Rapport Bénéfice/Risque



Coucou les loulous, j'espère que vous allez bien, aujourd'hui on part sur un cours assez logique normalement qui a eu lieu en présentiel ce lundi et que j'ai touuuuuut refait (parce que le prof a eu la merveilleuse idée de changer la structure de son cours 💀).
Bref, c'est parti...

Introduction :

En tant que médecin, vous allez prescrire des médicaments, et le choix de prescrire ou non va dépendre des bénéfices et des risques auxquels vous allez exposer le patient. Prescrire, c'est choisir un risque parce que ne pas traiter, ça expose à un risque mais traiter aussi !
La question à se poser n'est pas "est-ce que le médicament est dangereux", c'est "pour CE patient, quelle est le meilleur rapport Bénéfice/Risque ?" +++

ATTENTION : l'évaluation du rapport B/R doit être INDIVIDUALISÉE ++++++++++++++++++++++++++++

Le prof a lui même annoncé qu'il adorait faire tomber cette question alors vous vous la tatouez si vous voulez mais RETENEZ-LA +++

Un médicament donné pour un patient donné n'aura pas les mêmes bénéfices et les mêmes risques que pour un autre patient.
ex : si vous donnez un anticoagulant à un patient jeune et en bonne santé, ça va beaucoup mieux se passer que si vous le donnez un à patient âgé qui chute régulièrement et pourrait avoir une hémorragie.

Donc tout est une question de choix :
- **Est-ce que je traite ce patient ?**
- **Si oui avec quel médicament ? Le A ? Le B ? Le C ?**

Les objectifs du cours :

Voilà ce que vous devez savoir à la fin du cours (d'après le prof bien sûr donc c'est +++) :
- **Définir bénéfice, risque et bénéfice net**
- **Distinguer risque relatif et risque absolu**
- **Utiliser le NNT/NNH**
- **Identifier ce qui modifie la balance B/R chez un patient**

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Cas clinique :

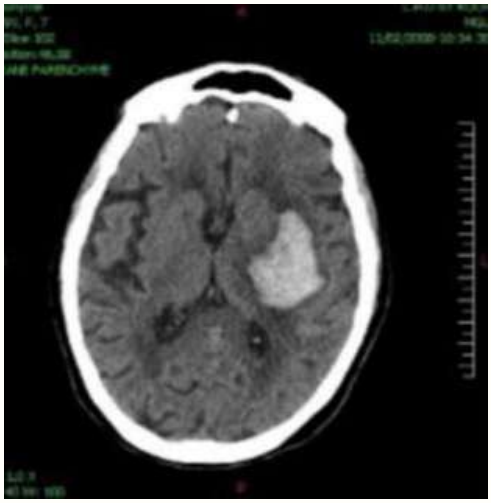
Prenons un petit exemple avec une patiente de 83 ans qui arrive à l'hopital pour une hémiplégie gauche (donc en gros elle est paralysée du côté gauche). Cette pauvre madame, en plus de ça, a plusieurs autres pathologies (elle est polypathologique) :

- Elle souffre d'une fibrillation atriale (= le coeur bat de façon irrégulière, il s'emballe et ça peut provoquer des caillots dans le sang ce qui peut entraîner des problèmes de vascularisation au niveau des membres inférieurs ou encore des AVC) –> il faut donc le traiter à l'aide d'anticoagulants
- Elle souffre également d'hypertension (HTA)
- de diabète
- et d'insuffisance rénale chronique

Le soucis que nous avons, c'est que les anticoagulants protègent contre les AVC et les caillots, mais FAVORISE les hémorragies ! (Logique vu que ça fluidifie le sang).

Risque sans trtmt :	⇄	Risque avec trtmt :
embolie/AVC (ischémique)		hémorragies

Etant donné que notre patiente est paralysée du côté gauche, on peut suspecter un AVC : soit ischémique, soit hémorragique. Ce qui va nous permettre de le découvrir, c'est un scanner au niveau de la tête.



Donc ici, on peut voir qu'il s'agit d'un AVC hémorragique mais ce n'est pas ce que le prof veut cous faire comprendre. Il insiste surtout sur le fait qu'un médicament peut supprimer/atténuer un risque A mais entraîner un risque B chez certains patients. L'objectif va donc être de voir si nous pouvons trouver une alternative.

