

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

La méthylprednisolone augmente-t-elle le risque hémorragique sous antivitamine K ?

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2020
à 16h00 au pôle Formation

Par Anaïs BEYENS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD

Assesseurs :

Madame le Professeur Annabelle DUPONT

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Monsieur le Docteur Matthieu CALAFIORE

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.

Sigles

AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
ATIH	Agence Technique de l'Information Hospitalière
ATC	<i>Anatomic Therapeutic Chemical Classification System</i>
AVK	Antivitamine K
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} version
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DIM	Département de l'Information Médicale
DOAC	<i>Direct Oral AntiCoagulant</i> (voir AOD et anciennement NACO)
DP	Diagnostic Principal
EHR	<i>Electronic Health Record</i> (voir PMSI)
EI	Evènement indésirable
EIM	Evènement Indésirable Majeur
EIG	Evènement Iatrogène Grave
FDR	Facteur De Risque
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HR	<i>Hazard Ratio</i>
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	<i>Interquartile range</i> (voir Q1 ; Q3)
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique (= court séjour)

NACO	Nouvel AntiCoagulant Oral (voir AOD)
NSAID	<i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i> (voir AINS)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OQN	Objectif Quantifié National
OR	<i>Odds Ratio</i>
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
[Q1 ; Q3]	Intervalle inter-quartiles
RCP	Résumés des Caractéristiques du Produit
RR	Risque Relatif, <i>Risk ratio</i>
RSS	Résumé de Sortie Standardisé
SAPL	Syndrome des anti-phospholipides
SD	<i>Standard Deviation</i>
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation (= moyen séjour)
T2A	Tarifcation A l'Activité
TP	Temps de Prothrombine
VKA	<i>Vitamine K Antagonist</i> (voir AVK)
VWF	<i>Von Willebrand Factor</i> (Facteur de Von Willebrand)
WHO	<i>World Health Organization</i> (voir OMS)

Sommaire

Avertissement.....	3
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles.....	4
Sommaire	7
Préambule	10
Introduction.....	11
1 Les antivitamines K	11
1.1 Pharmacocinétique.....	11
1.2 Pharmacodynamique.....	12
1.3 Adaptation posologique	14
1.4 Indications	14
1.5 AVK et iatrogénie.....	15
2 Méthylprednisolone	16
2.1 Pharmacocinétique.....	16
2.2 Pharmacodynamique.....	17
2.2.1 Mécanisme d'action	17
2.2.2 Relation entre structure et activité des corticoïdes.....	19
2.2.3 Pharmacodynamie des effets utiles en clinique	20
2.3 Indications	21
3 Epidémiologie des soins.....	23
3.1 Administration des corticoïdes et de la méthylprednisolone	23
3.2 Administration des AVK.....	23
3.3 Co-administration AVK-méthylprednisolone	24
4 Co-administration et risque hémorragique.....	24
4.1 Mentions figurant dans les RCP	24
4.2 Risque de potentialisation des AVK.....	25
4.3 Risque de diminution d'effet des AVK	26
4.4 Physiopathologie	26
4.4.1 Hypothèses pharmacocinétiques	26
4.4.2 Hypothèses pharmacodynamiques.....	26
5 Méthodes d'évaluation en pharmacovigilance.....	27
5.1 Analyse de cas isolés	27

5.1.1	Généralités sur les méthodes d'imputabilité.....	27
5.1.2	Analyse globale : la méthode OMS.....	28
5.1.3	Méthode algorithmique NARANJO	28
5.1.4	Publication sous forme de <i>case report</i> et <i>case series</i>	29
5.2	Etudes cas / non-cas, études de disproportionnalité	29
5.3	Etude épidémiologique de phase IV	29
5.3.1	Etude cas-témoin (observationnelle).....	30
5.3.2	Etude exposé/non-exposé (observationnelle).....	30
5.3.3	Etude de cohorte (observationnelle)	30
5.3.4	Etudes interventionnelles.....	30
5.4	Synthèse comparative	30
5.5	Conséquences.....	32
6	Réutilisation de données, données massives.....	32
6.1	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information	32
6.2	Tarifcation à l'activité	33
6.3	Bases de données hospitalières.....	33
6.4	Données massives (big data) et réutilisation de données (data reuse)	34
7	Objectif	34
	Article en Anglais.....	35
1	Introduction.....	35
2	Material and methods.....	36
2.1	Design	36
2.2	Analysis	36
2.3	Statistical analysis	37
2.4	Flowchart.....	37
2.5	Population and medical background.....	38
2.6	Bivariate analysis.....	40
2.7	Multivariate analysis	40
3	Discussion	42
4	Conclusion.....	43
	Discussion en Français.....	44
	Conclusion.....	46
	Liste des tables.....	47
	Liste des figures	48
	Références	49

Préambule

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

- Une introduction longue en Français, qui poursuit deux objectifs :
 - o Présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique
 - o Présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en Anglais
- L'abstract en Anglais, tel qu'il a été soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en Anglais, tel qu'il a été 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 Toubon¹.

