



Rapport Bénéfice-Risque

Coucou !! Bienvenue dans cette nouvelle fiche, qui est ma dernière :(.
Ce cours c'est surtout de la compréhension je trouve donc n'hésitez pas si vous avez des questions, n'hésitez pas !! Aller on donne tout pour la dernière ligne droite. Ce cours a été fait en présentiel par le nouveau professeur et a été complètement remanié mais parle de la même chose que les années précédentes.



=> Le professeur précise que les calculs et chiffres ne tomberont pas à l'examen

Cas clinique :

Femme de 83 ans, arrive aux urgences avec une **hémiplégie gauche**. Elle possède une **FA (= fibrillation atriale)** qu'elle traite par de la warfarine (AVK = anticoagulant/ antivitaminique K). Elle a également une HTA qu'elle traite par du ramipril (IEC). Elle a également un diabète et une insuffisance rénale chronique. ECG normal.

Constantes : 180/90, biologie normale



TUT' explication :

La fibrillation atriale/ auriculaire est une pathologie où le coeur s'emballle. Le sang va avoir **du mal à être éjecté** et une petite partie va **stagner dans l'auricule**, ce qui va former des **caillots**. Ils peuvent se **déplacer** et **causer des AVC, des embolies**.

On traite donc ce genre de pathologie par des **anticoagulants**.



Avec cette patiente on va donc lui faire passer un **scanner** pour essayer de comprendre pourquoi elle présente une hémiplégie (*paralysie d'un côté du corps*).

Il faut savoir que la prise d'anticoagulants à une dose trop élevée peut causer des **hémorragies, saignements**.

Or cette patiente en prend.

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Il y a donc ici deux possibilités:

Un AVC causé par un caillot = ischémique OU
(qui peut être causé par un anticoagulant sous dosé)

un AVC hémorragique
(qui peut être causé par un surdosage d'anticoagulant)



Tout traitement expose à des bénéfices et des risques



Ici le bénéfice va être qu'on **diminue le risque de survenue des AVC ischémiques** (à cause d'un caillot). Mais le risque va être de développer une hémorragie.



Pour tout traitement on évalue le rapport Bénéfice/Risque



Par exemple, **le paracétamol** a pour **bénéfice** de **soulager les douleurs ou la fièvre**.

Cependant il a pour **risque** de causer des **intoxications et des hépatopathies**.

Ce n'est pas rare d'avoir des personnes aux urgences qui viennent à cause d'une intoxication au paracétamol

Tout Traitement a des Bénéfices et des Risques qu'il faut évaluer avant de prescrire

=> On reçoit le résultat du scanner:



C'est un AVC hémorragique (tâche blanche)



C'est donc la prise d'AVK qui l'a causée = effet indésirable

Évaluer le rapport Bénéfice / Risque :



On évalue toujours le rapport B/R de manière individuelle

Comment- va-t-on évaluer ce rapport ?

Nous allons utiliser des **outils objectifs = des scores**.

Il est important que ces outils soient **objectifs** car sinon, ce ne serait **pas comparable entre les différents médecins**.

=> Les critères subjectifs se basent surtout sur **l'expérience** personnel du médecin. Les décisions ne seront alors **pas les même** entre un médecin junior et un médecin expérimenté, les décisions et évaluations seraient alors très **médecin dépendant**.

Il est donc recommandé d'utiliser le plus possible les scores. (pour être le plus objectif possible)

Risque d'AVC:

Ici le Bénéfice va être de diminuer le risque de survenue des AVC Ischémiques.

On utilise le **score CHA2DS-Vasc2** afin d'évaluer le bénéfice.

Ce score permet de **déterminer le risque embolique** chez un patient **avec une FA**.

Chaque paramètre va permettre de nous donner **des points ou non** et de calculer **un score final** afin de déterminer **le risque de survenue d'un AVC ischémique sans traitement**

Score CHA2DS-Vasc2

Facteurs de risque thromboembolique Patient sans FA valvulaire	Facteur de risque	Score
IC congestive/dysfonction ventriculaire gauche	Significatif	1
HTA	Significatif	1
Âge > 75 ans	Majeur	2
- 65-74 ans	Significatif	1
Diabète	Significatif	1
AVC/AIT	Majeur	2
Atteinte vasculaire (infarctus du myocarde, artériopathie périphérique)	Significatif	1
Sexe féminin	Significatif	1
Score CHA2DS2-VASc maximal		9

Estimation du risque thrombotique/AVC annuel :

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	No.	Number of TE Events	TE Rate During 1 y (95% CI)	TE Rate During 1 y, Adjusted for Aspirin Prescription,* %
0	103	0	0% (0-0)	0
1	162	1	0.6% (0.0-3.4)	0.7
2	184	3	1.6% (0.3-4.7)	1.9
3	203	8	3.9% (1.7-7.6)	4.7
4	206	4	1.9% (0.5-4.9)	2.3
5	95	3	3.2% (0.7-9.0)	3.9
6	37	2	5.4% (0.4-12.3)	4.5
7	25	2	8.0% (1.0-26.0)	10.1
8	9	1	11.1% (0.3-48.3)	14.2
9	1	1	100% (2.5-100)	100
Total	1,094	25	F Value for trend 0.003	

See Tables 1 and 2 for expansion of abbreviations.

