

Particularités de la pharmacothérapie dans le cadre des soins palliatifs

Indications off label – Applications off label

Expert: Prof. Claudia Bausewein, München
Conseil: Constanze Rémi, München
Team de rédaction: Monica Escher
François Roullier
Emanuel Tamchès
Monica Fliedner
Marco Eschenmoser
Steffen Eychmüller

Pour diverses raisons liées à des problèmes de traduction et de délais, nous sommes obligés de vous présenter dans ce numéro une version inhabituelle des recommandations de Bigorio. Vous trouverez un texte en allemand suivi d'un tableau en français. Nous nous en excusons, conscients de provoquer ainsi des frustrations des deux côtés de la Sarine et des Alpes. Des versions complètes dans au moins trois de nos langues nationales seront mises en ligne sur le site de palliative.ch dès que possible.

Christian Bernet, Steffen Eychmüller

Table des matières

1.	QUOI: De quoi s'agit-il?	B-2
1.1.	Fréquence et raisons d'une utilisation off-label de médicaments en soins palliatifs	B-2
1.2.	Définitions « emploi off label » / « utilisation non autorisée » / « aucune autorisation nécessaire »	B-2
2.	POURQUOI: quels sont les problèmes?	B-3
2.1.	Raisons de l'utilisation off-label des médicaments	B-3
2.2.	Problèmes en cas d'emploi « off-label »	B-3
2.3.	Situation juridique	B-3
2.3.1.	La prise en charge des coûts	B-3
2.3.2.	Obligations médicales d'agir avec soin et diligence en cas d'utilisation « off-label » des médicaments	B-4
2.3.3.	Procédure de demande pour l'off-label-use	B-4
2.4.	Conditions préalables pour une utilisation « off-label »	B-4
3.	COMMENT: procédé lors de l'utilisation de médicaments « off-label »	B-4
4.	Liste consolidée de médicaments en « off-label-use » en soins palliatifs en Suisse	B-5
5.	Perspective	B-5
6.	Littérature	B-5
	Participants à la réunion Bigorio 2012	B-6
	Emploi hors indication (off-label use) des médicaments en médecine palliative	B-6

1. QUOI : De quoi s'agit-il?

Il s'agit dans cette recommandation d'un problème de pratique clinique très fréquent dans le cadre des soins palliatifs: quels médicaments donnons-nous, par quelle voie d'application, dans quelle indication? Combien parmi eux sont « off-label »? Que fait-on quand nous souhaitons, voire même devons recourir à un médicament « off-label »?

1.1. Fréquence et raisons d'une utilisation off-label de médicaments en soins palliatifs

Il y a dans la littérature peu d'évidence concernant la fréquence de l'emploi off-label (Off-label use OLU) chez les patients en soins palliatifs. Entre 12 et 26% des patients reçoivent dans le cadre de soins palliatifs des prescriptions de traitements en dehors de l'indication autorisée [1–3], cependant l'application respectivement l'indication est basée en règle générale sur la littérature ou sur l'expérience. Si l'on considère l'OLU concernant la voie d'application séparément, il en résulte une fréquence de l'emploi jusqu'à 85% [3].

Seuls peu de centres disposent d'une directive, qui régit l'OLU et sa place au niveau des indications. Il y a très peu d'études [4–5] sur lesquelles la pratique peut s'appuyer dans différentes situations.

C'est pourquoi, To et al [6] défendent la distinction entre les médicaments pour lesquels l'emploi off-label dispose de suffisamment d'évidence qualifiée, mais qui ne sont pas enregistrés, et les médicaments pour lesquels des données encore insuffisantes sont disponibles. Culshaw et al [6] plaident pour une règle unique du maniement des prescriptions off-label, compte tenu des différentes recommandations et manières d'agir.

1.2. Définitions « emploi off-label / « utilisation non autorisée » / « aucune autorisation nécessaire »

En 2006 [8], l'Association des pharmaciens cantonaux ainsi que Swissmedic ont définis l'OLU de la façon suivante:

Un « Off-Label-Use » existe quand une des autorités correspondantes (suisse ou étrangère) aura recours pour la libre commercialisation au médicament autorisé de façon non conforme par rapport aux textes d'informations approuvés (Information professionnelle; Summary of Product Characteristics (SPC), comme c'est, par exemple, publié en Suisse au niveau du Compendium des Médicaments respectivement au niveau des publications actuelles de Swissmedic www.swissmedicinfo.ch. Une utilisation Off-Label a lieu le plus fréquemment dans le cadre:

- d'une autre indication ou d'une indication modifiée
- d'une autre posologie (par exemple dose, intervalle de temps, vitesse de perfusion)
- d'une autre population de patients (par exemple âge, sexe)
- d'une modification des références techniques pharmaceutiques (par exemple utilisation d'un autre solvant, autres mélanges)

- d'écarts par rapport à la voie d'application officielle, à la durée d'application et de traitement ainsi qu'à l'intervalle d'application et à la vitesse d'application (forme la plus fréquente au niveau des soins palliatifs).

L'OLU ne doit pas être confondu avec le terme « unlicensed use » d'un médicament: AUCUNE autorisation (spécifiquement suisse) pour le médicament en question n'est disponible (Baumann & Voirol, 2009). Il s'agit ici en règle générale de médicaments autorisés à l'étranger qui seront importés pour l'utilisation en Suisse.

Sous le terme « unlicensed use » de médicaments [9] ne sont pas compris les médicaments prêts à l'emploi qui ne nécessitent aucune autorisation en Suisse. Selon l'article 9, alinéa 2, lettre a jusqu'à e de la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPT) [10], aucune autorisation de Swissmedic n'est requis dans les cas suivants:

- les médicaments qui sont fabriqués selon une formule magistrale [9] (ordonnance pour une personne ou un cercle de personnes déterminés) ad hoc ou par lot [10];
- les médicaments qui sont fabriqués selon une formule officinale [9] ad hoc ou par lot en petites quantités dans une officine publique, une pharmacie d'hôpital, une droguerie ou un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication, conformément à une monographie spéciale de la Pharmacopée ou encore d'une autre pharmacopée ou d'un formularium reconnu par Swissmedic, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement [10];
- les médicaments non soumis à ordonnance [9] qui sont fabriqués ad hoc ou par lot d'après une formule propre et en petites quantités dans une officine publique, une pharmacie d'hôpital, une droguerie ou un autre établissement titulaire d'une autorisation de fabrication à l'établissement et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement [10];
- les médicaments qui sont fabriqués d'après une formule hospitalière [9] par lot dans une pharmacie d'hôpital selon une liste de médicaments interne à l'hôpital et pour lesquels il est prouvé qu'aucun médicament de substitution et équivalent n'est autorisé ou disponible, et qui sont destinés à être remis aux clients de l'établissement [10];
- les médicaments qui sont destinés à des essais cliniques [9];
- les médicaments qui ne peuvent être standardisés [9].

