

# La prescription «off-label»

Rev Med Suisse 2008; 4: 1661-5

**K. Blondon**  
**J. Desmeules**  
**N. Vogt-Ferrier**  
**M. Besson**  
**M. Kondo-Oestreicher**  
**P. Dayer**

**Dr Katherine Blondon**  
 Service de médecine interne générale  
**Drs Jules Desmeules,**  
**Nicole Vogt-Ferrier, Marie Besson**  
 et **Mitsuko Kondo-Oestreicher**  
**Pr Pierre Dayer**  
 Service de pharmacologie  
 et toxicologie cliniques  
 HUG, 1211 Genève 14  
 katherine.blondon@hcuge.ch

## Off-label prescribing

Prescribing a medication for a condition not described in the label approved by national regulatory bodies (in Switzerland, Swissmedic) is called «off-label» prescribing. Unlicenced drug use is common in all fields of medicine and may be encountered in therapeutic guidelines. The term does not imply improper nor illegal use, and may provide the only available treatment for «orphan» conditions, or for certain populations (children, pregnant women, very old patients). Off-label drug use should be based on sound scientific evidence of efficacy and safety. In Switzerland, patients need to be informed that health insurance coverage is not guaranteed with off-label use. The prescribing physician bears the responsibility of off-label use with the possibility of unanticipated risks, and should therefore be prepared for possible malpractice suits.

Toute prescription de médicaments qui ne correspond pas à l'indication reconnue par les autorités d'enregistrement selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est une prescription *off-label*. L'utilisation hors AMM est répandue dans toutes les spécialités de la médecine et peut figurer dans des recommandations de prise en charge. Elle reste incontournable pour les populations «orphelines» de la recherche (maladies rares, enfants, personnes âgées ou femmes enceintes). La prescription *off-label* est légale, mais engage la responsabilité du médecin. En Suisse, celui-ci doit pouvoir justifier son choix par des études scientifiques d'efficacité et de sécurité, il doit informer le patient des risques imprévus possibles et que le remboursement du médicament par les assurances maladie obligatoires n'est pas garanti.

## INTRODUCTION

La prescription *off-label* des médicaments se définit par leur utilisation dans un contexte qui ne correspond pas à l'indication mentionnée explicitement dans l'information reconnue par les autorités d'enregistrement du pays (Swissmedic en Suisse, par exemple). Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est accordée, les indications du traitement, la posologie, la voie d'administration et la population cible (par exemple, adultes à l'exclusion des enfants ou femmes enceintes) sont définies. L'AMM est demandée par les compagnies pharmaceutiques qui assument la responsabilité des risques liés à l'usage de leur produit après commercialisation pour l'indication acceptée: le développement d'un médicament et son enregistrement sont des processus longs et coûteux.<sup>1,2</sup>

Dans cet article, nous proposons une réflexion médico-légale et économique concernant la prescription de médicaments hors AMM. Notre propos est basé sur des observations suisses, où la population est astreinte à s'assurer contre la maladie au minimum selon un contrat appelé assurance de soins obligatoire. Une «liste des spécialités» recense les médicaments dont le remboursement est garanti dans le cadre de l'assurance de soins obligatoire et précise en outre parfois des limites à cette garantie de remboursement.

En Suisse, il existe deux catégories de médicaments pour lesquels une AMM n'est pas nécessaire. Il s'agit des médicaments dits «sans autorisation», qui ont (néanmoins) une autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne, aux Etats-Unis, au Japon, en Australie ou en Nouvelle-Zélande et qui peuvent être prescrits en Suisse pour les indications reconnues dans ces pays. C'est le cas de la colchicine qui n'existe plus sur le marché suisse mais qui peut être importée de la France sans autorisation particulière. Les autres médicaments qui ne nécessitent pas d'AMM comprennent les préparations magistrales ou les médicaments fabriqués en petites quantités pour des essais cliniques.<sup>3</sup>

