



Au-delà de la monographie : Preuves, sécurité et portée pour la prescription de la PMO de façon non indiquée sur l'étiquette.

Jamie Kellar, Rph, BSCHK, BScPhm, Pharmd, Ph.D

Doyenne associée (universitaire)

Faculté de pharmacie Leslie Dan, Université de Toronto,

10 décembre 2025

Objectifs de la session

Au cours des 20 prochaines minutes environ, nous aborderons les points suivants :

- Définir la prescription non indiquée sur l'étiquette
- Discuter des raisons pour lesquelles la prescription non indiquée sur l'étiquette est pertinente
- Examiner les indications sur l'étiquette et les indications non indiquées sur l'étiquette pour la progestérone micronisée orale (PMO) ainsi que les preuves qui les étayent
- Discuter des implications cliniques de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de la PMO et des moyens de minimiser les risques

Prescription non indiquée sur l'étiquette : ce qu'elle est (et ce qu'elle n'est pas)

Définition de la prescription non indiquée sur l'étiquette

La prescription non indiquée sur l'étiquette utilise des médicaments autorisés au-delà des indications, des doses, des voies d'administration ou des populations approuvées par Santé Canada/la FDA.

Considérations réglementaires et éthiques

Santé Canada autorise l'utilisation non indiquée sur l'étiquette; les prescripteurs sont responsables et doivent garantir une pratique déontologique et fondée sur des données probantes.

Domaines d'utilisation courants

La prescription non indiquée sur l'étiquette est courante en pédiatrie, en oncologie, en gériatrie et en santé mentale, et repose sur des preuves cliniques.

Importance du jugement professionnel

L'utilisation non indiquée sur l'étiquette repose sur le jugement des cliniciens, sur la documentation et sur le consentement éclairé, et non uniquement sur les indications mentionnées dans la monographie.



Pourquoi effectuer une prescription non indiquée sur l'étiquette?

- Fournir des soins en temps opportun et fondés sur des preuves
- Lorsque les besoins cliniques dépassent les indications restrictives de la monographie
- Lorsque des recherches ou des recommandations mises à jour confirment de nouvelles utilisations.

Pourquoi cela est-il important



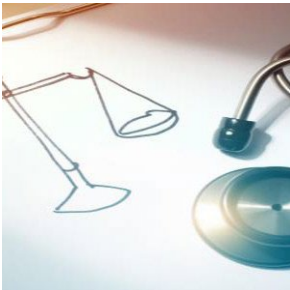
Contexte de prescription non indiquée sur l'étiquette

La prescription non indiquée sur l'étiquette comble les lacunes entre les utilisations approuvées et les besoins cliniques réels, un phénomène courant dans le système de soins de santé canadien.



Sécurité et réglementation

L'utilisation non indiquée sur l'étiquette exige des décisions fondées sur des données probantes, le consentement du patient et une surveillance attentive pour garantir la sécurité.



Importance clinique et politique

Concilier les avantages cliniques et la sécurité des patients est essentiel aux décisions politiques concernant l'élargissement du pouvoir de prescrire.

Contexte canadien

Cadre réglementaire

Au Canada, la prescription non indiquée sur l'étiquette est régie à l'échelle fédérale par Santé Canada et à l'échelle provinciale par les ordres professionnels qui supervisent les prescripteurs.

Prévalence de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette

Des études montrent que les prescriptions non indiquées sur l'étiquette varient de 11 % à 50 %, variant selon les domaines thérapeutiques du système de santé canadien.

Considérations éthiques et de sécurité

Les obligations éthiques comprennent la fourniture de preuves valides, la documentation de la justification, l'obtention du consentement éclairé et la prise en compte des difficultés liées au suivi de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette.



