



RAPPORT BÉNÉFICE RISQUE

(Ehhh voici ma dernière fiche de cours, regalez-vous !! 🍷)

1 – Notion de rapport bénéfice/risque

Le rapport bénéfice risque présente d'un côté **les avantages** et de l'autre **les risques** que l'on fait courir aux patients : mais pas seulement au patient.



Ici, on a un **accident vasculaire cérébral majeur (AVC)**. On voit pratiquement toute la partie gauche ischémisée (= en train de souffrir de façon irréversible à cause de l'obstruction d'un vaisseaux)



Ici, le patient a un **hématome intra-crânien** (la zone blanche)

Dans les 2 cas (surtout le **premier**), rien ne permet d'être optimiste vis-à-vis du patient qui a cet **AVC ischémique** et qui a cette image imagerie cérébrale. Les **lésions sont majeures et irréversibles**. Dans le **deuxième cas**, les lésions sont peut-être moins importantes, mais **l'hématome est important**, il est dans une zone très importante, le patient a toutes les chances d'être **hémiparalysé = paralysé du côté** droit puisque la lésion est à gauche.

Entre ces deux images, qui sont deux évolutions de la même pathologie, une classe médicamenteuse est représentée ici : **les anticoagulants**. En l'occurrence ici on parle d'une vitamine anticoagulante qui sont les médicaments **antivitaminique K (AVK)**. Quand on a besoin d'anti coaguler des patients on verra plus loin qu'il y a plusieurs classe d'anticoagulants : ceux qui s'administre par voie injectable, et ceux par **voie orale** (=comprimés) qui ont 2 sous classes : **les AVK et les anticoagulants oraux directs (=AOD)**.

Pourquoi ces médicaments sont au centre de la problématique ?

Parce que la principale cause de cet **AVC ischémique** est une pathologie appelée la **fibrillation atriale (=auriculaire, FA)** qui est très fréquente. Elle a 2 complications majeures :

→ Le patient risque de balancer dans la circulation artérielle des **caillots** (=embols =thrombus) qui vont boucher des artères en distalité, notamment des **artères à destinées cérébrales, d'où l'AVC** ! Un des éléments du traitement important de la FA sera de mettre le **patient sous anticoagulants** de manière à faire **diminuer** autant que possible le risque **d'embolie artérielle** été donc → d'**AVC**.

→ Dun autre côté, si on **fluidifie trop le sang** on fait courir au patient un risque de **complications hémorragiques**.

On est donc confronté à un problème extrêmement important :

Quel est le rapport bénéfice/risque ???

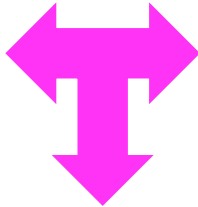
- Est-ce que quand on décide de traiter un patient par **anticoagulants**, par exemple pour une **fibrillation auriculaire**, on **augmente le risque hémorragique** mais on **diminue le risque d'embolie** (=thrombotique) ?
- Est-ce qu'on est vraiment sûr qu'on diminue **proportionnellement plus** le risque d'embolie qu'on augmente le risque hémorragique ?

Dans tous les cas on va mettre le patient sous anticoagulant parce qu'on considère qu'on est dans la **prévention** de thrombose plutôt que dans le risque hémorragique. Par contre, à l'inverse, si le patient a beaucoup d'autres facteurs qui vont augmenter **le risque hémorragique** on va se retrouver dans la situation où on veut éviter cette hémorragie donc on va prendre **le risque qu'une thrombose arrive**. C'est ça le rapport bénéfice/risque : quel est le plus **dangereux** ou au contraire le plus **sécurisé** pour le patient ? c'est au médecin de prendre cette décision compliquée.

J'ai légèrement modif ce passage par rapport à la ronéo parce que je n'aimais pas du tout

2 – Qui prend les risques ?

Le patient
++++



Le prescripteur : par exemple le médecin décide de traiter ou non un patient, mais sans prendre la peine de chercher tous les éléments... Or la décision prise n'est pas la bonne et le patient s'est compliqué d'une pathologie ischémique ou hémorragique → donc le parent du patient l'attaque en justice

La collectivité : prend en charge et paie. Par exemple, une journée d'hospitalisation en réanimation coûte 1000€ (la santé a un coût)

3 – Quels risques pour le patient

⊗ **Effets secondaires/complications imprévisibles :**

Ex : réaction allergique à un antibiotique

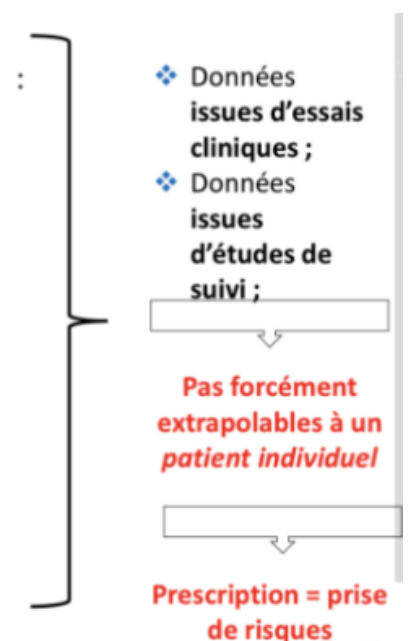
Dans le cas où on prend pour la première fois un médicament et que l'on a des effets secondaires : banales et bénins (éruptions cutanées, fièvre), ou grave (œdème de Quinck, choc anaphylactique..) → **c'est IMPRÉVISIBLE**

