(1):153-9.
- Logan AC, Yank V, Stafford RS. Off-label use of recombinant factor VIIa in U.S. hospitals: analysis of hospital records. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):516-22.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059-63.
- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20(6):1578-83.
- Loza MJ, Brodmerkel C, Du Bois RM, Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. Inflammatory Profile and Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Patients with Chronic Pulmonary Sarcoidosis. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2011;18(6):931-9.
- Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66081/>

- Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu J-H, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc*. 2011;306(12):1359-69.
- Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2012;18(5 Suppl B):S1-20.
- Maire S, Lang P-O, Kaltenbach G, Vogel T. Les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer: analyse descriptive des modalités de prescription en EHPAD. *NPG Neurol-Psychiatr-Gériatrie*. 2013;13(78):355-64.
- Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Med Interne*. 2007;28(2):86-93.
- Marret H, Simon E, Beucher G, Dreyfus M, Gaudineau A, Vayssière C, et al. [Status and expertise of off-label use of misoprostol in obstetrics and gynecology in France: Study by CNGOF (short text)]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014;43(2):107-13.
- Massin P. *Rétinopathie diabétique*. Ed. scientifiques et médicales Elsevier. 2000.
- McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83(6):498-501.
- McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? *CNS Drugs*. 2012;26(5):383-90.
- McMurray JS, Connor N, Ford C. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(7):477-83.
- Medscape. DMLA: entre Avastin et Lucentis, seul le prix fait LA différence. [Internet]. Medscape Fr. 2013. Disponible sur: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3600040>
- Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2010;41(7):1450-8.
- Merrill J, Neuwelt C, Wallace D, Shanahan J, Latinis K, Oates J, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: The randomized, double-blind, phase ii/iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):222-33.
- Moal F, Moll MC, Clerc MA. Indicateur de pertinence des prescriptions d'oméprazole et de voriconazole: un outil d'évaluation des pratiques professionnelles à visée pédagogique. *J Pharm Clin*. 2007;26(3):174-81.
- Molinier A, Acket B, Bourrel R, Lavezzi O, Montastruc J-L, Bagheri H. [Extrapolation of physiopathological data to clinical practice: Example of dabigatran in off-label use.]. *Presse Med*. 2014;43(4):468-9.
- Monasterio E, McKean A. Off-label use of atypical antipsychotic medications in Canterbury, New Zealand. *N Z Med J*. 2011;124(1336):24-9.

- Montague D, Jarow J, Broderick G, Dmochowski R, Heaton J, Lue T, et al. AUA guideline on the pharmacologic management of premature ejaculation. *J Urol*. 2004;172(1):290-4.
- Morjaria JB, Polosa R. Off-label use of omalizumab in non-asthma conditions: new opportunities. *Expert Rev Respir Med*. 2009;3(3):299-308.
- Mortazavi H, Khezri S, Hosseini H, Khezri F, Vasigh M. A single blind randomized clinical study: the efficacy of isotretinoin plus narrow band ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(3):159-61.
- Moudden M-K, Labaye J, Sarret D, Cazajous G, Herody M, Didelot F. Insuffisance rénale aiguë secondaire à la povidone iodée: à propos d'un cas clinique. *Rev Médecine Interne*. 2007;28(8):556-8.
- Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010;29(7):707-16.
- NAMCS / NHAMCS. Ambulatory Health Care Data [Internet]. *Cent. Dis. Control Prev*. 2014 [cité 17 juill 2014]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/nchs/ahcd.htm>
- Newton PJ, Davidson PM, Macdonald P, Ollerton R, Krum H. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: does the evidence support its use? *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(4):424-41.
- Newton PJ, Davidson PM, Sanderson C, Improving Palliative Care through Clinical Trials (ImPaCCT) group. An online survey of Australian physicians reported practice with the off-label use of nebulised frusemide. *BMC Palliat Care*. 2012;11:6.
- Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated Physician's Guide to the Off-label Uses of Oral Isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(4):22-34.
- Onder M, Salavastru C, Fritz K. [Off-label use of infliximab]. *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2013;64(10):757-61.
- Orum M, Hilberg O, Krag S, Bendstrup E. Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. *Dan Med J*. 2012;59(12):A4535.
- Osborne V, Layton D, Fogg C, Al-Shukri M, Shakir SAW. Utilization of fentanyl buccal tablets in England: Exploring off-label use reported in a cohort study. *Eur J Pain Lond Engl*. 2013;18(4):506-12.
- Paille F. Mésusage de l'alcool et nouveaux traitements médicamenteux. *Rev Prat*. 2011;61(10):1386-91.
- Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, Zhao H, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9488):818-24.
- Parodi A, Drago F, Paolino S, Cozzani E, Gallo R. Prise en charge thérapeutique de la rosacée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. Elsevier; 2011. p. S158-62.
- Pasqualetti G, Ricci S, Dardano A, Ferdeghini M, Del Tacca M, Monzani F. The emerging role of sunitinib in the treatment of advanced epithelial thyroid cancer: our experience and review of literature. *Mini Rev Med Chem*. 2011;11(9):746-52.

