

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.

L'Académie dans sa séance du mardi 19 janvier 2021, a adopté le texte de ce rapport par 136 voix pour, 3 voix contre et 21 abstentions.

LE BON USAGE DES MÉDICAMENTS

Good use of medications

Académie nationale de médecine

Commission VIII (Financement des dépenses de santé. Assurance maladie)
avec la participation de la Commission II (Thérapeutique, pharmacologie, toxicologie)
et de la Commission XV (Enseignement, recherche, parcours de formation).

M. Huguier¹, JP Tillement, JL Montastruc, JP Olié, P Lechat, G Bouvenot, G Milhaud, au nom de la commission VIII (Financement des dépenses de santé, assurance maladie), de la commission II² (Thérapeutique, pharmacologie, toxicologie, médicaments et autres produits de santé) et d'un représentant de la commission XV³ (Enseignement, recherche, parcours de formation).

MOTS CLÉS : Coûts des soins. Enseignement médical. Certification médicale. Guide de bonnes pratiques. Gestion de la sécurité. Surveillance de la santé publique. Formation médicale continue. Recertification.

Résumé. Les prescriptions, médicamenteuses inadaptées voire dangereuses, entraînent une perte de chance pour les patients ainsi que des surcoûts directs et indirects pour la société. De ce fait, le sujet a une dimension éthique. Ce travail repose sur des rapports antérieurs, l'un parlementaire, les autres administratifs ainsi que de l'Académie nationale de médecine. Les principaux objectifs de la formation des étudiants dans ce domaine sont d'apprendre à prescrire juste, à surmonter les difficultés réelles des prescriptions en cas de polyopathologies de plus en plus fréquentes, notamment chez les malades âgés. Le temps consacré aux enseignements de la pharmacologie, de la thérapeutique peut être globalement considéré comme satisfaisant. En revanche ces enseignements et surtout leur mémorisation ne sont pas suffisamment contrôlés en fin de deuxième cycle des études médicales. De plus, certains logiciels d'aide à la prescription manquent de clarté, de concision et de précision ce qui les rend peu utilisables. Dans le bon usage des médicaments on ne saurait oublier le rôle des pharmaciens d'officine, des associations de patients et de la formation continue. Ce rapport est volontairement limité à trois propositions qui découlent des constatations précédentes : 1) Dans les études médicales, instituer un examen spécifique et autonome, intégré aux épreuves de l'examen classant national (ou de son équivalent), portant sur la pharmacologie et la thérapeutique ; 2) Assurer une actualisation des connaissances dans ces domaines par la formation professionnelle continue ; 3) Etablir un seul logiciel clair, concis et précis d'aide à la prescription, élaboré par les Conseils nationaux professionnels et qui soit labélisé.

KEY WORDS : Health care expenditures. Medical education. Speciality boards. Practice guidelines. Safety management. Public health surveillance. Continuing medical education. Recertification.

Summary. Improper or dangerous medical prescriptions can lead to missed opportunities for patients as well as direct or indirect additional costs for society as a whole. Therefore, there is an ethical dimension to this

¹*Auteur correspondant. Adresse e-mail : michel_huguier@orange.fr.

² G Bouvenot, J Sassard, JP Tillemen, JL Montastruc .

³ F Richard.

topic. This work is based on previous reports, from parliament or various administrations as well as the National Academy of medicine. The main objectives of students' training in this area are to teach them how to accurately prescribe, how to master the difficulties of prescribing medications when dealing with multiple pathologies which are increasingly frequent especially among older patients. Time spent learning from pharmacology and therapeutic can be considered satisfactory. However, these teachings and above all their memorisation are not adequately checked at the end of the graduate year of medical studies. Moreover, some softwares used to help prescribing are not clear enough, not concise enough and not precise enough which makes them not really usable. For the proper use of medications, you shouldn't overlook the importance of pharmacists, patients associations and continuous training. This report is limited on purpose to three proposals deduced from the above observations: 1) to implement a specific and autonomous pharmacology and therapeutic exam during medical studies as part of the national medical exams; 2) ensure an actualisation of expertise in these areas through continuous professional education; 3) implement a single clear software, concise and specific to the purpose of prescription support, elaborated by the national professional advisory boards and that can be labelled.

1.1.Introduction

On répète ce qui est dit Et ce qui est dit avait déjà été dit.