L'OLU des médicaments, c'est-à-dire aussi bien la place du off-label au niveau des indications que l'administration d'un médicament off-label, est pratiqué depuis longtemps dans différents domaines spécialisés de la médecine (surtout en pédiatrie [11, 12]). C'est un problème important et complexe comportant une incertitude juridique pour les médecins, pour les soignants et pour les patients et leurs proches, avec des risques difficiles à évaluer et éventuellement des répercussions socio-économiques. L'OLU signifie pour le

médecin un « grand écart » entre le droit du médicament, le droit social, le droit en matière de responsabilité et le droit professionnel. Il y a dans la littérature spécifiquement palliative des indications en ce qui concerne une utilisation justifiée de divers médicaments pour différents symptômes comme l'insuffisance respiratoire [13], la nausée [14], l'iléus [15, 16] ou la fatigue [17, 18]. Chaque OLU doit toujours s'en tenir aux exigences de qualité. L'application off-label est aussi justifiée dans diverses publications [19].

2. POURQUOI : quels sont les problèmes ?

2.1. Raisons de l'utilisation off-label des médicaments

La nécessité d'avoir recours à un médicament « off-label » respectivement à un médicament « unlicensed » a différentes raisons :

- Développement très rapide des connaissances médicales sur les maladies et leurs possibilités de traitement → « l'enregistrement est à la traîne ».

Une demande d'extension de l'indication ou de changement de l'autorisation ne peut être déposée que par le détenteur de ladite autorisation, c'est-à-dire par la firme pharmaceutique, ce qui fréquemment ne se fera pas pour des raisons économiques (peu de perspective en termes de rentabilité et coûts de développement élevés). Le médicament sera donc utilisé « off-label » à défaut d'alternatives ou sera importé comme médicament « unlicensed » de l'étranger.

2.2. Problèmes en cas d'emploi « off-label »

- Menace potentielle : la thérapie la meilleure possible des patients avec des médicaments autorisés en Suisse n'est pas toujours faisable – l'utilisation « off-label » présente une menace potentielle, car ladite utilisation n'est pas examinée, respectivement insuffisamment examinée, pour cette indication ou pas du tout autorisée en Suisse.
- Zone grise juridique : le respect de l'obligation d'agir avec soin et diligence par l'intermédiaire de la cascade d'actes « évaluation du risque de responsabilité » → « devoir d'information » → « demande de consentement » est en pratique difficile (p.ex. nécessité d'une intervention rapide, patient incompetent du point de vue cognitif).
- Documentation de l'utilisation « off-label » : ceci tombe aussi sous le coup de l'obligation d'agir avec soin et diligence. Il se pose différentes questions : qui en est responsable, où et comment cela va-t-il être documenté ? Qui va être informé et sous quelle forme ?
- Responsabilité du médecin traitant : in fine pour chaque médecin il devrait y avoir une couverture des dommages potentiels, les bases et les exigences de cette dernière variant suivant l'assurance.
- Financement : une thérapie avec un médicament en OLU n'est pas remboursée, en général, par la caisse-maladie. Alors que cet état de choses n'a qu'un intérêt relativement faible dans le domaine stationnaire (SwissDRG), il repré-

sente un obstacle dans le domaine ambulatoire, en particulier en soins palliatifs, avec la nécessité fréquente d'un OLU par manque d'alternatives.

- L'investissement dans le cadre d'une extension d'indication est grand même s'il existe en partie une bonne base de données scientifiques. Les exigences en matière de sécurité (efficacité, qualité) sont tellement importantes qu'un tel investissement ne vaut pas la peine pour des populations et quantités relativement petites. De plus, une protection du brevet ne résulte pas toujours d'une extension de l'indication pour le fabricant lui-même, ce qui permettrait un prix plus élevé.
- Image publique négative : l'utilisation off-label est par exemple critiquée ou désapprouvée par les organisations de patients à cause d'une menace possible pour lesdits patients. A cette occasion, on oublie souvent qu'il n'y a pas d'autres alternatives.
- La tolérance à la toxicité médicamenteuse des patients en soins palliatifs est potentiellement faible du fait de multiples insuffisances d'organes (fonction hépatique limitée, fonction rénale limitée, modifications cérébrales structurales, p.ex).
- Recherche : la réalisation d'études n'est pas seulement rendue difficile par les limitations de la réalisation des essais en soins palliatifs en général, mais aussi par une puissance restreinte en raison de populations souvent petites.

2.3. Situation juridique

2.3.1. La prise en charge des coûts

En principe, l'assurance obligatoire des soins selon LAMal rembourse seulement les médicaments qui sont mentionnés sur la liste des spécialités et qui sont utilisés dans le cadre de l'autorisation. Selon des conditions préalables précises, des médicaments seront également pris en charge par l'assurance obligatoire des soins, bien que ceux-ci ne trouvent pas sur la liste des spécialités ou se trouvent utilisés en dehors de l'autorisation de Swissmedic [20]. L'Art. 71a et 71b de l'OAMal règle les situations exceptionnelles. Un remboursement exceptionnel par l'assurance obligatoire des soins sera toujours décidé au cas par cas, à savoir seulement s'il y a garantie particulière de remboursement des coûts de l'assureur après consultation préalable du médecin-conseil. De plus, c'est l'assureur qui détermine le montant du remboursement (Art. 71b al. 3 et 4 OAMal).

