

CONCEPTS ET MÉTHODES Déterminer la balance bénéfices- risques d'une intervention : pour chaque patient



Résumé

- La décision de proposer à un patient une intervention médicale, diagnostique, thérapeutique ou autre, repose notamment sur la balance bénéfices-risques de cette intervention pour ce patient particulier.
- Les bénéfices qui importent le plus sont ceux qui correspondent à une amélioration concrète pour le patient, et non à une amélioration de critères intermédiaires. Les risques incluent les divers effets indésirables et inconvénients, potentiels ou systématiques.
- L'évaluation de la balance bénéfices-risques se fait d'abord sur une population. L'évaluation des bénéfices tient alors compte du niveau de preuves des essais cliniques, de l'ampleur et de la probabilité des bénéfices dans ces essais, et des caractéristiques des patients inclus. L'évaluation des risques

comprend le repérage des inconvénients et la constitution d'un faisceau d'arguments pour déterminer les effets indésirables potentiels. L'évaluation des effets indésirables tient aussi compte des situations particulières (âge, grossesse, maladies et traitements concomitants, etc.) et des risques d'erreur.

- La balance bénéfices-risques n'est pas réductible à un rapport mathématique figé et artificiel. Son estimation comporte parfois une part de subjectivité. Elle est parfois biaisée en raison de la manipulation des données.
- Au niveau individuel, la balance bénéfices-risques dépend : des caractéristiques de chaque patient, de ses objectifs et de ses valeurs ; des soignants et de l'environnement médicosocial. Elle est évaluée au mieux en collaboration avec les personnes concernées, afin de servir de support à des décisions partagées.

- La balance bénéfices-risques d'une intervention n'est pas figée. Sa réévaluation, en tenant compte de l'évolution des connaissances et de la situation du patient, permet la remise en cause périodique des décisions prises, dans l'intérêt des patients.

Rev Prescrire 2014 ; 34 (367) : 381-385.

Toute intervention, qu'elle soit diagnostique, thérapeutique ou préventive, est motivée par l'espoir de certains bénéfices, et comporte certains risques (a)(1,2,3). La prise en compte de ces deux aspects, c'est-à-dire l'évaluation de la balance bénéfices-risques, est une étape importante dans une décision de soins d'un patient.

De quels bénéfices et de quels risques s'agit-il ? Comment les estimer, les évaluer, les comparer ? Pourquoi parler de "balance" et non de "rapport" bénéfices-risques ? En pratique, comment utiliser la notion de balance bénéfices-risques pour rendre service aux patients ?

Ce texte vise, sans prétendre à l'exhaustivité, à apporter des éléments de réflexion pour faciliter le dialogue entre soignants, et avec les patients. Il s'appuie sur l'expérience et la réflexion au sein de la Rédaction de *Prescrire*, ainsi que sur des ouvrages de référence abordant les "soins fondés sur des niveaux de preuves".

Les mots "bénéfice" et "risque" ne sont pas neutres

En langue anglaise, on trouve parfois l'expression "harm-benefit balancing" (4,5). Elle peut être traduite par "comparaison des inconvén- ►►

a- Dans ce texte, le terme "intervention" se réfère à un traitement (médicamenteux ou autre), un examen à visée diagnostique, un dépistage, ou une stratégie générale comprenant un ensemble d'éléments de prévention, de diagnostic ou de traitement.

► nients et des avantages”, ce qui est plus pondéré que l'expression “balance bénéfices-risques”. Car en français, un “bénéfice” est considéré a priori comme réel et avéré, alors qu'un “risque” est ressenti comme virtuel et hypothétique (6). Ce décalage donne à penser que toute intervention serait forcément plus ou moins bénéfique pour tous les patients, tandis que les inconvénients ne seraient qu'occasionnels.

Le mot “risque” laisse dans l'ombre les inconvénients systématiques (6). Par exemple, un traitement efficace par antivitamine K impose à tous les patients une rigueur dans la prise du médicament, des analyses sanguines périodiques, des précautions alimentaires, etc. (7). Certaines interventions chirurgicales imposent une hospitalisation, puis une activité réduite. Ce ne sont pas des risques mais des inconvénients qui concernent tous les patients. Dans le texte qui suit, le terme “risque” est élargi à l'ensemble des inconvénients, systématiques ou potentiels, de chaque intervention.