La prévalence de la prescription *off-label* est estimée à 21% en ambulatoire<sup>4</sup> et à 25% en milieu hospitalier pour les patients adultes.<sup>5</sup> La majorité de ces pres-

criptions diffèrent de l'AMM par l'indication (par exemple, certains antithrombotiques comme l'énoxaparine, Clexane, sont reconnus pour la prophylaxie des thromboses veineuses profondes pour les patients non opérés alors que la nadroparine, Fraxiparine, ne l'est pas), mais aussi par les posologies utilisées : lors d'état de mal asthmatique, le salbutamol (Ventolin) est indiqué à 2,5 mg toutes les 4-6 h dans l'AMM, alors que des doses répétées au besoin, voire en continu de 5 mg, figurent dans les recommandations.<sup>6</sup> La prescription hors AMM est estimée à 50-60% en pédiatrie en Suisse en 2007,<sup>7</sup> avec 90% des prescriptions des soins intensifs de néonatalogie hors indication.<sup>8</sup> Ces chiffres s'expliquent sans doute par le manque d'études cliniques en pédiatrie.<sup>8</sup> En Suisse, les données pédiatriques manquent pour les trois quarts des médicaments décrits dans les textes scientifiques de référence du professionnel de santé (par exemple le Compendium suisse des médicaments),<sup>9,10</sup> obligeant les prescripteurs à extrapoler les informations nécessaires à partir des données adultes. Nous attirons l'attention sur le fait que les indications en mg/kg du Compendium ne signifient pas qu'il existe une AMM pour la pédiatrie. Les mesures prises par Swissmedic pour améliorer la situation sont une vérification systématique de l'existence de données pédiatriques, dont l'absence est maintenant clairement explicitée dans le Compendium. Les autorités suisses d'enregistrement valorisent la recherche pédiatrique en octroyant une prolongation du brevet de cinq ans si la demande d'AMM comprend une étude clinique pédiatrique bien menée.<sup>11</sup>

Chez l'adulte, près de la moitié des antiangineux, antiarythmiques, anticoagulants, antiasthmatiques et anticonvulsivants sont prescrits dans une utilisation non conforme. La plupart des prescriptions hors AMM en psychiatrie se font sans preuve adéquate d'efficacité ou de sécurité. On comprend dès lors que l'utilisation *off-label* est grevée d'un risque plus élevé d'effets indésirables.<sup>12-14</sup>

## POURQUOI PRESCRIRE HORS INDICATION RECONNUE ?

Schématiquement, on rencontre la prescription hors AMM dans trois situations différentes :

- l'AMM n'est pas demandée, mais l'utilisation est justifiée par un niveau de preuves suffisant (études randomisées contrôlées bien conduites, par exemple) ;
- il s'agit de traiter des populations «orphelines de la recherche», telles que les enfants, les personnes très âgées ou souffrant de nombreuses maladies concomitantes, les femmes enceintes ainsi que les patients avec des maladies rares ;
- l'emploi des médicaments sans preuve scientifique d'efficacité.<sup>15</sup>

Dans le cas des populations ou des maladies dites «orphelines de la recherche», pour lesquelles il existe peu d'études cliniques, l'usage de médicaments hors indication peut permettre un traitement nécessaire, en particulier lorsqu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique.

Plus généralement, la prescription hors AMM permet parfois de suivre les dernières recommandations publiées,

en ouvrant l'accès à un plus large choix de médicaments<sup>16</sup> ou d'anticiper sur une demande d'AMM en cours.<sup>17</sup>

La prescription hors AMM permet parfois également de traiter à moindre coût, en se basant sur une déduction physiopathologique évoquant une possible efficacité, ou par analogie avec un médicament proche mais plus onéreux dont l'AMM comprend l'indication considérée.