*Theoretical TE rates without therapy; corrected for the % of patients receiving aspirin within each group, assuming that aspirin provides a 22% reduction in TE risk, based on Hart et al.²⁶

Dans ce score, le maximum va être de **9**.

Ici notre patiente est de sexe féminin (+1), possède une HTA (+1), a un âge sup à 75 ans (+2) et fait du diabète (+1) = **score de 5**.

Des **études de cohorte** on ensuite été menée en *phase 2 ou 3*, ici c'est une étude sur 2000 personnes.

On a calculé leurs scores et on a **attendue la survenue d'AVC** pour calculer **le % de survenue**.

Pour une personne avec un **score de 5 = 3,2% de risque de développer un AVC ischémique/ an**.

On a donc estimé grâce à notre échelle et ces études, que le risque chez cette **patiente** de développer un AVC par an est de **3,2% sans traitement**.

Le bénéfice du traitement va être donc **diminuer l'incidence** de ceux-ci.

Pour ce faire on va utiliser des **méta-analyses**, on étudie de manière prospective des patients et on compare la **warfarine (AVK)** face à un **placébo** (*étude en bras parallèle*). On randomise et on associe au hasard un patient avec soit le traitement (warfarine) soit un placebo.

On va pouvoir **comparer par la suite le risque d'AVC en fonction du placebo ou du traitement**.

Les méta-analyses:

Les méta-analyses vont être des études qui **regroupent différentes études** avec différents résultats. Ces études vont faire des **analyses statistiques** sur les 6 études qui permet d'affiner **l'estimation de l'effet du traitement**. Dans une méta-analyse nous n'avons **pas de prise de patient**, on les **regroupent**. Cela permet d'avoir une meilleur estimation.

On a donc remarqué dans cette étude qu'avec la warfarine le risque d'AVC **diminue**.
Le risque relatif est de **0,64**.

Risque relatif = Risque du patient avec le traitement / risque du patient avec le placebo

On observe donc une diminution du risque **avec le traitement** de **36%**.
La warfarine a bien pour bénéfice de **diminuer le risque d'AVC**.

Risque de saignement:

Pour calculer le risque de saignement sous AVK, nous allons utiliser un nouveau score.

Le score **HAS-BLED** => permet de déterminer le risque de saignement sous AVK.

Score HAS-BLED

Score HAS-BLED		
Lettre	Signe clinique	Points attribués
H	HTA (PAS > 160 mmHg)	1
A	Insuffisance rénale (créatinémie > 200 μ mol/L) ou hépatique (cirrhose ou bilirubinémie > 2N et transaminases > 3N)	1 ou 2
S	Antécédent d'AVC	1
B	Saignement (antécédent de saignement ou prédisposition au saignement)	1
L	INR instable (< 60 % dans la zone thérapeutique)	1
E	Âge > 65 ans	1
D	Médicaments (antiagrégants, AINS) ou alcool 1 point par item	1 ou 2

INR : international normalized ratio

INR=> score qui permet de suivre les AVK.

Pour une personne avec une FA il doit être entre **2 et 3** => Il est pris lors d'une prise de sang.
Cela peut causer des **difficultés** pour les patients, car pour les AVK il y a une nécessité de prendre le sang fréquemment ce qui peut être **négatif** pour certains patients.

Cela permet de réguler la dose individuellement (*la dose initiale est de 4mg*).

On va donner cette dose puis 48 à 72h après on va mesurer l'INR pour voir si la **dose est adaptée**.

Si **INR > 3** = on **baisse** car la dose est **trop élevée**, et si **INR < 2** alors on **augmente** car l'INR doit être entre **2 et 3**.

Ensuite on fait une prise de sang **tous les mois** pour vérifier que le traitement se déroule bien.
Ce score est quand même un avantage au niveau de la sécurité du médicament car la surveillance est plus facile et permet de visualiser le traitement aisément. Par exemple, on sait que si on fait face à un INR **instable** alors on a un **fort risque de saignement**.

Ici notre patiente possède une **insuffisance rénale chronique** et un **âge de plus de 65 ans**.

Elle possède donc un **score de 3 = risque élevé**

=> Score entre 0 et 2 = faible

Ici nous avons un **risque de 5,8% de saignement**.

Le score HAS-BLED nous donne **le risque hémorragique avec le traitement** (*donc on fait attention ce n'est pas comme l'autre score*).

Le risque spontanée sans traitement n'est pas calculé par un score, il est basé sur un avis d'expert qui donne **un risque de 2%**.

