

# Rapport bénéfice - risque

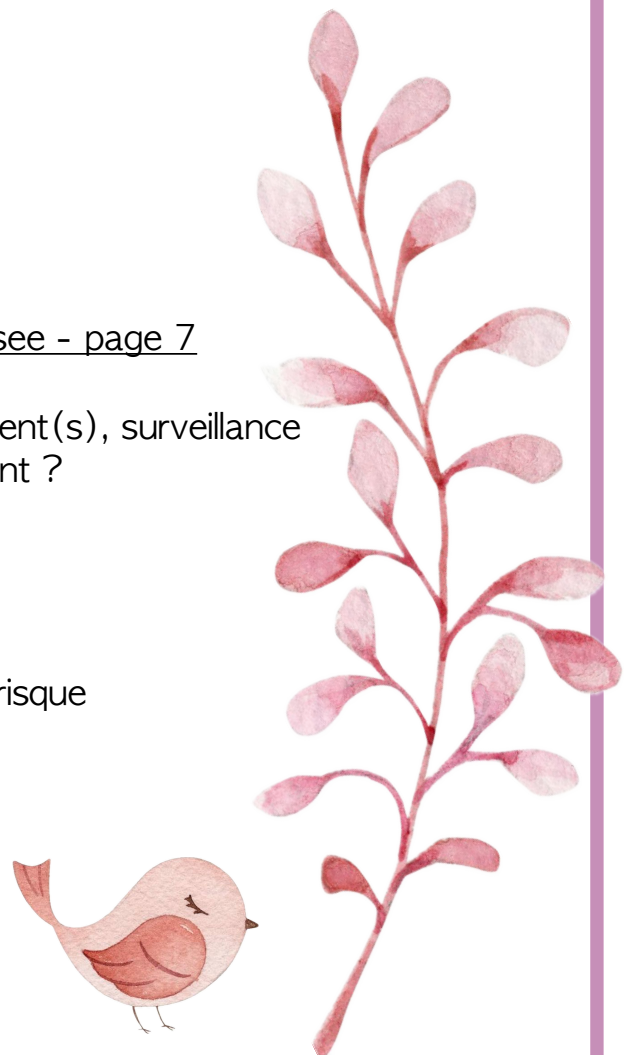
## Petit mot

[Alexothermique] coucou !! Déjà je tiens à te féliciter d'avoir ouvert cette fiche, beaucoup impassent la pharmaco alors ouvrir une fiche qui sortir si proche de l'examen, je suis très fier de toi ! Tu vas tout déchirer, j'en ai aucun doute, fonce !! T'es trop fort(e) !! Hey !! D'ailleurs tu retrouvera des petits pélicans rouges quand il s'agit d'un rajout du prof de cette année !! (C'est sympa les pélicans)  
Trêve de blalba, GOOOOO



## Sommaire

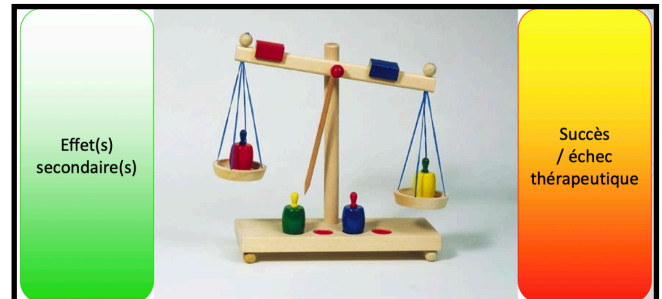
- I. Notion de rapport bénéfice-risque - page 2
  - II. Qui prend les risques ? - page 4
  - III. Risques pour le patient - page 5
  - IV. Notion de décision thérapeutique personnalisée - page 7
    - a : Objectifs du traitement
    - b : Les éléments du choix : patient, traitement(s), surveillance
    - c : comment limiter les risques pour le patient ?
  - V. Dose et rapport bénéfice/risque - page 16
    - a : définitions
    - b : NNT vs NNH
    - c : facteurs influençant le rapport bénéfice risque
    - d : les 8 règles d'or
  - VI. Étude sur les anti-coagulants - page 18
  - VII. Aspects Juridiques - page 24
- +++ CE QU'IL FAUT RETENIR +++ - page 25



# I. Notion de rapport bénéfice-risque

## Définition !

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.

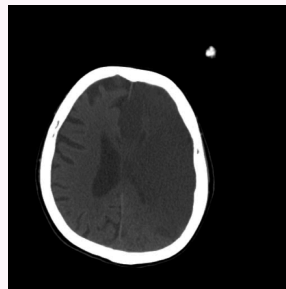


## Activité !! Qu'est ce qui est le plus grave ?

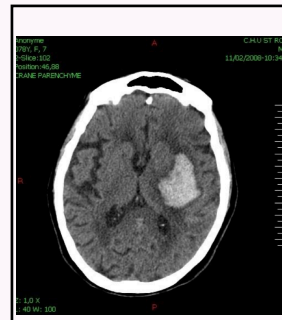
— ` 9e ' —

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 vaisseau)



Ou



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

**Réponses : Les deux**



➔ Dans le premier cas, 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.

