

## Comment prévenir le risque thérapeutique médicamenteux

G. Bouvenot\*

*Laboratoire de thérapeutique, faculté de médecine de Marseille, 13385 Marseille cedex 5, France*

(Reçu le 6 juillet 2001 ; accepté le 20 juillet 2001)

### Résumé

**Propos.** – Le risque thérapeutique, en grande partie prévisible, est souvent évitable. L'art du prescripteur doit consister à favoriser l'expression de l'effet bénéfique du médicament, en prenant toutes les précautions utiles à la minimisation de ses effets indésirables.

**Actualités et points forts.** – Le bon usage du médicament, à l'échelon collectif comme à l'échelon individuel, est la méthode appropriée. Il repose sur le respect des référentiels, et d'abord sur le libellé de l'autorisation de mise sur le marché et le résumé des caractéristiques du produit qui traduisent l'état des connaissances validées sur le médicament, mais à qui l'on peut reprocher des zones d'ombre, une actualisation insuffisante, une expression pas toujours claire ni concrète du bénéfice thérapeutique attendu en contrepartie des effets délétères redoutés. Il repose aussi sur les références médicales opposables destinées à attirer l'attention sur des pratiques de prescription dangereuses. Par ailleurs, une prescription individualisée est nécessaire qui tienne compte du patient réel, ici et maintenant, et non pas seulement du patient standard des essais cliniques, de même qu'une hiérarchisation des prescriptions au profit des seuls médicaments indispensables et, dans certains cas, une adaptation de posologie et un suivi thérapeutique fondés sur une pharmacocinétique personnalisée. Le monitoring et l'information du patient doivent-ils être rigoureux pour une sécurité maximale, pourtant jamais totale. Il faut, à ce propos, se méfier de l'absence de recul, d'un enthousiasme prématuré et des surveillances faussement sécurisantes, en particulier dans le domaine des effets indésirables non dose-dépendants.

**Perspectives et projets.** – L'éducation sanitaire du public, une meilleure formation des personnels de santé à la iatrogénie et, bientôt, une prévention informatique du risque par des logiciels adaptés et des banques de données, la production de méta-analyses dans le domaine de la sécurité d'emploi aideront à mieux protéger le malade. C'est un enjeu scientifique, économique et éthique majeur de nos sociétés. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

risque thérapeutique / médicament / prévention

### Summary – How to minimize therapeutic risk.

**Purpose.** – *Therapeutic risk is largely foreseeable and can also largely be avoided. The art of prescription consists of favoring the beneficial effect of the medication while taking all useful precautions to minimize undesirable effects.*

**Current knowledge and key points.** – *The appropriate method is correct use of the medication at the collective and individual level. This is based on respect of reference systems and firstly on the*

---

\*Correspondance et tirés à part : service de médecine interne et thérapeutique, hôpital Sainte-Marguerite, 271, boulevard Sainte-Marguerite, 13274 Marseille cedex 9, France.  
Adresse e-mail : gbouvenot@ap-hm.fr (G. Bouvenot).

*particulars of the marketing license and the summary of the characteristics of the product, which provide validated knowledge concerning the medication. However, these may also be gray areas, insufficient updating, and insufficiently clear and concrete information on the expected therapeutic benefit as opposed to the pernicious effects feared. It is also based on opposing medical references, which attract attention to dangerous prescription practices. Moreover, for an individualized prescription it is necessary to take into account the actual patient, here and now, and not only the standard patient of clinical trials. Prescription priority must also be organized to favor indispensable medications only. In some cases drug monitoring based on personalized pharmacokinetics should be performed. Monitoring and informing of the patient must be strict for maximum safety; however, this is never complete. In this connection, lack of hindsight, premature enthusiasm, and falsely reassuring surveillance should be taken into account, particularly where undesirable effects not dependent on dosage are concerned.*

**Future prospects and projects.** – Health education for the public, improved training of health staff as concerns iatrogenic effects and, shortly, computerized risk prevention with suitable software and data banks, systematic reviews and meta-analyses of therapeutic safety will help provide the patient with improved protection. This constitutes a major scientific, economic and ethical challenge for our societies. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