❖ Risque thrombotique :

✓ Spontané : 3,2 % par an

✓ Sous warfarine : $3,2 \times 0,64 = 2,0$ (réduction du risque d'AVC sous warfarine de 36% car RR à 0,64)

❖ Risque hémorragique :

✓ Spontané : 2 % par an

✓ Sous warfarine : 5,8 % par an

On peut remarquer avec les résultats (*qui sont indiqués sur le diapo*) que le risque thrombotique n'a même pas été **divisé par 2** alors que le risque hémorragique a presque été **multiplié par 3**.

Est-ce que chez cette patiente le risque est favorable ?

Non ! il y a plus de risque pour la patiente que de bénéfice en prenant ce traitement. Le risque hémorragique est bien plus grand que le risque thrombotique.

Existe-t-il d'autres options ?

Nous pouvons remplacer son traitement par un **autre**, qui consiste à une prise **d'anticoagulants oraux directs (anti-plaquettaire) = AOD = l'apixaban**

Ce médicament est un traitement plus récent qui **bloque des facteurs de la cascade de la coagulation**.



Pour vérifier son efficacité, on a effectué des études sur ce médicament.

Afin de voir si ce traitement nous apporte quelque chose, nous allons effectuer des études en le comparant au **Gold standard**.

Le **Gold standard** va être le traitement qui est déjà mis en place lors des thérapies.

Nous n'allons pas comparer l'apixaban avec un placebo, car ce ne serait **pas éthique** de ne pas donner un traitement à un patient alors qu'il en existe un qui fonctionne. Nous allons donc pouvoir comparer l'**apixaban** avec la **Warfarine** qui est le traitement **Gold standard** dans cet situation.

Mini récap:

- => **pas de traitement déjà disponible** = comparaison avec un placebo
- => **traitement déjà disponible** = comparaison avec le gold standard

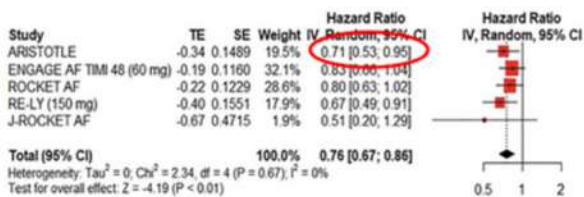


Figure 2. Stroke or systemic embolization with DOACs compared with warfarin in patients >75 years with AF.

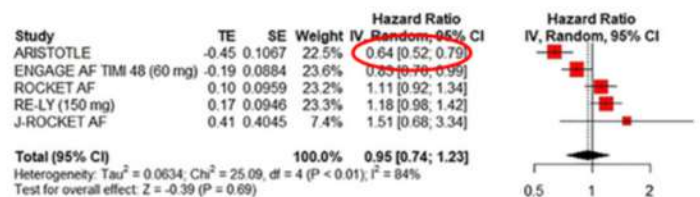


Figure 3. Major bleeding with DOACs compared with warfarin in patients >75 years with AF.

Ici on va pouvoir donc étudier **l'apixaban vs la warfarine** à l'aide de méta-analyses:

Le professeur va sélectionner l'étude entouré en rouge = **la plus fiable**.

Afin de sélectionner l'étude la plus pertinente, nous allons regarder **les intervalles de confiance**.

Une intervalle de confiance va être une branche où il y a 95% de chance que le résultat s'y situe => permet d'estimer la valeur. *(vous reverrez au S2 en biostat c'est okay si c'est pas clair)*

Si l'IC (intervalle de confiance = barre qui traverse le carré rouge sur le graphique) :

=> **<1 = bénéfice**

=> **=1 = pas d'effets**

=> **>1 = effets péjoratifs**

Dans les autres études l'IC passe par 1 ou est sup à 1 donc **elles ne sont pas fiables**, c'est pourquoi nous sélectionnons la première étude qui est la plus significative.

Pour ce nouveau traitement, le risque thrombotique est de 0,71 = on **réduit le risque de 29%** par rapport à la warfarine.

En ce qui concerne le risque hémorragique, il est de 0,64 = l'apixaban **réduit le risque de 30%**
Pour cette patiente l'apixaban protège donc mieux contre les AVC ischémiques ainsi que contre les saignements.

❖ Risque thrombotique :

- ✓ Spontané : 3,2 % par an
- ✓ Sous apixaban : $2,00 \times 0,71 = 1,42$ % par an (risque sous AVK x 0,71)

❖ Risque hémorragique :

- ✓ Spontané : 2 % par an
- ✓ Sous apixaban : $5,8 \% \times 0,64 = 3,7$ % par an (risque sous AVK x 0,64)

Risques sans traitement : 3,2 % + 2,0 %

Risques sous traitement par apixaban : 1,42 % + 3,7 %

Risques sous traitement par warfarine : 2,0 % + 5,8 %



Enfin, pour cette patiente, l'**apixaban** possède **un meilleur rapport Bénéfice/Risque**, on va donc pouvoir **privilégier** ce traitement.