— ` 9e ' —

— ` 9e ´ —

★ 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'anticoaguler 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)**.

Mais, 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 (**touche 10% de la population après 80 ans**) . 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 été donc → d'AVC.
- ↳ D'un autre côté, si on **fluidifie trop le sang** on fait courir au patient un risque de complications sous anticoagulants hémorragiques.



**Les anticoagulants illustrent donc parfaitement le rapport bénéfice/risque.**

Et lorsque plus tard en tant que médecins vous allez administrer des anticoagulants à un patient vous allez prendre en compte les risques :

Est-ce que le bénéfice est-il bien supérieur au risque de complications emboliques ?

— ` 9e ´ —

Explication de ma vieille

◆ Est-ce que quand on décide de traiter un patient par , par exemple pour une fibrillation auriculaire, on augmente le risque d'hémorragie 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.

## II. Qui prend les risques ?

### Le patient +++

Environ **20% des patients admis aux urgences le sont à cause d'accidents médicamenteux** c'est-à-dire **1 patient sur 5**.



*Parce qu'ils ont pris volontairement des médicaments en excès, des médicaments qui ne leur ont pas été prescrits, qui n'ont pas été bien surveillés ou qui ont fait n'importe quoi avec leur mdc. (Il le répète donc ++++)*

### Le prescripteur

Le **risque judiciaire** notamment en cas de prescriptions inadaptées

*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)*



## III. Quel(s) risque(s) pour le patient ?

On peut les lister en 3 catégories :

\* **Les risques / effets secondaires 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..) et un décès comme par exemple avec des antibiotiques de la classe des pénicillines.  
 → C'est un risque **IMPREVISIBLE** (répétition +++)

\* **Les effets secondaires/ complications prévisibles :**

Ex : troubles 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



<p>★ <b>Les interactions :</b></p>	<p><u>nefficacité/potentialisation</u> (= 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 ceJe 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</p> <p><u>Toxicité cumulée</u> : 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 !</p>
------------------------------------	--

(Petites précisions : Attention en été, en pleine canicule quand les gens ont tendance à moins boire si on prescrit ces mdc on fait courir à nos patients un risque d'insuffisance rénale. D'où les nombreuses recommandations de bonne hydratation en été ou encore des recommandations pour les médecins qui rappellent l'importance de bien évaluer le rapport bénéfice risque quant aux diurétiques = mdc qui font uriner avec un risque +++ d'insuffisance rénale.)

Toutes ces infos viennent d'essais cliniques, d'études de suivis MAIS elles ne sont pas forcément toutes directement applicables à nos patients.

**Exemple** : les études sur les anticoagulants sont faites sur des patients jeunes alors qu'ils sont souvent administrés à des personnes âgés. Les données fournies par les études sont parfois difficiles à extrapoler.

## ++ Prescription = prise de risques ++



Toi qui note cette information super importante



# IV. Décision thérapeutique personnalisée (individuelle)

## ★ A – Objectifs du traitement ★

### 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, ceJe infection pulmonaire entraîne de la fièvre (symptôme), donc vous allez utiliser un antipyrétique pour faire tomber ceJe 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 POUR RÉMISSION ; LIMITER LA PROGRESSION D'UNE MALADIE = Freiner l'évolution d'une

maladie sans pour autant la guérir

Ex : chimiothérapie

**TRAITEMENT 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 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)

## ★ B – Quels éléments à intégrer ? ★

+++ L'élément central est le **PATIENT** +++

C'est-à-dire que l'on prend en compte :

### \* La volonté du patient :

**Exemple** : Aux urgences, il y a 15 jours, le professeur a reçu un patient diabétique avec une artérite des membres inférieurs. C'est un monsieur pour qui le suivi a été très limité. Quand il l'examine, il arrive au diagnostic de fasciite nécrosante (la forme la plus sévère d'infection cutanée et musculaire avec infection des parties molles des membres inf). Face à ça il y a une seule solution : l'amputation au niveau de la cuisse. **Le patient a refusé.** Ils ont donc décidé de le traiter avec des antibiotiques adaptés et des séances de caisson. Sa situation s'est améliorée les lésions sont bcp moins importantes et l'amputation peut avoir lieu plus bas et sera probablement mieux acceptée.



\* **Le contexte pathologique** est un élément déterminant. C'est l'environnement du patient qui va **intervenir dans la prise de décision** concernant une pathologie du patient. → On parle ici d'un patient **polypathologique**, car il a plusieurs pathologies en même temps.