Lorsqu'on fait une évaluation du rapport B/R, il faut que les deux soient **PONDÉRÉS** +++. Cela signifie que lorsqu'on compare un bénéfice à un risque, ils doivent être de la même gravité ++. Ici, une hémorragie et un AVC sont tout les deux des pathologies graves qui peuvent entraîner la mort.

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Donc pour estimer/quantifier les risques et les bénéfices, on va utiliser (si possible) **des scores** (sinon on peut se baser sur la littérature).

Le rapport bénéfice risque compare les événements évités par le traitement aux événements défavorables liés au traitement.

Il faut noter que le rapport B/R est toujours calculé par rapport à une référence +++
- soit par rapport à un trtmt déjà existant qu'on appelle le **gold standard**
- soit par rapport à un placebo s'il n'existe pas de trtmt déjà existant

On va toujours se poser 4 questions :
- **Quel bénéfice vise-t-on ?** On se base sur des objectifs cliniques ou des critères validés soit pour le patient (ex: ici pour notre cas clinique, ce serait éviter un AVC, un handicap ou bien encore la douleur, garantir la survie...) soit pour la société (on peut noter les vaccins qui apportent un avantage collectif par exemple)
- **Quel est le risque de base ?** (c'est le risque sans trtmt chez le patient)
- **Qu'est-ce que le traitement va modifier chez le patient ?** (Effet relatif et différence absolue)
- **Quels risques ajoute-t-il ?** (Fréquence, gravité, prévention...)

1. Quel bénéfice vise-t-on ?

Le bénéfice, c'est ce que le traitement améliore pour le patient ou pour la société (survie, symptômes, la fonction motrice, événements cliniques évités...)

On peut également retrouver des bénéfices intermédiaires (mais à utiliser le moins possible !). Ce sont des marqueurs biologiques utiles uniquement s'ils prédisent un bénéfice clinique (ex: créatinine pour diagnostiquer des insuffisances rénales, des test respiratoires pour évaluer la BPCO (bronchopathie chronique obstructive))
—> ces test permettent par exemple d'évaluer le nombre de personnes atteintes de ces maladies dans des études prospectives qui peuvent parfois ne être encore déclarées. Grâce à la quantification de ces marqueurs, on pourra diagnostiquer ces maladies de façon précoce.

Quand on évalue le rapport B/R on utilise souvent des études prospectives (ce sont des études réalisées dans le présent ≠ rétrospectives qui se sont produites dans le passé) sur un certain nombre de patients inclus dans l'étude grâce à des critères d'inclusion (ça veut dire qu'une partie de la population en sera pas représentée dans cette étude (femmes enceintes, personnes polypathologiques qui prennent plusieurs traitements en même temps)) donc on ne pourra pas tirer de conclusion de cette étude. Elle peut donner des indications mais pas des conclusions claires. C'est pour cela qu'on met en place la pharmacovigilance qui permet d'étudier d'autres risques et effets indésirables dans la population avec les patients de la "vraie vie" et pas des études hyper sélectionnés.

Le prof fait un petit rappel sur les étapes de développement clinique et pré-clinique mais je vous laisser aller regarder le cours de Lisenzyme pour ça 💕

Tout ça pour dire que : **le rapport B/R calculé est un rapport à l'instant t, il n'est PAS définitif, il ÉVOLUE** (grâce à la pharmacovigilance ou à de nouvelles découvertes...) +++
Donc il faut toujours se demander quand on revoit notre patient si le médicament est toujours le meilleur pour lui (parce que le patient évolue et les connaissances sur le médicament aussi)

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Un bénéfice n'existe jamais seul +++ on le compare toujours à un gold standard ou un placebo.
En fonction du comparateur, la conclusion va être différente.

ex : dans notre cas clinique, notre patiente prend un anticoagulant de la famille des antivitamines K (AVK) nommé la Warfarine. Et on sait qu'il existe un autre anticoagulant, cette fois un anticoagulant oral direct (AOD) nommé l'Apixaban qui pourrait potentiellement remplacer le trtmt de notre patiente.