En ophtalmologie par exemple, le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) a fortement évolué ces dernières années. Cette pathologie est la première cause de cécité chez les Européens de plus de 65 ans. Elle se présente initialement dans sa forme sèche, qui entraîne déjà une perte visuelle, mais chez 10% des patients, elle progresse vers une forme exsudative avec prolifération néovasculaire qui endommage gravement la vision. Après les traitements laser, les ophtalmologues ont découvert que les fragments Fab des anticorps anti-VEGF (ranibizumab, Lucentis) sont efficaces dans ces formes prolifératives, permettant pour la première fois une amélioration des performances visuelles, et non seulement une diminution de la perte d'acuité visuelle. Ce traitement est à administrer 1 x/mois, et est onéreux (environ US\$ 2000./dose/ceil). C'est alors que le bérivacizumab (Avastin), qui est l'anticorps entier anti-VEGF, autorisé en perfusion intraveineuse pour la prise en charge de cancers colorectaux et pulmonaires avancés en association avec d'autres traitements oncologiques, a été utilisé pour le traitement de DMLA.<sup>18</sup> L'utilisation *off-label* (notamment par l'indication, la dose et la voie d'administration) permet alors d'importantes économies : elles sont estimées à US\$ 3 milliards/an, soit US\$ 8,2 millions qui pourraient être économisés chaque jour aux Etats-Unis. Des études cliniques sont en cours actuellement pour soutenir cette utilisation.<sup>19</sup>

## QUELS SONT LES ENJEUX DE L'OFF-LABEL USE ?

La prescription hors AMM comporte des enjeux médico-légaux et des enjeux économiques.

### Enjeux médico-légaux

En Suisse, les autorités d'enregistrement des médicaments (Swissmedic) ont émis des recommandations précises : le médecin prescripteur doit être en mesure de démontrer qu'il fait preuve de diligence, se basant sur des données scientifiques pour juger de l'efficacité et de la sécurité du traitement *off-label*. Donner une information complète au patient est primordial notamment en raison du risque accru d'effets indésirables. Un exemple illustratif des risques liés à la prescription hors AMM est celui de la toxine botulinique.

La toxine botulinique A est commercialisée en Suisse par deux firmes : Allergan (Botox et Vistabel) et Ipsen (Dysport). Relevons qu'il existe non seulement deux noms commerciaux chez Allergan, avec des indications différentes (Vistabel pour atténuer les rides uniquement), mais aussi que les fabricants utilisent des mesures d'unités différentes, ce qui pourrait être source d'erreur pour le prescripteur. La situation est rendue plus compliquée encore pour le praticien par les nombreuses utilisations *off-label*



décrises pour cette toxine: traitement de l'achalasie, du stridor, du nystagmus et des troubles neurologiques centraux (spasticité).<sup>20</sup> Par exemple, pour la déformation dynamique du pied en équin lors de parésie cérébrale chez l'enfant, les doses autorisées par Swissmedic sont de 4 U/kg de Botox lors d'une hémiplégie, de 6 U/kg lors de diplégie spastique, et la dose maximale autorisée est de 200 U/kg. Le consensus européen propose par contre des doses beaucoup plus élevées allant jusqu'à 30 U/kg (donc cinq fois la dose acceptée en Suisse!).<sup>21</sup> Récemment, en raison d'effets indésirables systémiques et de décès survenus avec ces doses plus élevées, les autorités d'enregistrement aux Etats-Unis, au Canada et en Suisse ont recommandé la prudence lors d'administration de toxine botulinique, surtout chez les enfants.<sup>22,23</sup> La responsabilité médico-juridique du médecin prescripteur est plus directe en cas de prescription hors AMM, car il lui incombe de démontrer, en cas de problème, qu'il a agi avec prudence et en accord avec les données actuelles de la science, sans pour autant pouvoir se reporter, dans ce cas, à un dossier d'enregistrement suisse. S'il existe un traitement reconnu dans l'indication souhaitée, le recours à une prescription hors AMM doit être basé sur des arguments scientifiques solides.

Par ailleurs, selon les recommandations légales, le médecin doit avoir une couverture de responsabilité civile pour des dommages éventuels et il lui est recommandé de se maintenir informé sur les médicaments prescrits.<sup>24,3</sup>

De plus, en Suisse, les professionnels de la santé sont tenus par la loi de communiquer au centre de pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté suite à la prise d'un médicament, lorsqu'il est grave (c'est-à-dire s'il entraîne une hospitalisation, un décès ou un handicap) ou tout effet indésirable nouveau.

