



UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE  
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG  
Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

# Potentialisation de l'effet des Antivitamines K par les statines

Présentée et soutenue publiquement le 01 octobre 2019  
à 16:00 au pôle formation, Salle 2

**Par Alice SIMON**

---

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Assesseurs :

Madame le Professeur Annabelle DUPONT

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste BEUSCART

Monsieur le Docteur Pierre-Marie COQUET

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

---

# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en Anglais. Il suit le plan suivant :

Une introduction longue en Français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en Anglais

L'article en Anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)

Une discussion en Français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en Anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon<sup>1</sup>.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

---

<sup>1</sup> Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

# Sigles

<b>95CI</b>	<i>95% confidence intervals</i> (voir IC)
<b>aHR</b>	<i>Adjusted hazard ratio</i> (rapports de risque ajusté)
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
<b>AOD</b>	Anticoagulant oral direct
<b>ATC</b>	<i>Anatomical, therapeutic, and chemical</i> (Anatomique, thérapeutique et chimique)
<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i> (aire sous la courbe)
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>AVK</b>	Antivitamine K
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CIM</b>	Classification Internationale des Maladies
<b>CT</b>	Cholestérol total
<b>CYP</b>	Cytochrome P450
<b>DDI</b>	<i>Drug-drug interaction</i> (interaction médicamenteuse)
<b>EHR</b>	<i>Electronic health record</i> (dossier de santé électronique)
<b>HDL-c</b>	<i>High density lipoprotein cholesterol</i> (cholestérol des lipoprotéines de haute densité)
<b>HMG-CoA</b>	3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A
<b>HR</b>	<i>Hazard ratio</i> (rapport de risque)
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>ICD</b>	<i>International classification of diseases</i> (voir CIM)
<b>INR</b>	<i>International Normalized ratio of the prothrombin time</i> (rapport international normalisé du temps de prothrombine)
<b>ISI</b>	Indice de sensibilité international
<b>LDL-c</b>	<i>Low density lipoprotein cholesterol</i> (cholestérol des lipoprotéines de basse densité)

<b>NSAID</b>	<i>Non-steroidal anti-inflammatory drug</i> (voir AINS)
<b>OR</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>SD</b>	<i>Standard derivation</i> (dérivation standard)
<b>TG</b>	Triglycéride
<b>TP</b>	Taux de prothrombine
<b>TTR</b>	<i>Time therapeutic range</i> (temps dans l'index thérapeutique)
<b>VKA</b>	<i>Vitamin K antagonist</i> (voir AVK)

# Sommaire

Avertissement .....	2
Préambule.....	3
Sigles .....	4
Sommaire.....	6
Introduction .....	8
1 Les antivitamines K .....	8
1.1 Généralités.....	8
1.2 Fréquence de consommation .....	9
1.3 Durée du traitement par AVK et cible de l'INR selon l'indication .....	9
1.4 Pharmacodynamique .....	10
1.5 Pharmacocinétique.....	11
1.5.1 Pharmacocinétique de la warfarine .....	11
1.5.2 Pharmacocinétique de l'acénocoumarol .....	12
1.5.3 Pharmacocinétique de la fluindione .....	12
2 Les statines .....	13
2.1 Généralités.....	13
2.2 Fréquence de consommation .....	14
2.3 Pharmacodynamique .....	14
2.4 Pharmacocinétique.....	15
2.4.1 Généralités .....	15
2.4.2 Pharmacocinétique de la simvastatine.....	16
2.4.3 Pharmacocinétique de la pravastatine .....	16
2.4.4 Pharmacocinétique de la pitavastatine.....	17
2.4.5 Pharmacocinétique de l'atorvastatine .....	17
2.4.6 Pharmacocinétique de la fluvastatine.....	18
2.4.7 Pharmacocinétique de la rosuvastatine .....	18
3 Interaction AVK-statines.....	19
3.1 Fréquence de la cooccurrence et indications en commun .....	19
3.2 Mécanisme de l'interaction .....	19
3.2.1 Mécanisme impliquant le métabolisme des cytochromes P450.....	20
3.2.2 Mécanisme impliquant la liaison protéique.....	20
3.2.3 Mécanisme d'inhibition de l'hydroxy-warfarine .....	21

3.2.4	Mécanismes non-pharmacologiques en vie réelle.....	21
3.3	Nature et importance de l'interaction .....	22
3.3.1	Etudes montrant une potentialisation des AVK par les statines.....	22
3.3.2	Etudes ne montrant pas d'interaction .....	25
3.3.3	Etudes montrant une inhibition.....	26
3.4	Facteurs de confusion potentiels .....	27
4	Objectif.....	27
	Article en Anglais .....	28
1	Introduction .....	28
2	Material and methods.....	30
2.1	Design.....	30
2.2	Analysis.....	30
2.3	Statistical analysis .....	32
3	Results .....	33
3.1	Flowchart .....	33
3.2	Population and medical background.....	34
3.3	Multivariate analysis.....	37
4	Discussion.....	38
5	Conclusion .....	41
	Discussion en Français .....	42
	Conclusion .....	45
	Liste des tables .....	46
	Liste des figures .....	47
	Références.....	48
	Annexe 1 Descriptif des études analysées .....	51

# Introduction

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux fréquemment consommés. Ils présentent de nombreuses interactions médicamenteuses, responsables de morbi-mortalité. Le présent travail s'intéresse en particulier à l'interaction des AVK avec certains médicaments utilisés dans le traitement des dyslipidémies.

## 1 Les antivitamines K

### 1.1 Généralités

Les AVK sont une des classes d'anticoagulants les plus utilisées pour traiter ou prévenir les événements thromboemboliques veineux ou artériels, dans la fibrillation atriale et lors de la pose de prothèses valvulaires. Les patients sous AVK présentent des risques de complications en particulier hémorragiques [1], potentiellement mortelles [2]. Ces événements indésirables se produisent lorsque le rapport international normalisé du taux de prothrombine (INR) est supérieur à la cible thérapeutique [3]. La warfarine a un index thérapeutique étroit [4] et une grande variabilité interindividuelle de la réponse à la dose [5]. Il est le troisième traitement responsable d'hospitalisations liées à un effet indésirable [4].

Lors de la prescription, de nombreux facteurs sont à prendre en compte [3] :

- Facteurs alimentaires
- Interactions médicamenteuses
- Facteurs génétiques

La warfarine est le médicament anticoagulant oral le plus largement utilisé (le plus courant en Amérique du Nord [6]) en raison de son délai d'action relativement prévisible, de sa durée d'action et de son excellente biodisponibilité [7]. C'est cette molécule que l'on retrouve dans la majorité des études réalisées dans les pays anglo-saxons. A l'inverse, en France, c'est principalement la fluindione qui est utilisée.

## **1.2 Fréquence de consommation**

Aux Etats-Unis, on retrouve 31 millions de prescriptions ambulatoires de warfarine délivrées en 2004. Le nombre de prescription a doublé au cours de la dernière décennie augmentant ainsi les possibilités de co-administration. Il s'agit d'un des vingt médicaments les plus prescrits aux Etats-Unis [2].

Les sujets sous warfarine sont âgés de 79 ans en moyenne [1,8]. On retrouve 50% de femmes [1,8].

Récemment, des nouveaux anticoagulants oraux ont été développés, les anticoagulants oraux directs (AOD). Ceux-ci sont uniquement indiqués pour les patients atteints d'une fibrillation atriale ou d'une thrombose veineuse profonde [3].

## **1.3 Durée du traitement par AVK et cible de l'INR selon l'indication**

Un traitement par AVK au long cours avec un INR cible à 2,5 (entre 2 et 3) est nécessaire pour les troubles du rythme supra ventriculaire et les valvulopathies mitrales, en particulier le rétrécissement mitral associé à des facteurs favorisants (trouble du rythme supra ventriculaire, antécédent thromboembolique, dilatation de l'oreillette gauche et/ou image de contraste spontané décelée par échographie trans-œsophagienne et/ou thrombus intra-auriculaire gauche à l'échocardiogramme) [9].

Un traitement par AVK au long cours avec un INR cible entre 2,5 et 4 est nécessaire après la pose d'une prothèse valvulaire mécanique selon le type de prothèse, la localisation et les facteurs de risque thromboembolique du patient [9].

Un traitement par AVK pour une durée de 3 à 6 mois avec un INR cible à 2,5 (entre 2 et 3) est nécessaire après la pose d'une prothèse valvulaire biologique (en particulier en position mitrale), dans la prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués (thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène) et dans le traitement des thromboses veineuses profonde et de l'embolie pulmonaire [9].

#### 1.4 Pharmacodynamique

Le mécanisme d'action des AVK, en ciblant la vitamine K époxyde réductase [10], permet la diminution de la synthèse des formes actives de quatre facteurs de la coagulation dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX et X) et de trois inhibiteurs de la coagulation (les protéines C, S et Z) [6,11] entraînant une coagulation sanguine retardée [10] pour prévenir la formation de thrombus [12].

La demi-vie du facteur VII est de 4 à 6 heures, celle du facteur IX de 20 à 28 heures, celle du facteur X de 36 à 48 heures et celle de la prothrombine (facteur II) de l'ordre de 60 heures [9].

L'effet anticoagulant des patients sous AVK est surveillé en laboratoire en mesurant l'INR dont la formule est :

$$INR = (TP \text{ patient} / TP \text{ témoin})^{ISI}$$

Dans la formule ci-dessus, l'ISI est l'indice de sensibilité internationale de la thromboplastine, réactif utilisé pour mesurer le taux de prothrombine (TP). L'ISI est propre à chaque lot de réactif, défini pour un couple réactif/automate donné [9].

Le TP et l'INR sont le reflet de la pharmacodynamique de ce traitement [13].

## **1.5 Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique varie selon le type d'AVK.

### **1.5.1 Pharmacocinétique de la warfarine**

La warfarine est composée d'un mélange racémique de deux énantiomères optiquement actifs : R et S warfarine [12]. L'énantiomère S est environ 5 fois plus puissant que l'énantiomère R [6], avec de ce fait un effet anticoagulant 5 fois supérieur à celui de la R-warfarine [5].

Elle est rapidement absorbée par le tube digestif [14].

Les deux isomères de la warfarine sont fortement liés (97-99%) à l'albumine [14]. La fraction libre de 1% est considérée comme apportant une action pharmacologique et toute augmentation de cette fraction libre peut conduire à des événements indésirables, notamment des saignements [4].