⊗ **Effets secondaires/complications prévisibles :**

Ex : trouble digestifs sous amoxicilline AC. Clavulanique

(=Augmentin) : plutôt banal et fréquent, le médecin explique que c'est normal mais qu'il faut le rappeler si ça persiste

Ex : hémorragie sous anticoagulant : les AVK sont victimes de l'interaction avec les anti-comitiaux, ici on a un risque de baisse d'efficacité, et donc de ne pas protéger le patient comme voulu. On a des moyens, on va vérifier les taux et l'efficacité des AVK puis adapter la posologie, ce sont des éléments de surveillance



Ex : contraception oestroprogestative (= la pilule) : si on a une femme qui fume on augmente de façon importante le risque de thrombose (phlébite, embolie pulmonaire ou AVC), donc on regarde bien tous les antécédents pour savoir si la prescription est sans risque ou non, auquel cas il faut lui proposer d'autres moyens de contraceptions

⊗ **Interaction :**

→ Inefficacité/potentialisation (= augmentation de l'effet) : l'épilepsie (=comitial) est soignée par anti-comitiaux. Ces médicaments ont un effet d'induction enzymatique. Si on a un patient qui en prend et qu'en plus on lui prescrit un médicament concerné par cette induction, on risque, à cause de l'interaction qui existe entre ces deux classes médicamenteuses, d'avoir une baisse d'efficacité car on augmente le catabolisme

→ Toxicité cumulée : ex AINS (=Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens) + IEC (= Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion) et rein : si on administre ces 2 médicaments on potentialise la toxicité au niveau du rein et on risque une insuffisance rénale, il faut donc que le risque soit le plus faible possible pour que le bénéfice soit important

4 – Décision thérapeutique personnalisée :

I – Quels objectifs

TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE :

On va traiter la cause de la pathologie

Ex : vous traitez une infection pulmonaire (= pneumonie), vous allez utiliser un antibiotique pour contrôler l'infection

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

= on traite le symptôme

Ex : toujours dans le cas de la pneumonie, cette infection pulmonaire entraîne de la fièvre (symptôme), donc vous allez utiliser un antipyrétique pour faire tomber cette fièvre car l'antibiotique mettra 48-72h à agir donc la fièvre ne tombera pas tout de suite.

TRAITEMENT CURATIF :

C'est la chirurgie

Chirurgie d'exérèse d'un cancer pour le supprimer. Quelques fois cela suffit au traitement de la maladie

Ex : le cancer du poumon de certaine forme histologique peut évoluer de façon localisée

D'autres fois la chirurgie va soulager sans forcément guérir

Ex : cancer du côlon avec occlusion très évolué donc les traitements lourds (chimio) ne vont pas l'améliorer, on va proposer des prothèses pour faciliter l'évacuation des matières, sans enlever le cancer

TRAITEMENT PALLIATIF :

Dans le cas d'un cancer dépassé où on ne peut plus proposer une chirurgie (quand la maladie est trop grave on propose une **solution de confort** ce qui est primordiale) +++

Ex : utilisation de morphinique chez un patient qui a un cancer douloureux

TRAITEMENT D'ATTAQUE/D'ENTRETIEN :

Le traitement d'attaque cesse la pathologie et le traitement d'entretien évite la récurrence

Ex : fibrillation auriculaire (= trouble du rythme cardiaque) et amiodarone (= antiarythmique pour revenir à un rythme normal et prendre un autre traitement pour éviter que le patient repasse en fibrillation auriculaire

TTRAITEMENT PRÉVENTIF :

La meilleure prévention AVC c'est le contrôle de la pression artérielle (on doit **convaincre** le patient atteint de tension artérielle de prendre un traitement alors que sa condition est asymptomatique mais elle l'expose à un **risque notamment AVC**) on doit donc être convaincant car tous les antihypertenseurs ont des effets secondaires.

On doit convaincre notre patient de prendre un traitement au long cours (à vie) pour une maladie qui lui est asymptomatique mais qui l'expose à un AVC qui peut être dramatique.

→ **Il va avoir des effets secondaires pour une maladie qu'il ne ressent pas et pour un risque qu'il ne voit pas** (il faut être très persuasif)

TRAITEMENT POUR RÉMISSION ; LIMITER LA PROGRESSION D'UNE MALADIE

= Freiner l'évolution d'une maladie sans pour autant la guérir

Ex : chimiothérapie

II – Quels éléments à intégrer ?