Commencer un rapport en citant un texte qui date d'environ quatre mille ans et dont l'auteur, Khâ-Khererrâ-Seneb, vivait au Moyen empire dans l'Égypte pharaonique, a pour but d'attirer l'attention sur la discordance entre un consensus global et la quasi absence de concrétisation décisionnelle. Aujourd'hui, il est temps d'agir.

Il y a plus de 25 ans, l'Académie nationale de Médecine adoptait à l'unanimité un vœu concis sur la formation en thérapeutique médicamenteuse des étudiants en médecine [1]. Quinze ans plus tard, un rapport sur le même sujet constatait « Il est clair que nos recommandations successives n'ont pas été entendues et qu'il importe de les renouveler » [2].

Comment ignorer que les prescriptions, médicamenteuses inadaptées, voire dangereuses, entraînent une perte de chance pour les patients ainsi que des surcoûts directs et indirects pour la société comme cela a été évalué en Irlande du nord ou au Canada [3,4]. En France, un rapport de 2013 l'estimait à plus de 10 milliards par an [5]⁴. Ce fut la raison pour laquelle la commission « Financement des dépenses de santé » de l'Académie nationale de médecine s'est occupée de cette question. Il est à souligner que l'iatrogénie, parfois jusqu'à des décès évitables, comporte une dimension éthique bien au-delà de l'aspect médico-économique.

Ce sujet de la prescription médicale mérite la plus grande attention pour au moins quatre raisons. 1) La prescription médicale à visée préventive ou curative, par des moyens médicamenteux ou interventionnels, représente la principale finalité de l'activité des médecins. 2) Les progrès des connaissances et des moyens entraînent des coûts de plus en plus élevés, pesant sur la solidarité nationale qui les prend en charge, en moyenne à 90% [6,7]. 3) L'efficacité croissante des médicaments est souvent associée à des contreparties non négligeables pour le patient en termes de morbidité, d'effets indésirables et de qualité de vie. 4) Enfin, les raisonnements qui conduisent au bon usage des médicaments peuvent avoir une valeur exemplaire pour les prescriptions d'examen biologiques, morphologiques ou de traitements chirurgicaux, comme cela a été souligné dans les conclusions d'un rapport de 2013 adopté par l'Académie [8].

⁴ Cette estimation est probablement surestimée, même en tenant compte des coûts indirects, notamment d'hospitalisation, puisqu'en 2018 la consommation médicamenteuse totale en France était de 37,6 milliards [DREES, Gonzalez L, Héam JC, Mikou M, Ferretti C. Les dépenses de santé en 2018. Ed 2019 : page 48].

Le présent rapport est limité, comme son titre l'indique, au bon usage du médicament non seulement par les professionnels médecins et pharmaciens mais aussi par les utilisateurs. Il ne traite ni des dispositifs médicaux, implantables ou non, ni de la prise en charge financière des médicaments malgré son incidence évidente sur la prescription comme le montrent des exemples, nord-américain, italien, britannique, belge ou de la Catalogne [9]. Il n'aborde pas non plus la question des médicaments vétérinaires.

1.2. Matériel et méthodes

Ce travail repose sur les rapports et communications faits à l'Académie nationale de Médecine sur le sujet depuis 1993, ainsi qu'un rapport parlementaire aux objectifs plus étendus que le nôtre [6], qu'un rapport de l'inspection générale des affaires sociales centré sur la pharmacovigilance [10] et que deux rapports plus récents, établis à la demande de ministres de la santé [5,9].

Notre commission a auditionné Denis Vital-Durand ancien doyen de la faculté de médecine de Lyon, Philippe Lechat professeur de pharmacologie clinique à l'Université Paris Diderot, Dominique Polton présidente de l'Institut national des données de santé et Vice-présidente du Conseil scientifique de l'innovation en santé et Jean Sibilia doyen de la faculté de médecine de Strasbourg et alors président de la conférence des doyens des facultés de médecine.

1.3. Résultats

L'analyse succincte de la situation en pharmacologie et en thérapeutique a porté sur la formation initiale des étudiants en médecine, sur l'actualisation continue des connaissances des médecins, sur le rôle des pharmaciens d'officine, enfin sur celui des malades et des associations.