2.3.2. Obligations médicales d'agir avec soin et diligence en cas d'utilisation « off-label » des médicaments¹

Il est en principe permis à un médecin dans le cadre de la liberté thérapeutique et dans des cas particuliers d'utiliser des médicaments pour lesquels il n'y a pas (encore) d'autorisation par Swissmedic en Suisse (nommé « unlicensed use ») ou pour lesquels il n'existe pas d'autorisation pour leurs emplois (« off-label use »). Ces modes de traitement divergents du standard sont autorisés à l'avantage des patients dans des cas concrets, lorsque des thérapies standard éprouvées n'apportent aucun succès. Un tel traitement doit toutefois être légitimé par une hypothèse scientifique plausible du point de vue médical et juridique. Le médecin traitant porte seul la responsabilité en cas de d'utilisation « off-label » et « unlicensed »². Il n'y a pas d'autres mécanismes de contrôle (par exemple évaluation par une commission d'éthique ou Swissmedic)³.

Dans le cadre de la prescription et de la remise de médicaments c'est le principe de l'obligation médicale et pharmaceutique d'agir avec soin et diligence qui prévaut. Cette obligation d'agir avec soin et diligence est concrétisée dans l'article 26 LPT^h [10]:

1. Les règles reconnues des sciences pharmaceutiques et médicales doivent être respectées lors de la prescription et de la remise de médicaments.
2. Un médicament ne doit être prescrit que si l'état de santé du consommateur ou du patient est connu.

2.3.3. Procédure de demande pour l' « off-label-use »

Chaque médecin peut dans le cadre de la prescription déposer une demande officielle à Swissmedic pour examen d'une indication « off-label ». Un formulaire est joint à cette recommandation.

2.4. Conditions préalables pour une utilisation « off-label »

Quelques conditions préalables doivent être définies pour que l'OLU puisse être appliquée:

- Il s'agit d'une maladie grave (pouvant être mortelle ou restreindre la qualité de vie durablement), pour laquelle
- Il n'y a pas d'autre thérapie à disposition (manque d'alternatives de traitement basées sur l'évidence) et
- En raison de l'état des données, il est fondé d'envisager qu'un succès du traitement peut être obtenu avec le produit concerné. Ceci suppose que les résultats issus de la recherche soient disponibles (par exemple les résultats d'une étude clinique contrôlée de phase III ou les connaissances sur la qualité et l'efficacité rapportées hors de la procédure d'autorisation), laissant espérer que le médi-

cament puisse être autorisé dans l'indication (analyse positive bénéfice-risque). Une qualification suffisante du médecin doit exister.

- Le droit du patient à une information médicale suffisante reste valable.

Bennet et Simpson [22] soutiennent le principe d'un consentement écrit spécifique du patient afin que le prescripteur et le donneur de médicaments soient couverts juridiquement. Les principes de Good Manufacturing [23] et de Good Clinical Practice (essais cliniques) doivent être respectés dans le cadre de la fabrication et l'administration d'un médicament. Un algorithme de décision [24, 25] peut être à cette occasion très utile et soutenir la pratique.

3. COMMENT : procédé lors de l'utilisation de médicaments « off-Label »

C'est le procédé suivant qui est recommandé pour l'emploi des médicaments en « off-label » dans le cadre des soins palliatifs:

1. Est-ce que les conditions préalables pour l'utilisation sont remplies (voir 2.4.)?
 2. Y a-t'il pour ce problème une forme autorisée de traitement sans « off-label-use »?
 3. Si c'est non: y a-t'il évidence (essai clinique contrôlé) pour l'« off-label-use »? Y a-t'il des sources de données issues des soins palliatifs cliniques (par exemple des recommandations d'experts, Palliative Care Formulary p.ex), qui laisse apparaître l'« OLU » planifié dans cette indication comme largement inoffensive?
- Si c'est oui: utilisation selon la dose et la durée recommandées, évaluation régulière du succès thérapeutique dans le cadre du monitoring courant des patients, documentation de la décision thérapeutique et du déroulement de l'histoire de la maladie. Discussion en équipe, intervention selon la directive locale en matière d'« off-label-use ». Une information du patient concernant l'OLU reposant sur une large expérience clinique n'est, en règle générale, pas nécessaire.
 - Si c'est non: recherche systématique de rapports de cas; échange avec des collègues spécialisés au niveau national et international. En cas de conditions préalables remplies (voir 2.4.), information du patient et des proches sur l'OLU planifié. Puis information et définition du procédé dans le cadre de l'équipe de soin, commencement du traitement à la dose minimale effective, documentation et monitoring plusieurs fois par jour.

¹ A propos de ce passage: cf. explications de l'Association des pharmaciens cantonaux et Swissmedic à propos de l'utilisation des médicaments « off label » au sens du 24 juillet 2006.

² Cf. Franziska Sprecher, « Patientenschutz ade? » (Adieu la protection des patients?), dans: Sicherheit & Recht 1/2009, p. 76. Selon l'art. 15 par. 2 de l'ordonnance sur la santé publique du canton de Berne (OSP; RSB 811.111), les médecins sont seuls habilités à dispenser un traitement selon les règles de la médecine et donc à prescrire des médicaments.

³ En revanche, l'administration de médicaments qui n'ont encore reçu nulle part d'autorisation de mise sur le marché est soumise à autorisation (art. 9 al. 4 LPT^h).

4. Liste consolidée de médicaments en «off-label-use» en soins palliatifs en Suisse

Voir liste séparée

5. Perspective

En général: chaque OLU devrait être documenté concernant l'indication, le procédé, l'information et l'objectif/issue respectivement la toxicité/les effets secondaires, de telle façon qu'un gain plus large de connaissances soit possible par l'intermédiaire d'une évaluation sur une grande échelle. Il est alors recommandé au niveau national de chercher l'échange direct au sujet de ce thème et, dans le contexte de l'utilisation de cette large expérience clinique des différents centres spécialisés, d'adresser des demandes à Swissmedic pour l'OLU, avec en arrière-plan une vaste sensibilisation pour cette situation fréquente en soins palliatifs, aussi bien dans le domaine stationnaire que dans le domaine ambulatoire.