L'Académie américaine de pédiatrie ajoute à de telles réflexions juridiques que la prescription *off-label* doit être faite pour le bien du patient (principe de bienveillance) et encourage la publication non seulement des effets indésirables mais aussi des résultats qui pourraient être bénéfiques à d'autres patients.<sup>25</sup>

On ne peut que souscrire à cette recommandation lorsqu'on considère l'évolution de l'usage de tranquillisants majeurs chez les patients déments agités, une autre population «orpheline de la recherche». Le recours aux neuroleptiques, typiques ou atypiques, chez les patients déments agités est une prescription hors AMM très répandue. En effet, les antipsychotiques sont reconnus pour le traitement de schizophrénie et de troubles bipolaires, mais seule la rispéridon (Risperdal) est reconnue pour le traitement de troubles du comportement avec agitation en cas de dépendance.<sup>20,26</sup> Les états d'agitation surviennent chez 20-80% des patients déments et près de 40% des patients développent une psychose. Bien avant le développement de la rispéridon, les neuroleptiques ont été employés de manière empirique pour calmer l'agitation sans que l'efficacité ou la sécurité aient été formellement investiguées. Ce n'est que récemment, avec l'arrivée des neuroleptiques atypiques que les études contrôlées à large échelle ont souligné l'augmentation de mortalité par les antipsychotiques dans cette population.

## Enjeux économiques

La prescription hors AMM comporte également des enjeux financiers. En Suisse, le remboursement des médicaments prescrits hors indication n'est pas garanti dans le cadre de l'assurance de soins obligatoire et doit être négocié a priori avec le médecin conseil de l'assurance.<sup>3</sup>

Un procès récent concernant un patient VIH positif ayant développé une lipodystrophie du visage secondaire à sa trithérapie s'est vu refuser le remboursement du traitement esthétique d'acide polyacrylique (New Fill) qui ne figure pas sur la liste des spécialités. Sa caisse-maladie a gagné le recours au Tribunal fédéral helvétique qui précise que «le système légal exclut la prise en charge par l'assurance obligatoire des soins (AOS) d'une prestation sous forme d'analyse, d'appareil ou de moyen, ou encore de produit thérapeutique, qui n'est pas mentionnée dans la liste des analyses, la liste des appareils et moyens, ou la liste des spécialités. En particulier, même si un médicament, qui ne figure pas sur la liste des spécialités (ou la liste des médicaments avec tarif) est prescrit par un médecin, est efficace, approprié et économique, il n'a pas à être pris en charge par l'assurance obligatoire des soins».<sup>27</sup>

Cette tendance du législateur se renforce en Suisse et reflète la demande politique générale d'un contrôle plus strict des coûts de la santé. Dans cette optique, il est utile de se demander qui fait la promotion de la prescription hors AMM.

## QUI FAIT LA PROMOTION DE L'AMM?

L'usage hors indication est parfois initié par le patient lui-même (qui prend un médicament proposé par son voisin, par exemple), par le médecin prescripteur ou par le fabricant (promotion hors AMM).<sup>28</sup> Un exemple médiatisé de promotion de l'usage hors indication d'un produit par son fabricant est celui de la gabapentine (Neurontin). Ce médicament avait été initialement autorisé comme anti-épileptique, mais a rapidement été largement prescrit en *off-label* pour d'autres indications (trouble bipolaire, migraine, bouffées de chaleur et pour les douleurs neurogènes). En 2003, la gabapentine était prescrite hors indication dans 90% des cas avec un chiffre d'affaires avoisinant US\$ trois milliards/année. En 2004, le fabricant a été reconnu coupable d'avoir activement promu la gabapentine hors AMM durant les années nonante, en violation des lois fédérales des Etats-Unis sur la promotion pharmaceutique.<sup>29</sup> La stratégie de promotion mise en place comprenait des activités traditionnellement considérées comme indépendantes de la commercialisation des produits, comme la recherche, les bourses d'études et les activités de formation continue des praticiens.