1.3.1. La formation médicale initiale et continue.

Les principaux objectifs de la formation médicale initiale ont été parfaitement exprimés par des pharmacologues dans un article intitulé « Prescrire juste, plutôt que juste prescrire » paru dans un quotidien national. Les recommandations étaient les suivantes : prescrire peu mais juste, se méfier des associations médicamenteuses, prescrire en dénomination commune internationale, enfin, savoir prévenir, détecter et gérer les effets indésirables [11].

La bonne prescription médicamenteuse est moins simple qu'il ne pourrait paraître dans la mesure où elle doit être fondée non seulement sur une justification scientifique, mais aussi prendre en compte, de plus en plus fréquemment, des paramètres particuliers comme les comorbidités et les traitements associés qu'elles impliquent souvent, enfin de bien préciser les conditions d'administration (doses, rythme, etc.). Ces impératifs concernent tous les acteurs : prescripteurs, pharmaciens, patients. Les prescriptions doivent encore intégrer les rapports bénéfices/risques et bénéfices/coûts [5]. Ces difficultés expliquent, en partie, qu'un travail réalisé en France, ayant porté sur 1733 malades hospitalisés, avait montré que 104 d'entre eux (6%) l'étaient à cause des conséquences d'une iatrogénie médicamenteuse [12]. Une autre étude, également faite en France, avait montré, chez 483 malades de plus de 65 ans hospitalisés depuis plus de trois jours, une moyenne de douze lignes par ordonnance dont 25% comportaient une ou plusieurs associations déconseillées [13]. Au centre régional de pharmacovigilance de Tours, 32% de prescriptions inappropriées ont été identifiées sur l'ensemble de cas d'effets indésirables notifiés [14]⁵.

⁵ En 2011, une étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) a estimé que 150 000 hospitalisations dans l'année seraient liées à des événements indésirables graves à la suite de la prise de médicaments ou

1.3.1.1. Formation initiale.

Ces constats sont en grande partie attribuables à une méconnaissance et surtout à une mémorisation insuffisante des médecins en pharmacologie de base, en pharmacodynamie, et en pharmacocinétique. Les difficultés de prescrire sont particulièrement marquées chez des malades qui ont des pathologies complexes et multiples en particulier en gériatrie. Il en résulte des prescriptions à bon escient par des spécialistes différents n'ayant pas toujours eu connaissance des prescriptions de leurs confrères. Cela souligne la nécessité d'une coordination des prescriptions afin d'éviter surdosages dangereux ou interactions médicamenteuses malencontreuses. Il faut parfois savoir déprescrire [15]. Enfin, des lacunes sont manifestes dans la connaissance et la maîtrise des évaluations comparatives bénéfiques/risques dans l'emploi d'un médicament intégrant les données diagnostiques, pharmacologiques et thérapeutiques du patient, ainsi que des notions de bénéfiques/coûts.

En 2006, le volume de l'enseignement de la pharmacologie et de la thérapeutique dans les 27 facultés de médecine était en moyenne de 68 heures avec des valeurs extrêmes allant de 24 heures à 141 heures [2,5]. Néanmoins, la situation a évolué. Actuellement, les enseignants de pharmacologie et de thérapeutique considèrent que le volume horaire des enseignements est satisfaisant. En outre, les étudiants disposent entre autres documents⁶ d'un ouvrage édité par le Collège national de pharmacologie médicale et l'Association pédagogique nationale des enseignants en thérapeutique auquel le titre de ce rapport a été emprunté [16].

En revanche, les connaissances ne sont pas ou sont peu validées lors de l'examen classant national de fin de deuxième cycle car peu de questions portent sur ces enseignements : dans cet examen, les questions individualisées de pharmacologie et de thérapeutique sont pratiquement inexistantes ou « noyées » dans la masse des autres *items*. Aussi, la majorité des étudiants fait l'économie des apprentissages sur ces questions et ne les mémorise pas suffisamment. Or, comme le disent les étudiants, on apprend à réussir un examen mais pas vraiment la médecine [17].