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.

¹ 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

Introduction

1 Les antivitamines K

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants dits indirects, utilisés en pratique courante, sur le long terme, à visée préventive dans le cadre de situations emboligènes (arythmie, SAPL, etc.) ou à visée curative, dans le cadre des thromboses veineuses et embolies pulmonaires.

Il existe deux principales classes d'AVK :

- Les coumariniques :
 - o L'acénocoumarol (SINTROM®, MINISINTROM®)
 - o La warfarine (COUMADINE®)
- Les dérivés de l'indanedione :
 - o La fluindione (PREVISCAN®)

Ces spécialités sont toutes utilisées pour les mêmes indications et possèdent un fonctionnement similaire. Il est couramment admis dans la littérature internationale que les données qui s'appliquent à l'un des trois médicaments s'appliquent aux deux autres, en-dehors de leur cinétique : la grande majorité des études scientifiques sont réalisées uniquement sur la warfarine, et il est communément admis, en l'absence d'autre donnée, que la plupart des interactions ainsi décrites sont transposables à l'ensemble des AVK, sans distinction particulière, à l'exception des considérations cinétiques.[1–3]

1.1 Pharmacocinétique

La connaissance du métabolisme des AVK est fondamentale en raison des nombreuses interférences médicamenteuses. De plus, il existe de nombreuses variations en fonction des familles de molécules et de leurs différents isomères, et en fonction des réactions individuelles propres aux patients.

Les AVK sont administrés par voie orale. Leur résorption se fait de façon presque intégrale par le tractus intestinal au niveau de l'estomac et du jéjunum en trois à six heures.[4]

La concentration maximale dans le plasma est atteinte en deux à six heures après l'absorption selon les composés. Les AVK se lient de façon réversible et très importante au niveau du site 1 de l'albumine (70 à 97%). La fraction liée représente un réservoir alors que l'activité anticoagulante dépend de la fraction libre.

La fixation hépatique dépend de l'affinité du médicament pour le site récepteur hépatique. Les AVK sont ensuite métabolisés par biotransformation par les mono-oxydases et les conjugases du réticulum endoplasmique des microsomes hépatiques. Le métabolisme des AVK est principalement hépatique et les cytochromes P450 2C9 (CYP2C9) et 3A4 (CYP3A4) sont les enzymes majoritairement responsables de leur élimination.

Les dérivés coumariniques, dont la warfarine (COUMADINE®) et l'acénocoumarol (SINTROM®), sont majoritairement hydroxylés par le CYP2C9 et sont facilement éliminés. Les métabolites hydroxylés n'ont aucune activité anticoagulante.

Ces molécules possédant un carbone asymétrique, il existe un métabolisme stéréospécifique de chaque isomère.

La warfarine est un mélange racémique composé de deux isomères optiques R et S, où la forme S est trois à quatre fois plus puissante que la forme R. Près de 85 % de la S-warfarine sont métabolisés par le CYP2C9 en 7-hydroxywarfarine contre seulement 40 % pour la forme R. Le CYP3A4 métabolise une part mineure.

L'acénocoumarol est lui aussi composé d'un mélange racémique où chaque forme subit une 6 et une 7-hydroxylation par le CYP2C9. Contrairement à la warfarine, c'est la forme R (50-80 % métabolisée par le CYP2C9) qui a une forte activité pharmacologique antivitamine K.

La fluindione (PREVISCAN®), très utilisée en France, est un dérivé de l'indane-dione. Son métabolisme n'a pas été autant étudié que celui des dérivés coumariniques. L'analogie structurale et certaines interactions médicamenteuses identiques laissent penser que cette molécule pourrait être métabolisée au moins en partie par le CYP2C9 et le CYP 3A4.[5-7]

L'excrétion se fait soit par la bile sous forme de dérivés inactifs, soit par la circulation sous forme liée à l'albumine qui sera filtrée au niveau glomérulaire. Au niveau de l'intestin, ces substances peuvent être réabsorbées par un cycle entéro-hépatique, puis excrétées par les urines. L'acénocoumarol est peu ou pas dégradé et est excrété sous forme inchangée dans les urines.

Les AVK traversent la barrière placentaire et diffusent dans le lait maternel ; de ce fait, ils peuvent induire des désordres hémorragiques chez le fœtus et des fœtopathies. L'utilisation des AVK est donc contre-indiquée lors de la grossesse.[4]

Les dérivés coumariniques présentent une stéréo-isomérisation qui influence leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Les formes galéniques sont le mélange racémique des isomères R et S en proportion identique ; la demi-vie des dérivés dextrogyres est plus longue, mais l'isomère lévogyre est deux à cinq fois plus actif.