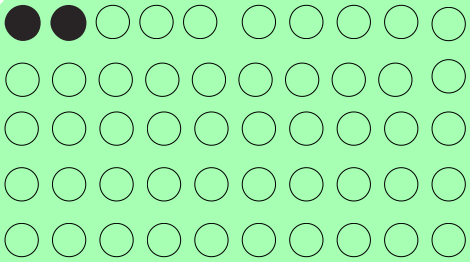
Ainsi, si on compare notre Warfarine à l'Apixaban on va répondre à une question comme : "Apixaban est-il meilleur que la Warfarine ?"
Alors que si on compare la Warfarine à un placebo, on va plutot répondre à la question : "Faut-il un anticoagulant ?"
—> Ce sont deux questions différentes qui changent la conclusion.

2. <u>Quel est le risque de base ?</u>

Un même médicament peut causer un rapport B/R différent selon le risque initial propre à chaque patient +++

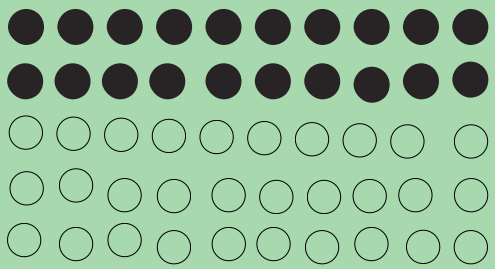
<u>RISQUE INITIAL SANS TRAITEMENT:</u>

Patient à faible risque



—> 2 événements thrombo-emboliques/100
(=2% de chance de faire une complication thrombo-embolique)

Patient à haut rique



—> 20 événements thrombo-emboliques/100
(=20% de chance de faire une complication thrombo-embolique)

Admettons que le traitement (donc les anticoagulants) améliorent de 10% le risque thrombo-embolique mais ont un risque de 10% de causer une hémorragie grave.

Le patient à haut risque va donc perdre 10% de risque thrombo-embolique (ce qui représente beaucoup pour lui étant donné son risque élevé) mais va en regagner 10 à cause des 10% de risque hémorragique du trtmt. Son risque total reste donc plutot constant.
Au contraire, le patient qui à la base n'avait que 2/100 risques ne va perdre que très peu de risque puisque le trtmt n'améliore le risque initial que de 10%, mais va gagner beaucoup de risques hémorragiques. Donc le rapport B/R pour CE patient n'est pas favorable.

Est-ce que c'est compris ? Dans le doute demandez moi mais ne vous inquiétez pas ce n'est qu'un exemple à titre illustratif, ce n'est pas le plus important à connaître.

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Risque relatif ≠ risque absolu :

Risque relatif RR = $\frac{\text{risque sous traitement}}{\text{risque sans trtmt}}$ —> c'est combien de fois le risque change
Ex : j'ai 2x mois de risques ou 4x plus

Risque absolu DR = risque sans trtmt - risque avec trtmt —> combien d'événements en moins en valeur absolue
Ex : j'ai 2 risques en moins ou 4 en plus

Un risque relatif peut être le même pour un traitement mais ça ne va pas forcément donner le même rapport B/R, pas le même impact pour un patient donné +++++

Exemple : avec RR = 0,5 donc on a 2x moins de risques

Risque sans trtmt	RIsque avec trtmt pour un RR = 0,5	Événements évités
2%	1%	1/100
20%	10%	10/100

NNT/NNH :

Le NNT (number needed to treat) correspond au nombre de patients à traiter pour éviter un risque
Le NNH (number needed to harm) correspond au nombre de patients à traiter pour voir apparaître un effet indésirable. +++++

Donc logiquement :

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

La formule est la MÊME pour les deux (ça dépend si on regarde les bénéfices ou les risques) :

$$\text{NNT/NNH} = \frac{1}{(\text{Risque sans traitement} - \text{risque avec traitement})}$$

Cette formule c'est +++++++++ on peut vous demander de calculer un NNT/NNH !!!