Estimer le bénéfice escompté à partir de l'évaluation clinique

L'une des étapes dans la détermination de la balance bénéfices-risques d'une intervention pour un patient consiste à évaluer l'efficacité de cette intervention dans un échantillon de population, au mieux dans des essais cliniques bien conduits.

Prendre en compte les bénéfices utiles aux patients, en fonction de leurs objectifs. Quand une intervention est envisagée, c'est que, le plus souvent, on en espère un bénéfice utile pour la personne (**b**). Dans les essais cliniques, les critères qui évaluent les bénéfices utiles sont des critères cliniques perceptibles par les patients eux-mêmes (8). Ce sont par exemple une diminution du risque de mort précoce ou de handicap, un raccourcissement de la durée d'une maladie, une diminution de l'intensité des symptômes, etc.

La connaissance de l'évolution naturelle de la maladie joue un rôle important pour déterminer les cri-

tères cliniques pertinents (8). Par exemple, pour un rhume, une diminution de la gêne et de sa durée sont des critères d'évaluation pertinents. Pour une maladie souvent mortelle, des critères pertinents sont souvent la durée de vie et sa qualité.

Les bénéfices démontrés dans les essais cliniques à partir de critères cliniques solides ne sont toutefois pas toujours pertinents pour un patient particulier. C'est par exemple le cas quand les objectifs personnels de ce patient ne sont pas d'abord médicaux. Pour certains patients, les objectifs sont d'abord familiaux, professionnels, financiers, sociaux, etc. (9).

Regarder au-delà des critères intermédiaires. Dans certains cas, la modification d'un critère non clinique est présentée comme un bénéfice : par exemple, la diminution de la glycémie ; l'augmentation de la densité osseuse ; l'évolution favorable d'une image radiologique (1,2,8,10).

En pratique, déterminer l'efficacité d'un traitement à l'aide d'un critère intermédiaire ne garantit pas son utilité pour les patients. Par exemple, des essais cliniques ont montré que chez les patients diabétiques de type 2, les gliptines diminuent la glycémie plus qu'un placebo (11). Mais en 2014, rien ne prouve que ces médicaments diminuent les risques de complications graves du diabète, ni qu'ils allongent la durée de vie. En somme, rien ne prouve qu'ils apportent un réel bénéfice pour les patients diabétiques (11,12).

Mais parfois, les critères d'évaluation intermédiaires sont à prendre en compte, faute de mieux, et à condition que des éléments concordants aillent dans le sens d'un lien entre ces critères et des bénéfices cliniques concrets (8). Mais la démonstration d'une efficacité sur un critère clinique pertinent vaut toujours mieux qu'une démonstration d'efficacité sur des critères intermédiaires.

Exiger des preuves solides. Le niveau de preuves des résultats de l'évaluation clinique de l'efficacité d'une intervention est toujours à discuter (1,3,13 à 15). Le niveau de preuves est plus élevé quand plusieurs essais comparatifs, randomisés,

et de bonne qualité méthodologique, ont des résultats convergents ou quand le résultat d'une méta-analyse menée à partir de tous les essais de bonne qualité méthodologique, publiés ou non, est sans ambiguïté. Le niveau de preuves est moins élevé quand l'évaluation repose sur des essais non comparatifs, des études cas/témoins, etc.

Manque de réponses aux questions qui se posent. Même quand ils sont d'un niveau de preuves élevé, les résultats des essais ne répondent pas toujours aux questions que se posent les soignants et les patients.

Par exemple, les interventions sont parfois comparées uniquement avec l'absence d'intervention ou avec un placebo, mais non avec une intervention de référence (16). Ou encore, les essais ont été réalisés chez des patients qui diffèrent beaucoup de ceux rencontrés par les soignants, par exemple des patients plus jeunes ou n'ayant pas les mêmes problèmes de santé (10). Dans ces cas, le plus souvent, les résultats des essais, ou des méta-analyses réalisées à partir de ces essais, sont insuffisants pour déterminer la balance bénéfices-risques de l'intervention considérée pour un patient particulier.