Il est par ailleurs difficile d'estimer combien la médiatisation du procès *off-label* a contribué à asseoir l'utilisation de la gabapentine et de ses dérivés dans ces indications antalgiques et psychiatriques.<sup>30</sup>

Un autre exemple de dérive d'utilisation d'un médicament, favorisé cette fois-ci à la fois par le grand public, le fabricant et le médecin, est le modafinil (Modasomil). Ce psychostimulant, dont le mécanisme d'action est peu connu, n'est autorisé en Suisse que pour le traitement de



la narcolepsie et du syndrome d'apnée du sommeil, alors qu'il est reconnu pour les troubles du sommeil associés au travail de nuit aux Etats-Unis. Le chiffre d'affaires du modafinil (Etats-Unis) en 2007 a dépassé 800 millions de dollars, et ce malgré la fin du brevet en 2006 avec l'apparition de génériques sur le marché. Jusqu'à 90% des prescriptions le sont hors indication reconnue. Hors AMM, il est utilisé entre autres pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (ADHD), alors que cette AMM a été refusée en 2006 par la FDA, ainsi que pour la somnolence (notamment sur opiacés ou lors de sclérose en plaques), et la dépression. Les patients demandent le modafinil pour contrer l'effet de l'âge sur leurs fonctions cognitives, ou comme stimulant (comme d'autres utilisent la caféine) lors de moments de fatigue. De façon curieuse, certains le prescrivent pour le traitement de l'obésité, alors qu'une demande d'AMM a été déposée pour son effet stimulant sur l'appétit!<sup>20</sup>

Parfois, il est difficile de savoir qui a initié une utilisation hors AMM devenue très courante. L'acide acétylsalicylique (Aspirine) est largement recommandé dans la prévention primaire (selon les facteurs de risque cardiovasculaire) et la prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. Or en Suisse, la prévention primaire ne fait pas partie de l'AMM de ce médicament.<sup>30</sup>

## CONCLUSION

La prescription *off-label* des médicaments est fréquente et souvent pratiquée alors que des études cliniques contrôlées manquent pour prouver l'efficacité et la sécurité du médicament dans le nouveau contexte. La prescription *off-label* devrait être une exception, et dans la mesure du possible, être fondée sur des données scientifiques de haut niveau. Dans certaines populations (pédiatrie, personnes très âgées, femmes enceintes ou lors de maladies rares) de telles données manquent. La prescription *off-label* oblige

à la prudence : le patient doit être correctement informé du risque encouru. En Suisse, le remboursement par l'assurance de soins obligatoire lors d'une prescription hors AMM n'est pas garanti et ceci doit également être expliqué au patient. Hors AMM, le médecin ne peut pas se reposer sur l'évaluation du médicament par les autorités d'enregistrement et le prescripteur est seul responsable en cas de dommage. Il lui incombe donc d'être en mesure d'établir le bien-fondé de sa prescription. ■

## Implications pratiques

- Ne pas banaliser la prescription hors indication reconnue dans l'autorisation de mise sur le marché (prescription hors AMM)
- Informer le patient de la possibilité de risques imprévus du traitement
- Informer le patient du possible non-remboursement du traitement à l'assurance de soins obligatoire en Suisse
- Documenter par écrit l'accord du patient dans le dossier médical
- Obtenir au préalable l'aval du médecin conseil de la caisse-maladie permet parfois le remboursement de traitements hors AMM en Suisse. Cette démarche incombe au patient (l'en informer !), qui peut néanmoins en charger le médecin prescripteur
- La prescription hors AMM est à réservé à des situations exceptionnelles où la nécessité médicale, caractérisée par exemple par une absence d'alternative thérapeutique reconnue, peut être présentée et argumentée scientifiquement
- Le médecin qui prescrit hors AMM engage sa responsabilité, notamment en regard de risques inconnus et imprévus du traitement, et il doit donc être préparé à de possibles suites judiciaires