Les difficultés sont accrues par des aspects méthodologiques. En ce qui concerne les bases scientifiques des recommandations en matière de thérapeutique, chacun sait que les essais randomisés restent la méthode apportant le meilleur niveau de preuve dans les comparaisons des résultats entre différents traitements. Mais, ces essais incluent des populations, en général très sélectionnées. Pour cette raison, les données en vie réelle (études dites « d'usage »), sur des populations plus larges avec un suivi plus prolongé sont indispensables, notamment pour l'observation d'effets indésirables qui doivent amener à alerter les centres de pharmacovigilance et l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) [9]. En effet, s'il y a en France une base de données médico-administratives puissante (Système national d'information inter régimes d'assurance maladie SNIIRAM), son utilité est limitée par l'absence ou l'insuffisance de données cliniques associées et de données concernant les patients hospitalisés [9]. Par ailleurs, les nombreuses bases incluant de telles données cliniques⁷, sont souvent très ciblées, notamment en cancérologie. Elles restent, de plus, locorégionales et hétérogènes d'une étude à l'autre sur un même sujet [9].

1.3.1.2. Actualisation des connaissances.

Rappelons que l'enseignement de la pharmacologie et de la thérapeutique au cours des études doit encore préparer celui du Développement professionnel continu. Aujourd'hui, il est assumé par des périodiques de bonne qualité, par des enseignements sous forme de réunions essentiellement financées par les

d'interactions médicamenteuses et plus des 2/3 d'entre eux jugés évitables in Projet de loi de financement de la Sécurité sociale, annexe 1, maladie, page 141.

⁶ Comme : « Dorosz, guide pratique des médicaments » et « Ordonnances », ouvrages revus chaque année.

⁷ A titre d'exemples, citons les acronymes de cohortes : Constances, Hepather, OFSEP, FHDH, CKD, ENTRED...

laboratoires pharmaceutiques, par des « visiteurs médicaux », salariés de ces laboratoires, ainsi que par l'Agence nationale du développement professionnel continu.

1.3.2. Les pharmaciens.

Entre le médecin prescripteur et le patient, les pharmaciens assument un rôle fondamental dans les limites de leurs attributions. Les dossiers pharmaceutiques qui recensent les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois sont aujourd'hui largement diffusés. Ils y contribuent [5, 18]. Le pharmacien d'officine a un rôle déterminant pour alerter les médecins prescripteurs sur certaines incompatibilités médicamenteuses et effets indésirables qui lui auraient échappés. Vis-à-vis des malades, son rôle est, lui aussi essentiel, en particulier dans l'amélioration de l'observance des patients.

1.3.3. La formation et l'information des usagers.

Les associations d'usagers sont d'importants atouts. Le fait qu'elles soient, en général, focalisées sur une pathologie ne les empêche pas pour autant de jouer un rôle extrêmement positif dans plusieurs domaines comme l'impact de l'automédication sur les autres prescriptions ou bien les conditions de sécurité et d'efficacité dans lesquelles on peut proposer l'utilisation de génériques ou de bio-similaires ou encore la lutte contre les fausses informations. Rappelons que l'automédication représenterait 17% du nombre de médicaments vendus en officine [6] et que l'économie liée à chaque augmentation d'un point dans le pourcentage d'utilisation des génériques a été estimée à 25 millions d'euros [19].

1.4. Discussion

L'enseignement de la pharmacologie et de la thérapeutique a deux incidences bénéfiques fondamentales : sur la qualité des prescriptions avec son intérêt pour les malades et pour son poids économique sur la solidarité nationale. Cet enseignement comporte ainsi une forte connotation éthique. Cependant, on constate une discordance entre un large consensus sur ces points et le mésusage trop fréquent des médicaments. Comme il a été dit, il s'explique en partie par la complexité des prescriptions dans les polyopathologies de plus en plus fréquentes chez les personnes âgées. Cependant, contrairement à ce qui a pu être pensé, il relève beaucoup moins d'une insuffisance au niveau de l'enseignement que d'une insuffisance du contrôle de la mémorisation de ces matières par les étudiants au cours de l'examen classant national.