La coopération non seulement au niveau national mais aussi au niveau international contribuerait probablement énormément à la sécurité du traitement dans cette constellation clinique que représente l'OLU. Le cas échéant, il serait de ce fait également possible de décider quelques fabricants de médicaments à une procédure d'autorisation en bonne et due forme pour un traitement jusqu'alors OLU.

6. Littérature

Liens internet importants: idem
www.palliativedrugs.com
www.arzneimittel-palliativ.de

- Atkinson, C.V. and S.R. Kirkham, Unlicensed uses for medication in a palliative care unit. *Palliat Med*, 1999. 13(2): p. 145–52.
- Todd, J. and A. Davies, Use of unlicensed medication in palliative medicine. *Palliat Med*, 1999. 13(5): p. 446.
- Toscani, F., et al., Off-label prescriptions in Italian hospices: a national survey. *J Pain Symptom Manage*, 2009. 38(3): p. 365–71.
- Newton, P.J., P.M. Davidson, and C. Sanderson, An online survey of Australian physicians reported practice with the off-label use of nebulised frusemide. *BMC Palliat Care*, 2012. 11: p. 6.
- Khan, A., Use of oral dichloroacetate for palliation of leg pain arising from metastatic poorly differentiated carcinoma: a case report. *J Palliat Med*, 2011. 14(8): p. 973–7.
- To, T.H., et al., Off-label prescribing in palliative care – a cross-sectional national survey of palliative medicine doctors. *Palliat Med*, 2013. 27(4): p. 320–8.
- Culshaw, J., D. Kendall, and A. Wilcock, Off-label prescribing in palliative care: a survey of independent prescribers. *Palliat Med*, 2013. 27(4): p. 314–9.
- Baumann P, Voirol P. Psychopharmaka – Off-Label-Use (1/2). *Pharmajournal* 2009; 22(11): 4–7.
- Ausführungen der Schweizerischen Kantonsapothekervereinigung und der Swissmedic betreffend es Einsatzes von Arzneimitteln im Sinne des off label use Basel.
- Heilmittelgesetz, Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, 15. Dezember 2000 (Stand am 1. Januar 2013).
- Lindell-Osuagwu, L., et al., Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther*, 2009. 34(3): p. 277–87.
- t Jong, G.W., et al., Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002. 58(4): p. 293–7.
- Jennings, A.L., et al., Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD002066.
- Currow, D.C., et al., Use of ondansetron in palliative medicine. *J Pain Symptom Manage*, 1997. 13(5): p. 302–7.
- Feuer, D.J. and K.E. Broadley, Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD001219.
- Ishido, K., et al., [Treatment of ileus and carcinomatous peritonitis]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2011. 38(4): p. 509–14.
- Minton, O., et al., A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(16): p. 1155–66.
- Minton, O., et al., Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD006704.
- Guter, A., Standard zur subkutanen Applikation von Parenteralia in der Palliativmedizin. *Krankenhauspharmazie*, 2011. 32: p. 484–489.
- Wicki, B., Rechtliche Übersicht über den Medikamenteneinsatz «off-label-use» für den Palliative Care Konsiliardienst, 2012, University Hospital Bern: Bern. p. 1–3.
- KVV, Verordnung über die Krankenversicherung (KVV), 27. Juni 1995 (Stand am 1. Juni 2013).
- Bennett, M. and K. Simpson, The use of drugs beyond licence in palliative care and pain management. *Palliat Med*, 2002. 16(5): p. 367–8.
- Kairuz, T.E., et al., Quality, safety and efficacy in the «off-label» use of medicines. *Curr Drug Saf*, 2007. 2(1): p. 89–95.
- Diaz, J.H., A decision analysis model to justify and approve off-label drug use in pain and palliative care. *Pain Pract*, 2008. 8(3): p. 153–4.
- Verhagen, C.C., et al., Off-label use of drugs in pain medicine and palliative care: an algorithm for the assessment of its safe and legal prescription. *Pain Pract*, 2008. 8(3): p. 157–63.

Participants à la réunion Bigorio 2012

Steffen Eychmüller	Inselspital SWAN C, 3010 Bern
Hans Neuenschwander	Servizio Cure Palliative, 6962 Lugano-Viganello
Claudia Bausewein	Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin Klinikum der Universität München, 81377 München (Deutschland)
Christian Bernet	EMSP Bejune, 2300 La Chaux de Fonds
Monica Escher	Equipe mobile douleur et soins palliatifs, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève
Marco Claudio Eschenmoser	INSELSPIITAL, Universitätsspital Bern, Institut für Spitalpharmazie (ISPI), 3010 Bern
Eva Balmer Tschudin	Claraspital, 4016 Basel
Jean-Michel Bigler	Fondation Rive-Neuve, 1844 Villeneuve
Cristian Camartin	Kantonsspital Graubünden, Departement Medizin, 7000 Chur
Katja Fischer	Kompetenzzentrum Palliative Care, Universitätsspital Zürich
Monica Fliedner	Inselspital Bern, 3010 Bern
Claudia Gamondi	Servizio Cure Palliative, 6500 Bellinzona
Grégoire Grémaud	Hôpital Neuchâtelois – La Chrysalide, 2301 La Chaux-de-Fonds
Robert Guggisberg	3084 Wabern
Roland Kunz	Spital Affoltern, 8910 Affoltern
Marianne Lang	Hospice Ticino, 6900 Lugano
Claudia Lehner	Kantonsspital St. Gallen, 9000 St. Gallen
Luisella Manzambi	Unità Cure Palliative, 6500 Bellinzona
Sophie Pautex	Unité de soins palliatifs communautaire, Service de médecine de premier recours, HUG-Genève
François Rouiller	Hôpital Riviera, 1800 Vevey
Sylvie Schorro	Hôpital Riviera, 1807 Blonay
Emmanuel Tamchès	CHUV – centre hospitalier universitaire vaudois, Service de Soins Palliatifs, 1011 Lausanne
Anne Vacanti-Robert	Hôpital de Martigny, 1920 Martigny
Sylvie Wermeille	ICUS – La Chrysalide, 2300 La Chaux-de-Fonds
Rachel Bregy	bregyr@student.ethz.ch
Christophe Dulong de Rosnay	christophe.dulong@gmail.com