Le métabolisme des deux énantiomères purs de warfarine est médié par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP) au niveau du foie pour former 6 différents métabolites hydroxylés : 3-hydroxy, 4-hydroxy, 6-hydroxy, 7-hydroxy, 8-hydroxy et 10-hydroxy warfarine. Les énantiomères purs sont métabolisés de manière stéréosélective par le système des CYP [4]. L'énantiomère R est principalement métabolisé (par une 10-hydroxylation [4]) par le CYP3A4 (le CYP1A2 dans une moindre mesure [14]) alors que l'énantiomère S est essentiellement métabolisé (par

une 7-hydroxylation [4]) par le CYP2C9 (le CYP2C19 et le CYP2C18 dans une moindre mesure [14]) [12].

Les demi-vies d'élimination respectives de la S- et R-warfarine sont habituellement d'environ 30 et 40 heures respectivement [15]. L'élimination est principalement urinaire.

Par conséquent, pour mesurer les interactions médicamenteuses, il est important de prendre en compte l'exposition totale à la warfarine mais aussi l'exposition de chaque énantiomère composant la warfarine [5].

### **1.5.2 Pharmacocinétique de l'acénocoumarol**

L'acénocoumarol est un mélange racémique de deux énantiomères R et S [16]. La warfarine et l'acénocoumarol ont des propriétés pharmacologiques comparables [15].

L'énantiomère R de l'acénocoumarol, contrairement à celui de la warfarine, est plusieurs fois plus puissant que l'énantiomère S [14]. L'énantiomère S est majoritairement métabolisé par le CYP2C9 tandis que l'énantiomère R est métabolisé par d'autres CYP (CYP3A4, 1A2, 2C19) [9].

L'acénocoumarol a une courte demi-vie de 3 à 11 heures [14]. L'élimination est urinaire [17].

### **1.5.3 Pharmacocinétique de la fluindione**

La fluindione n'est pas un composé chiral comme la warfarine [14].

Elle est absorbée rapidement par le tube digestif [18].

Elle est fortement liée aux protéines (97 à 99%) [14], l'albumine. Seule la fraction libre est active et métabolisée [18].

La fluindione est prescrite uniquement en France et au Luxembourg, aucun travail n'est publié sur son métabolisme, qui demeure mal connu. Certaines interactions médicamenteuses communes avec les coumariniques ainsi que des travaux récents laissent penser que la fluindione est surtout métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C9 [9].

La demi-vie est d'environ 31 heures. L'élimination est urinaire sous forme de produits purs ou d'un métabolite dégradé [18].

## 2 Les statines

### 2.1 Généralités

Les statines sont les traitements hypolipémiants prescrits en première intention associées à des règles hygiéno-diététiques indispensables.

Les statines sont utilisées dans la prévention primaire chez les patients ayant un taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-c) élevé (en fonction des facteurs de risque cardio-vasculaires) [3] ou secondaire des syndromes coronariens aigus, des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [8] et pour prévenir la progression de l'athérosclérose dans le système artériel [3]. Outre les effets hypolipémiants, divers effets pléiotropes ont été attribués aux statines, dont l'amélioration de la fonction endothéliale, un effet anti-inflammatoire et une diminution du stress oxydant. Ces effets participent à la stabilisation de la plaque athéromateuse [19].

Les différentes statines utilisées sont la simvastatine, la pravastatine, la pitavastatine, l'atorvastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine. La simvastatine et la pravastatine sont dérivées du champignon aspergillus [20]. Leurs structures chimiques sont très

similaires [14]. Les autres statines sont des composés synthétiques et ont des structures distinctes de celles des statines d'origine fongique [20].

## 2.2 Fréquence de consommation

Les statines (3-hydroxy-3-méthylglutaryl Coenzyme A inhibiteurs réductase) sont les médicaments les plus prescrits chez les sujets âgés, avec au moins la moitié de cette communauté prenant ce traitement [21]. Toutes classes d'âge confondues, le nombre de prescriptions de statine délivrées a presque doublé au cours de la dernière décennie [2].

L'âge moyen des patients, lors de l'introduction du traitement par statine, est de 70 ans (écart-type : 10) [16].

Le nombre moyen de médicaments concomitants prescrits aux patients recevant un traitement par statine est de 4,4 (écart-type : 1,9) et varie de 2 à 18 [22].

## 2.3 Pharmacodynamique

Les statines ont une affinité pour la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase qui est environ trois fois supérieure à celle du substrat naturel HMG-CoA. Après l'absorption, les statines inhibent de manière compétitive la HMG-CoA réductase qui est responsable de l'étape limitant la vitesse de la synthèse du cholestérol. Cela entraîne une régulation à la hausse des récepteurs des lipoprotéines de basse densité augmentant l'élimination du LDL-c mais aussi une diminution du cholestérol des lipoprotéines à très faible densité et les triglycérides. Les lipoprotéines de haute densité sont augmentées à un degré modéré (5 à 15%). En conséquence, la synthèse du cholestérol est réduite de 10 à 60% environ, en fonction de la statine et de la dose administrée [20].

Le LDL-c est calculé selon la formule de Friedewald soit :

$$LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$$

*Avec : LDL-c : (en g/l)*

*CT : Cholestérol total (en g/l)*

*HDL-c : lipoprotéines de haute densité (en g/l)*

*TG : triglycérides (en g/l)*

Cette formule est valable uniquement pour des taux de TG strictement inférieur à 4 g/l [19].

L'inhibition de la HMG-CoA réductase peut entraîner de nombreux effets non liés aux lipides, y compris des actions anti-inflammatoires et anti-thrombotiques, une inhibition de la prolifération des muscles lisses et une réduction de l'agrégation plaquettaire [20,23]. Le taux de D-dimères, marqueur de la coagulation, diminue après 3 mois de traitement par statines [16].

## **2.4 Pharmacocinétique**

### **2.4.1 Généralités**

Les variations structurelles des différentes statines sont responsables des différences trouvées dans leur lipophilie, ainsi les statines hautement lipophiles (simvastatine et pravastatine) sont facilement réabsorbées à travers les parois des tubules rénaux et ne sont donc pas excrétées dans les urines. Bien que l'excrétion urinaire des statines soit mineure, les concentrations de certaines statines peuvent doubler chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère [20].

A l'exception de la simvastatine (qui est administrée sous forme de prodrogue de lactone et doit être hydrolysée dans le corps en acide  $\beta$ -hydroxy pour obtenir une activité pharmacologique), toutes les statines sont administrées comme acide  $\beta$ -hydroxy actif [20].

#### **2.4.2 Pharmacocinétique de la simvastatine**

La simvastatine est absorbée par le tractus gastro-intestinal et est hydrolysée dans le foie par le CYP3A4 en sa forme active d'acide  $\beta$ -hydroxy. Les deux formes sont liées à environ 95% aux protéines plasmatiques. L'absorption est d'environ 60%, tandis que la biodisponibilité absolue de l'acide  $\beta$ -hydroxy est seulement de 5%. La simvastatine est principalement excrétée dans les fèces par la bile sous forme de métabolites, 10 à 15% étant récupérés dans l'urine, principalement sous forme inactive. La demi-vie du métabolite actif est d'environ 1,9 heure [20].

Elle inhibe principalement le CYP3A4 [2,14,16].

La lovastatine et la simvastatine sont très similaires en termes de structure chimique et de voies métaboliques [14].

#### **2.4.3 Pharmacocinétique de la pravastatine**

La pravastatine est absorbée par le tractus gastro-intestinal dans une forme d'emblée active sans nécessiter d'hydrolyse, 75% de sa bio-activité étant due à un médicament inchangé. La liaison protéique est nettement plus faible (50%) que les autres statines. Elle subit un métabolisme de premier passage important dans le foie. La biodisponibilité absolue est de 17% et le degré d'absorption est de 31%. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 1,5 à 2 heures. Elle est excrétée principalement dans les fèces (environ 70%) via la bile et en proportion plus faible dans l'urine (environ 20%), la sécrétion tubulaire étant le mécanisme prédominant de l'excrétion rénale [20].

La pravastatine est hydrophile (70 à 300 fois plus hydrophile que les autres statines), elle a une capacité réduite à pénétrer dans les membranes lipidiques des cellules non hépatiques et semble produire une inhibition plus sélective de la synthèse du cholestérol au niveau des sites hépatiques plutôt que non hépatiques [20].

La pravastatine est classée comme une statine sans interaction. Elle n'est pas métabolisée et n'inhibe pas les CYP [20].

#### **2.4.4 Pharmacocinétique de la pitavastatine**

La pitavastatine est rapidement absorbée à partir du tube digestif supérieur. La molécule sous forme inchangée subit un cycle entéro-hépatique par le CYP2C9 et CYP2C8 et est absorbée à partir du jéjunum et de l'iléon. Elle est liée aux protéines plasmatiques à plus de 99%, essentiellement à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide. La biodisponibilité absolue est de 51%. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues dans l'heure suivant la prise orale. La demi-vie d'élimination plasmatique varie entre 5,7 heures et 8,9 heures. La pitavastatine inchangée est rapidement éliminée du foie dans la bile. Moins de 5% est excrétée dans l'urine [24].

Elle n'a aucun effet inhibiteur sur le CYP2C9 [5].

#### **2.4.5 Pharmacocinétique de l'atorvastatine**

L'atorvastatine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal et a une faible biodisponibilité absolue d'environ 12%. Elle est métabolisée par le CYP3A4 en un certain nombre de métabolites actifs et 70% de l'activité inhibitrice circulante de la HMG-CoA réductase est attribuée à ces métabolites actifs. La concentration plasmatique maximale survenant en 1 à 2 heures. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 14 heures, bien que la demi-vie de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase soit d'environ 20 à 30 heures en raison de la contribution des métabolites

actifs. Elle est liée à 98% aux protéines plasmatiques et est principalement excrétée dans la bile sous forme de métabolites [20].

L'atorvastatine est un inhibiteur du CYP3A4 [2].

#### **2.4.6 Pharmacocinétique de la fluvastatine**

La fluvastatine est active sans nécessiter d'hydrolyse. Elle est rapidement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal et subit un important métabolisme de premier passage dans le foie, son principal site d'action. Elle est largement métabolisée par le CYP2C9 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4 et le CYP2D6. Elle a une biodisponibilité absolue de 24% et est liée à plus de 99% aux protéines plasmatiques. Elle est excrétée principalement dans les fèces (environ 90%) et peu dans les urines (environ 6%) [20].

La fluvastatine est un inhibiteur du CYP2A9 [14].