Comité sénatorial permanent des affaires sociales, des sciences et de la technologie,
2014



Pourquoi les étiquettes ne s'adaptent pas à la pratique

- les mises à jour réglementaires sont lentes et coûteuses; les entreprises doivent investir dans les essais et les frais de soumission.
- Les utilisations non indiquées sur l'étiquette deviennent souvent la norme de soins selon les données émergentes, mais les fabricants peuvent ne pas chercher à étendre l'étiquette si :
 - La taille du marché est petite
 - Il n'existe aucun incitatif commercial
 - Les essais seraient coûteux

Des indications non indiquées sur l'étiquette aux indications sur l'étiquette : Le cas de la lamotrigine



Approbation initiale et utilisation non indiquée sur l'étiquette

La lamotrigine a été initialement approuvée pour le traitement de l'épilepsie, mais elle est largement utilisée de manière non indiquée sur l'étiquette pour le trouble bipolaire (épisodes dépressifs aigus et traitement d'entretien).



Essais cliniques et approbation réglementaire

Les essais cliniques ont démontré l'efficacité du traitement permettant de retarder la récurrence des épisodes de l'humeur, ce qui a conduit à l'approbation réglementaire du traitement d'entretien du trouble bipolaire de type I.



Retard réglementaire et défis liés à l'utilisation non indiquée sur l'étiquette

Malgré les preuves, la lamotrigine n'est pas approuvée le traitement de la dépression bipolaire aiguë, ce qui témoigne d'un décalage entre la réglementation et la pratique clinique.



Maximiser la sécurité

Qu'est-ce qui garantit la sécurité clinique de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette?

- Une justification claire et fondée sur des preuves
- Sélection des patients
- La surveillance et le suivi
- La documentation de l'évaluation des risques et des bénéfices
- Le consentement éclairé

Notions de base sur la PMO



Indication approuvée (Canada)

La PMO est approuvée pour la prévention de l'hyperplasie de l'endomètre chez les femmes ménopausées sous traitement œstrogénique.

Contre-indications

Les contre-indications incluent des saignements vaginaux non diagnostiqués, des maladies hépatiques actives, des cancers hormono-dépendants, les antécédents de maladie thrombo-embolique artérielle ou veineuse, ou d'embolie pulmonaire.

Sensibilisation à l'utilisation non indiquée sur l'étiquette

La prescription de la PMO en dehors des indications approuvées, par exemple pour les troubles du sommeil ou les symptômes vasomoteurs, constitue une utilisation non indiquée sur l'étiquette.

Utilisations courantes non indiquées sur l'étiquette

Prise en charge des symptômes vasomoteurs

La PMO est utilisée de manière non indiquée sur l'étiquette pour gérer les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes liées à la périménopause, améliorant ainsi le confort des patientes.

Amélioration du sommeil et de l'humeur

Les effets neurostéroïdiens de la progestérone peuvent améliorer la qualité du sommeil et la stabilité de l'humeur chez les patients.

Avantages en matière de régulation du cycle menstruel

La PMO contribue à stabiliser l'endomètre, offrant des avantages potentiels pour les saignements utérins anormaux et la régulation du cycle menstruel.

Technologie de procréation assistée (TPA) : Soutien à la phase lutéale

Utilisé par voie vaginale pour favoriser la grossesse; doses plus élevées



Rapport de Kellar J. sur la PMO pour l'Ordre des naturopathes de l'Ontario : Examen de la liste des médicaments. 2025 Prior JC, et coll. **Ménopause**. 2023; 30 (1) : 45-54.
Seifert-Klauss c. et coll. **Maturitas**. 2000; 37 (3) : 161-169
Nolan, B et coll. 2021. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism : 106(4); e942-e951

Preuves relatives aux SVM

Essai clinique canadien de phase III

- 189 femmes en périménopause ont participé à une étude comparant 300 mg de PMO à un placebo pendant 12 semaines, sans différence significative du score principal des symptômes vasomoteurs.
- Les participantes ont signalé une diminution des sueurs nocturnes et une amélioration de la qualité du sommeil, sans effets indésirables graves pendant l'essai.

Essai multicentrique allemand

- Cet essai a testé 200 à 400 mg de PMO par jour chez des femmes ménopausées, montrant des tendances d'amélioration des symptômes dépendantes de la dose, mais non statistiquement significatives.