Prendre en compte l'ampleur et la probabilité des bénéfices. Il est rare que l'efficacité d'une intervention soit complète et certaine à 100 %. Autrement dit, les interventions ne sont généralement pas efficaces chez toutes les personnes (par exemple, la mort est retardée chez 1 personne sur 5). Ou elles n'aboutissent qu'à une amélioration partielle des symptômes (par exemple, une réduction et non une disparition de la douleur).

L'évaluation des bénéfices d'une intervention est probabiliste. Il est important de prendre en compte l'ampleur et la probabilité de l'efficacité démontrée. Par exemple, deux essais randomisés ayant réuni environ 40 500 patients ont montré que l'*aspirine* à faible dose, débutée à la phase initiale d'un accident vasculaire cérébral ischémique confirmé, diminue le risque de mort ou de séquelles graves (17). Cette affirmation repose sur un niveau de preuves élevé. Le bénéfice escompté est d'ampleur

importante : il s'agit d'allonger la durée de la vie ou de diminuer des séquelles graves. Mais sa probabilité est faible : pour 1 000 patients traités, au bout d'un délai de 1 mois à 6 mois, l'aspirine évite la mort ou des séquelles entraînant une dépendance chez environ 13 personnes. Autrement dit, au bout de 6 mois, plus de 98 % des patients traités n'en ont tiré aucun bénéfice en termes de durée de vie ou de séquelles graves.

Dans certaines situations, même si le bénéfice espéré est bien démontré et d'ampleur importante, sa faible probabilité fait qu'il ne pèse pas lourd dans la balance bénéfices-risques.

Estimer les risques encourus

Toute intervention expose à des effets indésirables chez les personnes directement concernées, mais parfois aussi dans leur entourage ou dans une population plus large (c). La fréquence et la gravité de ces effets indésirables diffèrent selon les personnes et les interventions. Leur évaluation est une autre étape dans la détermination de la balance bénéfices-risques pour un patient donné (18).

Un faisceau d'arguments. Généralement, les essais cliniques ne sont pas conçus pour l'étude des effets indésirables des interventions. Le plus souvent, à cause du nombre de patients inclus, forcément limité, et de leur durée, elle aussi limitée, les essais cliniques ne permettent pas de repérer les effets indésirables rares, même si on peut parfois en prévoir certains à partir des essais cliniques. Par exemple, l'observation de fréquentes élévations des transaminases rend prévisible la survenue d'hépatites toxiques.

Il faut souvent attendre des années avant que les effets indésirables rares mais graves d'une intervention soient connus, notamment grâce aux notifications spontanées des professionnels de santé ou des patients aux services de pharmacovigilance (1,2,18).

Avec les médicaments, divers effets indésirables sont toutefois prévisibles, car ils sont liés à leurs mode d'action et propriétés pharmacologiques (18). Par exemple, la sécheresse de la bou-

che causée par les médicaments atropiniques, ou les douleurs d'estomac causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces effets sont souvent dépendants de la dose.

En pratique, pour savoir à quels risques expose une intervention, il importe d'intégrer les données issues des essais cliniques dans tout un ensemble de connaissances, dont les connaissances pharmacologiques, les notifications spontanées d'effets indésirables, les résultats des enquêtes de pharmacovigilance et des études de pharmacoépidémiologie.

À partir de cet ensemble de données, chacune souvent d'un niveau de preuves assez faible, se constitue un faisceau d'arguments qui permet de déterminer le profil d'effets indésirables d'une intervention.

D'une manière générale, les connaissances sur les effets indésirables sont moins précises que les connaissances sur les bénéfices (18).

Prendre en compte les situations particulières. Certaines situations et certaines caractéristiques du patient augmentent certains risques (18). Par exemple, l'augmentation du nombre de lignes de prescription sur une ordonnance augmente le risque d'interactions médicamenteuses ou de confusion entre les médicaments (19). Chez les personnes âgées démentes, les neuroleptiques exposent à une augmentation de la mortalité et du risque d'accident vasculaire cérébral (20). Chez les patients insuffisants rénaux, les risques d'effets indésirables des médicaments éliminés par le rein sont plus élevés (18).