**therapeutic risk / drug / prevention / avoidability**

Le risque thérapeutique, en grande partie prévisible, est en grande partie évitable. Cet article traite de sa possible prévention – on préfère dire de sa minimisation – dans le seul domaine de la thérapeutique médicamenteuse et en dehors de toute faute de prescription. Il ne traite pas de la iatrogénie médicamenteuse [1], qui peut être considérée comme une réalisation effective de ce risque. On admettra par ailleurs que, face au risque de l'absence de traitement, le risque thérapeutique, moins probable ou de réalisation moins dangereuse, vaut la peine d'être couru, et que le choix de traitements agressifs se justifie par l'espoir raisonnable de guérir des affections graves, invalidantes ou mortelles.

## L'ART DE LA PRESCRIPTION ET LE BON USAGE DU MÉDICAMENT

Tout principe actif est « à risque » pour le patient qui le consomme. On conçoit mal, en effet, que son introduction dans un organisme ne puisse provoquer que le seul effet bénéfique souhaité. Cette vision angélique du bon médicament a cessé d'avoir cours. On doit s'accommoder de la diversité de ses actions biologiques, au sein desquelles certaines sont bénéfiques et recherchées, tandis que d'autres, non désirées, délétères, sont prévisibles ou non en l'état limité de nos connaissances sur le produit et l'organisme particulier avec lequel il va réagir.

L'art du prescripteur consiste donc à favoriser l'expression de l'effet favorable du médicament chez un patient donné, en prenant par ailleurs toutes les précautions utiles à la minimisation de ses effets non souhaités ou même défavorables. Le bon usage du médicament, à l'échelon collectif comme à l'échelon individuel, est la méthode appropriée à la réalisation d'un tel objectif.

Le « bon usage du médicament » est un terme galvaudé dont la définition, réglementaire, laisse peu de place à l'interprétation personnelle : c'est l'usage optimal et validé du médicament, fondé notamment sur le libellé précis et restreint de son Autorisation de mise sur le marché (AMM), sur les avis et fiches émanant de la Commission de la transparence et sur les textes des Références médicales opposables (RMO), lorsqu'il en existe [2]. Ces trois sources d'information sont, au demeurant, complémentaires et cohérentes ; elles sont issues de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé habilitée par les pouvoirs publics à produire toutes recommandations et références dans le domaine du médicament [3].

La minimisation du risque thérapeutique repose aussi, dans certains cas, sur l'adaptation de la posologie et le suivi thérapeutique. Dans le futur, l'utilisation de logiciels et de banques de données permettra de garantir une meilleure sécurité d'emploi.

## LE RESPECT DES RÉFÉRENTIELS

### La stricte application des résumés des caractéristiques des produits

La prévention du risque thérapeutique à l'échelon collectif repose d'abord sur le respect scrupuleux du libellé de l'indication de l'AMM de chaque médicament et de la totalité du Résumé des caractéristiques du produit (RCP), en particulier les mises en garde, précautions d'emploi, restrictions d'emploi et contre-indications. En effet, le rôle de la commission d'AMM est d'apprécier le rapport bénéfice/risque des candidats-médicaments et de ne proposer d'avis favorable à leur mise sur le marché dans une indication précise que si ce rapport bénéfice/risque y est globalement favorable. Aussi, s'écarter si peu que ce soit de ce libellé précis et validé, c'est déjà, pour le prescripteur, faire courir un risque délibéré et souvent inutile à son patient dans un domaine où le rapport bénéfice/risque du produit pourrait se révéler moins favorable et peut-être même tout à fait défavorable. Aussi les rappels à l'ordre récurrents des autorités de santé, pour caporalistes qu'ils apparaissent parfois, doivent-ils être davantage considérés comme des incitations à la prudence que comme des atteintes à la liberté de prescription. Il est en effet théoriquement toujours possible au praticien de prescrire « hors AMM », mais c'est sous son entière responsabilité [4] et aux risques et périls de son patient.