#### **2.4.7 Pharmacocinétique de la rosuvastatine**

La rosuvastatine (ZD-452) réduit significativement le taux de LDL-c de façon dose-dépendante, avec des réductions du taux de LDL-c de 36 à 63%. En raison de sa nature relativement hydrophile, la rosuvastatine est considérée comme hautement sélective pour les hépatocytes [20].

Des études in vitro sur des hépatocytes humains indiquent que le CYP2C9 est l'isoforme principal impliqué dans le métabolisme de la rosuvastatine [13], à hauteur de 10% [21].

La rosuvastatine n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP [20].

## 3 Interaction AVK-statines

### 3.1 Fréquence de la cooccurrence et indications en commun

Des données provenant des *Centers for Disease Control and Prevention* des États-Unis indiquent que 46% des sujets âgés traités par la warfarine prennent une statine ou un fibraté [25].

Les patients sous AVK sont pour la majorité des adultes âgés [25]. Ils ont très souvent une pathologie cardio-vasculaire [16] associée ainsi qu'une dyslipidémie [25]. De ce fait, ils nécessitent des traitements à visée protectrice sur le plan cardio-vasculaire : les statines [16].

Les statines et les AVK sont indiqués en commun dans le cadre [3] :

- du traitement de l'insuffisance cardiaque congestive ischémique
- du traitement des pathologies coronariennes occlusives
- de la prévention d'un accident vasculaire cérébral cardio-embolique, notamment dans le cadre de la fibrillation atriale
- de la prévention de l'athérosclérose intracrânienne symptomatique et périphérique

Lorsque les statines et la warfarine sont prescrits simultanément, une interaction médicamenteuse potentielle augmentant le risque de saignement et doit être prise en compte [3].

### 3.2 Mécanisme de l'interaction

Plusieurs mécanismes d'interactions entre les statines et les AVK sont possibles.

### **3.2.1 Mécanisme impliquant le métabolisme des cytochromes P450**

L'énantiomère R-warfarine est principalement métabolisé par le CYP3A4, tandis que l'énantiomère S-warfarine est principalement métabolisé par le CYP2C9 [12].

De nombreuses statines ou leurs métabolites inhibent le CYP3A4 (simvastatine et atorvastatine [2]) ou le CYP2C9 (fluvastatine [2]) et inhibent de manière compétitive le métabolisme de la warfarine [12,14]. La pitavastatine et la pravastatine n'inhibent pas le CYP3A4 ou le CYP2C9 in vitro [12], ainsi que la rosuvastatine [7].

L'inhibition du métabolisme médié par les CYP conduit à une réduction de l'élimination des anticoagulants en diminuant le métabolisme de l'isomère S de la warfarine et en augmentant l'action anticoagulante [14].

### **3.2.2 Mécanisme impliquant la liaison protéique**

La warfarine est fortement liée aux protéines (99%) ainsi que la majorité des statines (plus de 95%). La pitavastatine est liée à 99% et la rosuvastatine à 88 %. Les statines peuvent donc entraîner un déplacement de la warfarine lié de la protéine plasmatique [12], ayant pour conséquence une concentration plus élevée de warfarine libre [4,14], or c'est la forme libre qui est active [12].

Ce mécanisme peut entraîner une augmentation de l'INR et/ou un saignement lorsqu'une statine est associée à la warfarine. L'action des statines serait similaire sur les autres AVK comme l'acénocoumarol et la fluindione [4,14].

Dans une étude chez des volontaires sains, la liaison moyenne des protéines plasmatiques de la R et de la S-warfarine dépassait 99% à 1 heure et à 4 heures après l'administration de la dose du jour 13 pendant le traitement par la warfarine seule. Cependant, l'administration concomitante de pitavastatine et de rosuvastatine n'a pas modifié la liaison de la protéine plasmatique entre la R et la S-warfarine. Le

pourcentage de warfarine liée aux protéines est resté supérieur à 99% au jour 21 lorsque la pitavastatine ou la rosuvastatine ont été co-administrées [12].

### **3.2.3 Mécanisme d'inhibition de l'hydroxy-warfarine**

La R-warfarine est principalement métabolisée par le CYP1A2 en 6- et 8-hydroxy-warfarine, par le CYP3A4 en 10-hydroxy-warfarine et en carbonyle réductases en alcools diastéréoisomères. La S-warfarine est principalement métabolisée par le CYP2C9 en 7-hydroxywarfarine [4].

Toutes les statines inhibant la formation de 10-hydroxy-warfarine (atorvastatine, pitavastatine, simvastatine) sont très puissantes par rapport aux autres statines. En revanche, seule la fluvastatine est un puissant inhibiteur de la formation de la 7-hydroxy-warfarine [4].

### **3.2.4 Mécanismes non-pharmacologiques en vie réelle**

Les trois mécanismes cités ci-dessus devraient normalement entraîner une potentialisation de l'action des AVK en cas de prise simultanée de statine. Cependant, comme nous l'évoquerons plus bas, tel n'est pas toujours le cas.

Des facteurs non-pharmacologiques entrent également en action.

Il est possible qu'un effet protecteur contre les hémorragies chez les utilisateurs de statines au long terme soit lié à un « effet utilisateur sain ». En effet, ces utilisateurs de statines au long terme ou leurs médecins sont plus attentifs aux risques pour leur santé et plus susceptibles d'avoir d'autres déterminants non mesurés qui diminuent le risque d'hémorragie (par exemple meilleur contrôle anticoagulant à la warfarine) que les non utilisateurs de statines [8].

Dans les études qui ont évalué les effets des statines sur la réactivité vasculaire chez les patients présentant une hémorragie méningée, il y a des preuves préliminaires que les statines peuvent réduire les saignements, peut-être par un effet sur l'amélioration du vasospasme [8].

Par contre, une autre étude montre qu'un faible niveau de cholestérol pourrait être responsable d'une augmentation du risque hémorragique en particulier digestif et intracérébral. Le cholestérol est un composant clé des membranes cellulaires et un faible taux de cholestérol pourrait affaiblir la structure cellulaire entraînant une incidence plus élevée de saignements gastro-intestinaux ou intracérébraux [3].

### **3.3 Nature et importance de l'interaction**

L'interaction entre AVK et statines a fait l'objet de nombreuses études. La plupart des études retrouvent une potentialisation des AVK par les statines, tandis que d'autres études ne retrouvent pas d'interaction, et certaines études retrouvent une inhibition.

A partir de ce point, sauf mention contraire, les couples de nombres entre crochets désignent des intervalles de confiance (IC) à 95%.

#### **3.3.1 Etudes montrant une potentialisation des AVK par les statines**

##### **3.3.1.1 Vue d'ensemble**

En ce qui concerne les interactions à type de potentialisation, on retrouve plusieurs rapports de cas montrant une majoration de l'INR [14,15,23], dont une ayant entraîné un décès par hémorragie cérébrale [15].

Deux études chez des volontaires sains retrouvent une majoration de l'INR lors de l'administration de statine [7,12].

Une étude retrouve une majoration du risque hémorragique [3] et deux autres retrouvent une majoration de l'INR uniquement [13,16].

### **3.3.1.2 Chez sujets sains**

Dans une étude prospective, incluant des volontaires sains, on retrouve lors de l'introduction de rosuvastatine (après 14 jours de warfarine seule), une augmentation de l'INR moyen de manière significative de  $1,74 \pm 0,20$  au départ (à J14) à  $1,90 \pm 0,30$  à la fin du traitement (à J23) ( $p < 0,001$ ) soit une majoration de l'INR de 0.161 (9.4%) avec  $p < 0.0001$  [12].

### **3.3.1.3 Chez les sujets sous warfarine au long cours**

Dans un rapport de cas, on retrouve une augmentation de l'INR (doublé) lors de l'introduction de fluvastatine chez un patient auparavant sous atorvastatine entraînant une diminution des doses de warfarine de 10-14%. On ne retrouve pas d'épisode d'hémorragie [14].

Cette augmentation de l'INR sans hémorragie associée est retrouvée dans des études de cohorte. Chez les patients ayant une association de warfarine et de statine, on retrouve un temps dans l'index thérapeutique (TTR) médian significativement plus élevé (82,5% vs 71%) que lors de la prise de warfarine seule [23]. Dans une autre étude, la réponse pharmacodynamique à la warfarine a été augmentée lorsque la warfarine était administrée en concomitance avec la rosuvastatine : l'aire sous la courbe correspondant à un INR dans l'index thérapeutique entre le temps 0 et le temps de la dernière mesure quantifiable (AU-INR0-t) était augmentée de 10% ( $p < 0,0001$ ) et l'INR maximal de 19% ( $p < 0,0001$ ) par rapport au placebo. Par contre, les valeurs

moyennes de l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques moyennes entre le temps 0 et la dernière mesure quantifiable et les valeurs de la concentration plasmatique maximale pour les énantiomères de la warfarine étaient similaires entre la rosuvastatine et la période de traitement placebo [13].

Un rapport de cas montre le décès d'une patiente de 82 ans dans les suites d'une hémorragie cérébrale liée à un surdosage en warfarine (traitement pris au long cours) avec un INR supérieur à 8. On retrouve 4 semaines plus tôt un switch atorvastatine pour simvastatine [15].

Ce risque hémorragique a été évalué dans une cohorte qui retrouve une augmentation du risque d'hémorragies digestives lors de l'initiation de simvastatine avec un odds ratio (OR)=1.46, [1.03 ; 2.07] ou d'atorvastatine avec un OR=1.39, [1.07 ; 1.81]. Cette augmentation est présente aussi pour la rosuvastatine avec un hazard ratio (HR)=394, [1,1168 ; 24,916] [3].

#### ***3.3.1.4 Chez les sujets sous acénocoumarol au long cours***

Lors de l'introduction des statines, pour toutes statines confondues, on retrouve une augmentation de l'INR de 0,10, [0,04 ; 0,17] ou de 6%, [3 ; 8]. Cette augmentation de l'INR a entraîné une augmentation moyenne de la dose d'acénocoumarol de 0,03 mg/jour, [0,01 ; 0,05] après 6 semaines et de 0,07 mg/jour, [0,04 ; 0,09] après 12 semaines [16].

Après stratification par type de statine, il est apparu que les utilisateurs de simvastatine et de rosuvastatine présentaient une diminution plus forte de la dose journalière d'AVK par rapport aux autres types de statines [16].

### 3.3.2 Etudes ne montrant pas d'interaction

#### 3.3.2.1 Vue d'ensemble

Plusieurs études ont montré une absence d'interaction [3,5,12,25].