Exemple : si on reprend l'exemple du tableau ci-dessous avec notre patient n°1, ça nous donne :

NNT/NNH = 1/(0,02-0,01) = 1/0,01 = 100
—> il faut donc traiter 100 patients pour avoir un effet bénéfique

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Les scores :

Reprenons notre cas clinique avec notre patiente atteinte d'une fibrillation atriale. Pour évaluer une rapport bénéfice/risque, on peut se baser sur la littérature avec les études de pharmacovigilance mais aussi et surtout sur des **scores valides !**

Dans le cas d'une fibrillation atriale, il existe plusieurs scores (qui ne sont pas à connaître par coeur ! Retenez simplement leurs noms) :

Pour évaluer le risque thrombo-embolique chez un patient souffrant de fibrillation atriale, il existe le score CHA2DS1-VASc

- C = cardiopathie
- H = hypertension artérielle
- A = Age
- D = diabète
- S = sexe
- VASc = antécédents cardio-vasculaires

En fonction des caractéristiques de la patiente, on va gagner 0, 1 voir plusieurs points dans chaque catégorie :

Facteurs de risque	Points
Age > ou = à 75 ans	2
HTA	1
Dlabète	1
Sexe féminin	1
TOTAL	**5**

On ne vous donnera pas de score à calculer pas de panique c'est juste à titre illustratif

Si on se réfère à des études épidémiologiques qui ont permis de faire ce score, un score de 5 équivaut à un risque thrombo-embotique de 3,2% SANS traitement –> risque de base

ATTENTION : Le score ne donne **pas à une décision, c'est simplement une probabilité utilisable**

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

On sait grâce à des études cliniques de phase III et aux méta-analyses (=études qui regroupent toutes les études de phase III faites séparément sur un domaine donné et vont donc enrichir la littérature)

Prenons le bénéfice de la warfarine chez notre patiente. On a :

- le risque de base = 3,2%
- Un RR calculé = 0,64

–> donc le risque thrombo-embolique avec traitement (donc ici sous warfarine) sera de :
3,2 x 0,64 = 2%/an

La différence absolue est de : 3,2% - 2% = 1,2% de différence de risque entre le traitement et le risque de base
–> On a donc 1,2% moins de risque d'AVC ischémique sous warfarine que sans aucun traitement.

Si on calcule le NNT à partir de ces données :

NNT = 1/0,012 = 83 patients à traiter pendant 1 an pour éviter un AVC

Evaluons maintenant le risque hémorragique sous traitement. On utilise cette fois-ci le score **HAS-BLED**

- H = hypertension artérielle
- A = âge
- S = sexe
- BLED = bleeding = antécédents de saignements graves

Facteurs de risque	Points
HTA non controlée	1
Insuffisance rénale	1
Age > 65 ans	1
TOTAL	**3**

Si on se réfère à des études épidémiologiques qui ont permis de faire ce score, un score de 3 équivaut à un risque thrombo-embotique de 5,8% AVEC traitement –> risque sous traitement

ATTENTION : Le score ne contre-indique pas automatiquement, il signale juste un risque à intégrer et à corriger si possible

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Ici, on ne connaît pas le risque hémorragique de base (sans traitement) et il n'y a aucun score qui permet de le calculer donc on se base sur des études épidémiologiques et on obtient :

- risque hémorragique spontanée = 2%/an (autour de 80 ans)
- risque hémorragique sous traitement = 5,8%/an

Donc la différence absolue correspond à 5,8% - 2% = **3,8% de risques supplémentaires par an sous traitement.**

Ici, le NNH = 1/0,038 = **26 patients à traiter pendant 1 an pour provoquer un effet indésirable donc une hémorragie majeure.**

CONCLUSION POUR CET EXEMPLE :

	Risque Thrombo-embolique/AVC	Risque hémorragique majeur	Lecture
Sans traitement	3,2%	2%	On risque majoritairement la maladie de base donc un AVC
Avec warfarine	2%	5,8%	On risque moins d'AVC mais plus d'hémorragie

–> On a bien pris en compte des risques de gravité similaires +++ cependant, on se rend bien compte que ce traitement n'est peut-être pas idéal pour cette patiente étant donné les risques hémorragiques qu'il lui fait courir. On va donc se poser la question : "N'y aurait-il pas un autre traitement qui permettrait de changer la balance ?"