Certains prescripteurs épris de nouveauté [5] arguent parfois du retard, préjudiciable aux malades, ajoutent-ils, entre le moment des premières publications scientifiques internationales favorables à un produit et l'octroi éventuel ultérieur d'une AMM à ce produit par les agences d'enregistrement, cela afin de justifier certaines de leurs prescriptions par anticipation. Mais on doit rappeler, à ce propos, qu'étant seules à disposer de la totalité des dossiers des produits (de leurs points forts comme de leurs points faibles, des essais dits « positifs » comme des essais dits « négatifs »), les agences d'enregistrement sont seules à même de donner un avis scientifique suffisamment étayé. Il est arrivé parfois que de grandes revues internationales aient publié, en toute bonne foi, des comptes rendus d'essais cliniques dont l'inspection ultérieure par telle agence a mis en évidence des défauts touchant à la qualité (ou à l'authenticité) des données, si bien que les résultats de ces essais ont été invalidés. Les éditeurs des revues scientifi-

ques et médicales ne disposent pas des pouvoirs « policiers » des agences. De manière générale, un recul est nécessaire pour mieux appréhender les avantages et les inconvénients d'un nouveau médicament. Savoir maîtriser son enthousiasme et sa crédulité, réfréner son attrait pour la nouveauté à tout prix c'est se comporter comme un sage dont la prudence a toutes chances de minimiser les risques thérapeutiques des patients. Il convient aussi de ne pas se bercer d'illusions du fait de propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques séduisantes pour l'esprit, mais sans aucune traduction clinique en compensation des risques ; ou encore de ne pas abuser du prétexte que les anti-inflammatoires non stéroïdiens de type coxibs semblent mieux tolérés par le tube digestif que les cox 1 [6, 7] pour les prescrire sans discernement chez les sujets à risque. On objectera que les RCP, en plus de leurs difficultés de lisibilité, ne sont pas toujours suffisamment informatifs pour le prescripteur, et qu'il y manque parfois des notions aussi importantes que celle de la durée optimale du traitement, comme dans le cas de l'ostéoporose et des bisphosphonates. Mais, à défaut d'être un mode d'emploi parfaitement opérationnel, un RCP n'est que le reflet du dossier d'AMM dans l'état où il a été soumis. Il est susceptible de faire l'objet de mises à jour lorsque l'industriel ou les autorités réglementaires le jugent utile ou nécessaire, mais ces mises à jour ne sont pas régulières. Une avancée non négligeable, néanmoins, est qu'il fait de plus en plus souvent mention des résultats des grands essais validés. En fait, les RCP ne font que traduire les connaissances acquises comme les zones d'ombre très nombreuses au moment de leur première rédaction et même de leurs actualisations. En tout cas, leurs imperfections et leurs insuffisances ne justifient en aucune manière qu'on ne les suive pas. Le dictionnaire *Vidal* n'est pas un traité de thérapeutique pratique [8], encore faut-il avoir la volonté de l'utiliser dans l'intérêt des patients. Par ailleurs, le recours à des ouvrages comme le *Martindale* [9] peut être des plus profitables. Plus sérieux, semble-t-il, est l'argument que ni les comptes rendus d'essais cliniques ni les RCP ne font percevoir assez concrètement au praticien l'enjeu, c'est-à-dire la quantité d'effet – le bénéfice thérapeutique réel – que l'on est en droit d'attendre du médicament en contrepartie de ses effets indésirables [10, 11]. Cela pour deux raisons essentielles : d'une part l'expression des résultats privilégie encore

le degré de signification statistique  $p$  au détriment de l'intervalle de confiance de la différence observée, plus informatif, et, d'autre part, l'évaluation des médicaments fait encore trop souvent appel à des critères de jugement « intermédiaires » plutôt qu'à la morbidité, la qualité de vie et la mortalité, seules pourtant à avoir un vrai sens clinique [12, 13]. Ces critères intermédiaires (critères de substitution dans les meilleurs cas) ne permettent pas clairement, face à un malade donné, d'apprécier le bénéfice personnel concret qu'il pourra tirer de l'emploi du médicament qu'on va lui prescrire. Une évolution favorable se fait jour cependant : il est de plus en plus souvent fait état, dans les comptes rendus d'essais, de la réduction du risque absolu (et pas seulement du risque relatif) de survenue de l'événement clinique à prévenir et de la détermination du nombre de sujets à traiter pour éviter la survenue de cet événement. Toutefois, savoir qu'il faut traiter 500 patientes ostéoporotiques pendant un an par tel produit pour éviter dix tassements vertébraux ne permet pas pour autant au praticien de préjuger précisément du bénéfice qu'en tirera personnellement la patiente qu'il a devant lui un jour donné, en compensation des risques que le traitement est susceptible de lui faire courir. Il n'est donc pas toujours facile de dire si « le jeu en vaut la chandelle » !