Dans une étude analysant la pharmacodynamique uniquement, on ne retrouve pas d'interaction significative entre la warfarine et la rosuvastatine mais celle-ci est réalisée avec un effectif faible [7].

#### 3.3.2.2 Chez volontaires sains

Dans des études chez des volontaires sains, les profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la warfarine ne différaient pas entre la warfarine en monothérapie et la co-administration de la pitavastatine et de la warfarine. Aucune interaction médicamenteuse entre la pitavastatine et la warfarine n'a été démontrée [5,12].

En ce qui concerne la pharmacodynamique, on ne retrouve pas de différence significative en terme d'INR et de TP entre la warfarine seule et l'association de la pitavastatine à la warfarine, avec un OR=0,989, IC90% [0,955 ; 1,023] pour le TP et un OR=0,993, IC90% [0,956 ; 1,209] pour l'INR [5].

En ce qui concerne la pharmacocinétique, les OR géométriques moyens de concentration plasmatique maximale et d'AUC étaient respectivement OR=1,034 [0,994 ; 1,075] et OR=1,066 [1,035 ; 1,099] pour la R-warfarine et OR=1,033, [0,995 ; 1,073] et OR=1,058, [1,026 ; 1,092] pour la S-warfarine [5].

### **3.3.2.3 Chez les sujets sous warfarine au long cours**

Lorsque l'on regarde le risque hémorragique, lors de l'association de la warfarine à la pravastatine, on ne retrouve pas d'augmentation de celui-ci [3], de même avec l'atorvastatine, la fluvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine [25].

Ainsi, on retrouve que les patients sous warfarine et pravastatine ont un OR=0.75, [0.39 ; 1.46] [2] et un HR=0.262, [0.068 ; 1.004] [3].

### **3.3.3 Etudes montrant une inhibition**

Une inhibition de l'effet des AVK par les statines devrait montrer une diminution de l'INR avec une augmentation des doses d'AVK journaliers, une diminution du risque hémorragique et potentiellement une augmentation du risque thrombotique.

Concernant la diminution du risque hémorragique, dans une étude, chez des patients atteints de fibrillation atriale recevant de warfarine, l'analyse de régression logistique multivariée a trouvé que l'utilisation de statines au moment de l'inclusion dans l'étude conférait une réduction du risque de saignement majeur de 40% chez les patients traités par warfarine au long cours avec un OR=0,60, [0,41 ; 0,87]. Cela est retrouvé chez les patients sous warfarine (utilisateurs récents ou à long terme) et sous statines (toutes statines confondues) à long terme (au moins 6 mois d'utilisation) avec un OR=0,80, [0,66 ; 0,97] et chez les utilisateurs de warfarine à long terme et de statines à long terme avec un OR=0,79, [0,63 ; 0,99] [8].

Les patients présentant une augmentation de l'INR (entraînant une diminution de la coagulation) avaient reçu moins souvent de statines dans leurs traitements associés aux AVK avec un OR=0.276, [0.082 ; 0.732]  $p = 0.004$  [1].

Le traitement par statine à long terme s'est avéré être un facteur de protection de la sous-coagulation liée à l'AVK ( $p = 0,008$ ). On retrouve que lors d'une augmentation de l'INR chez les patients sous AVK, ils avaient moins souvent reçu de statine [1].

### 3.4 Facteurs de confusion potentiels

Les résultats de la majorité des études sont ajustés selon plusieurs critères. L'âge [2,3,23], le sexe [2,3], les pathologies associées (diabète [2], cirrhose [3] trouble de la coagulation [3]), les autres traitements associés [8] (antiagrégants plaquettaires [3,23], anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), fibrates [3]) et les antécédents d'épisode hémorragique [2,8].

L'hypertension, le diabète sucré ou une tumeur maligne ont été liés à une hémorragie induite par AVK [1].

Il est important d'exclure les patients avec un événement aigu ou une introduction récente d'un traitement pouvant interagir avec les AVK car ces événements peuvent interférer dans les interactions médicamenteuses [16].

## 4 Objectif

L'objectif stratégique de cette étude est de contribuer à améliorer la sécurité de l'utilisation des AVK chez les patients également traités par statines.

Dans cette perspective, sur le plan opérationnel, il convient d'étudier en vie réelle la survenue d'incidents d'anticoagulation par AVK et leur lien avec la prise de statines. Pour ce faire, il est mis en œuvre une méthodologie de cohorte historique bâtie par la réutilisation de données intra-hospitalières.

# Article en Anglais

## 1 Introduction

Vitamin K antagonists (VKAs) are still frequently used anticoagulants. They enable to treat or prevent venous or arterial thromboembolic events, notably in case of atrial fibrillation, or cardiac valve replacement [1]. VKAs target vitamin K epoxide reductase, thereby inhibiting the vitamin K-dependent blood coagulation proteins [6,10,11]. Among VKAs, warfarin is the most widely used in North America, whereas in France it is mainly fluindione. VKAs are metabolized by the cytochrome P450 (CYP) system [4,9], and strongly bind to plasmatic proteins [14]. Warfarin and acenocoumarol are racemic mixtures of two R and S enantiomers of different potency [5,6,12,14,16]. Contrary to direct oral anticoagulants, VKA can easily be monitored using the international normalized prothrombin ratio (INR).

Patients under VKAs are notably at risk of hemorrhagic complications [1], potentially life-threatening [2]. These adverse events occur when the INR rises above the therapeutic range [3], usually between 2 and 4 [9]. When VKAs are prescribed, dietary and genetic factors as well as drug interactions should be taken into account [3].

Statins are the most prescribed medications in the elderly, with at least half of this population taking this medication [21]. They are used in the primary and secondary prevention of cardiovascular pathologies [3,8]. They have an affinity for 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase which is about three times higher than that of the natural substrate HMG-CoA [20]. Inhibition of HMG-CoA reductase can lead

to many non-lipid related effects, including anti-inflammatory and anti-thrombotic actions [19,20,23].

Simvastatin, atorvastatin and fluvastatin are metabolized and inhibit some CYP [2,14,16,20]. Pitavastatin and rosuvastatin are metabolized by some CYP, but do not inhibit them [5,13,20]. Pravastatin does not interact with these CYP [20]. These statins strongly bind to plasmatic proteins (more than 95%), except pravastatin [20,24].

Fibrates may be associated with statins because of their synergistic effect [20,26]. There is an increased risk of bleeding in patients under fenofibrate [27]. Fenofibrate and gemfibrozil highly bind to plasmatic proteins (over 99%) [27–29], and inhibit some CYP450 enzymes [2,30].

The co-administration of VKAs and statins (or fibrates) is frequent: it would affect 46% of patients under VKAs [25]. Indeed, there exist many common therapeutic indications in the field of cardiovascular pathologies [3].

Some studies have shown a potentiation of VKAs by statins, resulting in an increase in INR [3,7,12–16,23], which may lead to an increased risk of hemorrhage [3,15], or even death [15]. Other studies do not find interaction [3,5,12,25], or report a possible inhibition [1,8,23]. The mechanisms invoked relate to hepatic metabolism of VKAs by CYP [1,7,12,14], as well as their binding to albumin [4,12,14]. Nevertheless, confusion factors have been raised: age [2,3,23], sex [2,3], associated morbidities (diabetes mellitus [2], cirrhosis [3], coagulation disorders [3]), other associated therapies [8] (antiplatelet agents [3,23], non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), fibrates [3]), and personal history of hemorrhage [2,8].

Some studies have shown a potentiation of VKAs by fibrates, resulting in an increase in INR [28,30], and possibly digestive or intracerebral hemorrhage [2,25,27]. The

mechanisms invoked are the same as those of statins (hepatic metabolism and plasmatic protein binding) [2,27,30].

The objective of the present study is to evaluate the potentiation of VKAs by statins, by mean of data reuse of routinely-collected data from electronic health records (EHRs).

## 2 Material and methods

### 2.1 Design

All the patients admitted in the Denain community hospital (North of France) from 2007 to 2014 were included. Data were routinely collected for the routine care of the patients.

We conducted an observational, retrospective cohort, by secondary use of data from EHRs. The following data were available: demographic and administrative data, diagnoses encoded using the 10<sup>th</sup> revision of the international classification of diseases (ICD-10) [31], medical procedures encoded in the French classification of medical procedures (CCAM) [32], laboratory results, drugs encoded in anatomical, therapeutic and chemical classification (ATC) [33], and free-text discharge letters.

All the patients having at least one administration of VKA and a hospital stay of tow days or more were included. Hospital stays without any INR measurement or any VKA really taken were excluded.

### 2.2 Analysis

The exposure of interest was defined as having a statin (simvastatin, pravastatin pitavastatin, atorvastatin, fluvastatin, or rosuvastatin). Other covariates were also

studied: age, sex, drugs, diagnoses, and laboratory results. Potential confusion factors, such as other drugs (e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs or vitamin K) and conditions (e.g. cancer or malnutrition) were inferred from the previous data, by means of mappings from codes to concepts. The list of covariates is reported in the "statistical analysis" section.

The outcome was defined as having at least one INR value equal or greater than 5, after study enrolment, which denotes an increased risk of bleeding [34]. Patients were followed up until their discharge from hospital.

The statistical individuals were inpatient stays. By means of an expert chart review, the inpatient stays were classified into 7 groups, in order to properly take into account time constraints (complete tree is presented on Figure 1).

- Groups A & B comprehended stays that were exposed to VKAs, but non-exposed to statins.
  - o stays with outcome were classified in group A
  - o stays without outcome were classified in group B
- Groups F & G comprehended stays who were exposed to statins and VKAs, but not in the same time.
  - o stays with outcome were classified in group F
  - o stays without outcome were classified in group G
- Groups C, D & E comprehended stays that were exposed to statins and VKAs in the same time.
  - o stays with an outcome occurring the day after the medication (VKAs & statin) was taken, or if the medication was taken for two consecutive days even if VKAs was skipped once, were classified in group C

- stays having an outcome that was incompatible with exposure were classified in group D
- stays without outcome were classified in group E

## 2.3 Statistical analysis

Univariate statistics were calculated for the variables of interest. Continuous variables are presented as means and standard deviations (SD). Asymmetric distributions are reported with median, first and third quartiles. The 95% Confidence Intervals (95CI) were calculated using the central limit theorem. Discrete variables are expressed as frequencies and percentages. The 95CI were calculated using the binomial distribution. The chi-square test or Fisher's exact test was performed to compare categorical variables. The Welch two samples T-test and the analysis of variance (ANOVA) were used to compare means. Tests were 2-sided, and p values were considered significant under 0.05. All p values under  $1.10^{-10}$  are reported as "p=0".