L'âge, une grossesse, les troubles de santé actuels ou passés, les traitements actuels ou passés et leurs effets, la facilité ou la difficulté d'administration d'un médicament, la présence et la coopération d'un entourage, ne sont que quelques-uns des facteurs qui entrent en ligne de compte.

Attention au risque d'erreurs. Des erreurs surviennent tout au long de la chaîne de soins, du prescripteur au patient, en passant par tous les intervenants (pharmacien, infirmier, etc.) (21). Ainsi, dans plusieurs études, la fréquence d'une erreur médicamenteuse a été élevée, parfois supérieure à 50 %. Ces erreurs sont

notamment liées à l'organisation des soins et aux conditionnements des médicaments. Par exemple, certains types de dispositifs doseurs (seringues, gobelets gradués, etc.) peuvent augmenter ou réduire le risque d'erreur de dose (22à27).

Une balance bénéfices-risques à un niveau collectif

À partir de l'ensemble des données d'évaluation, des bénéfices et des risques, la balance bénéfices-risques d'une intervention médicale est évaluée, dans un premier temps au niveau collectif, c'est-à-dire à l'échelle d'une population.

Cette dimension collective de la balance bénéfices-risques est celle qu'utilisent généralement les autorités de régulation quand elles envisagent d'autoriser (ou non) une intervention, les assureurs maladie quand ils envisagent sa prise en charge financière, certains organismes quand ils envisagent de la recommander, ou non (28). Prescrire évalue ainsi la balance bénéfices-risques des interventions de prévention, de dépistage, de diagnostic et de soins à un niveau collectif.

À chaque soignant de s'appuyer ensuite sur les conclusions émises par les différentes sources pour déterminer la balance bénéfices-risques de l'intervention pour et avec un patient donné.

Des conclusions parfois en partie subjectives. Les organismes qui établissent la balance bénéfices-risques d'une intervention au niveau collectif interprètent parfois différemment les mêmes données et aboutissent à des conclusions différentes (1,29).

D'une part, l'évaluation de la balance bénéfices-risques d'une intervention au niveau collectif est composite. Elle prend en compte les niveaux de preuves des données ▶▶

b- Dans diverses situations, le bénéfice espéré peut aussi concerner une population plus large, comme, par exemple, dans le cas de la vaccination des jeunes garçons contre la rubéole, dont les bénéficiaires réels seront les enfants à naître des futures femmes enceintes (réf. 43).

c- Une absence d'intervention a parfois pour effets indésirables de laisser se développer une maladie, de permettre la contamination d'autres personnes, de faire penser à tort à une personne qu'elle n'encourt aucun risque, etc.

► d'efficacité et de risque, le type de bénéfice(s) et d'effet(s) indésirable(s) en cause, leur ampleur, mais aussi des particularités locales ou nationales.

D'autre part, il s'agit souvent de comparer des éléments qualitativement très différents, dont la probabilité de survenue diffère, en se fondant sur des niveaux de preuves eux aussi très différents.

Par exemple, pour l'évaluation du dépistage du cancer de la prostate, sont mis dans la balance : une diminution plausible, mais non démontrée, du risque de mourir de ce cancer ; et un risque bien établi et plus élevé de troubles de l'érection en cas d'intervention chirurgicale sur la prostate, intervention qui est plus fréquente chez les patients participant au dépistage (30). Les conclusions que l'on tire de l'ensemble de ces données dépendent du poids que l'on accorde à chacune d'entre elles. Il est important que les émetteurs de recommandations et les soignants prennent en compte leur propre subjectivité et leurs propres représentations pour ne pas tirer de conclusions arbitraires en lieu et place des personnes concernées.

Cependant, la subjectivité dans la détermination de la balance bénéfices-risques intervient d'autant moins que les données sont plus démonstratives.

La balance bénéfices-risques n'est pas chiffrable. Certains groupes de travail ont cherché à combiner les données concernant l'efficacité et les effets indésirables des interventions grâce à des modèles mathématiques. L'objectif visé est de rendre explicite la démarche d'évaluation, et d'assurer une plus grande reproductibilité des décisions prises, notamment par les agences du médicament (31 à 34).