### **L'utilité des Références médicales opposables**

Même en dehors de tout contexte d'opposabilité, la prise en compte des libellés des Références médicales opposables [3] est une autre garantie de sécurité d'emploi. Rédigées à l'origine pour réduire le nombre de prescriptions inutiles et dangereuses, les RMO privilégient désormais le seul domaine de la dangerosité, le plus important en santé publique. Elles sont aussi une manière de mettre en exergue certains points peu attractifs ou spontanément peu suivis du RCP par le prescripteur, par exemple : ne pas dépasser la dose maximale conseillée d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, ne pas dépasser telle durée d'un traitement antibiotique au-delà de laquelle il n'y a plus de bénéfice individuel à escompter, mais en revanche une augmentation de la fréquence des effets délétères et un accroissement du risque d'émergence des résistances. Elles pourraient aussi constituer un utile garde-fou si, d'aventure, certains libellés d'AMM européennes, compte tenu des diversités culturelles thérapeutiques, devaient susciter chez

nous réprobation ou réserves pour des raisons de santé publique. C'est ainsi que certains pays influents de l'Union européenne ont pour tradition de traiter les malades arthrosiques en première intention par des anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours. Une telle prise en charge ne paraît pourtant pas la plus appropriée (en dehors des cas de certaines poussées douloureuses limitées) chez ces patients souvent âgés, avec les risques digestifs et rénaux que l'on connaît. De ce point de vue, les RMO pourraient permettre de veiller au grain.

### **UNE PRESCRIPTION « PERSONNALISÉE »**

#### **Malade « réel » versus malade « moyen »**

La prévention du risque thérapeutique ne consiste pas seulement à prescrire le bon produit au bon malade à la bonne dose pendant la bonne durée. Elle résulte aussi d'une démarche plus personnalisée du prescripteur, face à un patient « unique ». D'abord, on sait bien que l'application directe [14] des résultats d'essais cliniques obtenus « en moyenne » sur des patients très sélectionnés, au cas singulier d'un patient donné avec ses caractéristiques propres et dans son contexte particulier, ne va pas de soi. Il n'est pas évident de prédire, à partir du rapport bénéfice/risque d'un produit évalué sur un « patient moyen », ce que sera le rapport bénéfice/risque de ce produit dans le cas d'un patient réel, ici et maintenant. L'âge avancé, certaines tares viscérales, les polyopathologies, les polymédications constituent autant de facteurs d'intolérance médicamenteuse, d'interactions délétères, de risques accrus d'effets indésirables parfois graves.

#### **Une prescription raisonnée**

La prévention du risque à l'échelon individuel passe par une limitation aux seuls médicaments jugés indispensables (ou tout au moins par une hiérarchisation des prescriptions), après qu'une recherche des terrains à risques (y compris allergiques) [1, 15] et une étude soigneuse des modalités optimales de prescription et de suivi ont été réalisées. Doivent encore intervenir : la prise en compte d'ordonnances concomitantes ou successives de différents praticiens impliqués dans la prise en charge du même malade et la remise en cause systématique de toute prescription antérieure dès lors qu'elle n'a plus de raison