1.2 Pharmacodynamique

Les antivitamines K bloquent le cycle d'oxydation-réduction de la vitamine K.

Ils inhibent de manière compétitive les vitamines K réductases qui réduisent la vitamine K. La forme oxydée de la vitamine K ne permet pas la carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de coagulation II, VII, IX et X, indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs actifs de la coagulation (Figure 1).[8]

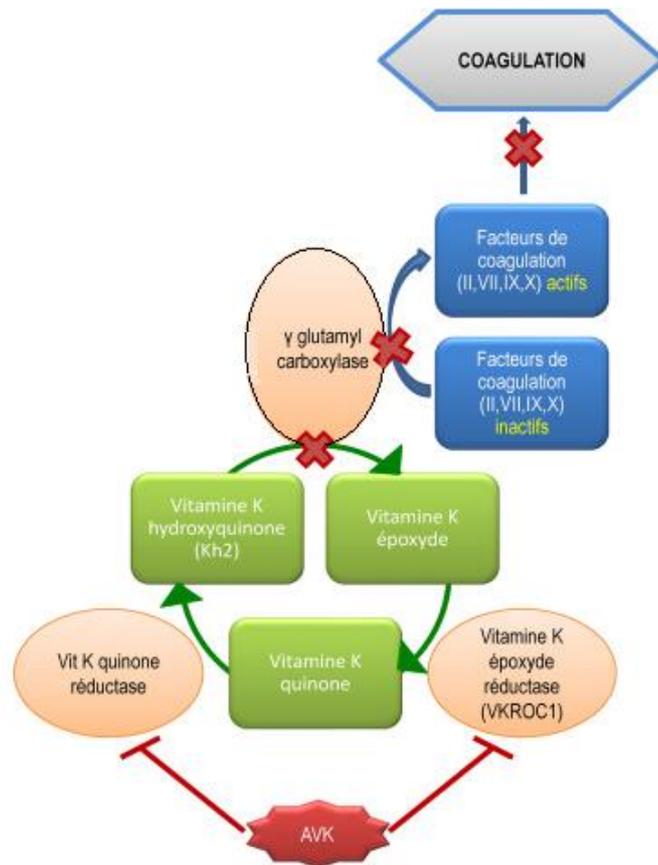


Figure 1. Mécanisme d'action des AVK (d'après [8])

Les antivitamines K ont ainsi un délai d'action, nécessaire à la décroissance des facteurs actifs de coagulation dont la synthèse dépend de la vitamine K : facteurs II, VII, IX et X. Ce délai est en compris entre deux et quatre jours (Table 1).

Ce mécanisme vitamine-K dépendant interfère également avec la synthèse des protéines S et C. Cela explique que pendant les premiers jours de traitement, les AVK aient une activité pro-coagulante, nécessitant une couverture par héparine initiale.[9]

Les AVK sont des médicaments difficiles à manipuler en raison des variations dose ingérée - effet d'un individu à l'autre, mais aussi pour un même individu en fonction du temps. Différents paramètres entrent en compte pour la biodisponibilité des AVK, comme par exemple :

- Variation de l'apport en vitamines K :
 - o Ingestion d'aliments riches en vitamine K1 (les choux-fleurs, la choucroute, les haricots verts, les épinards, le foie),
 - o Perturbations de la flore intestinale,
 - o Variation de l'absorption des vitamines K : maladies affectant le système hépato-biliaire,
- Variation de la fonction hépatique :
 - o Synthèse de l'albumine et des facteurs de la coagulation,
 - o Hypermétabolisme lors de l'hyperthyroïdie ou des états fébriles,
 - o Diminution du catabolisme lors d'hypothyroïdie,
 - o Variation au niveau des systèmes récepteurs hépatiques,
 - o Variation des constantes cinétiques propres à chaque individu.

Ainsi, un traitement par les anticoagulants oraux doit être ajusté individuellement et surveillé très régulièrement.[4]

Table 1. Persistance de l'action anticoagulante après arrêt du traitement (d'après [4])

Acénocoumarol 4mg (SINTROM®) Acénocoumarol 1mg (MINISIMTRON®)	2 à 4 jours
Fluindione 20mg (PREVISCAN®)	3 à 4 jours
Warfarine 2mg/5mg (COUMADINE®)	4 jours

1.3 Adaptation posologique

L'adaptation de la dose des antivitamines K se fait par la mesure d'un des temps de coagulation, le temps de Quick. Le résultat est normalisé en fonction des réactifs utilisés (sensibilité des thromboplastines), et exprimé en INR : International Normalized Ratio (INR) (Figure 2).

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{TQ patient}}{\text{TQ témoin}} \right) \text{ISI}$$

↑ Temps de Quick

← Indice de sensibilité international, spécifique du réactif thromboplastine utilisé

Figure 2. Formule de calcul de l'INR du TQ (d'après[10])

Au cours d'un traitement chronique, l'INR doit être déterminé à intervalles réguliers (toutes les 48h lors de l'initiation à tous les quinze jours ou tous les mois au minimum une fois l'équilibre obtenu).