We performed a logistic regression in order to identify the factors associated with the INR increase. The following covariates were tested: sex, age, statin, heparin, antiplatelet agent, NSAID, fibrate, prealbumin (as a proxy for malnutrition), creatinine (as a proxy for renal insufficiency), and diagnosis of cardio-vascular disease, respiratory disease, diabetes, sepsis, cancer, and hepatocellular insufficiency. All the variables were included in the regression, and a stepwise procedure was used to select covariates. The logistic regression attempted to predict the risk of INR increase. Only the final model is presented, including adjusted odds ratios (OR) and their 95CI. Quantitative variables were discretized when the effect was not linear.

Some data were missing: 43 stays (1.26%) didn't have any creatinine value, and 2652 stays (78.1%) didn't have any prealbumin value. We inferred the missing values as

normal values (respectively less than 15 mg/l, and more than 0.10 g/l). Other variables were always available. The analysis were performed using R [35].

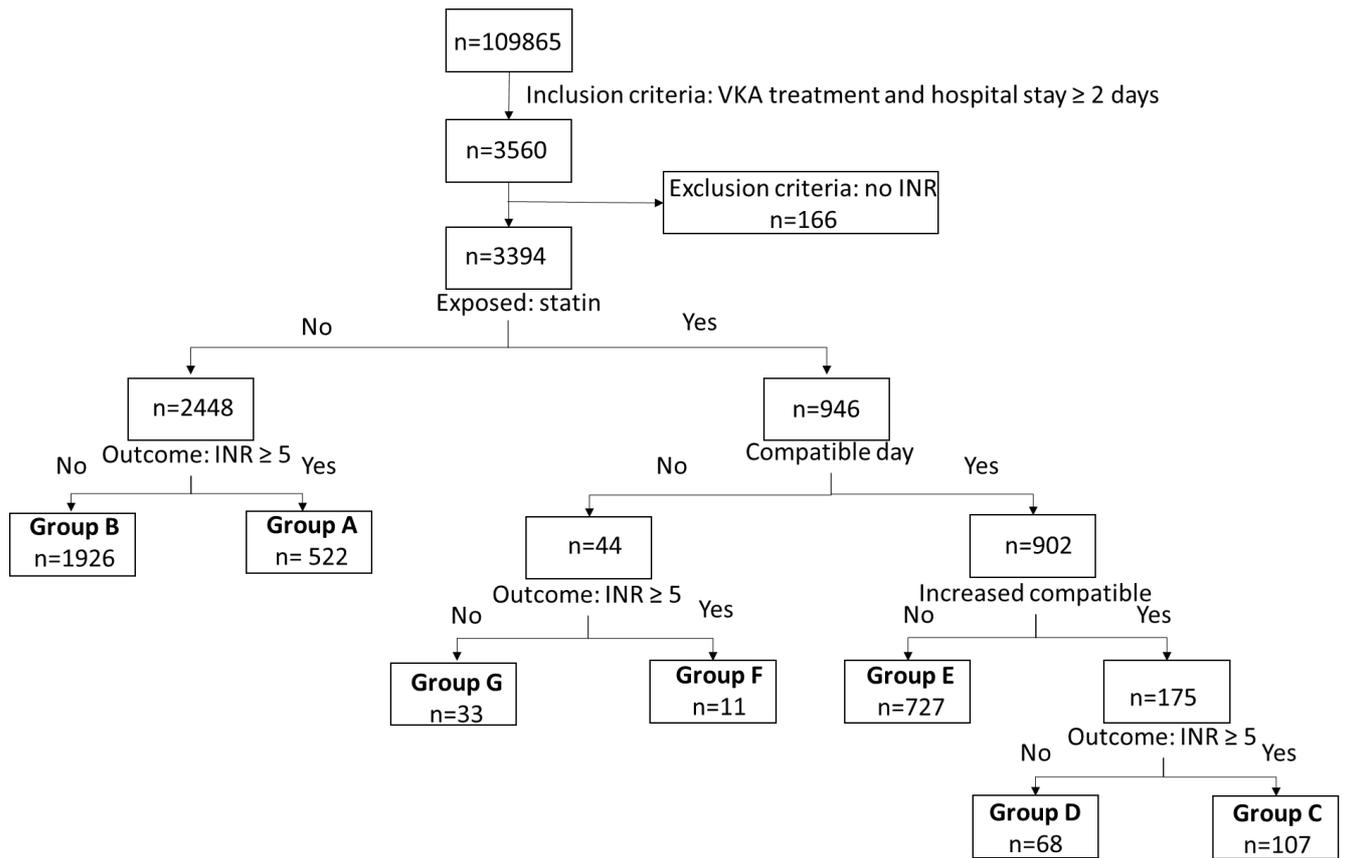
## 3 Results

### 3.1 Flowchart

From the whole database, all the inpatient stays of 2 days or more that were exposed to vitamin K antagonists and had at least one INR value were included (Figure 1). This corresponded to 3394 inpatients stays.

We could classified the inpatient stays into different groups:

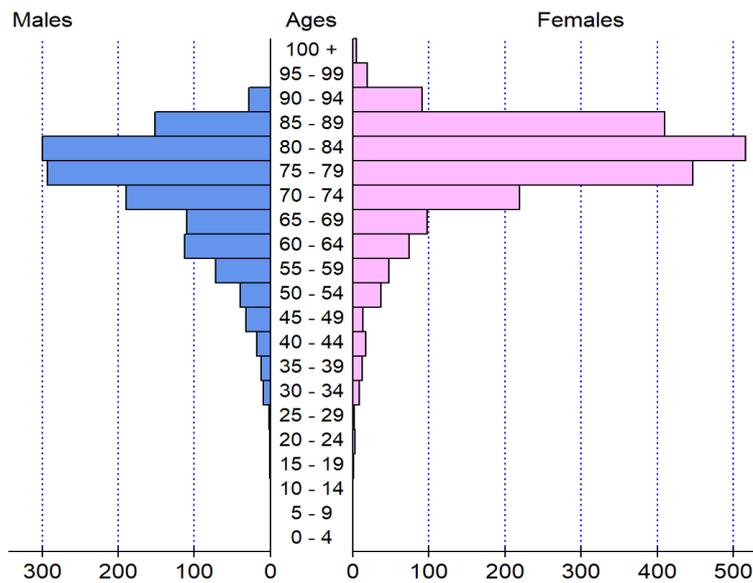
- stays exposed to statin with outcome (INR $\geq$ 5): 107 stays (group C).
- stays exposed to statin without outcome: 795 stays (groups E and D).
- stays non-exposed to statin with outcome: 533 stays (groups A and F).
- stays non-exposed to statin without outcome: 1959 stays (groups B and G).



*Figure 1 Flowchart*

### 3.2 Population and medical background

In the study, of the 3394 patients included, there were 2021 (59.6%) women, and 1373 (40.4%) men. The median age was 78.0 [71.0; 83.7] years. Most of the patients (2670, 78.7%) were 70 years old or more. (Figure 2)



**Figure 2 Age pyramid**

Regarding the patient flow, 2843 (83.8%) patients were admitted through the emergency room, 425 (12.5%) patients came directly from home, and 126 (3.72%) patients transferred from another hospital.

Regarding disease, 2758 (81.3%) patients had a cardio-vascular disease, 1564 (46.1%) patients had a respiratory disease, 925 (27.2%) patients had a diabetes, 830 (24.5%) patients had an infection or sepsis, 300 (8.84%) patients had a malnutrition, 290 (8.54%) patients had a cancer, and 7 (0.21%) patients had a hepatocellular insufficiency.

The average length of stay was 8 [5; 14] days.

Regarding drugs, 945 (27.8%) patients received statin, 1136 (33.5%) patients received heparin, 542 (16.0%) received a platelet antiaggregant, 111 (3.27%) received fibrates, 69 (2.03%) received chemotherapy, and 44 (1.30%) received an immunologic therapy.

During the study, 708 (20.85%) patients had an INR  $\geq$  5. The median prealbumin level was 0.14g/l [0.1; 0.19]. There were 75 (2.21%) patients with severe malnutrition, and

171 (5.04%) patients with a moderate malnutrition. The median creatinine level was 10mg/l [8; 14].

During the stay, 40 (1.18%) patients required a transfusion, 182 (5.36%) patients received vitamin K, and 4 (0.12%) patients received transfusion and vitamin K. Finally, there were 146 (4.30%) death among all the stay.

At the end of stay, 2545 (75.0%) patients returned home, 489 (14.4%) patients transferred in rehabilitation care, and 214 (6.31%) patients were transferred into another unit.

*Table 1. Contingency table of statins exposure, versus INR elevation (p=0)*

	<b>With INR<math>\geq</math>5</b>	<b>With INR<math>&lt;</math>5</b>
<b>Exposed to statins</b>	107 (11.9%)	795 (88.1%)
<b>Non-exposed to statins</b>	533 (21.4%)	1959 (78.6%)

The contingency table in Table 1 shows that the administration of statin is not associated with an increased risk of INR $\geq$ 5 (11.9% of outcome in exposed patients, versus 21.4% in non-exposed patients, p=0).

Among the patients with an INR $\geq$ 5 (Table 2), 117 (18.3%) patients received vitamin K, 5 (0.78%) patients received transfusion, and 3 (0.47%) patients received both transfusion and vitamin K. There were 56 (8.75%) deaths, which accounted for 38.5% of all deaths among the included patients. There were significantly more vitamin K administration in the group exposed to statins, versus other patients (Table 2).