majeure d'être pérennisée, en particulier du fait de l'évolution de la maladie, du vieillissement du patient ou de la survenue d'un incident intercurrent. C'est tout l'intérêt de savoir « déprescrire » [16]. Mais qui prendra l'initiative d'arrêter un traitement par anti-vitamine K dont la banalisation ne permet plus de percevoir la menace qu'il fait courir ? De même, le « dépistage » et la prise en considération d'une éventuelle automédication sont impératifs. Il n'est pas rare qu'un patient cumule par jour 1 200 mg d'ibuprofène en automédication et 2 400 mg du même principe actif dans le cadre d'une prescription. Dans ce contexte, prescripteurs et pharmaciens dispensateurs doivent être vigilants. À l'opposé, il est aussi de la responsabilité du prescripteur d'identifier des situations bénignes où l'usage de « petits médicaments » à bénéfice réduit mais à risque thérapeutique minime peut permettre d'éviter le recours à des principes actifs plus agressifs. S'assurer du bien-fondé d'une prescription et de l'utilité d'un médicament au regard de sa dangerosité pour un patient donné est le premier impératif sécuritaire.

### **Adaptation de posologie et suivi thérapeutique**

Une posologie « standardisée moyenne », définie au cours du développement d'un médicament, peut être à l'origine d'effets indésirables ou toxiques chez un pourcentage non négligeable de patients, les effets d'un médicament, positifs comme négatifs, étant mieux corrélés à sa concentration sanguine qu'à la dose administrée, du fait des variations interindividuelles des concentrations sanguines pour une dose identique. Un moyen de minimiser le risque thérapeutique, particulièrement dans le cas de médicaments à index thérapeutique étroit, est de recourir à l'une des deux méthodes d'adaptation de la posologie [17, 18]. La première consiste à utiliser des nomogrammes qui relient des paramètres du patient facilement mesurables (âge, poids, valeur fonctionnelle rénale...) à des paramètres pharmacocinétiques connus du médicament, permettant ainsi d'optimiser la dose et l'intervalle entre deux administrations. Cette méthode est particulièrement utile en début de traitement, lorsque les concentrations plasmatiques du médicament ne sont pas encore connues. La seconde consiste à déterminer les paramètres pharmacocinétiques personnels des patients concernés. Le prescripteur sera donc en mesure de débiter un traitement à une dose adaptée aux caractéristiques du

malade ou d'ajuster, en cours de traitement, cette dose en fonction des résultats des dosages plasmatiques réalisés lors du suivi thérapeutique. Ainsi, le dosage plasmatique du médicament, l'adaptation de la posologie et le suivi thérapeutique constituent autant de garde-fous contre la survenue d'effets indésirables dose-dépendants, pour une efficacité respectée, chez des individus et dans des groupes à risque déterminés par leurs caractéristiques propres et la pharmacocinétique de population.

### **Vers une prévention informatique du risque**

Les pharmaciens d'officine disposent actuellement de logiciels destinés à dépister les interactions médicamenteuses résultant des coprescriptions d'une ordonnance. On peut imaginer que, dans un proche avenir, des logiciels assez similaires permettront d'aider le prescripteur, face à son malade, à minimiser le risque thérapeutique en s'appuyant sur des banques de données adéquates. Il serait alors possible, en tenant compte de l'âge et du sexe du patient, de ses fonctions hépatique et rénale, de ses protidémie, calcémie, kaliémie..., de ses caractéristiques métaboliques (par exemple, acétyleur lent ou rapide), de récuser, retenir et optimiser une prescription ou une association. Ces logiciels devront même intégrer l'existence d'anomalies génétiques susceptibles d'induire des réactions délétères lors de l'administration de certains médicaments. De tels systèmes experts ne sont pas encore disponibles sur l'ordinateur du praticien, pas plus qu'il n'a encore été établi de formules donnant le risque en fonction des paramètres pertinents mesurables.

## **LE « MONITORAGE » ET L'INFORMATION DU PATIENT**

La minimisation du risque thérapeutique suppose aussi que le prescripteur s'assure de la bonne observance du malade et l'ayant informé des risques et signes avant-coureurs d'incidents, exerce la surveillance appropriée de son patient et l'éduque pour en faire un consommateur avisé.

