

## Rapport Bénéfice/Risque

Le rapport B/R est un aspect **fondamental** en matière de thérapeutique.

→ *Quelles précautions doit-on prendre pour être sûr que le patient va tirer un bénéfice du traitement, par rapport au risque que celui-ci lui fait courir ?*

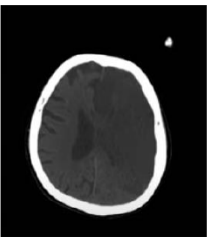
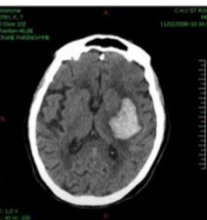
### I. Notion de rapport bénéfice/risque

**Les médicaments anticoagulants :**

→ Forme **injectable** ou **orale** (dont on va parler ici)

→ **2 familles :**

1. **AVK** : Anti-Vitamine K = plus anciens et plus utilisés
2. **AOD** : Anti-coagulants Oraux Directs = plus récents, avec des avantages + des effets secondaires non-négligeables

	<p><b>Accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique massif</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Partie noire dans l'hémisphère gauche du cerveau = nécrose</li> <li>→ Dégâts fonctionnels majeurs : menace vitale</li> </ul>
	<p><b>Complication d'un traitement anti-coagulant utilisé lors d'un AVC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Hématome intracrânien</li> </ul>

**Point commun** entre ces deux images = **prise d'un AVK**.

**Problème** : en cas de pathologie cardiaque emboligène (formant des caillots), les AVK ou les AOD sont là pour **prévenir** la survenue d'AVC ischémique. Le risque encouru avec la prise de ce traitement, c'est une **complication hémorragique** (hématomes intracrâniens...) : logique vu qu'on coagule moins bien !

Il faut peser les pour et les contre :

- Vaut-il mieux prendre un risque **ischémique** (**ne pas prescrire** d'anti-coagulants) ?
- Vaut-il mieux prendre un risque **hémorragique** (**prescrire** les anti-coagulants pour éviter la survenue d'accidents ischémiques) ?

## II. QUI PREND LES RISQUES ?

Lors d'une prescription, les **risques** sont encourus par :

- o Le **patient** (surtout)
- o Le **prescripteur** (au niveau légal, déontologique...)
- o La **collectivité** (au niveau des coûts etc.)

## III. LES RISQUES POUR LE PATIENT

Les risques en question sont les effets secondaires/complications qui peuvent être :

- **Imprévisibles** :
  - ➔ Le patient ne sait pas qu'il est allergique et reçoit une prescription d'un antibiotique (ATB) auquel il fait une réaction → bénin ou très grave
- **Prévisibles** : donc on estime que le risque est inférieur au bénéfice encouru
  - ➔ **Troubles digestifs** sous **amoxicilline** (ATB) avec acide clavulanique (**Augmentin**) tels que douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements. Ils passent après quelques jours de traitement. On estime que ça « vaut le coup » de subir ce désagrément pour guérir.
  - ➔ **Hémorragies** sous **anticoagulant** = grave
    - Avec des interactions, par exemple qui potentialisent l'effet du traitement → **surdosage**
    - D'autres interactions qui inhibent partiellement/totalement l'effet → **inefficacité**
    - **Toxicité cumulée** : le nouveau mdc additionne ses effets secondaires à ceux du traitement déjà en place (Exemple : **insuffisance rénale** induite par prise simultanée **AINS + IEC**, deux mdc très toxiques pour le rein → on évite)

Pas de panique, on peut s'en sortir avec de bonnes **connaissances** médicales → on trouvera un B/R avantageux.

Les données sont issues d'essais cliniques, d'études de suivi, mais :

- **ATTENTION** : ces données générales pour une population ne s'appliquent *pas forcément à individu en particulier*
- Toute prescription d'un produit actif constitue une prise de risques +++++

#### IV. DÉCISION THÉRAPEUTIQUE PERSONNALISÉE

Pour **éviter** et **limiter** ces prises de risque, il faut opter pour une **thérapeutique individuelle** pour chaque patient.