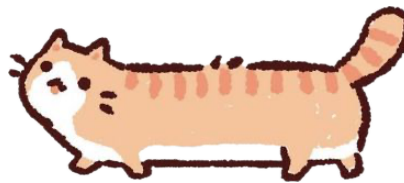
*Exemple : patient sous anticoagulant pour FA et envisager un ttt dont l'administration se fait par voie intramusculaire, c'est clairement prendre le risque d'hématomes au niveau du site d'injection. Ce n'est pas utilisable chez eux.*



\* **Les traitements en cours** sont importants à prendre en compte pour **éviter les interactions**.

\_\_\_\_\_ \* ☉ \* \_\_\_\_\_

Autres éléments à intégrer :



\_\_\_\_\_ \* ☉ \* \_\_\_\_\_

► **La pathologie traitée** en particulier on se pose la question : Qu'est-ce qu'on fait avec la nouvelle pathologie qu'on vient d'identifier.

*Exemple : un vieux monsieur de 90ans qui a encore toute sa tête chez qui on vient de trouver un cancer de la prostate. Est-ce que ça vaut vrm la peine de lui proposer l'ablation de la prostate cad une chirurgie urologique lourde ? La réponse est non. Sachant que les cancers sont d'autant moins actifs que la personne est âgée donc il ne doit pas « s'embêter avec ce cancer de la prostate »*



► **Le traitement envisagé** : on réfléchit à l'**efficacité**, aux effets secondaires attendus et **risques encourus** : est-ce qu'on est bien sûr de rendre service au patient ? C'est notamment le cas pour les ttt utilisés en cancérologie ou réglementairement avant de commencer un ttt de cancer il y a une discussion entre différents spécialistes pour proposer le ttt le plus adapté au patient. Donc deux patients avec la même pathologie pourraient avoir deux ttt différents.

► **Mode de vie du patient / conditions socio-économiques** :

*Exemple : Si l'on prend l'exemple des anticoagulants de la classe des AVK et bien ceux-là nécessitent une surveillance biologique au moins 1 fois par mois ou plus selon le patient. Si on est face à un patient qui déteste les prises de sang ou qui est sans domicile fixe, celui-ci aura bcp de difficultés à les réaliser. Il faut clairement le prendre en compte dans notre décision et administrer une autre classe d'anticoagulants qui ne nécessitent pas de surveillance régulière.*



➔ **L'entourage du patient** : quand le patient **ne peut pas donner son accord** et qu'une personne **se substitue au patient** pour donner son accord au ttt on parle de : **personne de confiance**, et c'est un élément extrêmement important +++++

*Exemple* : Envisager d'administrer des anticoagulants par voie orale à une personne atteinte d'Alzheimer, « ça craint » surtout parce qu'il risque de ne pas prendre son ttt ou d'en prendre trop. Dans ce cas le médecin organise la délivrance du médicament soit avec la famille soit avec une infirmière. Tout ça est conditionné par **l'éthique**.

## ★ C – Comment limiter les risques pour le patient ? ★

*Il y a des traitements en cours ?*

*(Revoyons donc ensemble ce point que nous avons aborder plus haut)*

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 +++**

Un risque majeur est **! l'AUTOMEDICATION !**, c'est à dire, que le patient prend des mdc en vente libre sans ordonnance. **Risque ++**

On se retrouve donc avec **des risques d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques** et de potentialisation d'**effets secondaires**. Il faut donc **interroger** le **patient**, son **entourage**, le **médecin traitant** et **vérifier le dossier**.

➔ Depuis janvier 2020, Les AINS sont en **vente libre** en pharmacie en France (ex = *ibuprofène*), mais **plus à portée de main des clients**.

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 l'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. ++++**



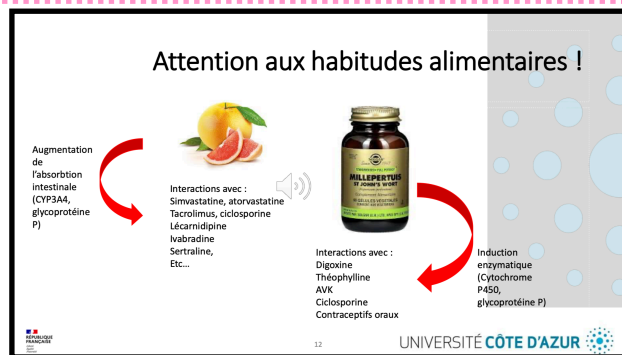
Dans la même idée, il faut faire attention **aux habitudes alimentaires** du patient qui pourrait consommer des aliments intervenant sur le métabolisme d'absorption du mdc.

### *Les habitudes alimentaires qui peuvent entraîner des risques*

**Exemple** : Le Lévothyrox est un ttt des maladies de la thyroïde on en a bcp entendu parler parce qu'il y a eu un problème avec une forme galénique. Ce mdc se prend le matin à jeun sinon il est mal absorbé et peu efficace. Tout comme la prednisone, forme de cortisone, (AIS = Anti-Inflammatoire Stéroïdien) qui se prend aussi le matin à jeun alors que les AINS se prennent pendant le repas.