*Table 2 Comparison of patients having INR $\geq$ 5, with or without statins*

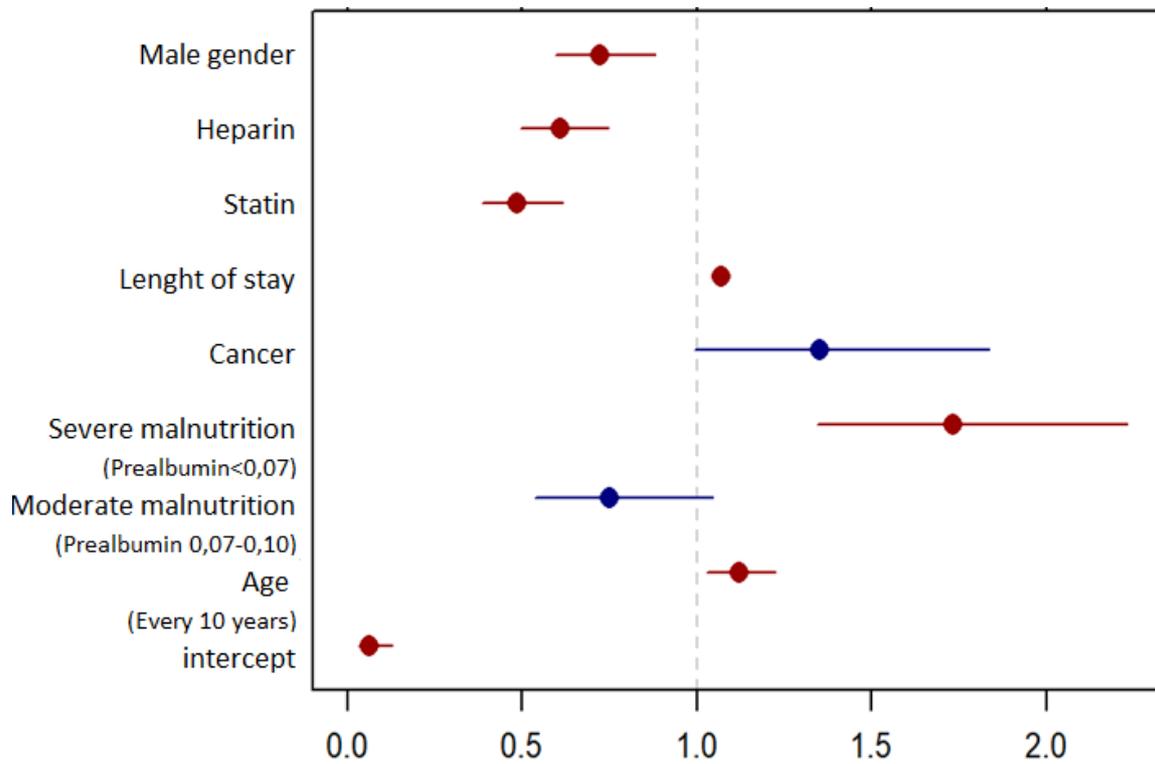
<b>Outcome</b>	<b>Patients with INR<math>\geq</math>5 and statins (n=107)</b>	<b>Patients with INR<math>\geq</math>5 without statins (n=533)</b>	<b>p value</b>
Vitamin K administration	28 (26.2%)	89 (16.7%)	0.021
Transfusion	1 (0.93%)	4 (0.75%)	0.843
Death	6 (9.61%)	50 (9.38%)	0.208

We observed that the average VKA dose and length of treatment in exposed group and non-exposed group were nearly exactly the same, 12.8 mg and 7.2 days respectively.

### **3.3 Multivariate analysis**

A multivariate logistic regression was used to analyze the risk of INR $\geq$ 5 in our population of patient under VKA (the tested covariates were listed in the methods section). The results of the logistic regression are displayed in Figure 3.

The following covariates were protective factors (adjusted OR and 95CI): statin administration (0.49 [0.38; 0.61]), heparin administration (0.61 [0.49; 0.75]), and male sex (0.72 [0.59; 0.88]). The following covariates were risk factors: severe malnutrition (1.73 [1.34; 2.23]), cancer (1.35 [0.99; 1.84]), increased age (1.12 [1.03; 1.22] every 10 years, with a linear effect), and increased length of stay (1.07 [1.06; 1.08] per day).



*Figure 3 Risk factors of having INR  $\geq$  5 (logistic regression, adjusted odds ratio with 95CI)*

## 4 Discussion

The purpose of this study was to analyze in real life the association between the administration of statins and the hemorrhagic risk under VKA, traced by the appearance of an INR greater than or equal to 5. For this, we followed a historical cohort of patients, in which we identified a group of patients treated only by VKA and the other consisting of patients treated with VKA and statins at the same time. This study shows that the administration of statins is associated with a decrease in this risk with an odds ratio of 0.49 [0.38; 0.61]. This is found both in bivariate analysis and in adjusting for confounding factors, which can be of protective factors (statin

administration, heparin, and male sex), or risk factors (severe malnutrition, cancer associated, age, and length of stay).

The method of this study can be discussed. We have retained in our study exposure to statins from the first day of VKA and statin association. In several studies, the exposure is defined with long-term exposure of statins (more than 6 months) [1,8,36]. We show a protective effect of statins without long-term use in real life. Two other studies found a protective effect of statins in long-term use [1,8], and another study found an absence of protective effect of statins [36].

Our study is retrospective and in real life, like most studies of the literature [3,8,16,22,36,37]. Only one prospective real-life study was conducted [1]. These observational studies have several disadvantages, such as the indication bias or incompleteness and data quality defects. For example, in our study, prealbumin is absent in 78.1% of cases. However, unlike the other studies, we include this variable in the confounding factors. The main benefit of real-life studies, however, is to help understanding real-life care situations, while randomized controlled trials generally include relatively young patients with few comorbidities, and few associated treatments. Moreover, real-life studies also enable to take into account actual medical practices, whereas in controlled trials, physicians are asked to apply a precise protocol.

This study is monocentric. In literature, we find monocentric [1,3,8] or multicentric studies [2,22,36]. However, this does not seem to affect the results, which sometimes show potentiation, sometimes inhibition or lack of interaction.

The results of this study can also be discussed and compared with other studies.

Statins are found as a protective factor in our study. In studies showing the statin as a protective effect or showing no interaction, a healthy user effect is observed [8,23,25].

Statin and VKA patients are followed more regularly by their treating physician. In addition, the more patients have treatments, the more they are followed on a regular basis. Other studies also explain the interaction between the VKA and statins in relation to CYP [2,7,12,14], the protein binding [4,12–14,20], and / or the membrane composition of statins [14,20].

Our study also highlights the importance of confounding factors. We found heparin administration was not associated with a higher hemorrhagic risk, which is not found in other studies. The male sex was also a protective factor. This is confirmed by another study, and explained by differences in mean size, hepatic fat levels, and hepatic clearance of CYP [1]. As in our study, advanced age is found in many studies as a risk factor [1,37]. Elderly people often have polypharmacy which causes a risk of possible interaction between the more important treatments. The four classes found in this study are statins, warfarin, factor Xa inhibitors and calcium channel blockers [21]. The severe malnutrition is found in our study as a risk factor of VKA potentiation. Some papers relate an hypoalbuminemia could interact with VKAs [4,12–14,20]. Three of them found potentiation [12–14] (the other two being drug interaction studies). Other studies usually do not include this variable as a confounding factor. We also found cancer could be a risk factor, which was also reported by a study [1]. This factor is not found in other studies because during an active cancer, VKA are contraindicated and the use of heparins remains the only ones to have marketing authorization.

## 5 Conclusion

In this real-life observational study, the administration of statins was not associated with an increased risk of INR elevation in patients under VKA.

On the contrary, it appeared to be a protective factor, despite the important consideration of certain confounding factors, especially severe malnutrition.

## Discussion en Français

Le but de cette étude a été d'analyser en vie réelle l'association entre l'administration de statines et le risque hémorragique sous antivitamines K, tracé par l'apparition d'un INR supérieur ou égal à 5. Pour cela, nous avons suivi une cohorte historique de patients, dans laquelle nous avons identifié un groupe de patients traités uniquement par AVK et l'autre constitué de patients traités simultanément par AVK et statines. Cette étude montre que l'administration de statines est associée à une diminution de ce risque avec un OR=0.49 [0.38; 0.61]. Cela se retrouve tant en analyse bivariée, qu'en ajustant sur des facteurs de confusion pouvant être des facteurs de protection (administration de statines, héparine et sexe masculin) ou des facteurs de risque (malnutrition sévère, cancer, âge et durée du séjour).

La méthode de cette étude peut être discutée. Nous avons retenu dans notre étude l'exposition aux statines dès le premier jour d'association AVK et statine. Dans plusieurs études, l'exposition est définie par une exposition à long terme des statines (plus de 6 mois) [1,8,36]. Nous avons réussi à montrer un effet protecteur des statines sans utilisation au long terme. Deux autres études retrouvent un effet protecteur des statines dans l'utilisation à long terme dans la vie réelle [1,8] et une autre étude retrouve une absence d'effet protecteur des statines [36].

Notre étude est rétrospective et en vie réelle, comme la plupart des études de la littérature [3,8,16,22,36,37]. Une seule étude prospective en vie réelle a été réalisée [1]. Ces études observationnelles présentent plusieurs inconvénients, tels que le biais d'indication ou des défauts de complétude et de qualité de données. Ainsi par exemple, dans notre étude, la préalbuminémie manque dans 78.1% des cas. Nous

avons pu cependant, contrairement aux autres études, intégrer cette variable dans les facteurs de confusion.

Cependant, le principal avantage des études en vie réelle est de mieux appréhender les situations réelles de soins, tandis que les essais randomisés contrôlés s'intéressent généralement à des patients relativement jeunes, présentant peu de comorbidités et de traitements associés. De plus, les études de la vie réelle permettent également de prendre en compte les pratiques médicales réelles, alors que dans les essais randomisés contrôlés, il est demandé aux médecins d'appliquer un protocole précis.

Cette étude est monocentrique. On retrouve dans la littérature des études monocentriques [1,3,8] ou multicentrique [2,22,36]. Cela ne semble cependant pas impacter les résultats, qui montrent tantôt une potentialisation, tantôt une inhibition ou encore une absence d'interaction.

Les résultats de cette étude peuvent également être discutés et comparés à d'autres études.

Les statines sont retrouvées comme facteur protecteur dans notre étude. Dans les études retrouvant la statine comme effet protecteur ou ne montrant pas d'interaction, on observe un effet utilisateur sain [8,23,25]. Les patients sous statine et AVK sont suivis de manière plus régulière par leur médecin traitant. De plus, plus les patients ont de traitements, plus ils sont suivis régulièrement. De nombreuses études expliquent l'interaction entre les AVK et les statines en lien avec les CYP [2,7,12,14], la liaison protéique [4,12–14,20] et/ou la composition membranaires des statines [14,20].

Notre étude souligne également l'importance des facteurs de confusion. Nous avons constaté que l'administration d'héparine n'était pas associée à un risque hémorragique plus élevé, ce que l'on ne retrouve pas dans d'autres études. Le sexe masculin était

également un facteur de protection. Ceci est confirmé par une autre étude, et expliqué par des différences de taille moyenne, de taux de graisse hépatique et de clairance hépatique des CYP [1].