Et en effet, il en existe bien un : l'apixaban.

La warfarine fait partie d'une classe d'anticoagulant nommée les **antivitamines K (AVK)**. Ils diminuent la synthèse hépatique/bloquent des facteurs de coagulation du sang dépendants de la vitamine K (donc les facteurs II, VII, IX et X) –> en gros ils bloquent la vitamine K
–> l'avantage de ce type d'anticoagulant, c'est qu'il existe un antidote si par exemple le patient souffre d'un hémorragie sous AVK : la vitamine K
–> l' inconvénient, c'est que la dose d'AVK à administrer n'est jamais fixe, il faut régulièrement faire des prises de sang (invasif) pour ajuster la dose ce qui devient rapidement contraignant pour le patient

L'apixaban fait partie d'une autre classe d'anticoagulant découverts plus récemment nommés les **anticoagulants oraux directs (AOD)**. Eux, inhibent directement un facteur de la coagulation (le facteur X).
–> L'inconvénient, c'est qu'ils ne possèdent pas d'antidotes
–> l'avantage, c'est qu'il possède une dose fixe

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Des études ont donc comparé les AVK (la warfarine) aux AOD (apixaban) :

- Risque d'AVC sous warfarine = 2%
- Risque hémorragique sous warfarine = 5,8%
- on a calculé un RR = 0,71 pour le risque d'AVC
- RR = 0,64 pour le risque hémorragique

Donc si on calcule le risque d'AVC sous apixaban : 2,0 x 0,71 = 1,42% de risque par an
Pour le risque hémorragique sous apixaban : 5,8 x 0,64 = 3,7% de risque par an

	Risque Thrombo-embolique/AVC	Risque hémorragique majeur	Lecture
Sans anticoagulant	3,2%	2%	On risque majoritairement la maladie de base donc un AVC
Avec warfarine	2%	5,8%	On risque moins d'AVC mais plus d'hémorragie
Avec apixaban	1,42%	3,7%	Meilleure option aussi bien pour les AVC que pour les risques hémorragiques

On voit donc que le risque d'AVC et d'hémorragie diminuent avec ce traitement. Apixaban est donc une meilleure option que la warfarine.

ATTENTION : on se rappelle qu'en fonction de la présence ou non de traitement déjà existant, on compare notre nouveau traitement à un placebo ou bien au gold standard. Cependant, dans le cadre de certaines maladies, comparer un traitement qu'on suppose efficace à un placebo ou à un médicament non efficace n'est pas du tout éthique !
Par exemple, pour des patients atteints d'un cancer, ce n'est pas du tout éthique de donner un médicament efficace à certains cancéreux et un placebo à d'autres simplement pour les comparer, ça laisserait le cancer de ceux sous placebo s'étendre et progresser.

–> Tous les calculs que nous venons de réaliser permettent d'identifier le bénéfice net = comparaison du risque par rapport au bénéfice

Encore une fois, le prof répète que le rapport bénéfice/risque doit être COMPARATIF, INDIVIDUALISÉ et RÉÉVALUÉ RÉGULIÈREMENT ++++++++++++++++++++

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Le choix d'un médicament ne se résume pas au "plus efficace", il faut prendre en compte tous les avantages et inconvénients de chaque traitement parce qu'en fonction des potentiels antécédents ou habitudes des patients, certains traitements pourraient ne pas correspondre.

Par exemple,

- pour les AVK, on peut facilement surveiller l'effet grâce à des prises de sang et il existe un antidote, cependant, les interactions médicamenteuses avec ce traitement sont fréquentes et il existe une grande variabilité individuelle
- pour les AOD, la dose est fixe et la demi-vie courte ce qui permet l'arret du traitement assez rapidement si jamais une hémorragie se déclenche, cependant, ce traitement est extrêmement dépendant de la fonction rénale (donc un patient souffrant d'insuffisance rénale ne va peut-être pas bien supporter ce traitement) et l'observance doit être importante (comme on ne peut pas surveiller l'effet du médicament par prise de sang, on doit surveiller régulièrement, hors si nous sommes face à un patient sans abri par exemple, ça risque d'être compliqué).