Nous avons l'exemple du **MILLEPERTUIS** et du **PAMPLEMOUSSE**



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**
- ➔ **des antivitaminiques K ++**

(mais aussi anti-arythmique, traitement de fond de l'asthme, la ciclosporine (=antirejet de greffe))

### +++ Le **MILLEPERTUIS** a un effet **INDUCTEUR** +++

*Exemple : Le millepertuis peut interagir avec un ttt antidépresseur à base d'ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine. On reçoit dans ce cas-là des patients complètement hallucinés.*



Le **PAMPLEMOUSSE** interagit avec des médicaments. Ce produit naturel bio va avoir l'effet inverse et va **augmenter l'effet** des mdc en **augmentant l'absorption intestinale** et en **diminuant le catabolisme**.

Le pamplemousse est **déconseillé** avec des médicaments :

- ➔ qu'on ne prend pas souvent comme les **mdc antirejet de greffe**
- ➔ ou certains qui sont plus fréquents comme **les anti-hypertenseurs, antiarythmiques, antidépresseurs**.

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 = risque de toxicité**

### +++ Le **PAMPLEMOUSSE** a un effet **INHIBITEUR** +++

*Pour limiter les risques pour le patient, il faut aussi prendre en compte :*

\* **L'âge du patient** : physiologiquement la fonction rénale s'altère avec l'âge

\* **Le poids du patient** : un certain nombre de médicaments ont une dose adaptée au poids du patient.

\* **Évaluation de la fonction rénale ou hépatique** : bcp de mdc ont une élimination rénale, d'autres ont d'abord une modification hépatique, puis une élimination rénale : c'est donc à prendre en compte.

➤ Si la fonction hépatique est altérée cette modification hépatique risque de se faire de manière insuffisante.

\* **L'état nutritionnel** : certains mdc se lient à l'albumine, les patients avec une hypoalbuminémie vont augmenter la fraction libre du mdc et sont donc exposés aux surdosages on retrouve ça notamment pour les anticoagulants.

\* **L'état d'hydratation** : les patients déshydratés peuvent avoir une altération de la fonction rénale et de se fait sont exposés à un risque de surdosage.

\* **L'état socio-économique/ niveau cognitif (mémoire) / autonomie** ( répétition donc ++)

\* **Traitement en cours** : Il faut vérifier que le patient (et/ou son entourage) a/ont intégré(s) les informations :

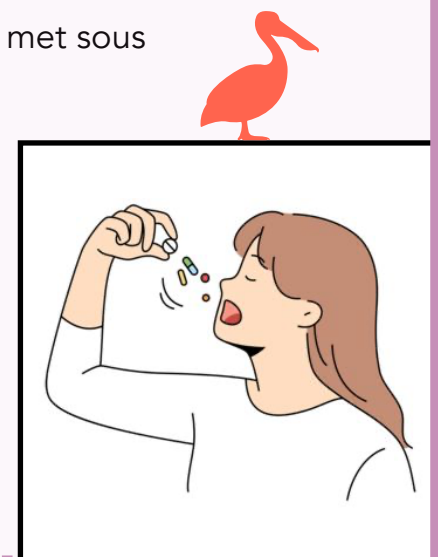
\* **Pathologie**

\* **Objectif du traitement** : le patient qui a une FA on le met sous anticoagulant pour éviter des complications emboliques

\* **Administration** : en une prise le soir pour certains, en deux prises matin et soir pour d'autres.

\* **Surveillance** : Ça se surveille assez régulièrement avec des prises de sang (on parle tjrs des anticoagulants ici)

\* **Effets secondaires potentiels et CAT et que faire si ça arrive** : mais je lui explique aussi « ATTENTION ce traitement vous fait courir un risque d'hémorragie »



**++ C'est l'éducation thérapeutique ++**

Tout ceci débouche sur une notion essentielle : l'**éducation** +++ du patient et de son entourage (**Exemple** : expliquer à un patient comment faire son insuline, comment prendre son anticoagulant.)

+ Il y a des laboratoires qui fournissent des documents pour le patient (et son entourage) qui sont distribués aux médecins et qui pourront eux les distribuer aux patients.

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

\* **Définir un objectif thérapeutique personnalisé** au patient en fonction de pleins de critères (traitement en cours, pathologie, effets attendus etc) en considérant toujours le patient comme l'élément central.

\* **Hiérarchiser les priorités** : rapport bénéfice/risque

\* **Les faire accepter** : éducation thérapeutique



## CRITÈRES DÉCISIONNELS POUR LE CHOIX DU MÉDICAMENT

- Indication valide
- 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)

- \*\*\*Forme galénique adaptée (si le patient tremble on ne prescrit pas de gouttes)
- \*\*\*\*\*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)



### \* Posologie et adaptation dose si nécessaire ?

les anticoagulants ont une élimination rénale, un patient ayant une fonction rénale aggravée/dégradée n'aura pas la même dose d'anticoagulant qu'un patient ayant une fonction rénale normale.