##### A. Les traitements

- **Étiologique (cause de la maladie) / Symptomatique**

Exemple : pour une infection pulmonaire (pneumonie)

- **Étiologique** : **ATB** = contrôle l'infection
- **Symptomatique** : **Antipyrétique** = fait tomber la fièvre

- **Curatif / Palliatif / Préventif**

- **Traitement curatif** : traitement qui guérit la maladie

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

- **Traitement palliatif** : pour soulager le patient si la maladie a des symptômes difficiles à vivre, ne soigne pas

Exemple : utilisation de **morphinique** pour cancer douloureux avec métastases osseuses

- **Traitement préventif** : en prévention de la survenue d'une maladie

Exemple : traitement préventif de l'AVC = **contrôle de l'HTA**, délicat à faire comprendre au patient : on lui propose un traitement à effets secondaires alors que lui n'a aucune manifestation de son hypertension dans la grande majorité des cas.

- **D'attaque / d'entretien**

Exemple : Fibrillation auriculaire = trouble du rythme cardiaque (accélération et battements irréguliers). Risques : une Insuffisance Cardiaque (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 cérébral à l'origine d'AVC ischémiques)

- **Traitement d'attaque** : **amiodarone** (antiarythmique) pour mettre fin à l'arythmie
- **Traitement d'entretien** : **bradycardisants** pour diminuer le rythme cardiaque et éviter que ça s'emballe à nouveau

### ➔ De rémission / limiter la progression

- **Traitement de rémission** : qui guérit la maladie (c'est un traitement curatif).  
Exemple : la **chimiothérapie** dans certains cas de cancers
- **Traitement pour limiter la progression** : qui va stabiliser les choses, apporter du confort au patient.  
Exemple : la **Polyarthrite Rhumatoïde** est une maladie dont on ne guérit pas, mais on utilise ce type de traitement pour soulager le patient et limiter la gravité de la maladie.

## B. Éléments à intégrer dans le choix d'une thérapeutique

1. La **volonté du patient** : après lui avoir donné tous les éléments nécessaires pour qu'il prenne sa décision.  
Exemple : cancer du côlon, proposition de **traitement curatif** = ablation de la moitié du colon. **Effets secondaires** : anus artificiel = une poche à la peau pour recueillir les selles.  
➔ Décision difficile à prendre pour le patient : **Accepte-t-il de vivre comme ça ?**  
Préfère-t-il qu'on s'abstienne au prix d'un risque d'extension de sa maladie avec mortalité accrue ?
2. Le **contexte pathologique** : important !  
Exemple : cancer du côlon, on fait un bilan d'extension = recherche d'évolution et d'extension du cancer. On décèle un stade tardif à métastases importantes et étendues. Le patient a-t-il suffisamment de chances de survie pour lui recommander une chirurgie lourde ?
3. Le **traitement en cours**  
Exemple : toujours le même, le patient est sous **anticoagulant** pour fibrillation auriculaire. L'opération nécessite l'arrêt des anticoagulants = risque d'AVC, **est-ce utile ?**
4. La **pathologie traitée**  
Exemple : cancer de la prostate chez une personne âgée de 90 ans, il est pluri-pathologique. Est-ce nécessaire de proposer un traitement lourd alors qu'il est si âgé ? Ne mourra-t-il pas d'autre chose avant d'être guéri de son cancer (à prendre avec des pincettes, c'est pour vous faire comprendre)
5. Le **rapport B/R** doit être **positif**, le traitement envisagé doit être assez efficace pour contrebalancer les effets secondaires

6. Le **mode de vie du patient/ses conditions socio-économiques**

*Exemple* : traitement **anticoagulant** initié à l'hôpital. Le patient est un SDF qui sera incapable de faire les analyses de surveillance, faut-il quand même prescrire ? Si oui, il faut choisir un médicament à surveillance très limitée.

7. 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**.

Il est très **important** de vérifier que le ou les traitements que vous allez prescrire ne risquent pas **d'interférer** avec les traitements déjà existants chez ce patient.

Options du prescripteur :

- Interrogatoire précis
- Récupération d'ordonnance
- Récupération d'éléments du dossier
- Discuter avec le médecin traitant

Il est très important de se méfier de **l'automédication** et des **habitudes alimentaires** ! ++++++

1. **L'automédication**

*Exemple* : Les **AINS** sont à l'origine de complications et d'interférences quand ils sont associés avec les **IEC** (ils sont tous les deux toxiques pour les reins et peuvent provoquer à long terme une insuffisance rénale). Ces médicaments sont en vente **libre** sans ordonnance.

→ **L'ANSM** a rappelé les risques en cas de prescription inappropriée. Depuis début 2020, ces mdc restent en vente libre mais ne sont plus à portée de main des patients qui doivent les **demande** au pharmacien. Celui-ci doit vérifier avec eux qu'il n'y a pas de contre-indication avant de les délivrer.