☐ Le patient :

- **Volonté ? Est-il d'accord ? Prendre en compte l'avis du patient +++**
- Contexte pathologique
- Traitement en cours (Ex : le ttt que prend déjà le patient : sciatique traitée par AINS, le gène. On peut lui proposer un ttt par voie intramusculaire MAIS si il est sous anticoagulant c'est impossible (risque hémorragique))

☐ La pathologie traitée :

- Génie évolutif (ex : cancer de la prostate découvert à 90 ans, on sait que l'évolution du cancer sera très lente, va-t-on lui prescrire un traitement avec beaucoup d'effets secondaires ? **évidemment NON !** compte tenu de son âge, en toute connaissance de cause on décide de **ne PAS traiter ce patient**, tout en expliquant pourquoi à sa famille (et à lui)

☐ Le traitement envisagé :

- **Efficacité, effets secondaires attendus, résultat escompté...**

☐ Mode de vie du patient, conditions socio-économiques : (on soigne tous les patients !)

- Ex : anticoagulant et isolement social (on regarde comment le traitement est supporté, le **mode de vie du patient** (ex : SDF auquel vous prescrivez des anticoagulants et prises de sang régulières évidemment ce n'est pas possible, même problème avec un patient vivant excentré de la ville où ils doivent faire 50km de route pour trouver un labo).

☐ Entourage du patient (personne de confiance) :

- Il faut bien tout expliquer, si le patient n'est pas en mesure de comprendre (Ex : patient atteint d'Alzheimer qui doit prendre de la Warfarine (=AVK) tous les matins peut être exposé à un surdosage s'il prend plusieurs fois son ttt en pensant ne pas l'avoir pris ou inversement s'il ne le prend pas on a un risque d'inefficacité qui peut entraîner un AVC), il faut **s'adresser à la personne de confiance +++**

☐ Éthique :

- Est-ce que **c'est raisonnable** ou pas ? Est-ce que ce sont des soins futiles au sens réglementaire du terme = **qui n'ont pas d'intérêt pour le patient ?**

III – Comment limiter les risques pour le patient ?

Il y a des traitements en cours ?

On va essayer de limiter les risques en vérifiant les traitements en cours, le risque étant **l'interaction** avec **potentialisation et inhibition** ou même **multiplication des effets secondaires**.

→ On anticipe ces risques en interrogeant le patient, en ayant accès à son dossier médical partagé, en téléphonant à son médecin traitant ou la pharmacie où il prend ses médicaments, en regardant ses ordonnances...

⚠ Attention à l'automédication ⚠

Depuis janvier 2020, les AINS ne sont plus à portée de main des clients dans les officines... Mais toujours en accès libre dans les pharmacies en ligne...

→ Les AINS sont en **vente libre** en pharmacie en France (ex = ibuprofène), mais plus à portée de main des clients depuis 2020. Le pharmacien a l'obligation de vous interroger sur d'éventuelles contre-indications à vous délivrer ce médicament (ce qu'il ne fait jamais), or si c'est une femme un peu âgée qui prend des **IEC** pour sa tension et vient prendre des **AINS** pour un mal de dos : on a un **risque d'interactions !** +++

Il y a quelques années le coût des ordonnances a augmenté de 1€ mais si on achète des AINS en ligne il n'y a aucun conseil... (le pharmacien ne peut pas refuser de vendre un AINS mais il doit le déconseiller)

→ Pub de l'ANSM qui dit qu'en période hivernale (++ rhume), il y a une classe médicamenteuse **extrêmement dangereuse** :

Ceux qui contiennent un **vasoconstricteur**, dérivé de m'adrénaline (= alpha mimétique)

Ceux qui contiennent un **AINS** (ex : rhinadvil)

Ceux qui contiennent du **paracétamol** (ex : dolirhume)

Ceux qui contiennent un **antihistaminique** (anti-allergique)

Ces médicaments sont en **vente libre**, ce sont des médicaments **dangereux** car ils peuvent entraîner un **syndrome coronarien aigu** (ex : infarctus) en entraînant une **vasoconstriction des coronaires** (= artères qui perfusent le cœur). Ils peuvent entraîner des **AVC** et deux pathologies dérivées de cet AVC, décrites il y a quelques années et qui sont réversibles.

Le site de l'ANSM dit que si on veut **soigner un rhume** on doit se nettoyer les fosses nasales avec du sérum salé (eau de mer stérilisée), il faut boire suffisamment (pour ne pas se déshydrater), il faut dormir la tête surélevée, il faut être dans une atmosphère pas trop chaude (18-20°C) il faut aérer les pièces. Il est surtout dit qu'il **ne faut PAS prendre ces médicaments**.