En l'absence d'antivitamine K et de pathologie la valeur de l'INR est de 1. L'INR augmente avec la dose d'antivitamine K. Pour obtenir un niveau moyen d'anticoagulation (suffisant dans la plupart des cas), l'INR doit être compris entre deux et trois. Dans certains cas, à haut risque thrombogène (prothèse valvulaire mécanique), l'INR sera maintenu entre trois et quatre.[11]

Dans tous les cas, le risque hémorragique augmente avec l'INR et il augmente de façon exponentielle au-dessus de 3. On considère qu'un INR supérieur ou égal à 4,5 est un facteur de risque d'événement hémorragique.[12]

1.4 Indications

Les AVK sont indiqués dans la prévention de la formation ou de l'extension d'une thrombose ou d'une embolie. Les indications validées par des études cliniques ou par un consensus professionnel sont les suivantes :[11]

- **Cardiopathies emboligènes** : prévention des complications thromboemboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- **Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués** : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, etc., en relais de l'héparine.
- **Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire** ainsi que prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.

Les AVK sont majoritairement indiqués dans le cadre d'un traitement chronique (environ 80 % des prescriptions). Plus de la moitié des pathologies ainsi visées sont des cardiopathies de type arythmies, l'insuffisance cardiaque, les endocardites sur valve et les cardiomyopathies.[11]

Les autres indications sont essentiellement l'infarctus du myocarde et le port de prothèses valvulaires.

Les traitements de courte durée (trois à six mois) concernent principalement la prévention et le traitement des thrombophlébites et des embolies pulmonaires.[11]

1.5 AVK et iatrogénie

Maintenir l'INR en zone cible est souvent difficile pour plusieurs raisons :

- la fenêtre thérapeutique est étroite ;
- il existe une grande variabilité de la réponse individuelle en raison de facteurs génétiques et environnementaux ;
- il existe de nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires ;
- le maintien dans la zone d'équilibre nécessite une bonne coopération entre le patient et le médecin et une bonne compréhension du traitement par le patient.[4]

Un rapport sur le bon usage des AVK a été produit par l'ANSM en 2012.[11]

Les études sur les hospitalisations motivées par l'iatrogénie, montraient que les AVK étaient responsables de 31% des événements indésirables graves rapportés liés au médicament en 2009, se classant ainsi en première place des médicaments responsables d'EIG.

Dans la population générale, l'incidence annuelle des accidents hémorragiques fatals sous AVK est estimée entre 0,4 et 0,8%, celle des hémorragies majeures entre 1,2 et 7%.[13]

Les AVK restent des anticoagulants très utilisés actuellement, du fait des connaissances et du recul important sur leur utilisation ainsi que de la réversibilité des effets indésirables (administration de vitamine K voire de PPSB), et de la possibilité de surveillance biologique permettant des ajustements avant la survenue d'incidents cliniquement détectables.[11]

2 Méthylprednisolone

La méthylprednisolone est un anti-inflammatoire stéroïdien qui appartient à la famille des corticoïdes de synthèse (dérivés chimiques de la cortisone naturelle). Les spécialités contenant cette molécule sont le MEDROL®, DEPO-MEDROL® et le SOLUMEDROL® (Table 2).

Table 2. Spécialité et voie d'administration disponible de la Méthylprednisolone (d'après [14])

Méthylprednisolone	MEDROL®	4 mg	Cp sécable
		16 mg	
		100 mg	
	DEPO-MEDROL®	40 mg	Suspension injectable
	SOLUMEDROL®	2 mg/2 ml	Lyophilisat et Solution injectable
		40 mg/2 ml	
		120 mg/2 ml	
		500 mg	Poudre pour solution injectable
		1 g	

Les propriétés de la méthylprednisolone sont nombreuses, mais ce médicament est surtout utilisé pour son effet anti-inflammatoire puissant et rapide. Il présente, à efficacité égale, moins d'effets indésirables que la cortisone naturelle. À forte dose, il permet de diminuer la réponse immunitaire excessive de l'organisme observée dans certaines affections.[14]

2.1 Pharmacocinétique

La méthylprednisolone est rapidement absorbée et sa concentration plasmatique atteint une valeur maximale au bout d'environ 1,5 à 2,3 heures sur l'ensemble des doses à la suite d'une administration orale chez des sujets adultes sains.

La perfusion in vivo dans l'intestin grêle humain a montré que les stéroïdes sont essentiellement absorbés dans la partie proximale de l'intestin grêle. L'absorption dans la partie distale était égale à 50% de l'absorption proximale.[14]

Chez l'homme, la méthylprednisolone forme une liaison facilement dissociable avec l'albumine et la transcortine. La fraction liée représente 77% (contre 90% pour la prednisone ou prednisolone par exemple).

