

# Fiche rapport bénéfice risque

Dès maintenant et pour éviter toute confusion :

Ttt : traitement

AVC : accident vasculaire cérébral

A-C : anticoagulants

AOD : anticoagulants oraux directs

AVK : anti vitamine K

Mdct : médicament

2<sup>nd</sup>aire : secondaire

B/R : bénéfice/risque

ATB : antibiotique

DC : dénomination commerciale

IEC : inhibiteur d'enzyme de conversion

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

HTA : hypertension artérielle

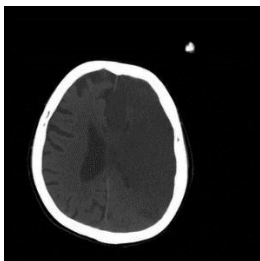
IC : insuffisance cardiaque

**Rapport bénéfice/risque** = quelles précautions prendre pour être sûr que le patient va tirer un bénéfice du ttt et égard au risque que ce ttt et donc votre prescription lui fait courir (*par cœur*) +++

Exemple pour introduire : les mdcts A-C. Ils existent sous plusieurs formes : injectables (pas utile ici) et orales (ceux qui nous serviront ici). Ces formes orales sont constituées par 2 familles :

- + la 1<sup>ère</sup> : les AVK, + anciens et + utilisés, mdcts qui agissent contre la vitamine K
- + la 2<sup>ème</sup> : les AOD, + récents, avec des avantages mais des effets 2<sup>nd</sup>aires non négligeables.

Pour illustrer le propos, le professeur présente 2 scanners cérébraux :



Ça c'est patient qui a présenté un AVC ischémique massif = bouché une grosse artère à destinée cérébrale et le noir que vous voyez sur la partie gauche du cerveau c'est pcq c'est nécrosé. Les dégâts fonctionnels sont majeurs et le patient risque l'AVC fatal.



Là au contraire c'est une complication d'un ttt A-C utilisé pour un AVC et c'est un hématome intracrânien.

Le commun entre ces 2 images : un AVK. Le problème est : en cas de pathologie cardiaque emboligène, les AVK ou les AOD sont là pour prévenir la survenue d'AVC ischémiques mais le risque qu'ils font courir au patient c'est un risque/une complication hémorragique, notamment des hématomes intracrâniens. *Il vaut mieux prendre un risque ischémique et ne pas prescrire d'A-C quand ils sont indiqués ou plutôt prendre un risque hémorragique et prescrire les A-C pour éviter la survenue d'accidents ischémiques ?* C'est à vous, futur médecin, de juger, en **connaissance du rapport B/R**.

Qui prend les risques :

- + le **patient**
- + le **prescripteur** (éventuellement)
- + la **collectivité** (dans tous les cas, surtout pour la prise en charge de complications)

Le risque pour le patient c'est surtout des effets 2<sup>nd</sup>aires ou complications qui peuvent être :

- + **imprévisibles** ([exemple](#) : réaction allergique à un antibiotique qd le patient ne se savait pas allergique, potentiellement bénigne ou gravissime).
- + **prévisibles** mais on va estimer que risque < bénéfice encouru par la prescription ([exemple 1](#) : troubles digestifs avec un ATB (l'amoxicilline) avec l'acide clavulanique, sa DC est Augmentin, complication = troubles digestifs banals, douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, passent après qlq jours de ttt mais très fréquents, [exemple 2](#) : hémorragie sous A-C, grave)
- + **interactions**, vont soit **potentialiser** l'effet du ttt et donc → risque de **surdosage** ou au contraire **inhiber** partiellement ou totalement son effet → risque d'**inefficacité**. Possible **toxicité cumulée** qd un nouveau mdct additionne ses effets 2<sup>nd</sup>aires à ceux qui existent déjà dans le ttt antérieur du patient ([exemple](#) : insuffisance rénale induite par l'association AINS + IEC)

Comment s'en sortir ? Avec vos connaissances médicales de médecin.

Ces données quelles sont-elles ? Elles sont issues d'essais cliniques, d'études de suivi, mais attention ces données générales pour une population ne s'appliquent pas forcément à votre patient unique. La **prescription** d'un produit actif est bien une **prise de risque**. Pour éviter/limiter les risques : une **décision thérapeutique personnalisée**, individuelle pour un patient.

Quels sont les objectifs du traitement ?