⚠ Attention aux habitudes alimentaires ⚠++



- ✓ **Le PAMPLEMOUSSE** interagit avec des médicaments et va augmenter l'absorption intestinale. Ce sont des médicaments qu'on ne prend pas souvent (méd antirejet de greffe) ou certains qui sont plus fréquents (anti-hypertenseurs, antiarythmique, antidépresseur). C'est au médecin d'expliquer au patient qu'il faut prendre le médicament à distance du jus de pamplemousse (ou arrêter d'en boire)
 - ➔ **risque d'accumulation** = **EFFET INHIBITEUR** (on le voit aussi dans le cours PC)
 - ➔ **ces médicaments peuvent s'accumuler** = **risque de TOXICITÉ**
- ✓ À l'inverse, **le MILLEPERTUIS** (en vente libre = sans ordonnances) pour la dépression légère.
 - ➔ Induction des protéines de transport à travers la membrane intestinale (induction au niveau du cytochrome P450 hépatique) : donc on augmente le catabolisme et diminue l'effet. Le risque est une **baisse d'efficacité des médicaments, notamment des contraceptifs oraux et des antivitaminiques K ++** (mais aussi anti- arythmique, traitement de fond de l'asthme, la cyclosporine (=antirejet de greffe))
 - ➔ **EFFET INDUCTEUR**

Il faut prendre en compte :

- * Âge du patient :
- * Poids du patient :
- * Évaluation de la fonction rénale : si la fonction est altérée il faut **adaptée la posologie** en la diminuant
- * État nutritionnel : il faut **diminuer les médicaments** qui ont une forte affinité avec les protéines de transports (ex : albumine) si dénutrition
- * État d'hydratation :
- * État socio-économique, niveau cognitif (mémoire), autonomie
- * Traitement en cours : Il faut vérifier que le patient (et/ou son entourage) a/ont intégré(s) les informations :
 - Pathologie
 - Objectif du traitement
 - Administration
 - Surveillance
 - Effets secondaires potentiels et CAT (mettre en deux colonnes)

Après tout ceci il va falloir faire la synthèse pour expliquer aux patients ce que l'on veut faire :

- > **Définir un objectif thérapeutique**
- > **Hierarchiser les priorités**
- > **Les faire accepter**

CRITÈRES DÉCISIONNELS POUR LE CHOIX DU MÉDICAMENT	
➔ Indication valide	➔ Forme galénique adaptée (si le patient tremble on ne prescrit pas de gouttes)
➔ Pas de contre-indication	
➔ Mise en garde, précaution d'emploi	

- ➔ Posologie, adaptation nécessaire ?
- ➔ Durée d'action
- ➔ Risque iatrogène potentiel
- ➔ Interaction potentiel
- ➔ Prix, remboursement
- ➔ Pas d'effet mode (marketing)

➔ Pas de prescription de méd à effet non démontré (sauf si recherche de placebo) (avec des antalgiques on a 40% d'effet placebo, donc les patients ont une amélioration de leur douleur dans 40% des cas avec un placebo)

Avant et pendant la prescription il y a un temps important d'éducation du patient ++

Ex : un patient sous anticoagulant, on lui explique pourquoi on lui donne ce ttt, les objectifs, les taux à obtenir, comment et quand ça se prend, ce qu'il faut surveiller et ce qu'il faut faire en cas d'effets secondaires.

Dans certains cas on peut être aidé par le laboratoire pour pharmaceutique, par exemple avec un petit livret expliquant tous ces éléments qui est fait par le labo fabriquant cet anticoagulant.

Par ex, si le passe-temps du patient est le jardinage, on doit lui dire que quand il le fait il doit mettre des gants pour éviter de se blesser, qu'il doit éviter de monter sur une échelle avec sa tronçonneuse (risque d'hémorragie si il saigne).

ECOS examen clinique objectif structure : consiste à reproduire une interaction avec les patients notamment, dont un des thèmes est d'expliquer au patient les risques des anticoagulants en 7min.

On a défini un objectif : anticoagulant avec des éléments de surveillance. On a hiérarchisé des priorités (la prise d'anticoagulants est plus importante que monter sur une échelle et le plus difficile est de le faire accepter au patient, il faut être convaincant et pertinent.

Surveillance du traitement :

- × Éléments de surveillance : est-ce que ça marche ? Est-ce qu'il y a des effets secondaires ?
- × Délai d'évaluation de l'efficacité/inefficacité
- × CAT en cas d'inefficacité/intolérance

Il faut aussi **prévenir les effets secondaires** et expliquer comment agir (ex : anticoagulant, si le patient se met à saigner des dents quand il se les brosse, ce n'est pas normal et il y a peut-être surdosage)

- × Réévaluation, particulièrement en cas de traitement prolongé

Perpétuellement réévaluer l'intérêt du méd +++

À partir de quand on se demande si ça marche ou pas ?

Ex antibiotiques : leur délai d'action est en moyenne de 48h, donc on doit expliquer au patient que c'est normal que la fièvre ne chute pas directement après la prise du médicament !