### \*\* La durée d'action conditionne le nombre de prises ?

De façon générale, plus le traitement est simple, plus il a des chances d'être suivis correctement  
**Exemple** : si le traitement nécessite 8 prises par jour le patient doit se lever la nuit pour le prendre : peu de personnes le feraient réellement



**\*\*\* Forme galénique adaptée ?**

ne pas prescrire un mdc en gouttes à un patient qui a Parkinson

**\*\*\*\* Le prix/ le remboursement ?**

Certains mdc sont hors de prix. Quand on prend en compte le coût du mdc, c'est le coût du ttt qu'il faut prendre en compte.

Par **exemple**, certains mdc sont très très chers mais limitent le risque d'hospitalisation et donc le coût du ttt peut finalement être intéressant comme certaines chimiothérapies.

**\*\*\*\*\* Pas de prescription de médicament à effet non démontré ?**

Car potentiellement inefficaces avec effets secondaires.

Par **exemple**, l'hydroxychloroquine pour le covid : aucune efficacité démontrée par contre effets secondaires notamment cardiaque largement documentés ; résultat : dizaines de milliers de morts dus à l'hydroxychloroquine

*Surveillance du traitement +++*

➔ **Éléments de surveillance** : est-ce que ça marche ? Est-ce qu'il y a des effets secondaires ? On parle de surveillance clinique en sachant qu'il y a plusieurs éléments à prendre en compte.

➔ **Délai d'évaluation de l'efficacité/inefficacité** :

Par **exemple**, avec les antibiotiques qui n'agissent pas tout de suite, il faut attendre 2/3 jours. Ça veut dire qu'il faut bien expliquer au patient que pendant quelques jours la fièvre peut ne pas tomber et que c'est normal. Que ça ne signifie pas que le ttt ne fonctionne ou qu'il faut augmenter la dose.



➔ **CAT en cas d'inefficacité/intolérance** : Il faut aussi prévenir les effets secondaires et expliquer comment agir

(**exemple** : 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)

(**autre exemple** : patient sous Augmentin qui a la diarrhée : c'est très fréquent mais est-ce que c'est plus que ça ? On peut se poser la question d'une potentielle modification intestinale avec la sélection de bactéries qui ont mutées.)

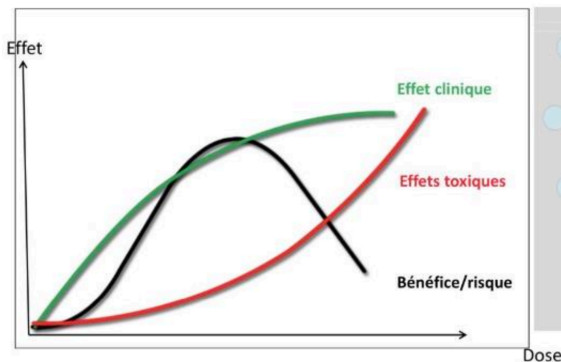
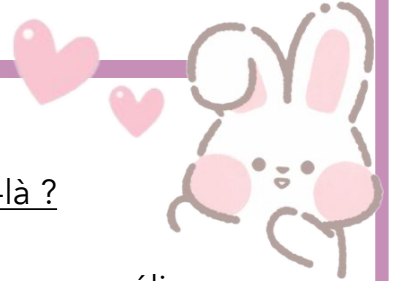
➔ **Réévaluation** : particulièrement en cas de traitement prolongé ; Perpétuellement réévaluer l'intérêt du méd +++

Par **exemple**, le ttt anti épileptique. Un patient qui a fait des crises est mis sous ttt sauf que ces mdc ont beaucoup d'interactions. Ce patient n'a plus fait de crises depuis 2 ans ; Que faire avec son ttt ? Continuer à lui donner ou le considérer comme guérit ?

# V. Dose et rapport bénéfice/risque

(Youpiiii, on en a enfin fini avec la partie IV, c'était interminable, j'ai mis une semaine pour vous la mettre en page, terrible... bon ça sent la fin ! Tiens bon !)

## ★ A – Définitions ★



De quoi a-t-on parlé jusque-là ?

**Du bénéfice :** les ttt sont là pour améliorer l'état du patient (dépend des objectifs à atteindre)

Il est défini par rapport à une **référence** qui peut être un placebo, un mdc déjà utilisé. On va donc définir des critères objectifs pour

dire : « ce mdc marche mieux que les autres donc il faut l'utiliser ». Pour définir cette amélioration on utilise **des critères absolus : DR, NNT, NNH** ou **relatifs : RR, RRR, OR**

**Des risques :** on utilise des notions de **risque épidémiologique** et des éléments défavorables pour quantifier ce risque : NNT/NNH

« On est donc en plein dans le rapport bénéfice risque. Mais en réalité il représente plutôt **une différence entre bénéfice et risque**. On définit en fait le **bénéfice net** » - nous dit le professeur



## ★ B – NNT vs NNH ★



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

→ **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 **NNT** est plus faible (**plus le NNT est faible, plus le médicament marche**)

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

Pour comprendre

- ◆ Imaginons qu'on ait 2 médicaments : le 1er à l'origine d'hématome intracrânien avec un NNH de 50, le 2ème 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 1er et tous les 500 pour le 2ème), on va donc choisir le 2ème médicament.
- ◆ Autre exemple, 1er médicament a un NNT de 50 (il faut traiter 50 patients pour qu'un patient soit amélioré) et 2ème a un NNT de 500 (il faut traiter 500 patients pour qu'un patient soit amélioré) donc on va choisir le 1ème médicament.