Le ttt peut être :

- + étiologique
- + curatif
- + d'attaque
- + d'entretien
- + de rémission
- + pour limiter la progression

*Tout est très intriqué, vous allez voir*

Traitement	Définition	Exemple
<i>Etiologique</i>	Supprime la cause, la maladie	Si une pneumonie : antibiotique
<i>Symptomatique</i>	Supprime les symptômes	Dans le même exemple : paracétamol
<i>Curatif</i>	Pour guérir	Chirurgie d'exérèse pour cancer du colon
<i>Palliatif</i>	Accompagnement thérapeutique	Morphine pour un cancer du colon plus avancé
<i>Préventif</i>	Pour patient non malade	Contrôler l'hypertension artérielle contre les AVC
<i>Attaque</i>	Venir à bout de la maladie ou d'un symptôme de suite	Charge amiodarone dans la fibrillation auriculaire
<i>Entretien</i>	Evite récurrence	
<i>Rémission</i>	Stabilise la progression	Chimiothérapie

Définitions à bien connaître (QCMS ++++)

*Le tutorat est une organisation gratuite. Toute reproduction ou vente est interdite.*

### Traitement étiologique (cause de la maladie)/symptomatique :

**Exemple** : pour une pneumonie on utilise un ATB pour contrôler d'infection, et un antipyrétique pour faire tomber la fièvre

### Traitement curatif/palliatif/préventif :

traitement **curatif** → chirurgie (**exemple** : exérèse d'un cancer, peut suffire s'il est facile à traiter, type cancer du poumon de forme histologique peu évoluée/localisée)

traitement **palliatif** → la maladie n'est pas contrôlée, le patient a des symptômes difficiles à vivre, on le soulage (**exemple** : utilisation de morphinique sur un cancer douloureux avec métastases osseuses)

traitement **préventif** → ttt préventif de l'AVC = contrôle de l'HTA chez les patients hypertendus, délicat à faire comprendre au patient parce qu'on lui propose un ttt à effets 2<sup>nd</sup>aires alors que lui n'a aucune manifestation de son hypertension dans la grande majorité des cas.

### *Traitement d'attaque ou d'un traitement d'entretien ?*

**exemple** : la fibrillation auriculaire = trouble du rythme cardiaque avec rythme cardiaque accéléré et battements irréguliers, pls risques encourus : une IC et une complication thrombo-embolique systémique = caillots qui partent de l'oreillette gauche et qui disséminent dans tout le système artériel vasculaire et notamment le système artériel vasculaire cérébral à l'origine donc d'AVC ischémiques

*Quel est l'objectif du traitement : une rémission ou limiter la progression de la maladie ?*

**exemple** : chimiothérapie des cancers

### Éléments à intégrer :

- ✚ La **volonté du patient** après lui avoir donné tous les éléments nécessaires pour qu'il prenne sa décision (**exemple** : cancer du côlon, vous proposez un ttt curatif = ablation de la moitié du colon, avec en effet 2<sup>nd</sup>aire un anus artificiel = une poche à la peau pour recueillir les selles. décision difficile à prendre pour le patient : il accepte de vivre comme ça ? ou il préfère qu'on s'abstienne au prix d'un risque d'extension de sa maladie avec mortalité accrue.
- ✚ Le **contexte pathologique** important +++ (**exemple** cancer du côlon, on a fait un bilan d'extension = recherche évolutivité et extension du cancer et on décèle un stade tardif à métastases importantes et étendues, on propose vraiment un ttt chirurgical aussi lourd ?)
- ✚ Le **traitement en cours** (**exemple** : toujours le même, si ce patient est sous A-C pour fibrillation auriculaire, opération = nécessité arrêt A-C mais risque AVC, est ce utile ?)
- ✚ La **pathologie traitée** (**exemple** : cancer de la prostate chez un vieux de 90 ans, il est déjà pluripatho, on propose vraiment un ttt lourd ?)
- ✚ Le **rapport B/R** doit être **positif**, le ttt envisagé est assez efficace pour contre balancer les effets 2<sup>nd</sup>aires
- ✚ Le **mode de vie** du patient/ses **conditions socio-économiques** (**exemple** : ttt A-C initié à l'hôpital sur un SDF qui sera incapable de faire les analyses de surveillance, on prescrit ? si on choisit un à surveillance très limitée)
- ✚ La **personne de confiance/famille** quand le patient n'est pas à même de donner son opinion, dans le strict respect des règles d'éthique.