2. **Les habitudes alimentaires**

- **Pamplemousse** = interagit avec les médicaments suivants :

- Actifs sur le cholestérol (**Statines** : simvastatine et atorvastatine)
- **Immunosuppresseurs** (prévention du rejet de greffe)
- Anti-hypertenseurs (**Lécanidipine**)
- Traitement de l'Insuffisance Cardiaque évoluée (**Ivabradine**)
- Antidépresseurs (**Sartraline**)

→ **Mécanisme** : le jus de pamplemousse va **augmenter** l'absorption intestinale de ces médicaments et favoriser un **surdosage**.

- **Millepertuis** : en vente libre, avec un léger effet anti-dépresseur, proposé pour les dépressions légères. Il interagit avec :
  - **Digoxine** (antiarythmique)
  - **Théophylline** (asthme)
  - **AVK**
  - **Ciclosporine** (rejet des greffes et maladies auto-immunes en dermatologie)
  - **Contraceptifs oraux** → risque de grossesse non désirée
- ➔ **Mécanisme** : Ce médicament est un **inducteur** enzymatique et va donc favoriser la **baisse** de l'activité d'un médicament à faible index thérapeutique

**À retenir** : l'éducation thérapeutique et l'interrogatoire sont très importants pour éviter ça +++

D'autres informations pouvant vous orienter :

- Âge
- Autonomie
- Poids
- Évaluation rénale
- État nutritionnel
- État d'hydratation
- État socio-économique
- Traitement en cours

Une fois que vous aurez pris votre **décision thérapeutique**, il faut vérifier que le patient et/ou son entourage a bien compris les points suivants :

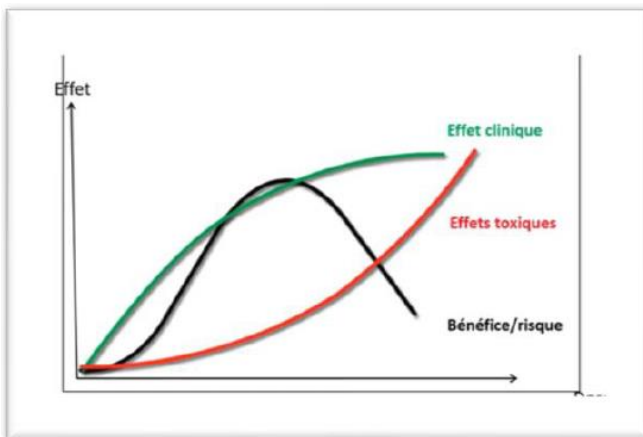
- Pathologie traitée
- Objectifs du traitement
- Administration
- Surveillance
- Effets secondaires potentiels
- Conduites à tenir en cas d'urgence (CAT)

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**.

### **C. Critères de choix du médicament**

- ➔ **Indication** valide
- ➔ Pas de **contre-indication**
- ➔ Mise en garde, **précautions** d'emploi (RCP)
- ➔ **Posologie**, adaptation si nécessaire (enfants, insuffisants rénaux...)
- ➔ **Durée** d'action  
Exemple : **anxiolytique** chez personne âgée = durée courte

- **Interactions** potentielles
- Risque **iatrogène** potentiel
- Forme **galénique** adaptée  
Exemples : pas de gros comprimés en cas **d'angine** (*douleur extrême tu le sais*).  
Pas de gouttes pour un patient qui a la maladie de Parkinson (il va en mettre 18 au lieu de 2).
- Pas d'effet de **mode**, de marketing
- **Prix, remboursement** (est-ce que le patient a une mutuelle ?)
- Pas de prescription de médicament à effet **non-démonstré** (sauf recherche d'effet placebo)
- Indiquer au patient/son entourage les éléments de **surveillance**  
Exemple : évolution de la fièvre à la suite du traitement **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 immédiatement → **ne pas arrêter le traitement**. Quand elle tombe → traitement n'est pas terminé, **il faut continuer**.
- Expliquer **les effets secondaires** : minimisés si choix judicieux, mais existants. Il faut avertir le patient de la conduite à tenir (CAT)
- **Réévaluer** (+++ traitements prolongés)



Courbes de l'effet en fonction de la dose administrée :

- Augmenter la dose ne donne pas forcément plus d'effet + risque de **toxicité**
- Rapport B/R **diminue** à mesure qu'on augmente les doses : l'effet clinique plafonne, les effets toxiques augmentent.