## ★ C – Facteurs influençant le rapport bénéfice risque ★

### ➔ La durée du traitement :

**Exemple** : le ximélagatran est un anticoagulant oral direct (AOD). Les éléments de surveillance du ttt une fois commercialisé ont montré qu'en cas de ttt prolongé on a un risque d'apparition d'hépatite, résultat : il n'a jamais été commercialisé en France.

➔ **L'indication** : le même médicament va être complètement justifié dans un cas et complètement contre-indiqué dans un autre.

**Exemple** : biothérapie d'anticorps monoclonaux (natalizumab) qui est un ttt essentiel pour la sclérose en plaque pourtant contre indiquée pour la maladie de Crohn

➔ **Conditions d'utilisation** : **Exemple** : anticoagulants

➔ **Le temps** : notion de durée de ttt

➔ **Population atteinte** : On fait face à une population différente des essais, à l'incidence épidémiologique et aux sous-populations particulières.

**Exemple** : la principale cause de cirrhose en France est l'alcool alors que dans les pays du Sud-Est asiatique c'est l'hépatite B. On ne peut donc pas extrapoler à une pop Européenne des ttt de cirrhose qui ont fonctionnés chez des patients dont la cirrhose est d'origine infectieuse.

**Autre exemple** : il y a très peu d'essais fait chez les enfants donc on extrapole aux enfants ce qu'on pense être vrai chez les adultes.



Autre EXEMPLE : anticoagulant et la FA :

Des détails supplémentaires

Essai princeps d'une classe d'AOD le Dabigatran. On s'intéresse ici aux patients de l'étude et on voit qu'ils ont en moyenne 71 ans. Si on s'intéresse à la population qui prend ce médicament, on voit qu'il y a une discordance, car la FA concerne **10% de la population de 80 ans ou plus**. Il y a donc un écart de 10 ans entre les patients de l'étude et ceux qui prennent vrm le ttt.



*On sait qu'à partir de 75 ans le risque spontané d'hémorragie intracrânienne augmente brutalement et continue à augmenter avec l'âge. Si en plus on prend des anticoagulants le risque que cette hémorragie cérébrale survienne n'est pas modifié, mais sa gravité est augmentée.*

On est donc confronté à un problème d'extrapolation aux vrais patients des ttt testés.



## ★ D – Les règles d'or ★

- 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



## VI. Étude sur les anti-coagulants

(Allez avant dernière partie ! T'es un boss, tu touches à la fin !)

## ★ A – Comparaison des anticoagulants ★

On en a **2 types d'anticoagulants** utilisés :

- Les **AVK** avec en tête de file la Warfarine (*Le mdc que l'on doit connaître*)
- Les **AOD**

Ils ont les mêmes indications :

- Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire (ACFA) et ;
- Maladie thrombo-embolie-veineuse (MTEV) (phlébite et embolie pulmonaire)

Ensuite, le professeur lit le tableau :

	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 (notamment par rapport aux ttt pris en //)	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)

En lisant ce tableau, on aurait **tendance à favoriser les AOD aux AVK** et c'est souvent pour les mêmes arguments que les sociétés savantes privilégient les AOD aux AVK

	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)

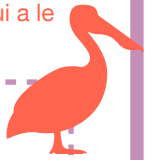
Mais quand on compare l'utilisation pratique de ces mdc, on se demande :

Pourquoi on continue d'utiliser les AVK ?



On a donc comparé au cours d'essais cliniques randomisés les deux ttt :  
(explication tableau numéro 2)

Des pélicans partout mais  
ici c'est la partie qui a le  
plus changée !



Quand on compare la **Warfarine** avec un **AOD** :

- ➔ En terme **d'efficacité** les **AOD** sont **au moins aussi efficace voir même supérieure** vis-à-vis de la **Warfarine** avec moins de complications thrombotiques. (Étrange, le prof le dit comme ça mais dans le tableau c'est l'inverse, je pense donc que c'est une erreur mais je vous laisse voir si vous êtes du même avis que moi)
- ➔ En termes de **tolérance** : les **AOD** sont **aussi bien sinon mieux**
- ➔ S'il y a **saignement sous anticoagulants** : c'est **très bien défini** pour la **Warfarine** alors qu'on est **pas très à l'aise pour les AOD** (on sait qu'il faut les arrêter, qu'on a des antidotes spécifiques pour le dabigatran (qui est peu utilisé), pour les autres AOD on a des PPSB mais non spécifiques)