Recommandation Bigorio 2012

Emploi hors indication (off-label use) des médicaments en médecine palliative

Remarques préliminaires


Dans ce tableau sont répertoriés des médicaments pour lesquels il existe un emploi hors indication en médecine palliative. Certains médicaments couramment utilisés ne sont donc pas mentionnés car leur utilisation se fait selon les indications reconnues. Il est tenu compte uniquement des indications reconnues en Suisse, selon le Compendium suisse des médicaments (version online, octobre 2013). Parmi les indications d'emploi reconnues, certaines ne concernent pas la pratique de la médecine palliative. Par souci de lisibilité, elles ne figurent pas toutes dans le tableau. Les indications reconnues précises doivent être vérifiées pour chaque spécialité, celles-ci pouvant légèrement différer d'une spécialité à l'autre. Le but de ce tableau est d'aider les médecins dans la prise en charge de patients en situation de soins palliatifs. Il ne prétend pas être exhaustif.

Modification affectant la forme galénique: ouvrir une gélule, écraser un comprimé pour faciliter son administration, diviser un comprimé non sécable ou couper un patch transdermique sont des manipulations qu'on peut assimiler à un usage off-label lorsqu'elles affectent la forme galénique originale du médicament d'une manière que le Compendium n'autorise pas formellement. Le présent tableau ne prend pas en considération ces pratiques particulières. A ce propos, on pourra consulter par exemple le site web de la Pharmacie des HUG qui donne d'utiles précisions sur la possibilité de couper des comprimés et l'ouverture des capsules (http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/tab_couper_ecraser.pdf) ainsi que sur la manipulation des systèmes transdermiques (<http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/patches.pdf>).

Si on envisage de mélanger deux ou plusieurs médicaments injectables en une même solution parentérale (perfusion, seringue, tubulure («Y»), etc.), on s'assurera préalablement de leur compatibilité physico-chimique.

Signalétique: en italique: préparations considérées comme des formules magistrales ou officinales au sens de la Pharmacopée Suisse (§ 20.1.B)

* = emploi off-label bien documenté dans la littérature médicale

 (flag) = médicament dont la prescription devrait être réservée à un spécialiste


Principe actif	Formes galéniques usuelles	Emploi		Voies d'administration et/ou dosages particuliers	
		Indications reconnues	Hors indication	Indications reconnues	Hors indication
amitriptyline	présentations et dosages usuels: caps. ret. 25 mg caps. ret. 50 mg spécialités: Saroten Retard®	Dépresseions; douleurs chroniques réfractaires.	* Douleurs neuropathiques Hypersialorrhée/hyperhydrose	p.o.	
atropine	présentations et dosages usuels: solution-gttes 0,5 mg/1 ml amp. inject. 0,5 mg/1 ml spécialités: Bellafit® et génériques	Spasmodique, anticholinergique	Hypersialorrhée Râles agoniques	p.o. i.v., i.m., s.c.	
baclofène	présentations et dosages usuels: cpr. 10 mg cpr. 25 mg spécialités: Lioresal®	Spasticité en cas de sclérose en plaques; spasticité médullaire;	Hoquet	p.o.	
bisphosphonates	présentations et dosages usuels: caps., cpr. amp. spécialités: Bonefos® (acide clodronique), Bondronat® et génériques (acide ibandronique); Aredia® et génériques (pamidronate sodique), Zometa® et génériques (acide zoledronique)	Hypercalcémie d'origine tumorale; métastases osseuses dues à un cancer du sein; ostéolyse lors d'un myélome multiple	* Douleurs induites par les métastases osseuses	p.o. i.v.	clodronate: s.c. 1500 mg dans 50 à 250 ml de G5% ou NaCl 0,9%; perfuser sur 2 à 3 heures
buprénorphine	sublingual présentations et dosages usuels: cpr. sublinguaux 0,2 mg cpr. sublinguaux 0,4 mg spécialité: Temgesic® cpr. sublinguaux 0,4 mg cpr. sublinguaux 2 mg cpr. sublinguaux 8 mg spécialité: Subutex®	Douleurs aiguës et prolongées modérées à fortes; douleurs après infarctus myocardique Subutex®: traitement de substitution dans la toxicomanie aux opiacés	Subutex®: douleur	sublingual	
	transdermique présentations et dosages usuels: patch 35 µg/h patch 52,5 µg/h patch 70 µg/h spécialité: Transtec®	Douleurs aiguës et prolongées modérées à fortes;		trans-dermique	
	injectable présentations et dosages usuels: amp. inject. 0,3 mg/1 ml spécialité: Temgesic®	Douleurs aiguës et prolongées modérées à fortes; douleurs après infarctus myocardique		i.m., i.v.	s.c.
butylscopolamine (bromure de)	présentations et dosages usuels: amp. inject. 20 mg/1 ml cpr. 10 mg supp. 10 mg spécialité: Buscopan®	Spasmes et troubles de la motilité du tractus gastrointestinal	* Inhibition des sécrétions en phase terminale * Obstruction intestinale	p.o., rectal, i.v., i.m., s.c.	dose supérieure à 100 mg/j
ceftriaxone	présentations et dosages usuels: amp. inject. 500 mg amp. inject. 1 g amp. inject. 2 g spécialités: Rocephin® et génériques	Infections des voies respiratoires, ORL, abdominales, des reins et des voies urinaires, urogénitales; gonorrhée; septicémie; infections ostéo-articulaires, des tissus mous, cutanées, des plaies; infection en cas d'immunosuppression; méningite; borréliose; prophylaxie périopératoire des infections		i.v., i.m. (i.m. avec lidocaïne 1%)	s.c. avec lidocaïne
clonazépam	présentations et dosages usuels: amp. inject. 1 mg/1 ml cpr. 0,5 mg cpr. 2 mg gttes 2,5 mg/ml spécialité: Rivotril®	Epilepsie, état de mal épileptique	Douleurs neuropathiques Agitation terminale Myoclonie aux opioïdes réfractaire aux traitements usuels	p.o. i.v., i.m.	s.c. Précautions d'emploi: (1) dilution obligatoire avant administration (risque de microembolies si le clonazépam est injecté pur; (2) si perfusion, utiliser une tubulure sans PVC ¹ .