On n'oublie pas que tout cela est spécifique de la patiente en fonction de ses risques, des bénéfices recherchés et de ses scores, cela change en fonction de chaque patient.

Le rapport Bénéfice/Risque

Le Bénéfice doit dépendre de l'**objectif à atteindre**, ici pour la FA = prévenir l'AVC ischémique ou l'embolie.

Ce bénéfice dépend de l'objectif, de la pathologie en elle-même. Cet objectif doit être **cliniquement pertinent**.

Ex: La FA donne des palpitations = on va pas se concentrer sur l'arrêt des palpitations car c'est inutile pour le patient

On va toujours privilégier la **diminution de la survenue d'accidents graves** (ici AVC ischémique) ou de **symptômes graves**.

Notre priorité va être de **diminuer la mortalité** et **d'augmenter la qualité de vie**.

Si cela est possible, il doit être **clinique et mesurable**.

Il peut se manifester par une variable continue ou finale

Pour les variables continues, nous pouvons prendre la **douleur** comme exemple :

=> *l'échelle de douleur : échelle analogique et visuelle de 0 à 10, le patient bouge le curseur afin d'exprimer l'intensité de sa douleur*

La variable peut être **finale** également :

ex: décès ou survie = oui ou non

Nous **évitons de prendre des valeurs biologiques**:

ex: avec la CRP qui est une protéine qui témoigne d'une inflammation

On préfère se baser sur des **critères cliniques** :

=> ici la diminution de la mort ou de la rechute face à l'inflammation

Cependant, dans certaines pathologies, il est pertinent de prendre en compte des **valeurs biologiques** lorsqu'elles sont corrélés au pronostic de la maladie (pronostique fonctionnel ou vitale)

ex : BPCO (pathologie liée au tabagisme) : nous allons faire des examens respiratoires, des EFR qui permettent d'évaluer la capacité respiratoire.

Ces valeurs vont nous aider à mesurer l'efficacité du traitement.

Nous allons donc utiliser des variables quantitatives continue ou discrète.

Afin d'estimer le Bénéfice, nous allons utiliser des **critères** ou **indices** :

Le Risque Relatif (RR), la Différence de Risque (DR), Number Needed to Treat (NNT), Number Needed to Harm (NNH).

Le risque ici **n'est pas comme en épidémiologie**, il représente ici le **risque d'évènements défavorables sous traitement**.

Le RR : Risque du patient sous traitement/ Risque du patient sans traitement

$$\text{❖ RR} = \text{Risque traité} / \text{Risque témoin} = (a/(a+b))/(c/(c+d))$$

$$\text{❖ DR} = \text{Risque témoin} - \text{Risque traité} = (a/(a+b)) - (c/(c+d))$$

	Événement (oui)	Événement (non)
Groupe traité	a	b
Groupe témoin (non traité)	c	d

Le NNT est le **nombre de patients à traiter pour éviter un événement / pour voir apparaître l'effet du traitement**.

Plus le nombre de sujet à traiter est **faible**, plus le traitement est **efficace**.

Pour les AVK => le risque est **l'AVC ischémique**, le NNT est le nombre de patient qu'il faut traiter afin d'éviter un AVC ischémique

ex: Un traitement avec un NNT de 7 VS un traitement avec un NNT de 2

=> C'est celui qui a un NNT de 2 qui est le plus efficace car c'est celui où on a besoin de traiter le moins de patient pour avoir un effet.

Tout ça sont des notions que vous reverrez au second semestre avec la team Biostat ;)

Il y a également le NNH, Number Needed to Harm qui est le nombre de patient qu'il faut traiter avant de voir apparaître **un effet secondaire**.

Plus le nombre est élevée, plus le traitement est bien supporté.

C'est logique, si il faut 2 patient pour qu'il y est un effet secondaire VS 100, il y en a un qui est beaucoup mieux supporté que l'autre.

- ❖ **Plus le NNT est faible, plus le traitement évalué est efficace**
- ❖ **Plus le NNH est élevé, plus le traitement évalué est bien toléré**

Ce sont donc les principaux éléments qu'on utilise dans les études pour évaluer le rapport B/R.

Ici, nous avons fait des calculs à partir de **score**, ce qui nous a permis d'évaluer le rapport B/R individuel.

Nous avons déterminé ici le **rapport B/R net**.

Cependant, lorsqu'on estime un rapport B/R il est **essentiel de faire une pondération**.

Les critères de Bénéfice et de Risques **doivent se compenser**:

Si les critères avait été AVC VS hémorragie non grave (ex: saignement des dents lors du brossage) ils n'auraient pas eu la même force vis à vis de l'autre. Ici on a donc besoin de parler d'un asignement qui nécessite une hospitalisation, des transfusions et soins.