« On sait aussi qu'on dispose d'un ttt spécifique : l'andexanet, mais ce mdc n'est pas dispo en France, on le retrouve que dans quelques établissements (comme le CHU Pasteur) mais il a des **indications très très limitées** (c'est **2000 euros l'ampoule**). On le trouve sur Internet mais on sait que sur Internet **40% à 50% des mdc sont des contre façons**. Dans les études qui comparent l'utilisation d'andexanet vs des PPSB dans le cadre d'hémorragie intra-cérébrale sous anticoagulant de type apixaban ou rivaroxaban, il a **une supériorité pour l'andexanet en terme d'expansion de l'hémorragie** mais aussi une **augmentation significative du risque de thrombose**. » - le professeur Fournier

Donc quand on fait le **bilan global du rapport risque bénéfice** de ces anticoagulants :

C'est **beaucoup plus nuancé** que dans le premier tableau.

On voit que finalement **les AVK ce n'est pas si horrible** que ça quand on peut **les surveiller facilement** et si on a une hémorragie on sait exactement ce qu'il faut faire. Alors que les **AOD, on ne peut pas les surveiller en routine** et on est **démunis en cas de surdosage** mais on se rappelle de **leur efficacité qui est aussi bien voire mieux**.

➤ Autrement dit : je cite « tant que ça va, pas de soucis, si ça va mal, on est dans le soucis ».



En termes d'interactions, au départ il y avait **peu d'interactions connues** mais à mesure que les mdc sont utilisés, **on en trouve de plus en plus**. On peut voir au final que la liste d'interactions est **loin d'être négligeable** (il ne lie pas la liste je vous la mets juste à titre indicatif). Donc l'argument tenu initialement par les sociétés savantes est un argument qui ne tient pas.

## Interactions des AOD

### 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, parécoxib, 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...

D'où viennent ces informations ?

+ Petite précision pour les différentes phases que vous avez normalement déjà vue donc je site « il n'a plus qu'à parler de ça A L'EXAMEN » :

Bénéfice	Risque
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Essais de phase III et IV</li> <li>❖ Essais de phase II d'effectifs importants</li> <li>❖ Méta-analyses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Evénements fréquents :               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Essais de phase II à IV</li> <li>✓ Méta-analyses</li> <li>✓ Pharmaco-épidémiologie</li> </ul> </li> <li>❖ Evénements rares :               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etudes épidémiologiques à très grands effectifs</li> <li>✓ Pharmacovigilance déclarative</li> </ul> </li> </ul>

\* Pour les **bénéfices** :

- Il précise que les essais de **phase III** sont des essais randomisés contre traitement de référence, à grande échelle mis en place avant de commercialiser les mdc exemple nouvel AOD contre AVK / qu'on va continuer à surveiller pdt la **phase IV**.
- Essais de **phase II** élément important aussi : c'est encore avant, on teste avant qu'un mdc soit utilisé.
- Les **méta analyses** : compilation de plusieurs études qui s'intéressent à la même chose par exemple comparaison AVK et AOD.

\* Pour les **risques**, les informations viennent :

- D'essais précliniques cad **phase II à III**
- D'essais cliniques **phase IV**



Possiblement

- **Méta-analyses**

- **Centres de pharmacovigilance** : qui détectent des complications qui n'étaient pas apparues jusque-là. C'est grâce à ça que certains mdc sont retirés du commerce.

- Pour les événements rares : **études épidémiologiques** à très grands effectifs, c'est la phase IV et pharmacovigilance déclarative

Où trouver ces infos ? A la FAC, auprès des sociétés savantes, des agences nationales (ANSM, HAS)

On rappelle qu'on a l'obligation **d'entretenir nos connaissances, de critiquer des données.** +++

## ★ C – Présentation d'une méta-analyse ★

(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)

Comparaison des AOD qu'on a étudiés avec la Warfarine (AVK)

L'étude faite en **2019** conclut qu'en terme :

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)

**MAIS** : comme on l'a dit et redit +++ **Il faut maintenir nos connaissances** :

Une étude **en 2024** du journal Circulation dit que pour les sujets frêles, très âgés, maigres etc...et bien **les AVK sont plus sûres à utiliser que les AOD**. Elle compare chez des patients frêles AVK / AOD et montre qu'en terme de prévention des complications thrombotiques cad AVC ou autres il n'y a pas de différences significatives. (Donc les AOD ne sont pas supérieurs en terme de préventions des problèmes)



Par contre, en ce qui concerne le risque hémorragique là, il y a une différence significative non pas en faveur des AOD mais des AVK notamment car **on peut les surveiller plus facilement**. (Répétition encore et encore)

## VII. Aspects Juridiques

### Au regard du patient

- Le code de déontologie nous dit : « 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 ».

Ça veut dire que n'importe quel médecin ayant sa thèse peut prescrire n'importe quel mdc sauf réglementairement, certains mdc dont les prescriptions sont réservés à certains spécialistes.