Est-ce que c'est vraiment justifié de continuer ce ttt ?

Ex : Si on a des patients avec de nombreuses pathologies, de nombreuses prescriptions, il y a une unité aux urgences qui les prend en charge et souvent arrête leur ttt qui dure depuis longtemps et qui ont été poursuivis alors qu'ils ne sont plus utiles.

Ex : Si quelqu'un a eu une dépression, on le traite avec des antis dépresseurs et on le revoit 10 ans après toujours sous antis dépresseurs avec potentiellement des effets secondaires, est-ce que c'est justifié de garder ce ttt 10 ans ? Normalement ce ttt doit durer quelques mois...

Bénéfice biologique :

Ex le ttt du cholestérol : un patient qui a fait un AVC (artère cérébrale bouchée), car il a des problèmes de cholestérol (hypercholestérolémie), on va le traiter avec des statines (pour le cholestérol). Il faut fixer avec le patient des taux de cholestérol, et prévenir le médecin traitant de son traitement, qu'il faut contrôler le taux de cholestérol dans 3 mois pour voir si le ttt est efficace.

→ Ainsi le **bénéfice** est défini soit par rapport à un placebo, (quand aucun ttt n'existe) soit un ttt de référence. La mesure est un élément qui peut être une variable qualitative (le patient a ou n'a pas cette patho) ou quantitative (le patient a normalisé sa pression artérielle). Ces variables peuvent être discrètes (0 ou 1 : il y a ou il n'y a pas) ou non discrète (une infinité de valeurs). Pour mesurer ces éléments on va utiliser des indices (cours de biostat) : baisse de risque relatif, nombre de patient à traiter, différence de risque, ...

→ **On utilise le terme rapport bénéfice/risque mais ce dont on parle c'est des différence bénéfice risque ++++**

On va regarder quels sont les éléments d'améliorations et d'autre part les éléments d'aggravations et on fait la différence (pas un rapport)

NND et NNH +++ (nouveau !!!)

→ **NND** = nombre de patient à traiter pour voir apparaître le bénéfice durant la période de surveillance du ttt

→ **NNH** = nombre de patient à traiter durant la période de surveillance pour voir apparaître un effet secondaire

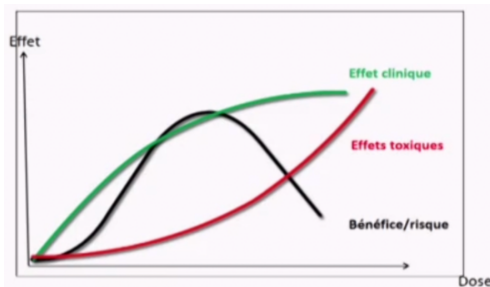
Un médicament est d'autant plus efficace que le **NND** est plus faible (plus le NND est faible, plus le médicament marche)

Un médicament est d'autant plus mal supporté que son **NNH** est faible

Imaginons qu'on ait 2 médicaments : le 1^{er} à l'origine d'hématome intracrânien avec un NNH de 50, le 2^{ème} avec un NNH de 500 (on a risque de voir apparaître une complication à type d'hématome intracrânien sur un patient tous les 50 patients pour le 1^{er} et tous les 500 pour le 2^{ème}), on va donc choisir le 2^{ème} médicament.

Autre exemple, 1^{er} médicament a un NND de 50 (il faut traiter 50 patients pour qu'un patient soit amélioré) et 2^{ème} a un NND de 500 (il faut traiter 500 patients pour qu'un patient soit amélioré) donc on va choisir le 1^{er} médicament.

IV – Dose et rapport bénéfice/risque



À mesure qu'on **augmente la dose**, on **augmente les risques pour le patient ++**

Donc on diminue le rapport bénéfice/risque puisqu'on augmente le risque, sans forcément améliorer le bénéfice

Facteurs influençant le rapport bénéfice/risque :

- ☛ **Durée du traitement** : c'est l'exposition de la population, le nombre de patients à traiter.
 - Ex : un certain AOD, un médicament qui n'a jamais été commercialisé car on s'est aperçu dès qu'il a été commercialisé dans certains pays (pas en France) qu'on voyait apparaître des complications hépatiques, notamment des hépatites graves. Pendant les études qui ont précédées sa commercialisation, ça n'a pas été détecté et quand on a traité des effectifs plus importants on s'en est rendu compte
- ☛ **Indication** :
 - Natalizumab (Ac monoclonal) soigne les polyarthrites, on a essayé de l'utiliser pour la maladie de Crohn → on s'est aperçu que ça ne marchait pas, et ça avait beaucoup d'effets secondaires → donc si vous avez une polyarthrite et la maladie de Crohn (ce que je ne vous souhaite pas) = on ne vous prescrira pas ce méd
- ☛ **Condition d'utilisation** :
 - Ex : Anticoagulants
- ☛ **Temps**
- ☛ **Population traitée (rejointe)** :