Tout comme dans notre étude, l'âge avancé est retrouvé dans plusieurs études comme un facteur de risque [1,37]. Les personnes âgées ont souvent une polymédication entraînant un risque d'interaction possible entre les traitements plus important. Les quatre classes retrouvées dans cette étude sont les statines, la warfarine, les inhibiteurs du facteur Xa et les inhibiteurs calciques [21]. La dénutrition sévère est considérée dans notre étude comme un facteur de risque de potentialisation de l'AVK. Certains articles rapportent qu'une hypoalbuminémie pourrait interagir avec les AVK [4,12–14,20]. Trois d'entre eux retrouvent une potentialisation [12–14] (les deux autres étant des études d'interactions médicamenteuses). D'autres études n'incluent généralement pas cette variable en tant que facteur de confusion.

Nous avons également découvert que le fait d'avoir un cancer pouvait constituer un facteur de risque, ce qui a également été rapporté par une étude [1]. Ce facteur ne figure pas dans d'autres études car, lors d'un cancer actif, les AVK sont contre-indiqués et l'utilisation d'héparine reste la seule à avoir une autorisation de mise sur le marché.

# Conclusion

Dans cette étude d'observation en vie réelle, l'administration de statines n'a pas été associée à un risque accru d'élévation de l'INR chez les patients sous AVK.

Au contraire, il semble être un facteur de protection, malgré la prise en compte importante de certains facteurs de confusion, notamment de la dénutrition sévère.

## Liste des tables

Table 1. Comparison of patients with or without statins .....	36
Table 2 Patients having INR $\geq$ 5: comparison of patients with or without statins .....	37

# Liste des figures

Figure 1 Flowchart .....	34
Figure 2 Age pyramid .....	35
Figure 3 Risk factors of having INR $\geq$ 5 (logistic regression, adjusted odds ratio with 95CI) .....	38

## Références

- [1] Marie I, Leprince P, Menard J-F, Tharasse C, Levesque H. Risk factors of vitamin K antagonist overcoagulation. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2012;105:53–62. doi:10.1093/qjmed/hcr136.
- [2] Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang Y-X, Hennessy S. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. *Am J Med* 2010;123:151–7. doi:10.1016/j.amjmed.2009.07.020.
- [3] Shin D, Yoon D, Lim SG, Hong JM, Park RW, Lee JS. Comparison of the Risk of Gastrointestinal Bleeding among Different Statin Exposures with Concomitant Administration of Warfarin: Electronic Health Record-Based Retrospective Cohort Study. *PloS One* 2016;11:e0158130. doi:10.1371/journal.pone.0158130.
- [4] Shaik AN, Bohnert T, Williams DA, Gan LL, LeDuc BW. Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins. *J Pharm Sci* 2016;105:1976–86. doi:10.1016/j.xphs.2016.03.011.
- [5] Inagaki Y, Hunt T, Arana B, Goshō M, Morgan R. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011;51:1302–9. doi:10.1177/0091270010379811.
- [6] Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095–106. doi:10.1001/archinte.165.10.1095.
- [7] Jindal D, Tandon M, Sharma S, Pillai KK. Pharmacodynamic evaluation of warfarin and rosuvastatin co-administration in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:621–5. doi:10.1007/s00228-005-0986-6.
- [8] Douketis JD, Melo M, Bell CM, Mamdani MM. Does statin therapy decrease the risk for bleeding in patients who are receiving warfarin? *Am J Med* 2007;120:369.e9-369.e14. doi:10.1016/j.amjmed.2006.06.008.
- [9] Lesteven E, Cavalié C, Siguret V. Antagonistes de la vitamine K: utilisation pratique. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2/fr/data/traite/ssa13-74892](http://www.em-Prepremium.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/data/traite/ssa13-74892) 2017.
- [10] Hashikata T, Yamaoka-Tojo M, Kakizaki R, Nemoto T, Fujiyoshi K, Namba S, et al. Ezetimibe enhances and stabilizes anticoagulant effect of warfarin. *Heart Vessels* 2017;32:47–54. doi:10.1007/s00380-016-0832-z.
- [11] Dequin P-F, Massol J, Castaigne A, Dosquet C, Juliard J-M, Mottier D, et al. Antivitamines K. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2/fr/data/revues/0003426600620005482](http://www.em-Prepremium.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/data/revues/0003426600620005482) 2008.
- [12] Yu CY, Campbell SE, Zhu B, Knadler MP, Small DS, Sponseller CA, et al. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin. *Curr Med Res Opin* 2012;28:187–94. doi:10.1185/03007995.2011.648264.

- [13] Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, Lasseter K, Gibson G, Schneck DW. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2005;45:927–34. doi:10.1177/0091270005278224.
- [14] Andrus MR. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24:285–90.
- [15] Westergren T, Johansson P, Molden E. Probable warfarin-simvastatin interaction. *Ann Pharmacother* 2007;41:1292–5. doi:10.1345/aph.1K167.
- [16] van Rein N, Biedermann JS, Bonafacio SM, Kruip MJHA, van der Meer FJM, Lijfering WM. Statin use decreases coagulation in users of vitamin K antagonists. *Eur J Clin Pharmacol* 2016;72:1441–7. doi:10.1007/s00228-016-2138-6.
- [17] Résumé des Caractéristiques du Produit Acécoumarol n.d. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192847.htm> (accessed April 14, 2018).
- [18] Résumé des Caractéristiques du Produit Fluindione n.d. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214873.htm> (accessed December 4, 2017).
- [19] Adham S, Miranda S, Doucet J, Lévesque H, Benhamou Y. Statines en prévention primaire des événements cardiovasculaires. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02488663v39i1S0248866317306082](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2/fr/data/revues/02488663v39i1S0248866317306082) 2017.
- [20] Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:343–70. doi:10.2165/00003088-200241050-00003.
- [21] Merel SE, Paauw DS. Common Drug Side Effects and Drug-Drug Interactions in Elderly Adults in Primary Care. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1578–85. doi:10.1111/jgs.14870.
- [22] Gavronski M, Volmer D, Hartikainen S, Zharkovsky A. Potential drug interactions with statins: Estonian register-based study. *Open Med Wars Pol* 2015;10:254–60. doi:10.1515/med-2015-0038.
- [23] Riva N, Di Minno MND, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, Bellesini M, et al. Statin use and bleeding risk during vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: a multicenter retrospective cohort study. *Haematologica* 2015;100:e295-298. doi:10.3324/haematol.2015.127183.
- [24] Résumé des Caractéristiques du Produit Pitavastatine n.d. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0217625.htm> (accessed April 15, 2018).
- [25] Leonard CE, Brensinger CM, Bilker WB, Kimmel SE, Han X, Nam YH, et al. Gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in concomitant users of warfarin and antihyperlipidemics. *Int J Cardiol* 2017;228:761–70. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.245.
- [26] Résumé des Caractéristiques du Produit Fibrates n.d. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214459.htm> (accessed December 5, 2017).
- [27] Aldridge MA, Ito MK. Fenofibrate and warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 2001;21:886–9.
- [28] Ascah KJ, Rock GA, Wells PS. Interaction between fenofibrate and warfarin. *Ann Pharmacother* 1998;32:765–8. doi:10.1345/aph.17310.

- [29] Résumé des Caractéristiques du Produit Fénofibrate n.d. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214459.htm> (accessed May 27, 2018).
- [30] Kim KY, Mancano MA. Fenofibrate potentiates warfarin effects. *Ann Pharmacother* 2003;37:212–5. doi:10.1177/106002800303700210.
- [31] ICD-10 Version:2016 n.d. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/> (accessed April 29, 2018).
- [32] Aide au Codage CCAM en ligne n.d. <https://www.aideaucodage.fr/ccam> (accessed April 29, 2018).
- [33] WHOCC - ATC/DDD Index n.d. [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/) (accessed April 29, 2018).
- [34] Cannegieter, Rosendaal. Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Mechanical Heart Valves | *NEJM* 1995;333.
- [35] R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011.
- [36] Bernaitis N, Ching CK, Teo SC, Badrick T, Davey AK, Crilly J, et al. Long-Term Statin Administration Does Not Affect Warfarin Time in Therapeutic Range in Australia or Singapore. *J Clin Med* 2018;7. doi:10.3390/jcm7050097.
- [37] Korhonen MJ, Tiittanen P, Kastarinen H, Helin-Salmivaara A, Hauta-aho M, Rikala M, et al. Statins do not Increase the Rate of Bleeding Among Warfarin Users. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123:195–201. doi:10.1111/bcpt.12998.

# Annexe 1

## Descriptif des études analysées

### *2017 Merel et Paauw Common Drug Side Effects and Drug-Drug Interactions in Elderly Adults in Primary Care [21]*

*Lieu : Washington, USA*

*Type de base de données : Elderly adults in primary care.*

*Evaluation of drug side effects and drug-drug interactions.*

### *2016 Shin et al. Comparison of the Risk of Gastrointestinal Bleeding among Different Statin Exposures with Concomitant Administration of Warfarin: Electronic Health Record-Based Retrospective Cohort Study [3]*

*Lieu : A single-hospital : 1,096-bed Korean tertiary teaching hospital*

*Type de base de données : Electronic health records (EHR) database*

*Effectif de la base de données : These data base included 116,611,087 prescriptions and 158,122,485 laboratory test results for 1,272,977 patients.*

*Critères formels d'inclusion des séjours : Rétrospective cohort study including patients who were concomitantly exposed to statin (pravastatin, simvastatin, atorvastatin or rosuvastatin) and warfarin for at least a 30-days period for the first time between January 1996 and August 2013. The observation period was maximum 2 years. 1.686 patients were including.*

### *2007 Douketis et al. Does statin therapy decrease the risk for bleeding in patients who are receiving warfarin?[8]*

*Lieu: Ontario in Canada.*

*Type de base de données : Prescriptions were identified from the Ontario Drug Benefit Program. Hospital admissions for GI bleeding were identified from the Canadian Institute for Health Information Discharge Abstract Database (CIHI DAD). These databases are linked through encrypted patient identification numbers.*

*Effectif de la base de données: 79,207 warfarin users with a history of atrial fibrillation.*

*Type étude : Case-control study.*

*Critères formels d'inclusion des séjours : Warfarin users after the age of 66 years with atrial fibrillation from April 1994 to March 2002 who was use of a statin drug before the index bleeding event. The case patient defined as as having been admitted to hospital with a diagnosis of upper gastrointestinal or intracranial hemorrhage. 10 controls (patients who were not admitted for hemmorrhage) for each case.*