### **Une bonne observance**

Obtenir de son patient une bonne observance n'est pas qu'un gage d'efficacité, c'est aussi une manière de prévenir ou de minimiser certains risques. Ces ris

ques peuvent résulter, par exemple, de doses excessives de produits à toxicité dose-dépendante, de trop longues expositions, de doses suboptimales à rapport bénéfique/risque défavorable, de doses doublées ou triplées certains jours pour compenser des oublis de prises antérieures... Toutes erreurs évitables si l'on prend la peine d'expliquer, au moment de la rédaction de l'ordonnance, les motifs qui président au choix des traitements et les dangers que le non-respect des recommandations sur les modalités de ces traitements fait courir [19].

### **Une surveillance thérapeutique présumée optimale ne suffit pas**

La surveillance thérapeutique « optimale » résulte d'une collaboration étroite entre prescripteur et patient. On sait à quel point ce type de collaboration est nécessaire, par exemple dans le cas de la prescription de l'isotrétinoïne dans l'acné, aussi bien pour la vérification préalable de la licéité de la mise en route du traitement que pour son monitoring. Elle repose en premier lieu sur l'information du patient à propos des risques du traitement et implique donc une connaissance approfondie des produits par le praticien. Moins anxiogène et plus efficace que les informations « bien intentionnées » émanant de tiers ou que la lecture solitaire par le patient de la notice du conditionnement généralement mal interprétée, le message médical doit être loyal, approprié, sans être inutilement exhaustif. Il favorise, de ce fait, la prise de conscience par le malade que le médicament est un principe actif potentiellement toxique dont l'utilisation doit respecter des règles précises pour une sécurité d'emploi maximale, mais pourtant jamais totale. Par ailleurs, informé des signes avant-coureurs (lorsqu'ils existent), des signes d'alerte des effets indésirables ou des accidents [15], mais aussi des moyens à mettre en œuvre pour les prévenir ou les dépister (par exemple, une surveillance biologique), le patient participera activement à sa propre sécurité.

Encore le praticien et le patient doivent-ils prendre conscience du grand nombre de situations faussement sécurisantes, non seulement en matière d'accidents imprévisibles non dose-dépendants (on n'observe pas toujours une diminution du nombre des leucocytes prédictive de l'imminence d'une agranulocytose, ni une élévation modérée des transaminases annonciatrice d'une cytolysse mortelle), mais

aussi dans le domaine des accidents dose-dépendants. C'est ainsi qu'aucun inhibiteur de la pompe à protons ne prémunit actuellement contre une hémorragie digestive due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les surveillances appropriées, cliniques, biologiques et d'imagerie sont nécessaires – elles sont médicales – mais souvent décevantes. Il appartient au prescripteur d'en connaître l'obligation, mais tout autant les insuffisances et les limites. La normalité des épreuves fonctionnelles respiratoires réalisées une fois par an chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par méthotrexate à faibles doses ne peut garantir contre la survenue de la plupart des complications pulmonaires dues à ce produit, même lorsque sont respectées certaines précautions [20, 21].

### **Une information du patient plus performante**

Il importe de réduire le déficit actuel d'information du médecin vers le malade, et le déficit de compréhension du message médical par le patient [22]. On peut, à ce propos, rappeler les résultats d'une enquête de pharmacovigilance de 1997 concernant l'isotrétinoïne qui fait mention de 318 grossesses survenues sous ce médicament tératogène et témoigne du manque d'impact des recommandations pourtant très strictes de prescription en vigueur pour ce produit. [15, 23].

L'éducation sanitaire du patient et du public ne peut que favoriser la prévention du risque thérapeutique. Les campagnes d'information du type « Un médicament, ça ne se prend pas à la légère » du Comité français d'éducation pour la santé, celles de nombreux autres organismes à propos du « bon usage du médicament », sont destinées à faire prendre conscience au citoyen – et futur patient – que le médicament n'est pas un recours obligé pour toutes les situations de « mal être » et que tout principe actif est à risque. Une meilleure formation initiale et permanente des médecins [16], non seulement à la thérapeutique fondée sur les preuves, mais aussi à la iatrogénie [15, 16], le développement, dans la littérature médicale, et l'utilisation par le praticien de revues systématiques et de méta-analyses portant sur la sécurité d'emploi des médicaments et non pas sur leur seule efficacité [24] seront d'autres avancées dans ce qui est devenu un sujet scientifique, économique et éthique majeur de préoccupation pour nos sociétés.