*Le tutorat est une organisation gratuite. Toute reproduction ou vente est interdite.*

Il est important de vérifier que le ou les ttt(s) que vous allez instituer ne risquent pas d'interférer avec les ttt déjà existants chez ce patient. Pour s'en assurer, on a plusieurs options :

- + interrogatoire extrêmement précis
- + récupération d'ordonnance
- + récupération d'éléments du dossier
- + discuter avec le médecin traitant

On doit se méfier de l'automédication et des habitudes alimentaires.

exemple de risque d'**automédication** : AINS à l'origine de complications/interférences quand associé avec les IEC → insuffisance rénale, ces mdcts sont en vente libre sans ordonnance. L'ANSM a ~~appelé~~ les risques infectieux en cas de prescription inappropriée. Depuis début 2020, ces mdcts restent en vente libre mais les patients qui doivent les demander au pharmacien, qui vérifie avec eux qu'il n'y a pas de contre-indication avant de les délivrer.

exemple de risque des **habitudes alimentaires** :

- + le **pamplemousse** interagit avec des mdcts actifs sur le cholestérol (**simvastatine** et **atorvastatine**), avec des mdcts immunosuppresseurs de prévention du rejet de greffe, avec des anti hypertenseurs notamment la **lécanidipine**, avec un mdct du ttt de l'IC évolué **l'ivabradine** et avec des antidépresseurs comme la **sartraline**. Mécanisme : le jus de pamplemousse va **↑ l'absorption intestinale** de ces mdcts et favoriser un **surdosage**.
- + le **millepertuis**, une substance en vente libre qui a un petit effet anti dépressif qui est donc qlq fois proposé dans le traitement de dépressions légères. Ce mdct est un **inducteur enzymatique** et va donc favoriser la **baisse de l'activité** d'un mdct à faible index thérapeutique (*comme la pharmacocinétique <3*) comme la **digoxine** utilisée comme anti arythmique, la **théophylline** qu'utilisent certains asthmatiques, les **AVK**, la **ciclosporine** utilisée dans le rejet des greffes et les maladies auto immunes en dermato, les **contraceptifs oraux** avec un risque de grossesse non désirée.

*Donc l'éducation thérapeutique sera **giga** importante et l'interrogatoire aussi avant de prescrire ces médicaments.*

Autres infos à aller chercher :

- |                                    |                         |
|------------------------------------|-------------------------|
| + âge                              | + état d'hydratation    |
| + poids                            | + état socio-économique |
| + évaluation de la fonction rénale | + autonomie             |
| + état nutritionnel                | + traitements en cours  |

Toutes ces informations vont devoir être rassemblées et sont des temps essentiels de la prise de décision. Une fois que vous aurez pris votre décision thérapeutique, il faut vérifier que le patient et/ou son entourage ont bien tout intégré :

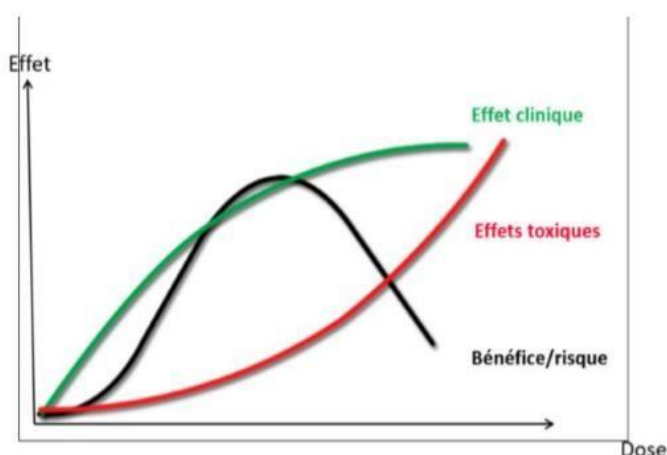
- + Pathologie traitée
- + Objectifs du traitement
- + Administration
- + Surveillance
- + Effets secondaires potentiels et conduites à tenir en cas d'urgence

Au terme de cette approche, on a défini un objectif thérapeutique, hiérarchisé les priorités, et tout ça il va falloir le faire accepter au patient et/ou à son entourage.