- Penaloza RA, Sarkar U, Claman DM, Omachi TA. Trends in on-label and off-label modafinil use in a nationally representative sample. *JAMA Intern Med.* 2013;173(8):704-6.
- Pfister DG. Off-label use of oncology drugs: the need for more data and then some. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(6):584-6.
- Picard D, Carvalho P, Bonnavia C, Louin L, Josset V, Lauret P, et al. [Assessment off-label prescribing in Dermatology]. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2003;130(5):507-10.
- Pike USNL of M 8600 R, MD B, Usa 20894. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *PubMed Health.* 2003;98(2):259-63.
- Poole SG, Dooley MJ. Off-label prescribing in oncology. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2004;12(5):302-5.
- Pouchoulin P, Dugaret É, Burucoa B. Voie sous-cutanée en situation palliative: entre recommandations et pratiques. Enquête auprès des unités de soins palliatifs françaises en 2011. *Médecine Palliat Soins Support-Accompagnement-Éthique.* 2013;13(1):9-16.
- Rabello-Fonseca RM, Azulay DR, Luiz RR, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Manela-Azulay M. Oral isotretinoin in photoaging: clinical and histopathological evidence of efficacy of an off-label indication. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2009;23(2):115-23.
- Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, Pallarés L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* août 2010;28(4):468-76.
- Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus.* 2009;18(9):767-76.
- Van Rappard DC, Limpens J, Mekkes JR. The off-label treatment of severe hidradenitis suppurativa with TNF- α inhibitors: a systematic review. *J Dermatol Treat.* 2013;24(5):392-404.
- Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, et al. Gabapentin, Estrogen, and Placebo for Treating Hot Flashes: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* juill 2006;108(1):41-8.
- Remington G, Hahn M. Off-label antipsychotic use and tardive dyskinesia in at-risk populations: new drugs with old side effects. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2014;39(1):E1-2.
- Rewri P, Balekudaru S, Shah J, George R, Lingam V. Safety and efficacy of using off-label bevacizumab versus mitomycin C to prevent bleb failure in a single site phacotrabeculectomy by a randomized controlled clinical trial. *J Glaucoma.* 2013;22(3):266.
- Rigal L, Alexandre-Dubroeuq C, De Beaurepaire R. Is high-dose of baclofen a safe and effective treatment of alcoholism? A 1-year retrospective study. *Fund Clin Pharmacol.* 2011;25(A346).

- Roehr B. Abbott pays \$1.6bn for promoting off label use of valproic acid. *BMJ*. 2012;344:e3343.
- Roila F, Ballatori E, Labianca R, De Braud F, Borgonovo K, Martelli O, et al. Off-label prescription of antineoplastic drugs: an Italian prospective, observational, multicenter survey. *Tumori*. 2009;95(6):647-51.
- Rosenbluth M, Sinyor M. Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(11):1575-85.
- Rosenfeld PJ, Goodman KW. When is off-label drug use in the patient's best interest? *Am J Ophthalmol*. 2009;147(5):761-3.
- Rothenberg. Off-label use of bevacizumab: advanced adenocarcinoma of the pancreas. *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ*. 2009;24(4):1-3.
- Russell E, Luk F, Manocha S, Ho T, O'Connor C, Hussain H. Long term follow-up of infliximab efficacy in pulmonary and extra-pulmonary sarcoidosis refractory to conventional therapy. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(1):119-24.
- Al-Ruzzeq S, Navia JL. The « off-label » role of recombinant factor VIIa in surgery: is the problem deficient evidence or defective concept? *J Am Coll Surg*. 2009;209(5):659-67.
- Al-Ruzzeq S, Navia JL. Caution with the published database reviews analyzing the off-label use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in cardiac surgery. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2010;43(2):245-6.
- Salavastru CM, Fritz K, Tiplica GS. Spironolactone in dermatological treatment. On and off label indications. *Hautarzt*. 2013;64(10):762-7.
- Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, Rios-Fernandez R, Ortego-Centeno N. Off-label uses of anti-TNF therapy in three frequent disorders: Behcet's disease, sarcoidosis, and noninfectious uveitis. *Mediat Inflamm*. 2013;2013:286857.
- Santhan Gopal KS. Off with the label and on the Avastin bandwagon: why now and how far? *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(4):253-6.
- Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, Fasullo S, Paterna S, Novo S, et al. Impact of off-label" use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2010;15(4):349-55.
- Scheller K, Scheller C. Nimodipine promotes regeneration of peripheral facial nerve function after traumatic injury following maxillofacial surgery: an off label pilot-study. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2012;40(5):427-34.
- Schindewolf M, Scheuermann J, Kroll H, Marzi I, Kaufmann R, Boehncke W-H, et al. Application, tolerance and safety of fondaparinux therapy in a German hospital: a prospective single-centre experience. *Thromb Res*. 2012;129(1):17-21.
- Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Leigemann M, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PloS One*. 2012;7(8):e42701.