¹ Fichier d'administration des médicaments injectables, RefMed, CHUV 2013.

Principe actif	Formes galéniques usuelles	Emploi		Voies d'administration et/ou dosages particuliers	
		Indications reconnues	Hors indication	Indications reconnues	Hors indication
dexaméthasone	présentations et dosages usuels: cpr. 1 mg cpr. 4 mg amp. inject. 4 mg/1 ml amp. inject. 8 mg/2 ml spécialités: Fortecortin®, Mephamesone® et génériques	Oedème cérébral; nausées et vomissements dus aux cytostatiques. Traitement palliatif de tumeurs malignes ²	* Anorexie Douleur Nausées, vomissements Compression médullaire * Obstruction intestinale Lymphangite carcinomateuse	p.o., i.v., i.m., (s.c. ³)	s.c. oedèmes cérébraux subaigus ou chroniques: dose supérieure à 16 mg/j Note: 40–100 mg/j reconnu pour les oedème cérébraux aigus
diclofénac	présentations et dosages usuels: cpr. 12,5 mg cpr. 25 mg cpr. 50 mg cpr. retard 100 mg amp. inject. 75 mg/3 ml spécialité: Voltarène® et génériques	Inflammation et douleurs post-opératoires, post-traumatiques Crises de migraine		p.o. i.m., i.v.	s.c. Précaution d'emploi: la solution injectable doit être administrée seule)
duloxétine	présentations et dosages usuels: cpr. 30 mg cpr. 60 mg spécialité: Cymbalta®	Dépansions; prévention de la récurrence d'une dépression unipolaire; douleur neuropathique diabétique; troubles de l'anxiété généralisée;	Douleurs neuropathiques autres que la neuropathie diabétique	p.o.	
dipyron voir métamizole					
fentanyl	transdermique présentations et dosages usuels: patch 12 µg/h patch 25 µg/h patch 50 µg/h patch 75 µg/h patch 100 µg/h spécialités: Durogesic Matrix® et génériques	Douleurs prolongées modérées à fortes lorsque des analgésiques non opiacés ou des opiacés faibles ne suffisent pas à calmer la douleur		trans-dermique	
	parentéral présentations et dosages usuels: amp. inject. 0.1 mg/2 ml amp. inject. 0.5 mg/10 ml spécialités: Syntenil® et autres	Analgésique pour l'anesthésie; douleurs postopératoires	Douleurs en-dehors du contexte péri-opératoire	i.m., i.v. péridural (en association avec la bupivacaïne)	s.c, intrathécal
	transmuqueux présentations et dosages usuels: cpr. buccaux, sublinguaux, à sucer spécialités: Effentora®, Abstral®, Actiq®	Accès douloureux paroxystiques en cas de douleurs chroniques d'origine cancéreuse		trans-muqueuse	
furosémide	oral présentations et dosages usuels: cpr. 40 mg cpr. 500 mg spécialités: Lasix® et génériques	Oedèmes; ascite; hypertension essentielle légère à modérée;	Dyspnée (en aérosol)	p.o.,	s.c. Précaution d'emploi: la solution injectable doit être administrée seule
	parentéral présentations et dosages usuels: amp. inject. 20 mg/2 ml amp. inject. 40 mg/4 ml spécialités: Lasix® et génériques	Idem formes orales + insuffisance cardiaque aiguë; adjuvant lors d'oedème cérébral; crise hypertensive; diurèse forcée dans les intoxications.		i.v., i.m. (i.m. réservé à des cas exceptionnels non aigus)	aérosol


² Cette indication est reconnue seulement pour le Fortecortin® en comprimé

³ L'administration s.c. est mentionnée pour les ampoules de Dexaméthasone Helvepharm 5 mg, mais pas pour Fortecortin® et Mephamesone® (source: Pharmavista/e-mediat 2013). Le dosage maximum est 8 mg/j.

Principe actif	Formes galéniques usuelles	Emploi		Voies d'administration et/ou dosages particuliers	
		Indications reconnues	Hors indication	Indications reconnues	Hors indication
gabapentine	présentations et dosages usuels: cpr. 100 mg cpr. 300 mg cpr. 400 mg cpr. 600 mg cpr. 800 mg spécialités: Neurontin® et génériques	Crises focales (partielles) d'épilepsie; douleurs neuropathiques de l'adulte lors de polyneuropathie diabétique ou de névralgie post-herpétique; Note: la prégabaline (Lyrica®) a pour indication reconnue les douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte et les troubles anxieux généralisés de l'adulte	Douleurs neuropathiques autres que post-herpétique et diabétique	p.o.	
glycopyrronium (bromure de)	présentations et dosages usuels: amp. inject. 0,2 mg/1 ml spécialité: Robinul® [produit étranger (D), remplace la spécialité retirée du marché suisse]	Le glycopyrronium seul n'est pas enregistré en Suisse (unlicensed use) Indications enregistrées en Allemagne: antisécrétoire, antagoniste des cholinergiques	* Râles agoniques	en Allemagne: i.v., i.m.	s.c.
halopéridol	présentations et dosages usuels: cpr. 1 mg cpr. 10 mg gttes 2 mg/1 ml gttes 10 mg/1 ml amp. inject. 50 mg/1 ml amp. inject 100 mg/1 ml spécialité: Haldol®	Schizophrénie aiguë et chronique; syndromes paranoïdes hallucinatoires; manies et états maniaques; états d'agitation psychomotrice; Nausées et vomissements. Adjuvant aux analgésiques en cas de fortes douleurs chroniques d'étiologies diverses	Delirium hypoactif Hoquet Prurit	p.o., i.m.	s.c., i.v. ⁴
hydrocodone	présentations et dosages usuels: cpr. 5 mg cpr. 10 mg spécialité: Hydrocodon Streuli®	Traitement symptomatique de la toux dans les situations pouvant s'accommoder de la perte de la fonction protectrice de la toux		p.o.	
	présentations et dosages usuels: amp. inject. 10 mg/1 ml spécialité: Hydrocodon®			s.c. ⁵	i.v.
hydromorphone	présentations et dosages usuels: solution 1 mg/1 ml caps. 1,3 mg caps. 2,6 mg caps. retard 4 mg caps. retard 8 mg caps. retard 16 mg caps. retard 4 mg amp. 2 mg/1 ml amp. 10 mg/1 ml amp. 20 mg/1 ml amp. 50 mg/1 ml spécialité: Palladon®, Hydromorphoni hydrochloridum Streuli®	Douleurs d'intensité moyenne à forte	Dyspnée	s.c, i.v.	épidural, intrathécal
				p.o.	
kétamine 	présentations et dosages usuels: flacon. inject. 200 mg/20 ml flacon. inject. 500 mg/10 ml spécialité: Ketalar®	Anesthésie	Traitement adjuvant: Douleur réfractaire Douleur neurogène Tolérance/ Hyperalgésie	i.m., i.v.	s.c., p.o.
kétorolac	présentations et dosages usuels: amp. inject. 30 mg/1 ml spécialités: Tora-Dol®	Douleurs post-opératoires et douleurs aiguës		i.m., i.v.	s.c.
lévomé-promazine	présentations et dosages usuels: cpr. 25 mg cpr. 100 mg gttes 40 mg/ml amp. inject. 25 mg/1 ml spécialité: Nozinan®	Psychoses; états d'agitation; agressivité liée à la déficience mentale	Nausée & vomissements Hoquet Râles agoniques Angoisse (en seconde intention) Prurit	p.o., i.m.	s.c., i.v.