#### Critères de choix du mdct à prescrire :

- + Indication valide
- + Pas de contre-indication
- + Mise en garde, précautions d'emploi (au niveau des RCP)
- + Posologie, adaptation si nécessaire ?
- + Durée d'action (selon objectif, [exemple](#) : anxiolytique chez personne âgée = durée courte)
- + Interactions potentielles
- + Risque iatrogène potentiel
- + Forme galénique adaptée (gros comprimés en cas d'angine, pas ouf)
- + Pas d'effet de mode, de marketing
- + Prix, remboursement
- + Pas de prescription de médicament à effet non démontré (sauf recherche d'effet placebo)

- ☛ Indiquer au patient/son entourage les éléments de **surveillance** ([exemple](#) : évolution de la fièvre suite au ttt ATB pour une infection pulmonaire).
- ☛ Préciser le **délai de l'évaluation** de l'efficacité ou de l'inefficacité ([exemple d'infection pulmonaire](#) : délai d'action des ATB entre 40min à 72h, donc la fièvre ne va pas tomber de suite et ça ne veut pas dire le ttt est inefficace, il ne faut pas l'arrêter, d'ailleurs si elle tombe ça ne veut pas non plus dire que le ttt est terminé, il faut le suivre jusqu'au bout)
- ☛ **\*Expliquer les effets 2<sup>nd</sup>aires**, minimisés quand vous choisissez bien le mdct mais existants → nécessité d'avertir le patient (CAT).
- ☛ **\*Ré évaluer**, en particulier les ttt prolongés.



Alors celui là normalement vous le connaissez

Il est là pour vous montrer que ↗ les doses ≠ ↗ l'effet, voire même à un stade c'est juste ↗ la toxicité et du coup ↘ le rapport B/R.

Quels sont les éléments qui déterminent/influencent le rapport B/R ?

- La **durée** de ttt : [exemple](#) : ximélégatran, A-C qui en prolongé provoquait des hépatites vues en suivi thérapeutique (*il est pas commercialisé du coup*)
- L'**indication** [exemple](#) : anticorps monoclonal indiqué dans le ttt de fond de la sclérose en plaque, essayé dans la maladie de Crohn (maladie digestive) mais rapport B/R insuffisant → pas indiqué dans cette maladie
- Les **conditions d'utilisation** (exemple : A-C)
- Le **temps** et la **durée** avec le recul on peut s'apercevoir qu'un ttt a trop d'effets 2<sup>nd</sup>aires ou pas assez d'efficacité long terme pour que son rapport B/R soit intéressant
- La **population traitée** ++, les essais thérapeutiques sont faits sur des échantillons non représentatifs des patients chez lesquels le ttt va être utilisé (manque gens âgés), l'incidence épidémiologique ++, les sous populations aussi pcq risque d'être hors AMM (âgés/enfants)

**8 règles d'or de la prescription +++++** : une prescription est une prise de risque et on doit limiter ces risques au maximum pour que le rapport b/r continue d'être favorable pour le patient : (**c'est +++**)

- + **Ne prescrire que si cela est absolument nécessaire** (c'est pas le patient qui décide qu'il a besoin du mdct, c'est vous qui décidez)
- + **Prescrire le moins possible** (patient âgés ont en moyenne 7 mdcts sur leur ordonnance au-delà de 3 on ne sait plus ce qu'il se passe en terme de PK et d'interaction, c'est pas bien)
- + **Prescrire une posologie adaptée**
- + **Prescrire de préférence des médicaments éprouvés** (vous n'arriverez pas à connaître tous les mdcts, prenez donc l'habitude pour chaque classe de connaître de connaître 1 ou 2 mdcts, de bien les maîtriser et d'utiliser constamment ceux-là)
- + **Expliquer au patient et/ou à son entourage l'ordonnance**
- + **Ré-évaluer régulièrement la pertinence de la prescription** (ce qui est vrai à un moment donné ne l'est plus forcément qlq mois/années plus tard)
- + **S'informer et se former continuellement** (obligatoire, un certain nombre de choses qui sont vraies quand vous commencez vos études ne le seront plus forcément quand vous exercerez)
- + **Garder son esprit critique face aux pressions marketing**

Pour illustrer un peu :

	AVK	AOD
Indications communes	❖ ACFA ❖ MTEV	❖ ACFA ❖ MTEV
Risques	❖ Inefficacité, si posologie insuffisante ❖ Hémorragie, <b>surtout si surdosage</b>	❖ Inefficacité, si saut de prise ❖ Hémorragie, <b>surtout si surdosage</b>
Posologie	A adapter au cas par cas	Fixe ( $\pm$ adaptation : dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
Stabilité des taux	Non	Oui
Variabilité inter-individuelle	Oui	Non
Interactions	Très fréquentes	$\pm$ Fréquentes
Surveillance biologique	Oui (INR – en routine)	Oui (laboratoire spécialisé)

ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire      MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse

### AOD VS AVK : Qu'en est-il en terme d'efficacité ?

	AVK	AOD
Efficacité	Warfarine = référence	Non inférieure, voire supérieure (dabigatran, apixaban)
Tolérance	Warfarine = référence	Variable selon les critères : - mortalité : pas de différence - saignements majeurs : dabigatran, apixaban supérieurs - saignements intra-crâniens : les 3 supérieurs - saignements digestifs : apixaban supérieur
CAT en cas de surdosage	❖ Arrêt ❖ Bien définie	❖ Arrêt ❖ Antidotes (dabigatran) ❖ PPSB (apixaban, rivaroxaban)

Warfarine = référence AVK      PPSB = utilisation de fraction active

*Du coup : continuer à utiliser des AVK alors qu'on a de nouveaux mdcts avantageux ?*

Un certain nombre de points ont été identifiés avec les AOD :

- ✚ Le coût : AOD par comprimé bcp + chers que AVK, nombre de patient à traiter très important (1,5 million patients en France sous ttt par A-C oral). Surtout CPAM : 150millions d'ici 2016
- ✚ Les AOD sont 60% des prescriptions d'A-C oraux, surtout cardiologues gros prescripteurs d'AC oraux et dont ¾ prescrivent AOD
- ✚ On a des méta-analyses que depuis 2019 qui montrent une meilleure efficacité/tolérance des AOD par rapport aux AVK, donc bcp de prescriptions avant ça étaient trop peu fondées (100000 passés sous AOD, 2/3 âgées, c'est risqué)
- ✚ 4% d'ordonnances pour des cardiopathies valvulaires, alors que contre-indiqué car inefficace
- ✚ Surveillance de la fonction rénale chez les 80 ans et + non effectuée dans 90% des cas (à part tutrice : c'est nouveau ce 90%, c'est une errata de diapo/anciennes ronéos)
- ✚ ANSM : 3000 EI graves dont près de 300 décès à la fin de l'année 2013



### *Qu'en est-il des recommandations scientifiques ?*

Les données de la littérature sont très évolutives : en 2013, on disait de prescrire AOD en remplacement des AVK en cas de difficulté à équilibrer le ttt, d'intolérance au ttt ou de volonté du patient de ne pas faire les examens complémentaires de surveillance, l'INR. En 2014, une liste des interactions des AOD est publiée, très (trop) longue. En 2016 on recommande d'emblée les AOD dans l'indication fibrillation auriculaire, en 2019 une méta analyse = regroupement de séries homogènes utilisant la même méthode (objectif : compter + de patients) donne un rapport B/R en faveur des AOD chez les patients âgés de 75 ans ou +, notion confirmée chez les 80 ans ou +.

*Tout ça pour vous dire, tout bouge vite, choisissez au mieux avec ce que vous savez, formez vous bien et remettez vous en question constamment pour prescrire au mieux. Ca conclue ce (long) exemple*

### **Les aspects juridiques de la prescription : ++**

☛ Au regard du patient : le code de déontologie précise « dans les limites fixées par la loi le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. » Cette liberté de prescription a des limites techniques dans l'intérêt du malade, restez attachés aux molécules que vous maîtrisez bien et ne pas vous laisser influencer par le marketing

☛ Au regard de la collectivité : code de la sécurité sociale : « le médecin a l'obligation d'observer dans ses actes et prescriptions la plus stricte économie, compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins sans que cet intérêt collectif puisse prédominer sur l'intérêt du patient, il doit être précis en considération par le médecin. » [exemple AOD VS AVK](#) : prix au comprimé AOD 10x + cher que AVK, mais on doit pousser la réflexion : efficacité au moins similaire voire > et tolérance >, on fait une analyse médico-économique +++ en plus, même si le cout direct plus important le cout du ttt est plus faible avec les AOD qu'avec les AVK (*choisissez bien* )

☛ Au regard de la responsabilité du prescripteur :

- médecin **hospitalier** ou travaillant dans un établissement de santé au sens large du terme : la responsabilité est celle de l'établissement public sauf pour une faute détachable du service ([exemple](#) : prescription faite par un médecin ivre mort)
- médecin **libéral** : faute vis-à-vis des données acquises de la science ? (importance de se tenir régulièrement informé et de maintenir ses connaissances), droit à sortir des recommandations officielles (recommandations des sociétés savantes) et responsabilité disciplinaire du conseil de l'ordre

*Un instant dédi merci : ma MT, 2noeuds, mes fillotte, tous les ptits chous à qui j'ai parlé façon, bastien et nico, et mes co-tuts du love. Bisous vous*