La méthylprednisolone est largement distribuée dans les tissus, traverse la barrière hémato-méningée et est sécrétée dans le lait.

Le métabolisme de la méthylprednisolone s'effectue par voie hépatique de manière qualitativement similaire à celui du cortisol. Les principales enzymes impliquées dans l'élimination hépatique de la méthylprednisolone semblent être la 11 β -hydroxystéroïde deshydrogénase ainsi que la 20 céto-stéroïde réductase. Les principaux métabolites sont la 20-bêta-hydroxyméthylprednisolone et la 20-bêta-hydroxy-6-alpha-méthylprednisone.[8]

Cependant, étant dépendante du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), cette voie peut être significativement influencée par l'administration d'inducteur ou d'inhibiteur

enzymatiques. Le métabolisme de la méthylprednisolone semble beaucoup plus sensible aux inducteurs ou aux inhibiteurs du CYP3A4 que celui de la prednisolone.[8]

La méthylprednisolone, comme de nombreux substrats de CYP3A4, peut également être un substrat de la glycoprotéine P, protéine de transport de la famille des ABC (ATP-binding cassette), ce qui peut influencer la distribution tissulaire et les interactions avec d'autres médicaments.[14]

Les métabolites sont essentiellement excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides, de sulfates et de composés non conjugués. Ces réactions de conjugaison s'effectuent principalement dans le foie et, dans une certaine mesure, dans les reins.

La demi-vie moyenne d'élimination de la méthylprednisolone totale est de 1,8 à 5,2 heures. La clairance totale est d'environ cinq à six ml/min/kg.[14]

2.2 Pharmacodynamique

2.2.1 Mécanisme d'action

Seule la fraction libre (soit un peu plus de 20%), est responsable de l'activité pharmacologique par l'intermédiaire du récepteur intracytoplasmique.

La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier avec une forte affinité au récepteur.

Au niveau intra-cellulaire, la molécule agit par le biais d'un récepteur spécifique, appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Il est présent sous forme inactive dans le cytosol, liée à un complexe protéique dont la « heat-shock protein » HSP 90 (protéine de choc thermique) et l'immunophiline. Il est ubiquitaire, avec une densité dans le cytosol variable selon la cellule (Figure 3).[15]



Figure 3. Structure du récepteur aux stéroïdes (d'après [15])

La liaison du ligand sur le récepteur provoque la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur migre dans le noyau (translocation nucléaire) (Figure 3).

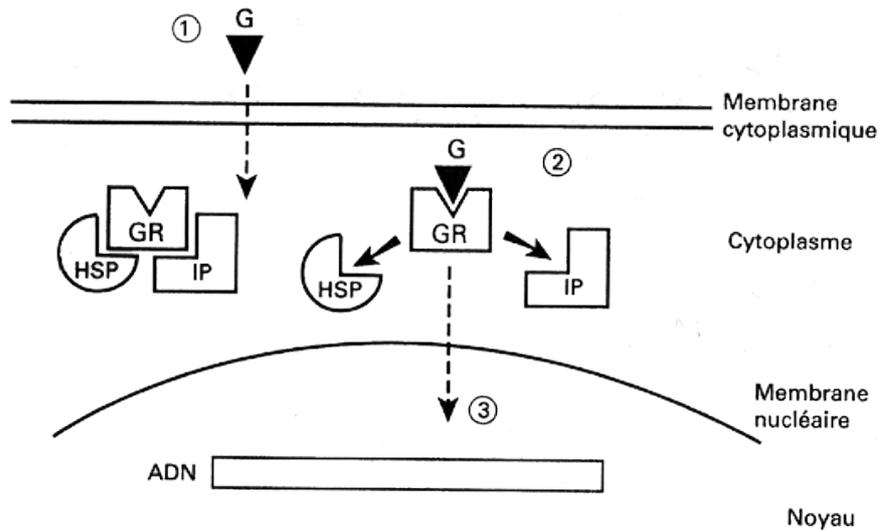


Figure 4. Migration intra-cellulaire et intra-nucléaire de la méthylprednisolone (d'après [8])

2.2.1.1 Action directe sur la transcription

Le complexe hormone-récepteur interagit avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « Glucocorticoids-Responsive-Elements » ou GRE et exerce ainsi une activation de la transcription. Il se produit alors une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'interleukine 10 ou la protéine IκB. Une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription par l'intermédiaire d'un site de liaison négatif ou nGRE est également possible.[8] (Figure 5)