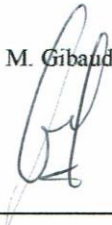



- Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CMJM, van der Schroeff JG, van Everdingen JJE, Spuls PI, et al. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):474-88.
- Schwartz T, Nihalani N, Virk S, Jindal S, Costello A, Muldoon R, et al. A comparison of the effectiveness of two hypnotic agents for the treatment of insomnia. *Int J Psychiatr Nurs Res.* 2004;10(1):1146-50.
- Seite F, Delelis-Fanien AS, Valero S, Pradère C, Poupet J-Y, Ingrand P, et al. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie. *Rev Médecine Interne.* 2008;29(S3):S327.
- Selim M. Traitement de l'œdème maculaire diabétique par injection intravitréenne d'acétonide de triamcinolone: conséquences fonctionnelles et anatomiques. *EM-Consulte.* 2007;30(1):32-8.
- Sentilhes L, Jeanneteau P, Parot-Schinkel E, Mercier M-B, Descamps P. Inhibition de la lactation: fin de la bromocriptine, longue vie à la cabergoline? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2014;42(4):197-9.
- Serebruany V, Kipshidze N, Pershukov I, Kuliczowski W, Carnes J, Atar D. Fatal Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome After Off-Label Prasugrel: A Case Report. *Am J Ther.* 2013;21(6):441-553.
- Shigeto E. [The current status of fluoroquinolones and other off-label drug use for tuberculosis in Japan]. *Kekkaku.* 2010;85(10):757-60.
- Al-Shobaili H, Al-Khenaizan S. Childhood Generalized Pustular Psoriasis: Successful Treatment with Isotretinoin. *Pediatr Dermatol.* 2007;24(5):563-4.
- Shornick JK, Formica N, Parke AL. Isotretinoin for refractory lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(1):49-52.
- Shriqui CL. Polypharmacie en psychiatrie: nouvelles tendances, vieilles mœurs. *Inf Psychiatr.* 2005a;81(2):101-9.
- Shriqui CL. Réflexion sur l'utilisation grandissante hors AMM des psychotropes. *Inf Psychiatr.* 2005b;81(2):120-4.
- Simon EG, Fritel X. [Off-label use of misoprostol in obstetrics and gynecology: Methods and organization]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014;43(2):103-6.
- Simon EG, Marret H. L'usage hors AMM du misoprostol en gynécologie-obstétrique: introduction. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014;43(2):87-102.
- Siniscalchi A, Gallelli L, Tolotta GA, Loiacono D, De Sarro G. Open, uncontrolled, nonrandomized, 9-month, off-label use of bupropion to treat fatigue in a single patient with multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2010;32(12):2030-4.
- Sirakov M. « Off label » use of some medicinal products. Part II. « Off label » use of misoprostol. *Akush Ginekol Sofiia.* 2012;51(3):50-4.

- Sobel RM, Wu DT, Hester K, Anda K. Tissue plasminogen activator for transient ischemic attack: the case for « off-label » use of thrombolytics. *Am J Emerg Med.* 2014;32(3):277-9.
- Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa.* avr 2006;26(4):383-90.
- Stagaki E, Mountford WK, Lackland DT, Judson MA. The treatment of lupus pernio: results of 116 treatment courses in 54 patients. *Chest.* 2009;135(2):468-76.
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2003;289(21):2827-34.
- Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(28):6919-30.
- Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia Int J Headache.* 1997;17(6):673-5.
- Stève-Dumont M, Chemin M, Taouss O, Vergely L. Évaluation des pratiques de prescription du rituximab en rhumatologie. *Pharm Hosp Clin.* 2012;47(4):238-43.
- Tanguy-Goarin C, Cogulet V. Administration des médicaments par voie sous-cutanée en soins palliatifs. *Therapie.* 2010;65(6):525-31.
- Tartaglia MC, Hu B, Mehta K, Neuhaus J, Yaffe K, Miller BL, et al. Demographic and Neuropsychiatric Factors Associated With Off-label Medication Use in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013;28(2):182-9.
- Telimaa S, Puolakka J, Rönberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 1987;1(1):13-23.
- Theodossiadis PG, Liarakos VS, Sfikakis PP, Vergados IA, Theodossiadis GP. Intravitreal administration of the anti-tumor necrosis factor agent infliximab for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):825-30, 830.e1.
- Tjon Pian Gi REA, Dietz A, Djukic V, Eckel HE, Friedrich G, Golusinski W, et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis and adverse reactions following off-label use of cidofovir (Vistide®). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* févr 2012;269(2):361-2.
- Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* févr 2009;31(2):221-35.
- Uslu M, Şavk E, Karaman G, Şendur N. Rosacea treatment with intermediate-dose isotretinoin: follow-up with erythema and sebum measurements. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(1):73-7.