Deux phénomènes plus généraux contribuent à expliquer les enlisements dans ce domaine. Le premier est l'inflation législative et réglementaire, souvent dénoncée en vain qui aboutit à des textes inapplicables, ne fut-ce par leur nombre, et inappliqués. Citons deux exemples : un an après l'entrée en vigueur de l'obligation légale pour tous les médecins de prescrire les médicaments en dénomination commune internationale, une enquête sur 815 ordonnances comportant plus de 2 700 médicaments, a montré que 73% restaient prescrits sous le nom de la marque, ce pourcentage atteignant même 85% pour les spécialistes [6, 20]. Un autre exemple est celui du baclofène : prescrit pour une alcool-dépendance il devait faire l'objet, dans le cadre d'une Autorisation temporaire d'utilisation (ATU), d'une information [21]. En fait, seulement 5% des prescripteurs répondaient à cette condition [9]. Le second phénomène est la multiplication des recommandations qui suivent certains rapports. L'un des textes de l'Académie de médecine était suivi de 25 recommandations, mais le record est celui du rapport parlementaire suivi de 92 propositions [22, 6]. Le bon sens suggère que plus ces recommandations sont nombreuses, moins elles ont de probabilité d'être retenues et suivies.

1.4.1. Formation initiale.

Pour remédier à l'insuffisance actuelle des connaissances des étudiants en fin de deuxième cycle et de leur mémorisation, une première stratégie serait d'augmenter leur poids spécifique dans l'examen classant en fin de deuxième cycle des études (ou de son équivalent). Cela impliquerait de développer la place de la pharmacologie et de la thérapeutique dans les trois épreuves de cet examen : dossiers progressifs, question individualisées, lecture critique d'article. Mais cet examen a l'inconvénient majeur de n'être que classant et de ne pas avoir pour objectif le contrôle des connaissances. Aussi, l'autre stratégie, serait d'instituer un tel contrôle par une épreuve spécifique et autonome, intégrée aux épreuves de l'examen classant national ou de son équivalent qui devrait lui succéder. Ce contrôle doit être exigeant tout en étant limité aux prescriptions courantes (par exemple hypertension artérielle, diabète, asthme, proctologie, etc). Cette mesure est du domaine réglementaire. Elle semble mieux répondre à l'objectif fixé et présente deux autres avantages : sa réussite conférerait à l'étudiant un « permis temporaire de prescrire »⁸ indispensable pour passer en 3^{ème} cycle puisque celui-ci comporte une responsabilité pratique de prescripteur en tant qu'interne. Cet enjeu justifierait l'exigence d'une note suffisante, équivalente à une mention bien. Il justifierait encore qu'il s'applique à tous les étudiants européens qui souhaitent faire un troisième cycle en France.

1.4.2. Actualisation des connaissances.

En ce qui concerne le développement professionnel continu, plutôt que de critiquer, le large financement par les laboratoires et le rôle des « visiteurs médicaux » dont le nombre a diminué il serait préférable de mieux former les étudiants et les médecins à une certaine rigueur scientifique qui leur permettrait de ne pas accepter sans esprit critique les informations qui leur sont données. Outre les connaissances en biostatistiques, les étudiants devraient être habitués aux évaluations de bénéfices/coûts. Il convient de rappeler que, selon le code de déontologie, si les médecins sont libres dans leurs prescriptions (article 16), ils sont tenus à limiter ces prescriptions à ce qui est nécessaire (article 9) et d'observer la plus stricte économie compatible avec l'efficacité du traitement [22]. L'organisation de ce développement professionnel continu doit être simple. Un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales avait proposé une simplification des procédures et une remise à plat du dispositif existant [23]. L'actualisation continue des connaissances pourrait être organisée sous l'égide de la trentaine de Conseils nationaux professionnels des spécialités concernées dont la médecine générale.

1.4.3. Aides à la prescription et pharmacovigilance.

Par ailleurs, les logiciels d'aide à la prescription se sont multipliés. Certains manquent de clarté, de concision et de précision ce qui les rend peu utilisables. Il suffit pour s'en convaincre de consulter les sites de la Haute autorité de santé [8, 24]. En outre, « Les résumés des caractéristiques des produits ont des libellés qui correspondent plus à des problématiques réglementaires et industrielles qu'à des objectifs de santé publique » [5]. Sur ce plan, on a assisté à un élargissement des missions attribuées aux Agences et en conséquence des effectifs de personnel et des moyens financiers qui leur étaient alloués alors que leur efficacité diminuait. L'Agence nationale pour le développement de l'évolution médicale créée en 1991 (ANDEM) était proche des sociétés savantes qui étaient ses partenaires, assurant une bonne diffusion des recommandations pour la pratique clinique auxquelles elles avaient largement contribué [25]. Cet effet s'est estompé avec l'Agence nationale de l'accréditation et de l'évaluation en santé de 1996 (ANAES) pour amorcer la création en 2004, d'une autorité publique indépendante, la Haute autorité de santé (HAS) [26]. Quant à l'Agence nationale de développement professionnel continu qui dispose d'un budget annuel de l'ordre de 200 millions, elle a fait