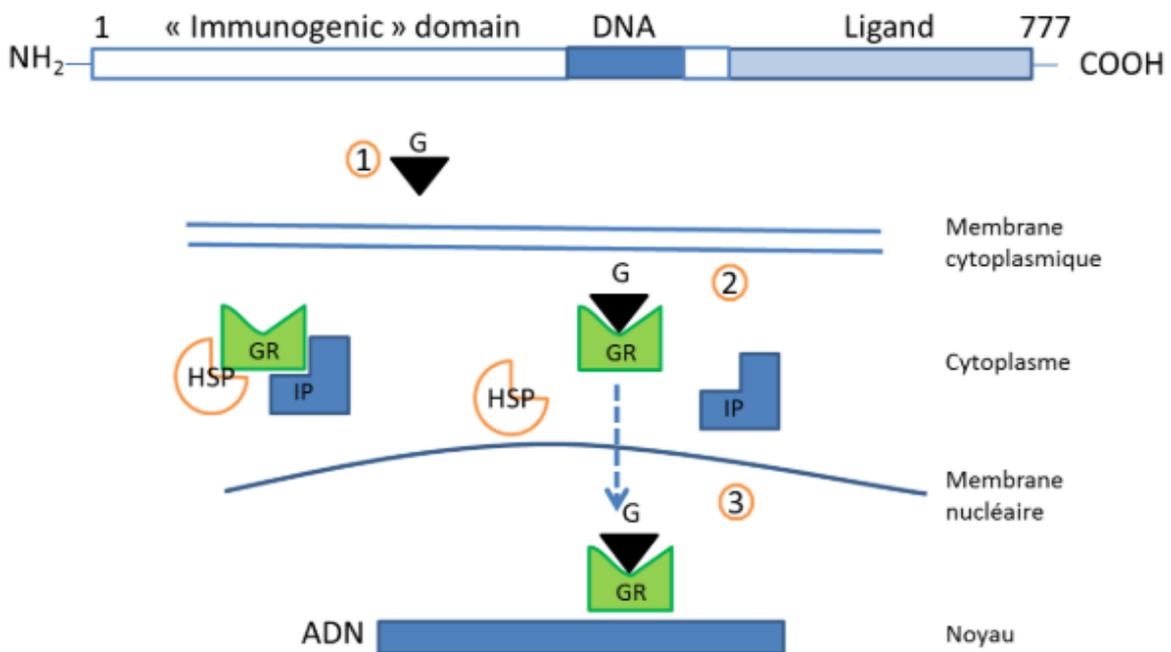


Figure 5. Action transcriptionnelle directe de la méthylprednisolone (d'après [15])

2.2.1.2 Action transcriptionnelle indirecte

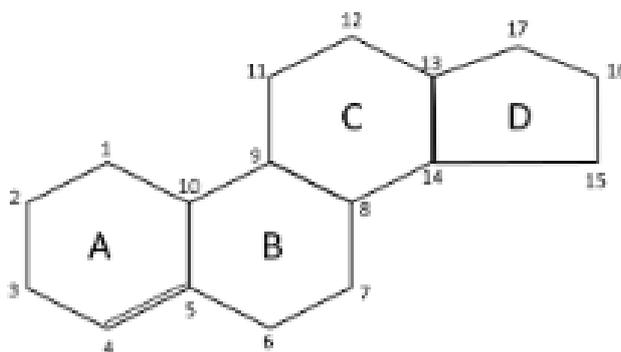
Les corticoïdes contrôlent l'expression de multiples gènes de l'inflammation comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action n'est pas liée à l'interaction directe avec un GRE mais passe par une interaction avec certaines protéines de régulation transcriptionnelle, appelées facteurs de transcription, dont font partie AP-1, NF- κ B et NF-IL6. L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription constitue le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseur de la méthylprednisolone.[8]

2.2.2 Relation entre structure et activité des corticoïdes

Les corticostéroïdes naturels synthétisés par les surrénales ont soit une activité glucocorticoïde prédominante, comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante, comme l'aldostérone.

A partir du cortisol ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes (corticostéroïdes) de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindre que la molécule mère.

Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prénane, des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité.[8](Figure 6)



Fonctions nécessaires à l'activité glucocorticoïde	Fonctions augmentant l'activité anti-inflammatoire
Cétone (C=O) en 3 Cétone en 20 Double liaison 4-5 sur le cycle A Hydroxy (OH) en 11 β	Double liaison 1-2 Fluor en 6 α ou 9 α Méthylation en 6 α Hydroxy en 17 et en 21

Figure 6. Structure chimique du cortisol et modulation de l'activité (d'après [8])

Il est admis que la durée d'action du glucocorticoïde, historiquement appelée « demi-vie biologique » correspond à la durée de l'inhibition de l'axe corticotrope.

Les corticoïdes dont la durée d'action est moyenne (demi-vie biologique 12-36 heures) sont actuellement les dérivés les plus maniables, les molécules de référence en thérapeutique étant la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. Le

tableau ci-dessous fait état des équivalences anti-inflammatoires actuellement admises, mais qui restent en partie théorique.(Table 3)

Table 3.Équivalence d'activité anti-inflammatoire des principaux corticoïdes(d'après [15])

Formes orales équivalentes à 1 comprimé de Prednisone 5 mg	
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg (variable selon le sel utilisé)
Méthylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,30 mg

2.2.3 Pharmacodynamie des effets utiles en clinique

La Table 4 présente la pharmacodynamie de la méthylprednisolone et ses effets utiles en clinique.