Nous avons besoin d'avoir un Bénéfice Comparable au Risque

Ici on calcule le B/R net:

Or nous avons un patient en face, ce ne sont pas juste des calculs, des chiffres, des calculs statistiques.

Il y a une nécessité d'adapter face au patient, d'avoir une **évaluation INDIVIDUEL**.

La patiente **n'est pas une statistique**, des choses permettent d'affiner ce rapport B/R.

Qu'est-ce qui peu nous aider ?

- **Le mode de vie**: entourée, accompagnée, défavorisée (un SDF, sa priorité ne va pas être de prendre son traitement mais de trouver un toit et de quoi manger)
- **âge**: un patient âgée peut avoir des troubles de la mémoire = oublie son traitement, le prend deux fois au lieu d'une = diminue l'OBSERVANCE
- **comorbidités**: dans les études les patients sont **standardisés** = choisit avec des critères d'inclusion et d'exclusion, alors que dans la vraie vie la population n'est **pas aussi contrôlé**.
- **automédication**: dans les études les conditions sont **très strictes** et les patients ne prennent pas d'autre traitements (ou seulement des sélectionnés) *alors que dans la vraie vie le patient peut prendre de l'aspirine car il a mal à la tête (anti-plaquettaire) ce qui peut aggraver le saignement.*

Nous avons donc beaucoup de paramètres qui permettent **d'affiner** ce rapport B/R et de **l'individualiser** pour le patient.

Quels sont les risques ? :

Complications attendues / prévisibles :

=> Pris en compte dans la balance B/R, *ex: hémorragie sous AVK*

Effets secondaires imprévisibles :

=> pas pris en compte, *ex: allergies*

Effets secondaires prévisibles :

=> pas grave, *ex : troubles digestifs sous amoxicilline ac. clavulanique*

Interactions :

=> rends inefficace ou augmente les effets *ex. AINS + IEC et rein*

C'est pour cela que lorsqu'on prescrit on personnalise en fonction du patient et en fonction de l'évaluation du rapport B/R

Comment limiter les risques pour le patient ?

Critères décisionnels pour le choix du médicament :

- ❖ Indication valide
- ❖ Pas de contre-indication
- ❖ Mise en garde, précautions d'emploi
- ❖ Posologie ; adaptation nécessaire ?
- ❖ Durée d'action
- ❖ Interactions potentielles
- ❖ Risque iatrogène potentiel
- ❖ Forme galénique adaptée
- ❖ Prix, remboursement

Est-il bien indiqué :

=> Pas tous les traitements sont pertinents, ici on a une FA, on a calculé le score CHAD-VASC2 qui démontre l'indication des traitements anti-coagulant

Est-ce qu'il y a des contre-indications:

=> *ex: une patiente a des hémorragies tous les mois à cause d'une malformation digestive : on ne lui met pas d'anticoagulant car sinon on aggrave son cas*

On **doit expliquer le traitement** à la patiente, quel est le rapport B/R du traitement qu'on lui donne.

On met en garde et on prends des précautions pour éviter les complications *ex: on évite les sport à risque comme le taekwondo*

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Quel dose ?:

=> on adapte la dose de la warfarine avec l'INR par exemple, on ne donne pas des doses fortes pour un traitement à marge thérapeutique étroite. **On adapte la dose pour avoir le plus de Bénéfice et le moins de risque**

- ❖ Durée d'action
- ❖ Interactions potentielles
- ❖ Risque iatrogène potentiel

La galénique :

=> si ce sont des comprimés trop gros et que le patient a des troubles de la digestion = il ne va pas les prendre : on adapte, on donne des comprimés plus petits ou par voie intraveineuse

Le prix :

=> Il n'intervient pas directement dans le rapport B/R ,il peut impacter la prise ou non du traitement et donc ses effets. Si il y a deux traitements efficaces, on peut comparer leurs coûts au patient et à la société. Le taux de remboursement peut augmenter ou diminuer le risque pour un patient.

ex: si on donne un traitement non remboursé, coûteux et que le patient n'a pas de mutuel alors il ne va pas l'acheter donc ça ne sert à rien.

Les AOD :

Ils sont désormais en **première intention** en France pour la **fibrillation Auriculaire** et les **MTEV** (maladies thrombotiques et emboliques veineuses).

Pourquoi ? : Les effets sont plus importants pour lutter contre les risques emboliques et possèdent un risque hémorragique plus faible.