Recommandations de lignes directrices (NAMS, NICE, BMS, SOGC, IMS)

- Œstrogènes associés à la PMO pour les symptômes vasomoteurs pendant la périménopause et la ménopause
- L'utilisation de la PMO seule est mentionnée comme étant basée sur des données limitées et non indiquées sur l'étiquette.



Prior JC, et coll. **Ménopause**. 2023; 30 (1) : 45-54.
Seifert-Klauss c. et coll. **Maturitas**. 2000; 37 (3) : 161-169.

Preuves relatives au sommeil



Amélioration de l'endormissement

La PMO réduit le temps d'endormissement d'environ 7 minutes par rapport au placebo dans les études cliniques.

Qualité subjective du sommeil

Les améliorations du temps de sommeil total sont variables, mais la qualité subjective du sommeil présente souvent des changements positifs avec l'utilisation de la PMO.

Mécanisme d'action

Les métabolites de la progestérone modulent les récepteurs GABA-A, produisant des effets anxiolytiques et sédatifs qui favorisent le sommeil.

Considérations liées à la population étudiée

La plupart des études portaient sur des femmes ménopausées, certaines sous traitement hormonal substitutif, ce qui limite les conclusions concernant la monothérapie.

Technologie de procréation assistée (TPA) : soutien à la phase lutéale

- Le remplacement ou la supplémentation en progestérone dans le cadre de la technologie de procréation assistée (TPA) pour les patientes infertiles qui présentent une carence en progestérone est étayé par des données probantes
- Plusieurs schémas de posologie sont disponibles
 - De nombreuses études ont montré que l'administration vaginale de capsules de PMO permet d'obtenir un soutien lutéal comparable à celui offert par des produits dédiés à la progestérone vaginale.
 - Les taux de grossesse et les résultats de soutien endométrial sont similaires entre la PMO par voie vaginale et
Autres formulations de progestérone administrées par voie vaginale.
- Posologie habituelle : Administration vaginale de 200 mg de PMO trois fois par jour, à partir du jour du prélèvement des ovocytes et jusqu'à 12 semaines de gestation
- Les recommandations autorisent l'utilisation de la PMO par voie vaginale de façon non indiquée sur l'étiquette.

Profil de sécurité

- Le profil de sécurité global de la PMO est favorable chez la plupart des personnes.
- De nombreuses études ont démontré que la PMO est plus sécuritaire que les progestatifs synthétiques (comme l'acétate de médroxyprogestérone).
 - Moins de risques d'événements thrombo-emboliques (TEV)
- Lorsqu'elle est utilisée en association avec des œstrogènes, elle semble avoir un effet plus favorable sur le cancer du sein invasif que l'association œstrogènes et acétate de médroxyprogestérone ou les œstrogènes seuls.



Pourquoi l'utilisation non indiquée sur l'étiquette est importante pour la PMO : Réalités cliniques

- La monographie approuvée pourrait ne pas refléter adéquatement les données probantes modernes.
- La PMO est utilisée à l'échelle mondiale pour de multiples indications, au-delà de celles figurant sur l'étiquette canadienne.
- Les médecins, les IP et les sages-femmes le prescrivent couramment pour une utilisation non indiquée sur l'étiquette.
- Les principales lignes directrices sur la ménopause soutiennent l'utilisation de la PMO associée aux œstrogènes pour le traitement des symptômes de la périménopause et de la ménopause.
- Les lignes directrices en matière de reproduction et de fertilité appuient l'utilisation de la PMO par voie intravaginale pour la TPA et le soutien de la phase lutéale.

Qui prescrit de la PMO de manière non indiquée sur l'étiquette?



Principaux prescripteurs de PMO

Les médecins de famille, les gynécologues et les infirmières et infirmiers praticiens(nes) prescrivent la PMO pour une utilisation non indiquée sur l'étiquette, pour des symptômes tels que les SVM et les troubles du sommeil.

Rôle des pharmaciens

Au Canada, les pharmaciens peuvent prescrire la PMO avec différents degrés d'autonomie.