- Population différente des essais (dans les essais les patients sont suivis, généralement jeunes)
- Incidence épidémiologique
- Sous population particulière
-

5 – Les 8 règles d'or (elles résument tout ce qu'on a vu depuis le début du cours)

- 1 = Ne prescrire que si cela est absolument nécessaire
- 2 = Prescrire le moins possible
- 3 = Prescrire une posologie adaptée
- 4 = Prescrire de préférence des médicaments éprouvés
- 5 = Expliquer aux patients et/ou à son entourage l'ordonnance
- 6 = Réévaluer régulièrement la pertinence de la prescription
- 7 = S'informer et se former continuellement
- 8 = Garder son esprit critique face aux pressions marketing

6 – Différentes études :

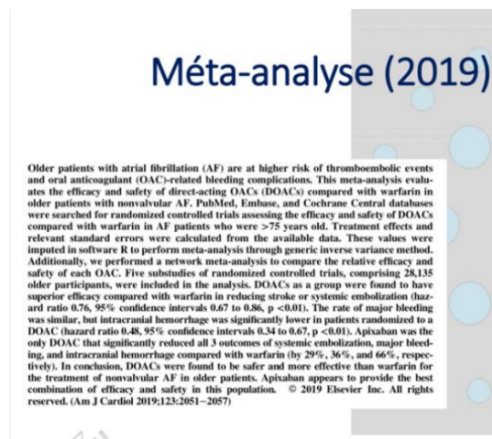
Étude du princeps d'un AOD en 2009 : le DABIGATRAN

On a d'un côté les patients à qui on donne le médicament et de l'autre les patients à qui on donne le ttt de référence.

L'âge moyen des patients est de 71 ans

Étude de 2022 en Angleterre s'intéressant à l'incidence de la fibrillation auriculaire, indication AOD compris, chez les patients vivant en Grande Bretagne (4,6 millions de patients) :

D'un côté on fait les études sur des patients relativement jeunes et de l'autre côté ceux qui prennent réellement le médicament sont âgés



→ Conclusion : La fibrillation auriculaire concerne **10% des personnes de 80 ans et plus**. On a donc des discordances observables entre ce qui est attendu au vu du protocole et la vraie vie +++

7 – Les anticoagulants Oraux directs (AOD)

On en a 3 disponibles en France. Quand on compare avec une autre classe de médicaments (AVK), AOD Vs AVK, elles ont les mêmes indications : ACFA (fibrillation auriculaire) et METV (maladie thrombo embolique veineuse), mêmes risques...

Anticoagulants oraux directs (AOD)

	AVK	AOD
Indications communes	<ul style="list-style-type: none"> ACFA MTEV 	<ul style="list-style-type: none"> ACFA MTEV
Risques	<ul style="list-style-type: none"> Inefficacité, si posologie insuffisante Hémorragie, surtout si surdosage 	<ul style="list-style-type: none"> Inefficacité, si saut de prise Hémorragie, surtout si surdosage
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)

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

➔ Faut-il remplacer les **antivitaminiques K** (= méd anticoagulants pris par voie orale, très largement utilisé) par les **AOD** (= anticoagulants direct) dans leurs indications communes ?

AVK = classe médicamenteuses responsable de la **plus grande admission aux urgences**, notamment à cause des saignements +++ (bonus : c'est ce qu'on utilise pour la mort aux rats) Quand ces médicaments sont arrivés sur le marché (dans les années 2014-2015), voilà ce qu'on pouvait lire dans la presse (article tiré de Le Monde) :

Recommandations internationales

Recommandations pour le traitement par NACO (FA non valvulaire)		
Recommandations	I	B
Quand un traitement par AVK à dose ajustée ne peut pas être utilisé chez un patient avec une FA nécessitant un traitement ACO, du fait d'une impossibilité à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique, du fait d'effets indésirables liés aux AVK ou de l'incapacité à assurer le suivi de l'INR, un NACO est recommandé : <ul style="list-style-type: none"> soit inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) soit inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) 		
■ Quand le dabigatran est prescrit, la dose de 150 mg 2 fois/jour est recommandée chez la plupart des patients		
■ La dose de 110 mg 2 fois/jour est recommandée si : <ul style="list-style-type: none"> âge > 80 ans coprescription de médicaments entraînant des interactions (vérapamil) risque hémorragique élevé (score HAS-BLED ≥ 3) insuffisance rénale modérée (DFG 30-49 mL/min) 	IIa	B
■ Quand un traitement par rivaroxaban est envisagé, la dose de 20 mg 1 fois/jour est recommandée chez la plupart des patients		
■ La dose de 15 mg 1 fois/jour est recommandée si : <ul style="list-style-type: none"> risque hémorragique élevé insuffisance rénale modérée (DFG 30-49 mL/min) 	IIa	C
L'évaluation de la fonction rénale (mesure de la DFG par la formule de Cockcroft) est recommandée lors de la prescription initiale de tout NACO, lors de la mise sous traitement et lors du suivi, au minimum 1 fois/an et plus fréquemment en cas d'insuffisance rénale modérée	IIa	B
Les NACO ne sont pas indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)	III	A

Source : European Society of Cardiology, 2012 (2).