Mais exprimer la balance bénéfices-risques d'une intervention par un chiffre reviendrait à masquer le caractère qualitatif et en partie subjectif de la démarche, en donnant l'illusion d'une évaluation scientifique précise et indiscutable (34).

C'est aussi une des raisons pour lesquelles *Prescrire* a fait le choix d'utiliser l'expression "balance" plutôt que "rapport" bénéfices-risques. Le mot "rapport" évoque une donnée

mathématique, scientifique, tandis que le mot "balance" souligne concrètement qu'il s'agit de peser le pour et le contre, les avantages et les inconvénients pour chaque patient, sans préjuger du résultat.

Une balance parfois biaisée ?

La balance bénéfices-risques déterminée à un niveau collectif, telle qu'elle est évaluée à partir des données disponibles (publiées ou non), est susceptible d'être biaisée. Certaines firmes pharmaceutiques ont pour politique de ne laisser publier que les recherches favorables à leurs produits, et de manipuler la presse scientifique dans des buts commerciaux (35 à 37). Dans les articles publiés, les résultats sont parfois modifiés pour faire croire à des bénéfices plus importants que dans la réalité ou pour dissimuler des effets indésirables graves, voire des morts (38,39). Par ailleurs, à qualité égale, les revues médicales ont tendance à publier plus facilement les articles mentionnant un résultat positif (40).

Au final, quand il y a un biais dans les données accessibles, ce biais est en général en faveur des interventions médicales, dont les bénéfices sont exagérés et les risques minimisés.

La balance bénéfices-risques pour chaque patient

Il arrive parfois que la balance bénéfices-risques d'une intervention soit nette après l'évaluation collective au point de s'appliquer à presque tous les patients. Mais en pratique, il est rare qu'une intervention ait pour tous les patients une balance bénéfices-risques favorable. Les essais et les études d'évaluation excluent souvent les enfants, les femmes enceintes, les personnes âgées, les personnes insuffisantes rénales, etc. (10,41,42). Le plus souvent, il y a très peu d'informations directement pertinentes pour un patient précis qui tiennent compte des particularités du patient et du contexte, qui influent sur les bénéfices et les risques.

En pratique, pour estimer au mieux la balance bénéfices-risques d'une intervention pour un patient,

une connaissance de la situation du patient et de son cadre de vie est souhaitable. Les soignants de proximité sont de ce fait mieux placés que les organismes, agences ou firmes pour estimer la balance bénéfices-risques (28). Il s'agit alors de prendre une décision pour une personne précise et avec elle, en tenant compte, non seulement des données de l'évaluation des interventions médicales au niveau collectif, mais aussi des caractéristiques de la personne et du contexte, notamment médico-social. En se méfiant de l'interprétation subjective que peut faire le soignant des données de l'évaluation, mais aussi des besoins et des objectifs du patient.

Des facteurs variés à prendre en compte.

De nombreuses caractéristiques individuelles font varier l'estimation de la balance bénéfices-risques, notamment les antécédents médicaux, les problèmes de santé et les traitements en cours, le risque d'interactions médicamenteuses, et les priorités de traitement. Il est nécessaire de tenir compte des objectifs de la personne, de l'importance qu'elle accorde aux bénéfices escomptés et aux risques éventuels, de ses choix et de ses valeurs personnelles, de son mode de vie, etc. (1,9,18).

La balance bénéfices-risques dépend aussi de l'offre de soins, des connaissances et de l'expérience des soignants et de leur situation personnelle (fatigue, stress, niveau d'empathie avec le patient, etc.) (1,3). Enfin, la perception des bénéfices et des risques varie de manière complexe d'une personne à l'autre, et au cours de la vie d'une même personne (13).

Par exemple, une intervention risquant de diminuer la souplesse articulaire du petit doigt de la main gauche aura des conséquences tout à fait particulières chez un violoniste. Ou encore, un traitement par anti-vitamine K chez un patient atteint de fibrillation auriculaire n'aura pas la même balance bénéfices-risques chez un patient qui accepte et effectue le suivi biologique de ce traitement, que chez un autre qui manque de motivation pour réaliser ce suivi (1,7).