⁴ Bonnal K. & Buclin T., Commission Permanente des Médicaments, CHUV, Lausanne, janvier 2011

⁵ Par analogie avec la spécialité Dicodid® 15 mg/1 ml, retirée du marché suisse et pour les ampoules «Hydrocodone Inselspital 6 mg/ml» selon le Fichier d'administration des médicaments injectables, RefMed, CHUV 2013.

Principe actif	Formes galéniques usuelles	Emploi		Voies d'administration et/ou dosages particuliers	
		Indications reconnues	Hors indication	Indications reconnues	Hors indication
lorazépam	présentations et dosages usuels: cpr. 1 mg cpr. 2,5 mg cpr. orodispersibles cpr. 1 mg cpr. 2,5 mg amp. inject. 2 mg/1 ml spécialités: Temesta®, Tavor® et génériques	Troubles du sommeil; anxiété et tension; prémédication avant une intervention diagnostique ou chirurgicale	Dyspnée en traitement adjuvant Nausées en traitement adjuvant	p.o., iv., (i.m.) ⁶	s.c.
métamizole	présentations et dosages usuels: cpr. 500 mg gttes 0.5 g/ml supp 1 g amp. inject. 1 g/2 ml amp. inject. 2,5 g/5 ml spécialités: Novalgine®, Minalgin®	Douleurs fortes; coliques néphrétiques et biliaires; douleurs post-traumatiques ou post-opératoires		p.o., rectal, i.m., iv.	s.c.
méthadone 	oral présentations et dosages usuels: cpr. 5 mg solution 10 mg/ml spécialités: Kétalgine® et génériques parentéral présentation et dosage usuel: amp. Inject. 10 mg/1 ml spécialités: Kétalgine® et génériques	Douleurs aiguës et prolongées modérées à fortes, adjuvant lors d'un traitement de sevrage à l'héroïne Douleurs aiguës et prolon- gées modérées à fortes, douleurs postopératoires		p.o. s.c., i.m., iv.	rinçage de bouche
méthylphénidate	présentations et dosages usuels: cpr. 10 mg capsules long-acting 10 mg capsules long-acting 20 mg capsules long-acting 30 mg capsules long-acting 40 mg cpr. retard 20 mg spécialités: Ritalin® et génériques	Trouble déficitaire de l'atten- tion/hyperactivité (TDAH) chez les enfants dès 6 ans et les adolescents jusqu'à 18 ans; narcolepsie	* Dépression * Sédation liée aux opioïdes	p.o.	
métoclopramide	présentations et dosages usuels: cpr. 10 mg gttes 4 mg/ml sirop 10 mg/10 ml supp 20 mg amp. inject. 10 mg/2 ml solution perfusion 50 mg/10ml spécialités: Primperan®, Paspertin®	Nausées, vomissements postopératoires; reflux gastro-oesophagien; stase gastrique postchirurgicale; gastro-parésie du sujet diabétique; troubles de la motricité digestive avec ma- nifestations dyspeptiques.	* Nausées et vomissements Gastroparésie Hoquet	p.o., rectal, i.m., iv.	s.c. dose supérieure à 60 mg/j
métronidazole	présentations et dosages usuels: cpr. 250 mg cpr. 500 mg ovules 500 mg crème 20mg/1g gel 7,5 mg/g perfusion. 500 mg/100 ml spécialités: Flagyl® et génériques	Dysenterie amibienne; amibiase hépatique; tricho- monase; vaginite à Gardne- rella; lambliaze; infections à germes anaérobies;	Odeurs liée à des nécroses	p.o., vaginal, iv.	topique sur les plaies
midazolam	présentations et dosages usuels: cpr. 7,5 mg cpr. 15 mg amp. inject. 5 mg/1 ml amp. inject. 2 mg/2 ml amp. inject. 5 mg/5 ml amp. inject. 15 mg/3 ml amp. inject. 50 mg/10 ml spécialités: Dormicum® et génériques	Sédation avant des interven- tions; prémédication avant une narcose; sédation de longue durée en soins inten- sifs; anesthésie d'induction et de maintien (seulement chez les adultes);	Symptôme réfractaire requérant une sédation palliative (cf. Bigorio 2005 ⁷) * Crise d'épilepsie	p.o., i.m., iv., rectal	s.c. intranasal (en cas de crise d'épilepsie)

⁶ L'injection i.m. est officielle pour le produit allemand Tavor®, mais n'est pas mentionnée dans le Compendium pour les ampoules injectables de Temesta®. En revanche, cette voie d'administration est aussi autorisée pour Temesta® injectable par le Fichier d'administration des médicaments injectables, RefMed, CHUV 2013.