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
BOUR LA SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT

Fibrillation auriculaire non valvulaire Quelle place pour les anticoagulants oraux ?

Il existe 2 classes d'anticoagulants oraux : les anticoagulants à action directe (AOD) et les anticoagulants à action indirecte (AII). Les AOD sont des médicaments à action directe, ils agissent directement sur les facteurs de la cascade de la coagulation. Les AII agissent indirectement sur la coagulation en inhibant l'enzyme vitamine K.

Les AOD dans la fibrillation auriculaire

- Les AOD sont indiqués dans la prévention des accidents thrombotiques, notamment en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire.
- Le dabigatran (Dabigatran) est le seul AOD autorisé en France pour la prévention des accidents thrombotiques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire.
- Le dabigatran est indiqué chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec ou sans antécédents de thrombose, et chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec ou sans antécédents de thrombose, et chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec ou sans antécédents de thrombose.

Les AOD dans la fibrillation auriculaire non valvulaire

- Les AOD sont indiqués dans la prévention des accidents thrombotiques, notamment en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire.
- Le dabigatran (Dabigatran) est le seul AOD autorisé en France pour la prévention des accidents thrombotiques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire.
- Le dabigatran est indiqué chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec ou sans antécédents de thrombose, et chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec ou sans antécédents de thrombose.

Principales caractéristiques des anticoagulants oraux

AVK	AOD
<ul style="list-style-type: none"> Effets secondaires : saignements, hémorragies, effets sur la fonction rénale. Effets secondaires : saignements, hémorragies, effets sur la fonction rénale. 	<ul style="list-style-type: none"> Effets secondaires : saignements, hémorragies, effets sur la fonction rénale. Effets secondaires : saignements, hémorragies, effets sur la fonction rénale.

Recommandations pour le traitement par NACO (FA non valvulaire)	I	B
Quand un traitement par AVK à dose ajustée ne peut pas être utilisé chez un patient avec une FA nécessitant un traitement ACO, du fait d'une impossibilité à maintenir l'INR dans la zone thérapeutique, du fait d'effets indésirables liés aux AVK ou de l'incapacité à assurer le suivi de l'INR, un NACO est recommandé : <ul style="list-style-type: none"> soit inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) soit inhibiteur du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) 		
■ Quand le dabigatran est prescrit, la dose de 150 mg 2 fois/jour est recommandée chez la plupart des patients		
■ La dose de 110 mg 2 fois/jour est recommandée si : <ul style="list-style-type: none"> âge > 80 ans coprescription de médicaments entraînant des interactions (vérapamil) risque hémorragique élevé (score HAS-BLED ≥ 3) insuffisance rénale modérée (DFG 30-49 mL/min) 	IIa	B
■ Quand un traitement par rivaroxaban est envisagé, la dose de 20 mg 1 fois/jour est recommandée chez la plupart des patients		
■ La dose de 15 mg 1 fois/jour est recommandée si : <ul style="list-style-type: none"> risque hémorragique élevé insuffisance rénale modérée (DFG 30-49 mL/min) 	IIa	C
L'évaluation de la fonction rénale (mesure de la DFG par la formule de Cockcroft) est recommandée lors de la prescription initiale de tout NACO, lors de la mise sous traitement et lors du suivi, au minimum 1 fois/an et plus fréquemment en cas d'insuffisance rénale modérée	IIa	B
Les NACO ne sont pas indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)	III	A

Les autorités ont pris peur (française et américaine) :

Une discordance complète s'installe entre les Français qui disent « on ne les utilise QUE si on ne peut pas faire autrement » et les Américains qui disent « on les utilise d'emblée »

Pourquoi ?

Parce que les Américains disposaient de données montrant que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est largement favorable, que **ça coûte beaucoup moins cher** de prendre un AVK (les AOD sont 10 fois plus cher !!)

Avec le recul on voit apparaître beaucoup plus d'interactions médicamenteuses que prévu (déconseillé aux gens avec des prothèses cardiaque ++).

➔ **On a deux types d'interactions médicamenteuses : pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ++**

Petit à petit ces médicaments sont devenus de plus en plus prescrit et ce sont maintenant des médicaments que l'on **prescrit en première intention dans cette indication.**

L'intérêt de prendre des **AOD** c'est qu'il y a **beaucoup moins d'interactions** qu'avec les AVK, les interactions avec un AOD (=NACO) tiennent sur une demi-page alors que celle des AVK font deux pages.