## REMERCIEMENTS

L'auteur remercie le Pr. P. Queneau, président de l'Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET) et le Pr. A. Durand pour leur relecture contributive du texte.

## RÉFÉRENCES

- 1 Queneau P, Grandmottet P. Prévention de la iatrogénie évitable : le devoir de vigilance. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 1280-2.
- 2 Bouvenot G. Le Bon usage du médicament et l'exercice médical. *Presse Méd* 1996 ; 25 : 269-70.
- 3 AFSSAPS. [agmed.sante.gouv.fr](http://agmed.sante.gouv.fr).
- 4 Herry F. La liberté de prescription du praticien face aux exigences de l'AMM, des références médicales et des contraintes socio-économiques. *Bull Acad Natle Méd* 1998 ; 182 : 33-44.
- 5 Bouvenot G. Réflexions critiques sur l'innovation, le progrès thérapeutique et l'économie de la santé. *Thérapie* 2001 ; 56 : 103-6.
- 6 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1520-8.
- 7 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study : A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000 ; 284 : 1247-55.
- 8 Vidal Le Dictionnaire. Paris : Éditions du Vidal, 2001.
- 9 Martindale. The complete drug reference. London : Pharmaceutical Press ; 1999.
- 10 Boissel JP. L'Information thérapeutique. Paris : Masson ; 2000.
- 11 Shakespeare TP, GebSKI VJ, Veness MJ, Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. *Lancet* 2001 ; 357 : 1349-53.
- 12 Boissel JP, Perret L, Bouvenot G, Castaigne A, Gérard-Coue MJ, Maillère P, et al. Évaluation clinique : du critère intermédiaire au critère de substitution. *Thérapie* 1997 ; 52 : 281-5.
- 13 Bouvenot G. Critères de substitution. *Rev Rhum* 1994 ; 61 : 801-3.
- 14 Tonelli MR. The philosophical limits of evidence-based medicine. *Acad Med* 1998 ; 73 : 1234-40.
- 15 Imbs JL, Pletan Y, Spriet A. Évaluation de la iatrogénie médicamenteuse évitable : méthodologie. In : Ateliers nationaux du médicament, Ed. La pharmacologie clinique. Paris : John Libbey Eurotex ; 1998. p. 19-28.
- 16 Queneau P, Bouvenot G, Grandmottet P. Formation initiale et continue. Plaidoyer pour une meilleure formation des médecins en thérapeutique. *Bull Acad Natle Méd* 1998 ; 182 : 7-20.
- 17 El Desky E, Meinshausen J, Buhl K, Engel G, Ilarings-Kaim A, Drewelow B, et al. Generation of pharmacokinetic data during routine therapeutic drug monitoring : Bayesian approach vs pharmacokinetic studies. *Ther Drug Monitoring* 1993 ; 15 : 281-8.
- 18 Dumon C, Solas C, Thuret I, Chambost H, Lacarelle B, Michel G, et al. Relationship between efficacy, tolerance and plasma drug concentration of ritonavir in children with advanced HIV infection. *Ther Drug Monitoring* 2000 ; 22 : 402-8.
- 19 Bouvenot G, Eschwège E, Schwartz D. Le médicament : naissance, vie et mort d'un produit pas comme les autres. Paris : Inserm-Nathan ; 1993.
- 20 Hilliquin P. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 : 441-5.
- 21 Alarcon GS. Risks factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis : a multicenter, case-control study. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 356-64.
- 22 Caulin C. Information, éducation et accompagnement du patient. *Bull Acad Natle Méd* 1998 ; 182 : 45-52.
- 23 Autret E, Radal M, Jonville-Bera AP, Goehrs JM. Isotrétinoïne (Roaccutane®) chez la femme en âge de procréer : insuffisance du suivi des recommandations de prescription. *Ann Dermatol Vénérolog* 1997 ; 127 : 518-22.
- 24 Ernst E, Pittler MH. Assessment of the therapeutic safety in systematic reviews : literature review. *Br J Med* 2001 ; 323 : 546.