- Ils possèdent une **dose fixe**, la même pour tous les patients ce qui n'est pas le cas des AVK. Il n'y a **pas de test de surveillance** (pas d'INR) ce qui est bien pour le patient (pas de prise de sang tous les mois) mais il n'y a pas de moyen de suivre l'efficacité de manière fiable contrairement aux AVK.
- Les AOD ne possèdent **pas d'antidote spécifique** (pour les AVK on donne juste de la vitamine K) donc il n'y a pas de moyen efficace de bloquer une hémorragie sous AOD.
- Le **temps de demi-vie est court** = permet une **réversibilité rapide**, après l'arrêt au bout de 12 à 24h il n'y a plus d'effets. Cela a des avantages et des inconvénients : si le patient a une chirurgie on arrête le traitement la veille et la chirurgie se passe bien sans hémorragie MAIS si le patient oublie de prendre son traitement il y a des risques de thrombose.
- Les AOD **s'adaptent à l fonction rénale** contrairement aux AVK
- Il pose problème lors **d'insuffisance rénale**
- Il y a **beaucoup d'interactions médicamenteuses**

Anticoagulants oraux directs

Propriétés communes :

- ❖ Anti-coagulation **stable**
- ❖ Dose fixe
- ❖ Pas de test de surveillance spécifique de l'activité / tolérance **disponible en routine**
- ❖ Pas d'antidote spécifique (sauf dabigatran).
- ❖ Demi-vie courte :
 - ✓ Réversibilité rapide (12 à 24 heures)
 - ✓ Risque thrombotique si saut de prise
- ❖ Importance de la fonction rénale
- ❖ Risque d'accumulation et de complications hémorragiques en cas d'insuffisance rénale
- ❖ Interactions médicamenteuses
 - ✓ Azolés anti-fongiques (kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), anti-agrégants, thrombolytiques, anticonvulsivants inducteurs, antibactériens, millepertuis, anti-protéases, AINS, ISRS, anti-arythmiques (amiodarone, diltiazem, quinidine, vérapamil, fluconazole, naproxène)...

Traitement de 1^{ère} intention pour fibrillation atriale et maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) sans critère de gravité

Quand on prescrit un AOD tout ça est pris en compte.

Il y a beaucoup de choses qui peuvent donc altérer le rapport B/R (anti-fongiques, IRC)

On adapte le B/R à chaque patients en prenant compte des différents paramètres.

Les AVK :

Les AVK sont les **traitements historique et de référence** pour la FA et les MTEV.

Ils en vendent entre 400 000 à 500 000 par an.

Nous observons qu'il y a une **sous-utilisation** qui est faite (dose trop basse) surtout chez les **sujeux âgés** ce qui cause un risque d'AVC ischémique, il est donc plus judicieux de donner des AOD à la place.

Elle représente **la première classe de médicament responsable de iatrogénie** (complications causées par des médicaments) = **13 %** des hospitalisations due à des médicaments, *17 000 hospitalisations annuelles, 4 000 décès notamment à cause des hémorragies.*

Ils possèdent beaucoup d'interactions médicamenteuses.

Les AVK possèdent une **antidote spécifique** (vitamine K ou Concentrés de Complexe Prothrombinique (CCP)) ce qui permet un meilleur suivi.

A quelle(s) condition(s) les anticoagulants oraux directs peuvent-ils être substitués aux AVK:

Ici on se questionne sur si on donne des AOD ou des AVK.

On va donc chercher celui qui améliore le plus la balance B/R = ici par exemple celui qui baisse le plus le risque d'AVC ischémique.

On peut également privilégier **l'amélioration du rapport Bénéfice/Coûts**.

Les AOD sont **10 fois plus cher** que les AVK (22 centime le comprimé).

Les AOD sont plus chers mais **la balance B/R est meilleure** c'est pour cela qu'ils restent le traitement en **première intention** lors d'une FA et d'une MTEV.

Quels AOD choisir ? :

Il existe 3 AOD : apixaban, dabigatran (disponible en deux doses), rivaroxaban

=> Les trois font mieux que les AVK, la warfarine.

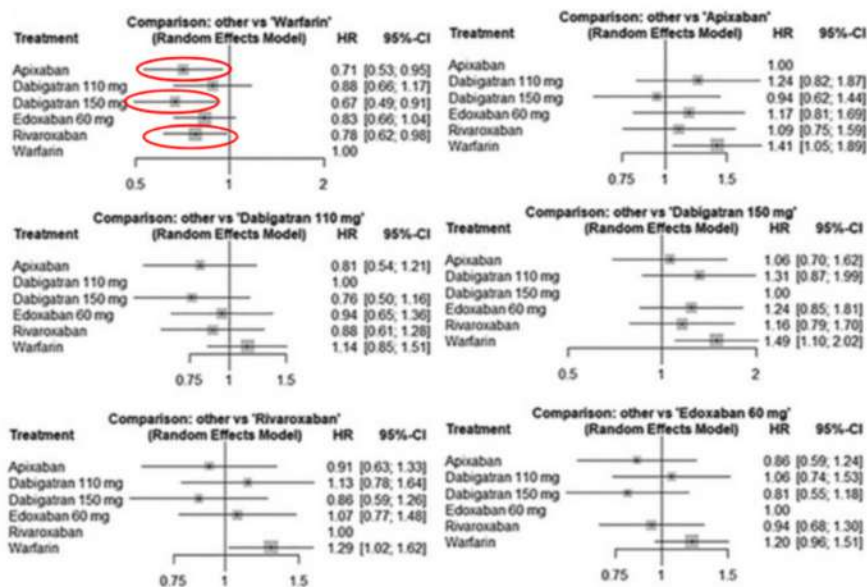
On a utilisé des études pour le prouver: *Le RR = le carré, L'IC = trait, >1 non significatif*

On compare donc les trois AOD et la warfarine :

Les trois font mieux (sauf dabigatran avec une dose de 110 mg), les autres traitements croisent 1 donc n'apporte rien.