Faire participer les patients à la détermination de la balance bénéfices-risques.

Les soignants risquent de projeter leur propre subjectivité et leurs propres représentations pour prendre des décisions en lieu et place des patients. C'est notamment pourquoi il est important d'informer les patients de manière claire et précise et de les faire participer à la détermination de la balance bénéfices-risques d'une intervention, en visant une décision partagée.

Pour cela, plusieurs dimensions sont à aborder lors de l'entretien sur les bénéfices potentiels et les risques d'une intervention médicale :

- expliquer la nature du problème de santé en cause, ses conséquences et son histoire naturelle ;
- examiner avec la personne les objectifs qui comptent pour elle, en l'encourageant à s'exprimer sans omettre ses éventuels objectifs non médicaux ;
- présenter sans parti pris les différentes options, y compris l'absence d'intervention ;
- décrire les conséquences possibles de ces interventions, leurs avantages et leurs inconvénients, en exposant leur nature, leur intensité, leur déroulement possible dans le temps (début, durée, réversibilité) et la probabilité de leur survenue, sans omettre les incertitudes ;
- indiquer la manière dont les avantages peuvent être optimisés et dont les inconvénients peuvent être évités ou réduits ;
- explorer avec le patient l'importance que toutes ces conséquences peuvent avoir pour lui ;

La balance bénéfices-risques n'est pas immuable

L'estimation de la balance bénéfices-risques d'une intervention est un élément central de la décision médicale. Elle n'est pas immuable. Pour chaque intervention, dans chaque situation clinique, de nouveaux éléments scientifiques apparaissent au fil du temps. Ces éléments concernent l'efficacité ou les effets indésirables de l'intervention, et des autres options envisageables. De même, les caractéristiques des personnes concernées évoluent aussi : vieillissement, apparition ou guérison

de maladies, modifications des traitements, changements dans la vie familiale ou professionnelle, dans les habitudes, dans les souhaits, les valeurs ou les priorités, etc.

Que ce soit au niveau collectif ou au niveau individuel, il est important de réévaluer périodiquement la balance bénéfices-risques des interventions médicales, dans l'intérêt des patients.

©Prescrire

Extraits de la recherche documentaire Prescrire.

- 1- Guyatt G et Drummond R "User's guides to the medical literature" AMA Press, Chicago 2002 : 705 pages.
- 2- Gøtzsche PC "Rational diagnosis and treatment - Evidence-based clinical decision-making" 4th ed., John Wiley and sons, Chichester 2007 : 229 pages.
- 3- Sackett DL et coll. "Evidence-based medicine : how to practice and teach" 2nd ed., Churchill Livingstone 2000 : 261 pages.
- 4- Herxheimer A "Communicating with patients about harms and risks" *PLoS Med* 2005 ; **2** (2) : E42.
- 5- Loke YK "Assessing the benefit-harm balance at the bedside" *BMJ* 2004 ; **329** : 7-8.
- 6- "bénéfice" et "risque". In : "Le Petit Robert" Dictionnaires le Robert, Paris. Site prbvdep.com consulté le 21 août 2013.
- 7- Prescrire Rédaction "Mieux utiliser les antivitamine K. Entre risque thrombotique et risque hémorragique" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (353) : 195-202 + (354) : 242.
- 8- Prescrire Rédaction "Évaluer les bénéfices d'un traitement : d'abord les critères cliniques utiles aux patients" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (291) : 69-70.
- 9- Prescrire Rédaction "Objectifs des traitements : à partager avec les patients" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (345) : 544-546.
- 10- Greenhalgh T "Savoir lire un article médical pour décider" *Rand*, Meudon 2000 : 182 pages.
- 11- Prescrire Rédaction "linagliptine-Trajenta°. Non aux gliptines !" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (347) : 654-656 + (349) : 802.
- 12- Prescrire Rédaction "Sitagliptine à 50 mg : dosage faible à éviter aussi" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362) : 900.
- 13- Gambrell E "Critical thinking in clinical practice" 2nd ed., John Wiley and sons, Hoboken 2005 : 631 pages.
- 14- Junod AF "Décision médicale ou la quête de l'explicite" Médecine et Hygiène, Genève 2007 : 270 pages.
- 15- Sawaya GF et coll. "Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force : Estimating certainty and magnitude of net benefit" *Ann Intern Med* 2007 ; **147** : 871-875.
- 16- Prescrire Rédaction "Les agences du médicament n'exigent pas assez d'évaluations comparatives" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (234) : 850-851.
- 17- Prescrire Rédaction "Antithrombotiques et accidents vasculaires cérébraux ischémiques" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (355) : 358-365.
- 18- Prescrire Rédaction "Évaluer les risques d'un traitement : prendre en compte les données cliniques, la pharmacologie et les particularités du patient" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (312) : 778-780.
- 19- Prescrire Rédaction "Une démarche pour éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 20- Prescrire Rédaction "12-5. Patients ayant une maladie d'Alzheimer" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 21- Prescrire Rédaction "2003 : le bilan du réseau épidémiologique de l'erreur médicamenteuse" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267 suppl.) : 907-908.