## D. Facteurs influençant le rapport B/R

### 1. La durée de traitement

Exemple : **Ximélégatran** (AC) cause des hépatites si on le prend de manière prolongée (non-commercialisé)

### 2. L'indication

Exemple : **anticorps monoclonal** indiqué dans le traitement de fond de la sclérose en plaque, puis essais dans la maladie de Crohn (maladie digestive) : rapport B/R insuffisant → pas indiqué dans cette maladie, mais l'est pour la SEP

### 3. Les conditions d'utilisation (exemple à venir : AC)

#### 4. Le temps et la durée

Exemple : trop d'effets secondaires ou pas assez d'efficacité sur le long terme = rapport B/R pas intéressant

#### 5. La population traitée = rejointe

- Échantillons **non-représentatifs** dans les essais (personnes âgées, femmes enceintes, exclues etc.)
- **Incidence** épidémiologique différente
- Les sous-populations ont un risque d'être **hors AMM** (âgés/enfants)

**Rappel** : prescription hors AMM autorisée si :

- Aucun **risque** encouru par le patient
- Prescription **référéncée** sur le plan scientifique

### V. Les 8 règles d'or de la prescription

#### *Les 8 règles d'or de la prescription*

1. Ne prescrire que si cela est absolument nécessaire (le médecin décide s'il prescrit)
2. Prescrire **le moins possible** (si + de 3 médicaments, difficile de prévoir les interactions)
3. Prescrire à posologie **adaptée**
4. Prescrire des médicaments **éprouvés** (impossible de connaître tous les mdc : il faut prendre l'habitude d'en apprendre 2-3 par classe thérapeutique, de bien les maîtriser et de se référer à ceux-là)
5. **Expliquer** au patient/entourage l'ordonnance
6. **Réévaluer** régulièrement la pertinence de la prescription (ce qui est vrai à un moment donné ne l'est plus forcément quelques mois ou quelques années plus tard)
7. **S'informer et se former** continuellement (obligation réglementaire, la science évolue)
8. Garder son **esprit critique** face aux pressions marketing

➔ Toute prescription est une **prise de risque** et tout l'enjeu est de limiter ces risques au maximum pour que le rapport B/R continue d'être favorable pour le patient +++

L'exemple des Anticoagulants : AVK et AOD

	AVK	AOD
Indications communes	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ ACFA</li> <li>❖ MTEV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ ACFA</li> <li>❖ MTEV</li> </ul>
Risques	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Inefficacité, si posologie insuffisante</li> <li>❖ Hémorragie, surtout si surdosage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Inefficacité, si saut de prise</li> <li>❖ Hémorragie, surtout si surdosage</li> </ul>
Posologie	A adapter au cas par cas	Fixe (± adaptation : dabigatran, rivaroxaban, apixaban)
Stabilité des taux	Non	Oui
Variabilité inter-individuelle	Oui	Non
Interactions	Très fréquentes	± Fréquentes
Surveillance biologique	Oui (INR – en routine)	Oui (laboratoire spécialisé)

Explications :

Ces 2 classes médicamenteuses partagent les mêmes :

- **Indications** : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire (ACFA) et Maladies Thrombo-emboliques-Veineuses (MTEV)
- **Risques** : **inefficacité** si sous-dosage et **hémorragie** si surdosage

L'**inefficacité** repose sur :

- Pour les **AVK** : d'une posologie insuffisante
- Pour les **AOD** : d'une posologie insuffisante + saut de prise

Posologie pour les AOD : possible adaptation selon **fonction rénale/âge**

➔ Qu'en est-il en termes d'efficacité ?

	AVK	AOD
Efficacité	Warfarine = référence	Non inférieure, voire supérieure (dabigatran, apixaban)
Tolérance	Warfarine = référence	Variable selon les critères : <ul style="list-style-type: none"> <li>- mortalité : pas de différence</li> <li>- saignements majeurs : dabigatran, apixaban supérieurs</li> <li>- saignements intra-crâniens : les 3 supérieurs</li> <li>- saignements digestifs : apixaban supérieur</li> </ul>
CAT en cas de surdosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Arrêt</li> <li>❖ Bien définie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Arrêt</li> <li>❖ Antidotes (dabigatran)</li> <li>❖ PPSB (apixaban, rivaroxaban)</li> </ul>