Quel anticoagulant choisir ?

AVC / Embolies systémiques :



Les études à droite, démontrent que par rapport au Bénéfice (diminution de l'AVC ischémique), les trois AOD n'ont pas de différence d'efficacité.

Au niveau du Bénéfice, il n'y a pas d'AOD plus efficace

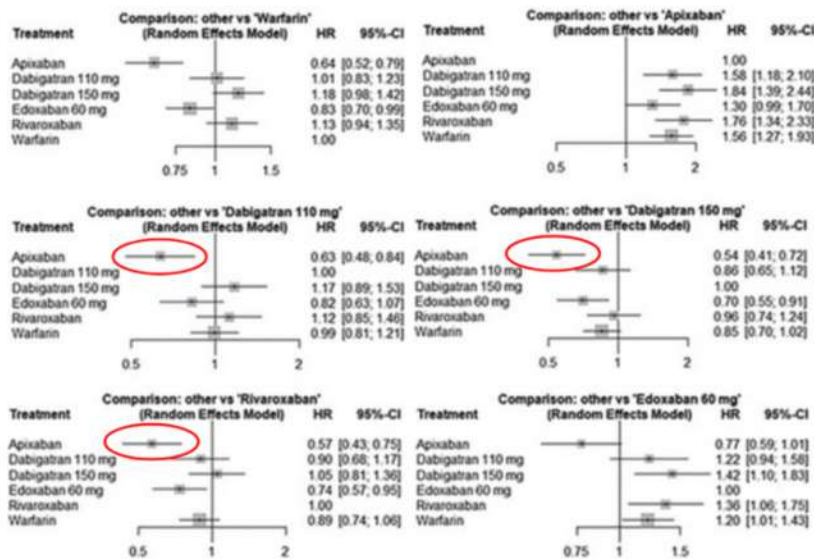
En ce qui concerne, le risque de saignements majeur, on regarde une autre étude.

Cela permet de voir **qu'apixaban est le traitement avec le moins de risque d'hémorragie majeur**.

Les autres traitements ont une IC qui croise 1.

Quel anticoagulant choisir ?

Major bleedings :



En ce qui concerne le risque de saignements majeurs, on regarde une autre étude. Cela permet de voir **qu'apixaban est le traitement avec le moins de risque d'hémorragie majeur.**

Les autres traitements ont une IC qui croise 1.

Apixaban est donc le traitement avec le moins de risques hémorragiques. Et est donc l'AOD avec le meilleur rapport B/R.

Concernant les saignements intra-craniens tous les AOD présentent moins de risques que la warfarine sauf pour le Rivaroxaban. L'apixaban est également plus efficace que les Dabigatran.

Pendant les AOD ont des contre-indications :

- La **Fibrillation atriale d'origine valvulaire** (ex: insuffisance mitrale)
- **Syndrome des antiphospholipides** : maladie auto-immune qui cause des saignements, car les anti-corps attaquent les protéines d'anti-coagulation = risque de complication hémorragique
- **MTEV et cancers digestifs ou uro-gynécologiques**

Les AOD sont donc indiqués lors d'une **FA et MTEV simple**, lors d'autres indications les AVK sont privilégiés car il n'existe pas d'étude pour démontrer une amélioration du rapport B/R des AOD.

Facteurs influençant le rapport bénéfice/risque

Il existe de nombreux facteurs qui peuvent modifier le rapport B/R.

Facteurs influençant le rapport bénéfice/risque

- ❖ **Durée du traitement**
 - ✓ Dans les études, évaluation du médicament sur un temps limité. Dans la vie réelle durée + longue
- ❖ **Indication**
 - ✓ Tout changement d'indication doit faire réévaluer la balance B/R (maladie mortelle *versus* maladie peu grave)
- ❖ **Conditions d'utilisation**
 - ✓ Dans les études, évaluation du médicament dans des conditions standardisées et contrôlées. Dans la vie réelle + variable
- ❖ **Temps**
 - ✓ Les caractéristiques du patients (par ex. Les comorbidités/co-prescriptions...) évoluent au cours du temps
- ❖ **Population traitée (rejointe) :**
 - ✓ Population différente des essais (population sélectionnée dans les études, avec souvent exclusion des patients les plus à risque)

- **Durée :** Dans les études, la période est bien définie (une durée précise), la fin de cette période d'étude permet de déterminer un critère de jugement principal (critère qui permet de comparer un traitement par rapport à un autre)

ex: si on compare 2 chimiothérapies entre elle, le critère de jugement = la survie ou rechute, ce qui permet de comparer un traitement par rapport à un autre.