Table 4.Pharmacodynamie des effets utiles en clinique de la méthylprednisolone (d'après [15])

Effet pharmacologique	Mécanismes d'action	Conséquences biologiques
Anti-inflammatoire	Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNFalpha) Inhibition de l'expression de molécules d'adhésion (ICAM) Inhibition de la phospholipase A ₂ et de la cyclooxygénase de type 2 Inhibition de la NO synthase inducible	Diminution de l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire Diminution de la migration transendothéliale des cellules phagocytaires Inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (Prostaglandines, thromboxane, leucotriènes) Diminution de la production d'espèces radicalaires
Immunosuppresseur	Diminution de l'expression des molécules du CMH II Inhibition de la production d'IL-2	Diminution de l'antigénicité des protéines Diminution de la prolifération lymphocytaire
Pro-apoptotique	Induction de gènes de mort cellulaire ou répression de facteurs ou de gènes indispensables à la vie cellulaire	Mort cellulaire

2.3 Indications

Les indications de la méthylprednisolone sont nombreuses. Elle est utilisée, souvent par voie intraveineuse, dans le cadre de traitement de poussée de maladie inflammatoire. Cependant, une utilisation chronique est également possible, par voie orale, principalement dans des pathologies rhumatologiques (maladie de Horton, polyarthrite rhumatoïde...), néoplasique (propriété antiémétisante en cas de chimiothérapie, œdème cérébral, lymphangite...) et lors de greffe d'organe (prophylaxie du rejet...).[14] La liste suivante reprend les principales indications qui sont :

Collagénoses, connectivites :

- Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

Dermatologiques :

- Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse.
- Formes graves des angiomes du nourrisson.
- Certaines formes de lichen plan.
- Certaines urticaires aiguës.
- Formes graves de dermatoses neutrophiliques.

Digestives :

- Poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.
- Hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose).
- Hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.

Endocriniennes :

- Thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère.
- Certaines hypercalcémies.

Hématologiques :

- Purpuras thrombopéniques immunologiques sévères.
- Anémies hémolytiques auto-immunes.
- En association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes.
- Érythroblastopénies chroniques, acquises ou congénitales.

Infectieuses :

- Péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital.
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dû au SARS-Cov-2

Néoplasiques :

- Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques.
- Poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).

Néphrologiques :

- Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales.
- Syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives.
- Stades III et IV de la néphropathie lupique.
- Sarcoïdose granulomateuse intrarénale.
- Vascularites avec atteinte rénale.
- Glomérulonéphrites extracapillaires primitives.

Neurologiques :

- Myasthénie.
- Œdème cérébral de cause tumorale.
- Polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire.
- Spasme infantile (syndrome de West), syndrome de Lennox-Gastaut.
- Sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.

Ophthalmologiques :

- Uvéite antérieure et postérieure sévère.
- Exophtalmies œdémateuses.
- Certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse

Oto-rhino-laryngologiques :

- Certaines otites séreuses.
- Polypose nasosinusienne.
- Certaines sinusites aiguës ou chroniques.
- Rhinites allergiques saisonnières en cure courte.
- Laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.

Respiratoires :

- Asthme persistant, de préférence en cure courte, en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses.
- Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.
- Bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif.
- Sarcoïdose évolutive.
- Fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.
- Pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.
- Syndrôme de détresse respiratoire aiguë

Rhumatologiques :

- Polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites.
- Pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton.
- Rhumatisme articulaire aigu.
- Névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

Transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques allogéniques :

- Prophylaxie ou traitement du rejet de greffe.
- Prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

3 Epidémiologie des soins

3.1 Administration des corticoïdes et de la méthylprednisolone

La majorité des données disponibles concernent les corticoïdes en général. Dans ce paragraphe, la méthylprednisolone ne sera abordée qu'à la fin.

Les études menées sur l'utilisation des corticoïdes en général montrent que la prévalence de prescription moyenne a augmenté entre 1989 et 2008 pour atteindre environ 1% de la population (0,9% [16], 0,91% [17]). Les corticothérapies de courte durée (9 jours, dose cumulée équivalent prednisone 210 mg) représentaient la majorité des indications (79,3% [17]). Les pathologies respiratoires étaient la première indication d'utilisation, cependant dans l'usage au long terme (215 jours, 2000 mg dose cumulée équivalent prednisolone), les indications rhumatologiques étaient également une indication fréquente.[16,17]

L'âge médian d'instauration de la corticothérapie était de 56 ans pour les traitements de courte durée et de 67 ans pour ceux de longue durée.[17]