## Bibliographie

- 1 Russell ME, Friedman MI, Mascioli SR, et al. Off-label use: An industry perspective on expanding use beyond approved indications. *J Interv Cardiol* 2006;19:432-8.
- 2 Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG* 2005;112:269-72.
- 3 \*\* Recommandations de l'Association des pharmaciens cantonaux suisses et de Swissmedic au sujet de l'utilisation des médicaments au sens de l'*off label* use (24 juillet 2006). [www.swissmedic.ch/files/pdf/Off-label\\_Use\\_Schlusspapier-Fpdf](http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Off-label_Use_Schlusspapier-Fpdf)
- 4 \*\* Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166:1021-6.
- 5 Cras A, Conscience MA, Rajzbaum G, et al. Off-label prescribing in a French hospital. *Pharm World Sci* 2007;29:97-100.
- 6 British thoracic society scottish intercollegiate guidelines network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2008;63(Suppl. 4):iv1-121.
- 7 Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:282-90.
- 8 Vonney JL. La Suisse s'inquiète de la prescription «off label» en pédiatrie. *Med Hyg* 2003;61:316.
- 9 Benjamin DK, Smith PB, Murphy MD, et al. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. *JAMA* 2006;296:1266-73.
- 10 Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly* 2006;136:218-22.
- 11 Swissmedic – Médicaments pour enfants : état des lieux. Déc 2006. [www.swissmedic.ch/files/pdf/Merkblatt\\_Arzneimittel\\_F%FCr\\_Kinder-Fpdf](http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Merkblatt_Arzneimittel_F%FCr_Kinder-Fpdf)
- 12 McCowan C, Hoskins G, Neville RG. Clinical symptoms and «off-label» prescribing in children with asthma. *Br J Gen Pract* 2007;57:220-2.
- 13 Jonville-Béra AP, Béra F, Autret-Leca E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:231-6. PMID: 15824917.
- 14 Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:177-86.
- 15 Casali PG; Executive Committee of ESMO. The «off-label» use of drugs in oncology: A position paper by the European society for medical oncology (ESMO). *Ann Oncol* 2007;18:1923-5.
- 16 Stafford RS. Regulating «off-label» drug use – rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358:1427-9.
- 17 Wagner M. Off-label use of misoprostol in obstetrics: A cautionary tale. *BJOG* 2005;112:266-8.
- 18 Novack GD. Pharmacotherapy for the treatment of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:61-78.
- 19 Comparison of age-related macular degeneration treatments trials (CATT). Déc 2007. [www.med.upenn.edu/cpob/studies/CATT.shtml](http://www.med.upenn.edu/cpob/studies/CATT.shtml)
- 20 Compendium suisse des médicaments 2008, online edition. Documed.
- 21 Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10:215-25.
- 22 US Food and drug administration. Early communication about an ongoing safety review botox and botox cosmetic (Botulinum toxin type A) and myobloc (Botulinum toxin type B). [www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/botulinum\\_toxins.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinum_toxins.htm)
- 23 Health Canada reviewing issue of distant toxin



spread potentially associated with Botox and Botox cosmetic. [www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/\\_2008/2008\\_32\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_32_e.html)

**24 \*** Parrish R, Sternberg P. Does «off-label» mean off limits for patient care? *Am J Ophthalmol* 2007;143:853-5.

**25** American academy of pediatrics committee on drugs. Uses of drugs not described in the package insert («off-label» uses). *Pediatrics* 2002;110:181-3.

**26** Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ACNP white paper: Update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:957-70.

**27** Tribunal Fédéral K 147/06.

**28** Goldberg DJ. Legal ramifications of «off-label» filler use. *Dermatol Ther* 2006;19:189-93.

**29 \*\*** Steinman MA, Bero LA, Chren MM, et al. Narrative review: The promotion of gabapentin: An

analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med* 2006;145:284-93.

**30** Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477-502.

\* à lire

\*\* à lire absolument