Donc **un traitement "meilleur en moyenne" peut devenir moins bon si les conditions d'utilisation sont mauvaises.** (Un patient qui doit prendre son médicament à heure fixe mais qui travaille tard le soir va peut-être rencontrer des difficultés)
On doit prendre en compte les caractéristiques du patient et ses préférences +++

Les variations du rapport B/R :

Notre rapport bénéfice/risque peut varier avec plusieurs facteurs :

- Durée : les études cliniques ont une durée limitée donc forcément, elles évaluent les limites d'un médicament sur un temps donné et uniquement sur un petit groupe de patients. Certains effets indésirables peuvent donc apparaître plus tard et n'être repérés que par l'étape de pharmacovigilance, sans avoir pu être mis en lumière plus tôt (ils peuvent donc être retirés du marché).

- Indication : Tout calcul du rapport bénéfice/risque est fondé à la base sur l'indication de la maladie : De quelle maladie parle-t-on ? Est-ce que c'est une maladie grave ? Est-ce que c'est une maladie bénigne ? Est-ce c'est une maladie rare ? En fonction de la réponse à ces questions, on va accepter ou non de faire courir un risque au patient lié au traitement...

- Conditions : Comment est l'observance ? La surveillance ? Y'a-t-il des co-prescriptions ? L'observance est très importante puisque dans les études épidémiologiques, tout est extrêmement surveillé, on contrôle le nombre de comprimés pris par les patients, certains traitements supplémentaires sont interdits pour éviter les interactions médicamenteuses... Dans la "vraie vie", une fois le traitement commercialisé, il n'y a plus aucun contrôle. Il peut y avoir des interactions notamment liées à **l'automédication** +++ qui est une caractéristique extrêmement importante et qui peut grandement modifier le rapport bénéfice/Risque. C'est pour cela que l'observance est non négligeable.

- Le temps : dans la "vraie vie", les patients ont généralement des comorbidités (=autres maladie en plus de celles qui nous intéresse) donc des traitements supplémentaires. Il faut donc constamment **adapter la posologie** des traitements qu'on prescrit au patient +++

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

- Population rejointe : les patients dans la "vraie vie" sont plus fragiles que dans un essai clinique (patients plus âgés, polypathologiques, femme enceinte…)

ATTENTION : **Une prescription se RÉÉVALUE : ce qui était justifié hier peut ne plus l'être demain +++**

Les bénéfices et les risques d'un traitement proviennent de différentes phases :

Bénéfice	Risque
Essais de phase III (principalement)	Pour les risques fréquents : essais, méta-analyses, pharmaco-épidémiologie
Essais de phase II puissants	Pour les risques plus rares : grands effectifs, **pharmacovigilance**
Méta-analyses	

—> Le rapport bénéfice/risque n'est pas figé, il va évoluer au cours du temps +++

Les essais répondent souvent mieux à la question de l'efficacité et la vie réelle révèle souvent mieux certains risques.

Différence essais cliniques/vie réelle :

Essais cliniques	Vie réelle
Patients sélectionnés	Patients fragiles
Surveillance stricte	Polymédication
Observance encouragée	Observance variable
Durée limitée	Surveillance imparfaite

Dans la vie réelle, le risque établit par les études cliniques peut augmenter et le bénéfice diminuer +++

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Avant de prescrire, il faut vérifier 8 points :

- Indication valide ?
- Contre-indications ?
- Posologie adaptée ?
- **Fonction rénale/hépatique ?** (peut être la cause importante de risques supplémentaires)
- Interactions ?
- Durée et surveillance ?
- Forme galénique adaptée ?
- Explication au patient (TOUJOURS +++++)

Encore une fois, le prof insiste sur **l'automédication** qui est un facteur de risque important et qui est la cause de beaucoup d'hospitalisations (donc à surveiller ++++) ++

Il faut TOUJOURS expliquer les traitements au patient pour qu'il comprenne TOUT et prendre en compte son avis ++++

La sécurité n'est pas seulement la propriété du médicament : elle dépend de l'USAGE ++++++++

Le prof donne un exemple du risque de l'automédication et des interactions médicamenteuses :

IEC/ARA2 protègent les reins en bloquant un peu l'entrée du filtre du rein (le glomérule) en vaso-constrictant l'artériole qui amène le sang au rein afin de réduire la pression qui s'exerce dessus et ainsi le protéger.
Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont le même effet que les IEC mais de façon beaucoup plus puissante.
Si on prend les deux médicaments en même temps et qu'en plus le patient est déshydraté, on risque de bloquer totalement le rein !!