- Vaishnavi S, Alamy S, Zhang W, Connor KM, Davidson JRT. Quetiapine as monotherapy for social anxiety disorder: a placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(7):1464-9.
- Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med*. 2009;361(20):1963-71.
- Vedula SS, Li T, Dickersin K. Differences in reporting of analyses in internal company documents versus published trial reports: comparisons in industry-sponsored trials in off-label uses of gabapentin. *PLoS Med*. 2013;10(1):e1001378.
- Vena GA, Coviello C, Angelini G. Use of oral isotretinoin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 1989;124(6):311-5.
- Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(2):396-401.
- Vestergaard P, Bastrup PC, Petersson H. Lithium treatment of Huntington's chorea. A placebo-controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. 1977;56(3):183-8.
- Vidal. Vidal. 2014.
- Villiet M, Giraudon L, Combescure C, Hansel-Esteller S. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons: étude observationnelle des prescriptions en milieu hospitalier. *J Pharm Clin*. 2009;28(3):135-40.
- Walsh J, Erman M, Erwin CW, Jamieson A, Mahowald M, Regestein Q, et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 1998;13(3):191-8.
- Walton SM, Galanter WL, Rosencranz H, Meltzer D, Stafford RS, Tiryaki F, et al. A trial of inpatient indication based prescribing during computerized order entry with medications commonly used off-label. *Appl Clin Inform*. 2011;2(1):94-103.
- Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):529-40.
- Yeo CJ, Barry MK, Sauter PK, Sostre S, Lillemoe KD, Pitt HA, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying after pancreaticoduodenectomy. A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 1993;218(3):229-38.
- Ziemssen F, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU, Spitzer MS. Off-label use of bevacizumab for the treatment of age-related macular degeneration: what is the evidence? *Drugs Aging*. 2009;26(4):295-320.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30 septembre 2015

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mathilde JOFFROY</p> <p><u>Sujet</u> : Les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de conférences Directeur : M. Stéphane GIBAUD, Maître de conférences Juges : M. Gabriel Trockle, Maître de conférences M. Pierrick LEPERRON, Pharmacien titulaire M. David ATTIVI, Pharmacien praticien hospitalier</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 18/08/2015</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. Gibaud M. Gibaud</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 28.08.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> 	<p align="right">Vu, Nancy, le 12.09.2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pour le Président et par délégation Le Vice-Président</p>  <p align="center">Martial DELIGNON Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 7065</p>

N° d'identification :

TITRE

LES PRESCRIPTIONS HORS AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Thèse soutenue le 30 septembre 2015

Par Mathilde JOFFROY

RESUME :

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) permet aux médicaments d'être commercialisés au sein d'un pays ; cette démarche pour les industriels s'avère être longue et coûteuse.

Les prescriptions hors AMM sont fréquemment rencontrées, tous les domaines sont concernés. La population infantile, les femmes enceintes ainsi que tous les patients atteints de maladies rares reçoivent fréquemment des médicaments hors AMM. Pour les médecins les prescriptions hors AMM sont une solution en l'absence d'alternative thérapeutique recommandée.

Cette thèse s'intéresse aux prescriptions hors AMM dans leur ensemble, l'objectif est de présenter les différents usages des médicaments en dehors de leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) et d'évaluer la véracité des informations retrouvées.

Pour cela, nous avons réalisé une étude transversale au sein du Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien ; le but de cette étude est d'évaluer le nombre de prescriptions hors AMM au sein de deux services de médecine générale.

Ensuite, nous avons réalisé une recherche bibliographique dans deux bases de données différentes Pubmed® et Google Scholar®. Nous avons utilisé des mots clés en anglais tels que « off-label », « drugs », « prescription » dans la base de donnée Pubmed® et des mots clés en français dans la base de donnée Google Scholar® notamment : « médicaments », « prescriptions », « hors AMM ». L'objectif de cette recherche est d'être le plus exhaustif possible afin de retrouver un maximum d'utilisations hors AMM. Les résultats sont ensuite analysés et détaillés dans les différentes parties.

MOTS CLES : prescriptions, hors AMM, médicaments

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Gibaud Stéphane Maître de Conférences	Pharmacie Clinique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes	1 – Sciences fondamentales ③ – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition 6 – Pratique professionnelle
---------------	--	---