- La liberté de prescription connaît cependant des limites techniques, dans l'intérêt du malade. Un chirurgien qui n'a jamais prescrit d'anticoagulants sauf pendant ses études ne va sûrement pas être à l'aise pour en prescrire et va envoyer son patient chez son médecin traitant et **aura raison** de le faire. De même le Pr est médecin, il ne va pas décider d'opérer un patient « ce n'est pas son truc ».

### Au regard de la collectivité :

- On nous dit de faire des économies. Autrement dit :

**Il faut prescrire le moins cher sans nuire à la qualité des soins**

Quand on compare le prix d'un comprimé des nouveaux AOD avec le prix d'un comprimé de Warfarine le rapport est de 1 à 10 donc ça vaut 10 fois plus cher, on serait tenté de prescrire de la Warfarine mais attention les études sur le prix n'ont pas été réalisées en France pays où le prix des mdc est le plus faible.

Ensuite, il faut prendre en compte non pas le prix du mdc mais le prix du ttt dans lequel on inclut aussi une potentielle hospitalisation et dans ce cas, les AVK sont inférieurs en termes de coût aux AOD.

❖ L'article L 162-2-1 du Code de la sécurité sociale détermine pour le médecin une 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.

Au regard de la responsabilité du prescripteur :

Dernier point, si **on travaille à l'hôpital** notre **responsabilité est engagée** que si notre **prescription est complètement déconnectée**.

*Exemple : on est indéfendable si on prescrit un mdc alors qu'on est alcoolisé. Si on prescrit sans erreurs et que notre patient fait une complication c'est un aléa thérapeutique c'est l'hôpital qui prend la suite avec les assurances.*

Si on **est médecin libéral** est ce qu'il existe une **faute au niveau des données scientifiques** ? oui ou non. Sinon l'assurance fonctionne.

On a le droit de **sortir des recommandations officielles** à condition que ça soit **justifié** pour le **bénéfice** du **patient**.

**❖ Médecin Agent du Service Public :**

- ✓ La responsabilité est celle de l'établissement public, sauf faute personnelle détachable du service ;

**❖ Médecin Libéral :**

- ✓ Existe-t-il une faute « au regard des données acquises de la science » ?
- ✓ Droit à sortir des recommandations « officielles » ;
- ✓ Responsabilité disciplinaire Conseil de l'Ordre.

## +++ CE QU'IL FAUT RETENIR +++

Le giga gros bilan du prof si tu as décroché (même si ça ne te dispense pas du tout de lire ce cours, je te vois) :

- \* Bénéfice et risque → **définis par rapport à une référence** (absence de traitement, traitement de référence)
- \* Bénéfice → en rapport avec **l'objectif thérapeutique**

- \* Rapport bénéfice-risque = **différence** entre les évènements évités et les évènements de gravité similaire provoqués par le médicaments en comparaison à l'absence de traitement ou un traitement de référence
- \* Bénéfice → donnés **issues des essais thérapeutiques** de **phases III** et **IV** et de leurs **méta-analyses**
- \* Risques d'évènements fréquents → issus **des essais thérapeutiques** et de leur **méta-analyse** ainsi que **des études pharmaco-épidémiologiques**
- \* Risque d'évènements rares → issus des **déclarations de pharmacovigilance** et **des études pharmaco-épidémiologiques de grande puissance**
- \* La rapport bénéfice-risque **VARIE selon la durée du traitement, l'indication, les conditions d'utilisation et la population rejointe**



## Mes Dédicaces !!

- \* Pas dédicace à la longueur de cette fiiicheeee aaaaaaa
- \* Dédicace à vous, tous et surtout ! Ceux qui ont lu cette fiche !! Vous êtes peu et vraiment vous êtes incroyables, vous allez tout casser
- \* Dédicace à l'évaluation musculaire, j'aime cette matière (peut être plus pour très longtemps)
- \* Dédicace à la question « Annathème Question énoncé » sur Discord pour Sararythmie
- \* Dédicace au cours Histoire du médicament et Blossom, elle va vous porter chance
- \* Dédicace au soutien de mes amies ++++++inifni++++
- \* Dédicace à Flambi, Blossom et Selena Sweet, trop adorable
- \* Dédicaces à cette année incroyable à vos cotés, j'ai rêvé pendant toute ma P1 d'être tutrice et c'est vraiment un rêve éveillé (même si c'est pas facile tous les jours et que c'est vraiment beaucoup de boulot, rien qu'à voir comment cette fiche m'a pris du temps juste avant mon deuxième partiel wow)
- \* Dédicace au chocolat chaud
- \* Dédicace aux tartes aux framboises
- \* Dédicace à la viiiiie
- \* Dédicace aux bouquets de fausses fleurs, j'aime tellement <333 il est trop beau
- \* Dédicace aux Tiers temps pendant l'EB 3, la première épreuve avec l'alarme incendie wow