—> **donc des médicaments qui, à l'origine, servent à protéger le rein peuvent devenir toxiques !!!** On prescrira plutot du paracétamol en cas de douleur plutot que des AINS

Ceci est un risque **prévisible** qui peut être évitable si on **interroge le patient et qu'on l'informe** (puisque les AINS peuvent être utilisés en automédication) +++

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

Conclusion :

L'AMM (autorisation de mise sur le marché) n'est pas la fin de l'histoire :



1	2	3	4	5
Essais	**AMM**	**Vie réelle**	**Pharmacovigilance**	**Réévaluation**
(Bénéfices et risques fréquents)	(rapport B/R jugé favorable	(population plus large)	(signaux rares)	(modifier, restreindre ou retirer)

Le rapport B/R se surveille pendant toute la vie du médicament ++
(le prof a aussi précisé qu'il aimait beaucoup cette question je dis ça je dis rien…)

On utilise des données de la littérature/essais cliniques mais on INDIVIDUALISE la décision en fonction des caractéristiques du patient, de ses préférences et des objectifs +++++++++
Et encore une fois, expliquer les bénéfices attendus, les risques et la surveillance font partie de la prescription ++++++++++

Bénéfice	**Événements évités par rapport à une référence**
Risque	**Événements défavorables de l'option choisie**
Bénéfice net	**Comparaison quantitative**
Individualisation	**Patient, indication, durée, conditions d'utilisation**

Une bonne prescription est une décision comparative, explicite et réévaluée ++++++++++++++++++++++

Et voilaaaaaaaaaa, c'est enfin terminé !!!!!!!! Vous êtes trop forts 🌸

Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite

C’est parti pour les dédiiiiiiiis…

Déjà bof dédi au prof qui m’a fait refaire toute cette fiche alors que je l’avais déjà terminée. Du coup je suis désolée si j’ai pris un peu de temps à sortir ce cours après le présentiel… 💀
Bof dédi aux énoooormes paragraphes que je vous ai fait dans ce cours je suis vraiment désolée…
Dédi à mes fillots, mes chouchous je suis sure que vous allez dead ++++ 🫶🫶🫶
Dédi à la fille qui a eu un de mes petits mots à l’EB et qui l’a mis dans son TikTok 💕
Pas dédi aux P2 qui bossent comme s’ils étaient encore en période de concours…
Dédi au tutorat parce que quand même c’est trop bien
Dédi à Marie, Léna, Lylia et Angelika avec qui on va courir tous les jeudi (même si on est nulles mdrrr)
Pas du tout dédi au cafard que j’ai retrouvé dans ma cuisine (je suis parano depuis je lave tout…)
Dédi à mes co-tuts et à Lise avec qui on se rassure mutuellement de ne pas travailler 🤣 je t’aime mv
Grosse dédi à ma copine d’amour qui fait une LAS 2 TOUTE SEULE comme une grande, pcq elle a besoin d’aucun mec pour réussir 💋
Dédi aux restos entre filles pcq c’est trop bien ça aussi
PAS DU TOUT DEDI à Baqué (votre prof d’anat préféré) qui a eu la bonne idée de m’interroger en plein cours !!!
Dédi à mon copain (même s’il a décidé de faire une diet et qu’il me fait manger du poulet touuuute la semaine jpp 💀)
Pas trop dédi à Nice parce que y’a trop de gens…

Mais surtout dédi à vouuuus, vous êtes les plus forts, croyez en vous, en tout cas moi je crois en vous et je suis sure que vous pouvez tout déchirer !!!!!!!!!! Vous êtes les meilleurs 💕💕💕











Le tutorat est gratuit, toute vente ou reproduction est interdite