### *2011 Inagaki et al. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers [5]*

*Lieu : Tokyo, Japan*

*Type de base de données : Healthy adult Volunteers*

*Effectif de la base de données : 24*

*Critères formels d'inclusion des séjours : To participate in the study, participants had to be male, aged 18 to 45 years, and nonsmokers or had quit at least 6 months prior to dosing, without clinically significant diseases or abnormalities on the basis of medical history, physical examination, and vital sign measurements.*

**2012 Yu et al. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin.[12]**

*Lieu: Indianapolis, USA*

*Type de base de données : Volunteers*

*Type étude : Prospective single-center study open-label, crossover and drug-drug interaction*

*Effectif de la base de données : 48 volunteers were enrolled*

*Critères formels d'inclusion des séjours : Healthy male or female volunteers aged 18 to 45 years with a body mass index of 18 to 22 kg/m<sup>2</sup> from July 201 to November 2010.*

**2005 Simonson et al. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics.[13]**

*Lieu : Miami, Arkansas, USA*

*Type de base de données : Clinical Pharmacology Associates and Clinical Study Centers*

*Effectif de la base de données : 18 for trial A, 7 for trial B*

*Critères formels d'inclusion des séjours : Trial A was a randomized, double-blind, 2-period crossover trial in healthy volunteers. Trial B was an open-label, 2-period trial in patients receiving chronic warfarin therapy.*

**2017 Hashikata et al. Ezetimibe enhances and stabilizes anticoagulant effect of warfarin.[10]**

*Lieu : Japan*

*Type d'étude : Retrospective single-center study*

*Type de base de données : outpatients*

*Effectif de la base de données : 101*

*Critères formels d'inclusion des séjours : 101 dyslipidemia outpatients with maintaining oral anticoagulant therapy using warfarin who were prescribed ezetimibe between October 2007 and May 2015.*

**2001 Aldridge et al. Fenofibrate and warfarin interaction [27]**

*Lieu : : Veterans Administration San Diego Healthcare system, California*

*Type d'étude : Case report*

*Critères formels d'inclusion des séjours : A 79-year-old man with atrial fibrillation and coronary diseases who was taking Warfarin who was converted to fenofibrate from gemfibrozil.*

**2003 Kim et al. Fenofibrate potentiates warfarin effects.[30]**

*Lieu : Philadelphia, USA*

*Type d'étude : Case report*

*Critères formels d'inclusion des séjours : Introduction fénofibrate to a 71-year-old white woman and an 80-year-old white woman with multiple medical conditions were both stabilized on long-term warfarin therapy.*

**2010 Schelleman et al. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk.[2]**

*Lieu : California, Florida, New York, Ohio and Pennsylvania  
Type de base de données : Medicaid claims data. The claims data were obtained from the Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS).  
Effectif de la base de données : 13 million Medicaid enrollees, corresponding to about 35% of the US Medicaid population.  
Type d'étude : Observational case-control study.  
Critères formels d'inclusion des séjours : All person-time exposed to warfarin in those aged 18 years and older between January 1999 and December 2003. 50 warfarin-exposed controls for each case. We considered a warfarin user exposed to an antihyperlipidemic drug when prescription began 30-days before the index date until 180-days after.*

**2017 Leonard et al. Gastrointestinal bleeding and intracranial hemorrhage in concomitant users of warfarin and antihyperlipidemics [25]**

*Lieu : Californie, la Floride, New York, Ohio, Pennsylvanie, USA  
Type de base de données : US Medicaid beneficiaries from 5 states.  
Effectif de la base de données : 236691  
Type d'étude : Cohort study.  
Critères formels d'inclusion des séjours : Users of warfarin and an antihyperlipidemic during 1999-2011.*

**1998 Ascah et al. Interaction between fenofibrate and warfarin.[28]**

*Lieu : Ottawa, Canada  
Type d'étude : Case Report  
Critères formels d'inclusion des séjours : Introduction fenofibrate to 2 warfarin users patients who were stabilized.*

**2016 Shaik et al. Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins.[4]**

*Lieu : Florida, USA  
Type d'étude : In vitro study  
Critères formels d'inclusion des séjours : In vitro study investigated the etiology of the drug-drug interaction between warfarin and statin.*

**2004 Andrus et al. Oral anticoagulant drug interactions with statins: case report of fluvastatin and review of the literature [14]**

*Lieu : Alabama, USA  
Type d'étude : Case report  
Critères formels d'inclusion des séjours : Switched atorvastatin to fluvastatin to a 67-year-old man receiving a stable maintenance dosage of warfarin.*

**2005 Jindal et al. Pharmacodynamic evaluation of warfarin and rosuvastatin co-administration in healthy subjects [7]**

*Lieu : New Delhi, India*

*Type d'étude : openlabeled, placebo-controlled, randomized, two-period, crossover trial with a washout period of 15 days*

*Type de base de données : healthy male volunteers*

*Effectif de la base de données : 12*

*Critères formels d'inclusion des séjours : Man age 21–36 years, weight 45–70 kg, and height 158–176 cm, who were confirmed healthy with physical examination and routine blood chemistry tests.*

**2002 Williams et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors.[20]**

*Lieu : Dublin, Ireland*

*Type d'étude : Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Drug interactions with statin.*

**2015 Gavronski et al. Potential drug interactions with statins: Estonian register-based study [22]**

*Lieu : Estonia*

*Type de base de données : Data from the prescription database of the Estonian Health Insurance Fund.*

*Effectif de la base de données : 203,646 patients.*

*Type d'étude : Retrospective registry-based study.*

*Critères formels d'inclusion des séjours : Individuals aged 50 years or older with at least two prescriptions during the study period (from January 1 until June 30, 2008).*

**2007 Westergren et al. Probable warfarin-simvastatin interaction [15]**

*Lieu : Norway*

*Type d'étude : Case report*

*Critères formels d'inclusion des séjours : An 82-year-old white female who was admitted to the hospital because of INR value greater than 8. Four weeks earlier her lipid-lowering therapy had been switched from atorvastatin 10 mg daily to simvastatin 10 mg daily.*

**2012 Marie et al. Risk factors of vitamin K antagonist overcoagulation [1]**

*Lieu : Rouen, France*

*Type de base de données : Department of Internal Medicine of the Rouen University Hospital.*

*Effectif de la base de données : 3090 patients*

*Type d'étude : Prospective study.*

*Critères formels d'inclusion des séjours : From January to June 2009, patients >18 years of age with VKA treatments were referred.*

**2015 Riva et al. Statin use and bleeding risk during vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: a multicenter retrospective cohort study.[23]**

*Lieu : Italian*

*Type de base de données : Five italian anticoagulant clinics (Cuneo, Livorno, Mantova, Napoli, Varese)*

*Effectif de la base de données : 681*

*Critères formels d'inclusion des séjours : We included consecutive adult patient with acute VTE (venous thromboembolism) for VKA monitoring between January 2010 and August 2012.*

**2016 Van Rein et al. Statin use decreases coagulation in users of vitamin K antagonists [16]**

*Lieu : The Netherlands*

*Type de base de données : Computerised records of the anticoagulation clinic Leiden and the Star-Medical Diagnostic Center, Rotterdam.*

*Effectif de la base de données : 738 patients.*

*Critères formels d'inclusion des séjours : VKAs (i.e. phenprocoumon or acenocoumarol) between January 2009 and December 2013, were screened and were included patients who started to use a statin within this period.*

**2005 Holbrook et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions.[6]**

*Nombre d'article inclus : 642 citations. 181 eligible articles. Eligible articles contained original reports of warfarin drug and food interactions in human subjects. Non-english articles were included if sufficient information could be abstracted.*

*Date d'inclusion : October 1993 to the end of March 2004*

*Base de données : Medline, topline, IPA, Embase databases, Health Canada and Food and Drug Administration Web sites and personal files.*

**AUTEUR : Nom : SIMON**

**Prénom : Alice**

**Date de Soutenance : 01/10/2019**

**Titre de la Thèse : Potentialisation de l'effet des antivitamines K par les statines**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Pharmacologie**

**DES + spécialité : Médecine Générale**

**Mots-clés : antivitamines K, AVK, statines, interaction médicamenteuse, VKA, statins, drug-drug interaction.**

### **Résumé :**

**Contexte :** La co-administration d'antivitamines K (AVK) et de statines est fréquente chez les patients atteints de pathologies cardio-vasculaires. Les AVK et certaines statines sont fortement liés aux protéines plasmatiques et métabolisés par le système du cytochrome P450. Les patients sous AVK présentent un risque de complications hémorragiques lorsque l'INR dépasse les limites de l'index thérapeutique. Certaines études de la littérature retrouvent une interaction entre les AVK et les statines. L'objectif de cette étude est de contribuer à améliorer la sécurité de l'utilisation des AVK chez les patients également traités par statines. Pour atteindre cet objectif, nous avons étudié en vie réelle la survenue d'incidents d'anticoagulation par AVK et leur lien avec la prise de statines.

**Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une cohorte rétrospective observationnelle par utilisation de données collectées pour les soins de routine des patients hospitalisés de l'hôpital de Denain (Nord de la France) entre 2007 et 2014. Etaient inclus les séjours des patients ayant au moins une administration d'AVK et une hospitalisation de deux jours ou plus. Les séjours sans aucune mesure d'INR ni aucun AVK réellement pris par les patients ont été exclus. Au total, nous avons inclus 3394 séjours parmi les 109865. Une régression logistique multivariée a été utilisée pour analyser le risque d'INR $\geq$ 5 dans notre population.

**Résultats :** Parmi les 3394 patients inclus, l'âge médian était de 78,0 ans, 945 patients ont reçu une statine et 107 patients ont été exposé à une statine avec un INR $\geq$ 5. Les covariables suivantes étaient des facteurs de protection (OR ajusté et 95CI) : administration de statines (0,49 [0,38; 0,61]), administration d'héparine (0,61 [0,49; 0,75]) et de sexe masculin (0,72 [0,59; 0,88]). Les covariables suivantes étaient des facteurs de risque : malnutrition sévère (1,73 [1,34; 2,23]), cancer (1,35 [0,99; 1,84]), augmentation de l'âge (1,12 [1,03; 1,22] tous les 10 ans, avec un effet linéaire) et augmentation de la durée de séjour (1,07 [1,06; 1,08] par jour).

**Conclusion :** L'administration de statines n'a pas été associée à un risque accru d'élévation de l'INR sous AVK. Cependant, cette étude démontre la grande importance des facteurs de confusion, notamment la dénutrition sévère.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Emmanuel Chazard

**Asseseurs :** Madame le Professeur Annabelle Dupont

Monsieur le Professeur Jean-Baptiste Beuscart

Monsieur le Docteur Pierre-Marie Coquet