Dans les études, le temps est **limité** alors que dans la vraie vie **le temps de prescription est beaucoup plus long**. On peut donc voir apparaître des effets secondaires plus tard qui n'ont pas été détectés dans les études de phase 2 et 3. Ces effets secondaires là vont être détectés dans des études de pharmacovigilance.

ex: le premier anti-coagulant avait une bonne tolérance et efficacité. Cependant à la longue il causait des hépatites sévères. Ces hépatites ont été détectés lors d'études de pharmacovigilance de phase 4 car ils se déclaraient assez longtemps après. Suit à cela, ces anti-coagulants là ont été retiré du marché.

Le rapport B/R n'est pas figée dans l'AMM. Ce n'est pas une propriété fixe.

- **Indication :** peut évoluer

ex: on utilise des immunosupresseurs contre une maladie auto-immune mortelle. Les risques acceptés ne vont pas être les mêmes que pour une maladie non grave (SCLA VS maladie inflammatoire)

Un médicament est développé pour une indication, si on change d'indication => on modifie la balance B/R.

- **Conditions d'utilisation :** Dans les études on évalue les traitements dans **des conditions très standardisées et strictes** = **La vie réelle est beaucoup plus variable**. Le patient en face n'est pas le même que dans les études.

Dans les études les patients avec **des conditions extrêmes sont exclus** : *femmes enceintes, SDF, patients très âgées, enfants.*

C'est pour cela qu'il est **nécessaire d'affiner le rapport B/R face au patient.**

- **Temps** : Les études ont une **durée finie** : Les effets indésirables se déclarent **après les études**. Le temps a également **un effet sur le patient**. Il vieillit, acquiert plus de comorbidités et consomme plus de médicaments **ce qui modifie le rapport B/R dans le temps**.
- **La population** : Elle est différente que celle dans les études (*il répète ce qu'il a dit avant*)

Les sources :

Pour analyser les Bénéfices :

=> On utilise les études de **phase 2** (effectif de patient faible) et **3** (effectif de patient important) ainsi que les **Méta-analyses**.

Pour analyser les Risques :

=> Pour les complications fréquentes, on utilise les études de phase 2 et 3 éventuellement. Cependant ce qui est surtout utile pour les risques, ce sont les études de **phase 4 = les études de pharmacovigilance**.

Important à retenir pour l'examen :

Pour la pratique (et l'examen...)

- ❖ 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 événements évités et les événements de **gravité similaire** provoqués par le médicament en comparaison à l'absence de traitement ou un traitement de référence
- ❖ Bénéfice : données issues des essais thérapeutiques de phases III et IV et de leurs méta-analyses
- ❖ Risques d'événements fréquents : issus des essais thérapeutiques et de leur méta-analyse ainsi que des études pharmaco-épidémiologiques
- ❖ Risque d'événements rares : issus des déclarations de pharmacovigilance et des études pharmaco-épidémiologiques de grande puissance
- ❖ Le rapport bénéfice-risque varie selon la durée du traitement, l'indication, les conditions d'utilisation et la population rejointe

Le professeur a dit que c'est le plus important à retenir, mais pas uniquement faut apprendre le reste. Les calculs ne sont pas à apprendre.

Maintenant place aux dédis pour cette dernière fiche de la matière :

- Dédi à vous qui êtes là sur ce nouveau cours (oui j'ai tout donné pour la sortir le plus rapidement mais ça prend du temps)
- Dédi à Julien et Marie-Lou qui était avec moi au café pendant que je finissais ma fiche
- Dédi à Nahele (roi soleil) ce vieux de kiné qui se prend pour cristina cordula
- Dédi encore aux p1 qui sont présents dans mes séances discords (#lesvlogsd'alexane)
- Dédi à Faustine, Anaël, Melissa et Manon pour nos magnifiques soirées film
- Dédi aux décors de noël, ma nouvelle passion
- Dédi à ma nouvelle serrure qui s'est bien fait attendre
- Dédi à mes parents qui m'ont bien supporté pendant ma p1
- Dédi à Clément, mon grand frère de la voile qui m'oublie jamais même quand je disparaiss à la fac
- Dédi à l'orteil de Manon qui nous a quittées
- Dédi à Carla ma coéquipière d'amour et à son chat
- Dédi à moi qui est reussit la p1 et qui va devenir la première médecin de ma famille (et vous aussi)
- Oh vous êtes tombés

Dédi à vous tous, l'examen approche et c'est compliqué on le sait tous. N'abandonnez pas maintenant c'est ici que tous se joue. Soyez fière de vous quoiqu'il arrive, vous faites quelque chose d'incroyable. Peu de personnes en sont capables croyez moi. Pensez à votre objectif qui est le plus beau, sauver des vies :)