Délivrer la PMO – incluant une évaluation thérapeutique du patient avant la délivrance.

Liste de contrôle de sécurité pour la prescription non indiquée sur l'étiquette

Indication, justification et consentement documentés

Assurez-vous de documenter clairement l'indication, les preuves justifiant l'utilisation non indiquée sur l'étiquette du médicament et le consentement éclairé.

Vérifiez les contre-indications

Recherchez les contre-indications chez les patients, telles que le cancer du sein, le risque thrombo-embolique et les maladies hépatiques, avant de prescrire le médicament.

Posologie fondée sur des données probantes

Utilisez des protocoles de posologie fondés sur des données probantes

Surveiller et réévaluer

Surveillez les symptômes et les effets indésirables au début du traitement et lors des suivis;
réévaluer périodiquement les risques par rapport aux avantages.



Résumé

Preuves prometteuses mais limitées

Les recherches actuelles montrent des avantages potentiels de l'utilisation non indiquée sur l'étiquette de la PMO pour soulager les symptômes de la périménopause, mais ces résultats manquent de validation à grande échelle.

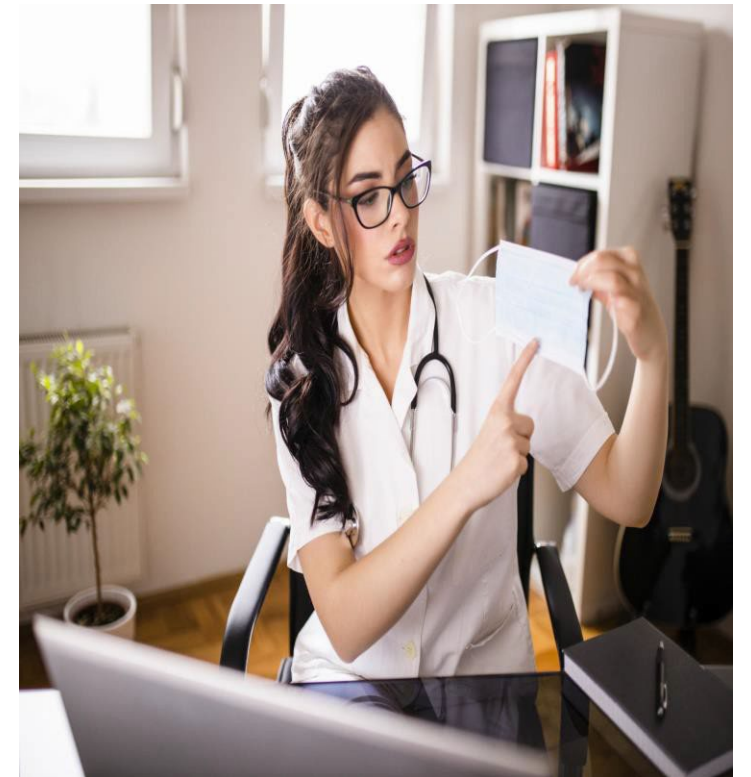
Besoin de prudence

Les prescripteurs doivent utiliser les PMO à des fins non indiquées avec prudence en raison du nombre limité d'études concluantes et s'assurer d'obtenir le consentement éclairé des patients.

La surveillance est essentielle

Les prescripteurs doivent surveiller l'efficacité et la sécurité du traitement. Si le traitement n'est pas efficace, il convient de l'arrêter. Réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement à chaque consultation de suivi.

Orienter la personne vers un spécialiste si nécessaire.



Principaux points

Exigences légales et de surveillance

- Au Canada, la prescription non indiquée sur l'étiquette exige des données probantes solides, un consentement éclairé et une surveillance et une documentation rigoureuses du patient afin de garantir la sécurité.

Collaboration et pratiques exemplaires

- La collaboration interprofessionnelle et le respect des pratiques exemplaires protègent les patients et préservent la confiance du public.
- En cas de doute, aiguillez les patients.



Vous avez des questions?