⁸ Suggestion de Gilles Bouvenot.

l'objet en 2019 d'un référé du président de la Cour des comptes en termes extrêmement sévères [27]. Il appartient encore au développement professionnel continu de développer la pharmacovigilance et de contribuer à la pharmacoépidémiologie en persuadant les praticiens qu'ils doivent en être des acteurs indispensables en facilitant la notification des effets graves et/ou inattendus des traitements et en prenant en compte le service apporté par l'observateur [28]. Pour mieux sensibiliser les médecins à l'importance de la pharmacovigilance et les stimuler, il serait souhaitable d'assurer des retours sur information à l'exemple, pour le traitement des cancers, du « *learning intelligence network for quality* » (Cancer Linq) aux États-Unis ou par des aides à la décision comme ce qui a été fait pour les chimiothérapies en Franche-Comté [9].

1.5. PROPOSITIONS

Elles sont limitées à trois.

1. L'importance de la connaissance pharmacologique et du savoir faire thérapeutique dans l'activité médicale justifie d'individualiser le contrôle des connaissances et des aptitudes au raisonnement des futurs professionnels par un examen spécifique et autonome en fin de deuxième cycle intégré aux épreuves de l'examen classant national (ou de son équivalent) portant sur le traitement de base des pathologies les plus courantes [2]. Sa réussite serait indispensable pour passer en 3^{ème} cycle.
2. L'évolution de la thérapeutique est un domaine dans lequel l'actualisation des connaissances est fondamentale. Il doit obligatoirement en être tenu compte dans les programmes de développement professionnel continu et le processus de recertification.
3. Les informations destinées aux professionnels doivent être accessibles et claires. Elaborées par les Conseils nationaux professionnels de la spécialité elles devraient être unifiées et pourraient alors être validées, par exemple par les académies, avec un portail d'information unique et labellisé [5, 10].

Remerciements :

Nous remercions pour leurs conseils Mme Durand-Zaleski, directrice de l'Unité de recherche clinique d'économie de la santé Ile-de-France ; MM. O. Chassany, professeur de thérapeutique à Paris, M. Molimard, professeur de pharmacologie clinique à Bordeaux et pour leurs remarques, MM. J. Sassard secrétaire de la commission II, et D. Houssin, JP. Olié membres de la commission VIII.

Déclaration de liens d'intérêts.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

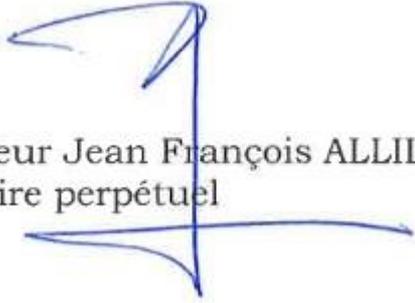
1. Lechat P. Sur la formation initiale en thérapeutique médicamenteuse des étudiants en médecine. Bull Acad Natle Med 1993 ; 177 :459.
2. Queneau P, Tillement JP. Adapter et consolider les enseignements de pharmacologie et de thérapeutique dans les études médicales. Bull Acad Natle Med 2009 ; 193 :739-49.

3. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing cost outcomes for older people : a national population study. *Br J Clin Pharmacol* 2010 ; 69 :543-52.
4. Morgan SG, Hunt J, Rioux J, Proulx J, Weymann D, Tannenbaum C. Frequency and cost of potentially inappropriate prescribing for older adults : a cross-sectional study. *CMAJ Open* 2016 ; 4 : E346-51.
5. Bégaud B, Costagliola D. Rapport à la ministre chargée de la santé sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France. 2013 : 51 pages.
6. Lemorton C. La prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments. Rapport déposé par la commission des affaires culturelles, familiales et sociales de l'Assemblée nationale. 3 avril 2008.
✓
7. Huguier M, Milhaud G, Denoix de Saint-Marc R, Bouvenot G. Observations et proposition sur le coût des nouveaux traitements et solidarité nationale. *Bull Acad Natle Med* 2016,200 :623-37
8. Mornex R. Rapport. Améliorer la pertinence des stratégies médicales. *Bull Acad Natle Med* 2013 ; 197 : 1033-49.
✓
9. Bégaud B, Polton D, Van Lennep F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation des systèmes de santé. L'exemple du médicament. Rapport à la ministre chargée de la santé. Mai 2017 : 105 pages.
✓
10. Bensadon AC, Marie E, Morelle A. Inspection générale des affaires sociales. Rapport sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament. Juin 2011 : 209 pages.
11. Molimard M, Perault-Pochat MC, Funck-Brentano C, Bardou M, Bordet R, Montastruc JL et al. Prescrire juste, plutôt que juste prescrire. *Le Monde* 29 avril 2013.
12. Queneau P, Chabot JM, Rajaona H, Boissier C, Grandmottet P. Iatrogénie observée en milieu hospitalier. I. A propos de 109 cas colligés à partir d'une enquête transversale de l'APNET. *Bull Acad Natle Med* 1992 ; 176 : 511-29.

13. Debende E. Qualités des prescriptions médicamenteuses chez 483 sujets âgés, hospitalisés au CHU de Rouen dans la perspective d'une certification HAS. Thèse de pharmacie. Rouen 2017 : 115 pages.
14. Jonville-Béra AP, Saissi H, Bensouda-Grimaldi L, Beau-Salinas F, Cissoko H, Giraudeau B et al. Avoidability of adverse drug reactions spontaneously reported to a French regional drug monitoring center. *Drug Saf* 2009 ;32 :429-40.
15. Queneau P. La thérapeutique est aussi la science et l'art de « dé-prescrire ». Editorial. *Presse Med* 2004 ;33 :585-5.
16. Molimard M, Perret S. Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses. *Med-line*, Paris. 2018, 3^{ème} ed. : 464 pages.
17. Filoche S. Place de la médecine générale dans les dossiers des épreuves classantes nationales de 2004 à 2011. Thèse pour le doctorat en médecine 2014. UFR de médecine et de pharmacie de Rouen 2014.
18. Loi n° 2007 du 30 janvier 2007 rectifiant l'ordonnance n° 2005-1040 du 26 août 2005 relative à l'organisation de certaines professions de santé et à la répression de l'usurpation de titres et d'exercice illégal de ces professions en modifiant le code de la santé publique. Article 25 modifiant le code de la Sécurité sociale, Art. 161-36-4-2.
19. Polton D. Communication en audition, 2019.
20. Loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé du 29 décembre 2011, article L 5121-1-2.
21. Décret n° 2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration des recommandations temporaires d'utilisation établies en application de l'article L8121-12-1 du Code de la santé publique.
22. Queneau P, Chabot JM, Rajaona H, Boissier C, Grandmottet P. Iatrogénie observée en milieu hospitalier. II. Analyse des causes et propositions pour de nouvelles mesures préventives. *Bull Acad Natle Med* 1992 ; 176 : 651-67.
23. Deumie B, Georges P, Natali JP. Inspection générale des affaires sociales. Rapport. Contrôle de l'Organisme gestionnaire du développement professionnel continu et évaluation du développement professionnel continu des professions de santé. 2014 : 123 pages.
24. Huguier M, Rossignol C. La Haute autorité de santé (HAS). *Bull Acad Natle Med* 2013,197 :1409-18.

25. Matillon Y. Bilan de l'activité de l'ANDEM et perspectives. Commentaires : Agences et politique sanitaire. Bull Acad Natle Med 1997,181 : 841-52.
26. Denoix de Saint-Marc R. La décentralisation des responsabilités de l'État en matière de santé publique. Bull Acad Natle Med 2008,192 :1093-9.
27. Migaud D. L'Agence nationale du développement professionnel continu. Référé de la Cour des comptes du 15 avril 2019.
28. Montastruc JL, Sommet A, Montastruc F, Moulis G, Bagheri H, Damuse-Lichel C et al. Qu'est ce que la pharmacoépidémiologie ? Bull Acad Natle Med 2015 ;199 :263-75.

Pour copie certifiée conforme



Professeur Jean François ALLILAIRE
Secrétaire perpétuel