De plus, en termes de prescriptions c'est **plus facile d'utiliser des AOD**, en terme de surveillance c'est **plus facile aussi** (avec les AVK il faut faire beaucoup de prises de sang). Les complications hémorragiques sont moins fréquentes avec les AOD, mais elles sont **plus faciles à traiter avec les AVK**, donc le rapport bénéfice/risque n'est pas évident.

7. Interactions médicamenteuses avec les NACO

- Les interactions médicamenteuses avec les NACO sont nombreuses :
 - agents antiplaquettaires : clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, etc.
 - antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole
 - anticonvulsivants inducteurs : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
 - antibactériens : rifampicine, clarithromycine
 - plante : millepertuis (*Hypericum perforatum* ou *St John's Wort*)
 - inhibiteurs de protéases : ritonavir, etc.
 - AINS : tous (ibuprofène, naproxène, diclofénac,...) y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécocixib, etc.)
 - aspirine : quelles que soient l'indication et la dose.
- Certaines interactions médicamenteuses sont spécifiques au dabigatran :
 - antiarythmiques : amiodarone, dronédarone, quinidine, vérapamil ;
 - médicaments de la transplantation : ciclosporine, tacrolimus ;
 - médicaments d'automédication, notamment l'aspirine, l'ibuprofène, le kétoprofène...

➔ **Une méta analyse nous dit que chez les patients âgés de 75 ans ou plus (particulièrement exposés aux risques hémorragiques), le rapport bénéfice/risque des AOD est >>>> que celui des AVK** ++++ (donc AOD plus sûr à utiliser que AVK)

(méta analyse = regroupement d'étude avec une méthodologie similaire sur le même problème. En regroupant ces données on va augmenter la puissance statistique et le nombre de patient)

➔ On trouve les informations sur les **bénéfices dans les essais de phase 3 et 4**, on va trouver les infos sur **les effets secondaires dans la pré commercialisation pour les fréquents** et pour les **rares qu'après la commercialisation.**

On doit **continuellement s'informer** avec des revues scientifiques de haut niveau qui sont caractéristiques, avec des informations triées et validées. Ou avec l'ANSM qui publie les nouveaux médicaments

6 – Aspects juridiques

Sur le plan juridique on est tenu de faire **au mieux dans l'intérêt du patient**, vous devez assurer au mieux les soins à votre patient dans la limite de vos compétences.

→ Au regard du patient :

- ➔ **Code de déontologie** « 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 »
- ➔ La liberté de prescription connaît cependant des limites techniques, dans l'intérêt du malade

++ si vous voulez être chirurgien, vous ne prescrirez presque pas de méd (ou alors ce sera toujours les mêmes) les antalgiques par exemple, vous redirez votre patient vers leur médecin traitant ou vers l'anesthésiste. Il faut rester dans son domaine de compétences
→ « j'opère bien les gens, mais je ne sais pas prescrire car j'ai oublié. » Les chirurgiens ne se risquent pas à prescrire des méd et ils ont bien raison !

→ Au regard de la collectivité, qu'est-ce que nous dit la législation ? ++

- ➔ Elle nous dit que **l'intérêt du patient PRIME sur l'intérêt de la collectivité** +++
Cela signifie qu'il y a un certain nombre de méd qui vont impacter la collectivité, pas tellement en termes de coûts ou de remboursement mais en termes **d'épidémiologie**

Ex : une prescription des antibiotiques complètement anarchique et désordonnée entraîne une résistance bactérienne, dans certains pays d'Asie du Sud -Est par exemple, ou chez nous en Espagne ou en Hongrie, il y a plein de bactéries résistantes car on a prescrit n'importe quoi en termes d'antibiotiques

(EN GROS) → si on est amené à prescrire des méd qui peuvent générer une résistance, on doit prescrire ce méd s'il n'y a **pas d'autres solutions** car l'intérêt du patient prime sur l'intérêt de la collectivité ++

→ Au regard de la responsabilité du prescripteur :

- ➔ **Médecin agent du service public** : la responsabilité est celle de **l'établissement public**, sauf faute professionnelle détachable du service
- ➔ **Médecin libéral** : existe-il une faute au regard des données acquises de la science ?
Droit à sortir des recommandations « officielles » ; responsabilité disciplinaire conseil de l'ordre

Est-ce que sur le plan réglementaire on prend un risque en prescrivant ? la réponse est non, si une prescription qui est faite dans des conditions normales. MAIS si vous êtes complètement bourrée et que vous faites une prescription et qu'il y a des effets secondaires
→ vous n'êtes plus pris en charge par l'assurance de l'hôpital si vous êtes médecin hospitalier
→ faute détachable du service (en gros là c'est la sauce)

J'ai pluuuuuuus assez de place pour mon moment pref 😊.. Dédi à vous tous 😊, croyez en vous et ne lâchez rien !! 📈 (vous avez déjà fait la moitié du chemin en plus donc hop hop hop :) Je vous envoie plein de courageeee (pour pouvoir flex comme lui -> 🦋) et plein de LOVEEE 💞❤ <<33333