- 22- Prescrire Rédaction "Erreurs de prise de médicaments par les patients" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (350) : 909.
- 23- Prescrire Rédaction "Administrations intraveineuses : erreurs fréquentes" *Rev Prescrire* 2012 ; **33** (348) : 757.
- 24- Prescrire Rédaction "Administration des médicaments aux enfants : erreurs fréquentes" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (313) : 834.
- 25- Prescrire Rédaction "L'étude épidémiologique française Eneis approche la part de l'évitable à l'hôpital et en soins ambulatoires" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (267 Suppl.) : 896-901.
- 26- Prescrire Rédaction "Conditionnement des médicaments. Un élément du choix d'un traitement" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 577-579.
- 27- Prescrire Rédaction "Dispositifs doseurs : pour éviter les erreurs de doses" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (334) : 580-581.
- 28- US FDA "Managing the risks from medical product use. Creating a risk management framework - Executive summary" mai 1999 : 16 pages.
- 29- Prescrire Rédaction "Vaccin papillomavirus : quelle efficacité, quels risques" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (357) : 552-556.
- 30- Prescrire Rédaction "Dépistage des cancers de la prostate par PSA" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (341) : 207-209.
- 31- Garrison LP et coll. "Assessing a structured, quantitative health outcomes approach to drug risk-benefit analysis" *Health Affairs* 2007 ; **26** (3) : 684-695.
- 32- Coplan PM et coll. "Development of a framework for enhancing the transparency, reproducibility and communication of the benefit-risk balance of medicines" *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; **89** (2) : 312-315.
- 33- Walker S et coll. "Refining the benefit-risk framework for the assessment of medicines : valuing and weighting" *Clin Pharmacol Ther* 2011 ; **89** (2) : 179-182.
- 34- EMEA "Benefit-risk methodology project- EMEA/108979/2009" 12 mars 2009 : 28 pages.
- 35- Prescrire Rédaction "Recherche clinique : pour un accès aux données brutes" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (348) : 773.
- 36- Prescrire Rédaction "L'art d'accommoder les résultats d'essais cliniques" *Rev Prescrire* 2011 ; **32** (341) : 227.
- 37- Prescrire Rédaction "Le plan de publication : une stratégie efficace d'influence des firmes sur les soignants" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (360) : 774-777.
- 38- Prescrire Rédaction "Essais cliniques truqués : encore !" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362) : 934.
- 39- Gøtzsche PC "Deadly medicines and organised crime : How big pharma has corrupted health care" 4th ed., Radcliffe Publishing, Londres 2013 : 320 pages.
- 40- Prescrire Rédaction "Du "biais de publication" à la désinformation" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (311) : 649.
- 41- Prescrire Rédaction "Recherche clinique : pour quels besoins ?" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (314) : 935.
- 42- Prescrire Rédaction "Peu de médicaments évalués en pédiatrie" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (212) : 870.
- 43- Prescrire Rédaction "Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole" Idées-Forces Prescrire mises à jour septembre 2012 : 4 pages.