**Warfarine** = médicament de référence chez les AVK

**PPSB** = fraction active utilisée en cas de surdosage symptomatique sous AOD

**Interrogation** : *Faut-il remplacer les AVK par les OD dans leurs indications communes ?*

→ Points problématiques identifiés :

- **Coût** = AOD par comprimé **beaucoup plus chers** que AVK
- **Nombre** de patients à traiter très important (1,5 millions de patients en France sous traitement AC oral)
- **Surcoût** estimé pour la CPAM : 150 millions d'euros en 2016
- **Proportion** de prescriptions = les AOD représentent **60%** des prescriptions d'AC oraux, les cardiologues sont des gros prescripteurs d'AC oraux et  $\frac{3}{4}$  prescrivent AOD
- Prescriptions **non-fondées** = en 2013, 100 000 patients sous AVK sont passés sous AOD (2/3 étaient âgés = **risque ++**), si le traitement est stable, **on le garde !**

→ Méta-analyses effectuées depuis 2019 :

- Meilleure **efficacité/tolérance** des AOD par rapport aux AVK
- 4% d'ordonnances pour des cardiopathies valvulaires, alors que ces pathologies représentent des **contre-indications** à l'utilisation des AOD car sont inefficaces
- Surveillance de la fonction rénale chez les 80 ans **non-effectuée** dans 90% des cas
- ANSM : **3000 EI graves** dont près de 300 décès à la fin de l'année 2013

→ Recommandations scientifiques : très évolutives

- En **2013**, les AOD sont recommandés en remplacement des AVK en cas de **difficulté à équilibrer** le traitement, **d'intolérance** au traitement ou de volonté du patient de ne **pas faire les examens** complémentaires de surveillance.
- En **2014**, une liste des **interactions** des AOD est publiée.
- En **2016** recommandation d'emblée des AOD dans l'indication **fibrillation auriculaire**
- En **2019** : Méta analyse → regroupement de séries homogènes utilisant la même méthodologie, permettant d'avoir un nombre de patients inclus beaucoup plus **important** que les études qui la compose. Donne un rapport B/R **en faveur des AOD chez les patients âgés de 75 ans ou +**, confirmé chez les 80 ans ou +.

## VI. LES ASPECTS JURIDIQUES

### A. 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.

Il faut :

- ➔ Rester sur les molécules qu'on **maîtrise** bien
- ➔ Ne trop se laisser influencer par le **marketing**

## **B. Au regard de la collectivité**

Le **Code de la sécurité sociale** dit : « *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 pris en considération par le médecin.* »

Exemple : **AOD VS AVK**

- ➔ Prix au comprimé AOD **10x** plus cher que AVK
- ➔ Il faut pousser la réflexion plus loin, mesurer l'efficacité/tolérance qui doit être au moins similaire voire supérieure = analyse **médico-économique** +++
- ➔ Coût **direct** plus important ne veut pas dire que le coût du traitement est plus faible avec les AVK qu'avec les AOD

## **C. Au regard de la responsabilité du prescripteur**

- **Médecin agent du service public hospitalier** : la responsabilité est celle de **l'établissement public** sauf pour une faute détachable du service (ex : prescription faite par un médecin ivre mort)
- **Médecin libéral** : éléments intervenants
  - ➔ Existe-t-il une **faute** « vis-à-vis des données acquises de la science » ? (Importance de la formation et de l'information continue)
  - ➔ Droit à **sortir** des recommandations officielles (recommandations des sociétés savantes)
  - ➔ Responsabilité **disciplinaire** du Conseil de l'Ordre

Dédi Timeee :

**ET C'EST FINI** \*drop the mic\*, vous venez de lire ma septième et dernière fiche !

Dédi à mes co-tuts d'amour, vous êtres humains incroyablement incroyables (07 d'Anissou à celui qui me paye un café (j'déconne il va me tuer (pas vraiment paye moi un café <3))) et vive la pharmaco <3

Dédi à Lily, à ses siestes épiques, au cappuccino noisette et à Pasteur

Dédi à Claire même si elle est bélier (me vire pas stp jtm)

Dédi au Tutorat, la famille tu connais (j'vous aime fort ptn) <3333

Dédi à mes fillots pour leur courage de fou, je suis impressionnée par chacun de vous <33

Dédi à Bector ofc, il fait froid là-haut ? Et t'en as pas marre d'être trop fort ?