⁷ http://www.palliative.ch/fileadmin/user_upload/palliative/fachwelt/E_Standards/E_12_4_bigorio_2005_Sedation_fr_pdf.pdf

Principe actif	Formes galéniques usuelles	Emploi		Voies d'administration et/ou dosages particuliers	
		Indications reconnues	Hors indication	Indications reconnues	Hors indication
mirtazapine	présentations et dosages usuels: cpr. et cpr. orodispersibles 15 mg cpr. et cpr. orodispersibles 30 mg cpr. 45 mg spécialités: Remeron® et génériques	Dépression unipolaire	Troubles anxieux Troubles du sommeil	p.o.	
morphine	oral présentations et dosages usuels gttes: 10mg/ml (1%), 20 mg/ml (2%) cpr.: 10 mg, 20 mg capsules retard: 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 mg cpr. retard: 10, 30, 60, 100, 200 mg suspension retard: 20, 30, 60, 100, 200 mg spécialités: Sevredol®, Morphine HCL Streuli®, Sintetica®, etc. et génériques	Douleurs aiguës et prolongées modérées à fortes	* Dyspnée Nota: absence formelle d'indication en cas d'anxiolyse/sédation	p.o. s.c., i.v., i.m., épidural, intrathécal ⁸	topique* (y compris sur les muqueuses) en gel ou gargarisme,
	parentéral amp. inject. 5 mg/0,5 ml 1 mg/ml, 2 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 100 mg/ml 100 mg/2 ml 200 mg/4 ml 5 mg/5 ml 2 mg/10 ml, 4 mg/10 ml, 5 mg/10 ml, 100 mg/10 ml, 200 mg/10 ml, 500 mg/10 ml 40 mg/20 ml 100 mg/100 ml				
	autres rectal: supp 10, 20, 30 mg gel: préparation ad hoc par pharmacie				
octréotide	présentations et dosages usuels amp. inject. 0.05 mg/ml, amp. inject. 0.1 mg/ml amp. inject. 0.5 mg/ml fiol. inject. 1 mg/5 ml préparation retard injectable (LAR): 10, 20, 30 mg spécialités: Sandostatine® et générique	Acromégalie; tumeurs intestinales sécrétant des hormones; prévention des complications suite à une opération chirurgicale du pancréas; hémorragies des varices gastro-œsophagiennes	* Obstruction intestinale * Fistule digestive Diarrhée réfractaire	s.c., i.v., i.m. (forme dépôt LAR)	utilisation en continu
ondansétron	présentations et dosages usuels: cpr. 4 mg cpr. 8 mg cpr. oro dispersibles 4 mg cpr. oro dispersibles 8 mg sirop 4 mg/5 ml amp. injectables 4 mg/2 ml amp. injectables 8 mg/4 ml spécialités: Zofran® et génériques	Nausées et vomissements dus aux cytostatiques ou à la radiothérapie chez l'adulte et l'enfant > 6 mois	Nausées non liées à un contexte post-opératoire, une chimiothérapie ou une radiothérapie	p.o., i.v.d. i.v.	s.c.

Principe actif	Formes galéniques usuelles	Emploi		Voies d'administration et/ou dosages particuliers	
		Indications reconnues	Hors indication	Indications reconnues	Hors indication
oméprazole	présentations et dosages usuels cpr. 10 mg, 20 mg, 40 mg capsules: 10 mg, 20 mg, 40 mg cpr. orodispersibles gastrorésistants 20 mg, 40 mg suspension orale 10 mg amp. inject. 40 mg spécialités: Antramups® et génériques	p.o.: ulcère gastro-duodéal, oesophagite de reflux, syndrome de Zollinger-Ellison, prophylaxie des récurrences de l'ulcère duodéal à H. pylori résistant, de l'ulcère gastrique, prophylaxie des récurrences de l'ulcère gastrique, de l'ulcère peptique ou du reflux gastro-oesophagien symptomatique.		p.o.,	
		i.v.: ulcère duodéal, ulcère gastrique et oesophagite de reflux et syndrome de Zollinger-Ellison, lorsqu'un traitement oral est impossible.		i.v.	s.c. Précaution d'emploi: la solution injectable doit être administrée seule)
paroxétine	présentation et dosages usuels: cpr. 20 mg cpr. 40 mg suspension 20mg/10ml spécialités: Deroxat® et génériques	Dépansions; phobies sociales; troubles paniques avec ou sans agoraphobie; anxiété généralisée; troubles obsessionnels compulsifs; état de stress post-traumatique.	Toux Prurit	p.o.	
picosulfate de sodium	présentations et dosages usuels: capsules 2,5 mg cpr. 5 mg gttes 7,5 mg/ml poudre (cave ! mélange de plusieurs substances laxatives): 10 mg spécialités: Dulcolax®, Laxasan®, Laxoberon® et Picoprep® (préparation mixte)	Constipation		p.o.	* dose supérieure à 10 mg/j.
sucralfate	présentations et dosages usuels: cpr. 1 g suspension 1 g/5 ml spécialités Ulcogant®	Ulcère gastro-duodéal; prophylaxie des récurrences de l'ulcère duodéal; oesophagite de reflux; prophylaxie des ulcères de stress (sus);	Mucite	p.o.	topique (muqueuse buccale)
scopolamine	spécialité: Transcop® (transdermique 1,5 mg; produit étranger)	La scopolamine transdermique n'est pas enregistrée en Suisse (unlicensed use) Indications enregistrées en Italie: maux de voyage	* Râles agoniques		
trazodone	présentations et dosages usuels: cpr. 50 mg cpr. 100 mg cpr. retard 150 mg spécialité: Trittico®	Troubles dépressifs avec ou sans anxiété	Troubles du sommeil		
venlafaxine	présentations et dosages usuels: cpr. 25 mg cpr. 37,5 mg, cpr. 50 mg cpr. 75 mg cpr. retard 37,5 mg, cpr. retard 75 mg cpr. 150 mg spécialités: Efexor ER® (forme retard) et génériques (formes retard et immédiates)	Episodes dépressifs troubles de l'anxiété généralisée; phobies sociales; troubles paniques avec ou sans agoraphobie	* Douleurs neurogènes	p.o.	