La tranche d'âge dans laquelle l'utilisation de corticoïdes était la plus fréquente (2,5%) se trouve entre 70 et 79 ans.[16]

A noter que dans une étude analysant les prescriptions libérales de glucocorticoïdes au Royaume-Uni, les glucocorticoïdes les plus prescrits étaient par ordre décroissant : la prednisolone (prescrits pratiquement 90%), la dexaméthasone, la bétaméthasone et la prednisone. La méthylprednisolone représentait moins de 0,1% des prescriptions.[17]

3.2 Administration des AVK

Un rapport de bon usage des AVK produit en 2012 par l'ANSM indiquait que 1.7% de la population française bénéficiant du régime général était sous AVK. Dans 80% des cas l'indication était chronique.[11]

Les deux pathologies motivant le plus fréquemment la prescription d'un anticoagulant sont la fibrillation auriculaire, qui touche plus de 10% des patients après 80 ans et la maladie thromboembolique veineuse dont la prévalence annuelle passe de 1/100 000 avant 40 ans, à 1/100 après 75 ans.[13]

Les AVK sont de moins en moins utilisés du fait de l'apparition des anticoagulants oraux directs (AOD) sur le marché. Leur efficacité et leur tolérance sont équivalentes à celles des AVK. De plus, ils ne permettent pas (et donc ne nécessitent pas) de surveillance biologique et permettent une prise oral quotidienne tout comme les AVK. Le principal frein à leur utilisation, reste l'absence de possibilité de monitorer l'activité anticoagulante mais également l'inexistence d'un antidote efficace en cas d'hémorragie.[18,19]

3.3 Co-administration AVK-méthylprednisolone

L'utilisation simultanée d'AVK et de méthylprednisolone n'est pas rare. Elle peut notamment survenir dans le cadre d'une indication commune (vascularite, néphropathie avec hypoalbuminémie, SAPL [20–26]). En effet, les maladies inflammatoires et auto-immunes induisent souvent un climat pro-thrombogène.[27]

Elle peut également survenir lors de mise en place d'une corticothérapie à court terme chez un patient sous AVK au long cours pour des indications multiples (douleurs articulaires, problèmes respiratoires, etc. [27–30])

Nous n'avons pas retrouvé de données chiffrées à ce sujet. Si les administrations d'AVK et de méthylprednisolone étaient indépendantes l'une de l'autre, elles devraient normalement se retrouver simultanément chez 0,017% de la population approximativement. Compte tenu qu'il existe des indications communes comme évoqué plus haut, cette proportion pourrait être plus élevée.

4 Co-administration et risque hémorragique

4.1 Mentions figurant dans les RCP

La méthylprednisolone est pressentie comme l'un des traitements perturbateurs de la stabilité de l'INR et est inscrite dans la RCP de la fluindione comme devant faire l'objet de précautions d'emploi en cas d'association (réalisation d'un INR 2 à 4 jours après un bolus ou en cas de manifestation hémorragique) [31] :

Pour la méthylprednisolone (en bolus de 0,5 à 1 g) : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle de l'INR 2 à 4 jours après le bolus de méthylprednisolone ou en présence de tous signes hémorragiques.[31]

Le RCP de la méthylprednisolone rapporte également un risque hémorragique propre aux corticoïdes par fragilisation de la muqueuse digestive et des parois vasculaires en cas de traitement prolongé ou à haute dose [14] :

Impact éventuel de la corticothérapie sur le métabolisme de l'anticoagulant oral et sur celui des facteurs de la coagulation. Risque hémorragique propre à la corticothérapie (muqueuse digestive, fragilité vasculaire) à fortes doses ou en traitement prolongé supérieur à 10 jours. Lorsque l'association est justifiée, renforcer la surveillance : contrôle biologique au 8^{ème} jour, puis tous les 15 jours pendant la corticothérapie et après son arrêt. [14]

4.2 Risque de potentialisation des AVK

L'augmentation de l'INR après administration de corticoïdes a été surveillée dans le cadre d'étude de cas, mettant en évidence une majoration de l'INR variable, tantôt évaluée à +1 à +2 points [32], tantôt à +5,46 points (de 1,24 à 6,7, à J+13 du début de la méthylprednisolone).[27]

L'administration de corticoïdes chez des patients sous AVK a montré une augmentation de l'INR de 2,75 [2,02 ;3,81] à 8,04 [5,32 ;20] chez 10 patients [27], de 2,75 [1,80 ;3,60] à 5,22 [3,09 ;7,07] chez 8 patients [29], une différence de +1,24 [95% CI 0,86 ;1,62] de l'INR, entraînant un INR supra-thérapeutique chez 62,5% des patients.[34] Cependant, des saignements majeurs ont été rapportés seulement chez le modèle animal (7 lapins morts d'une hémorragie sur 51 traités, avec un INR moyen à 5,8).[35]

A contrario, la diminution de la dose d'AVK de 10% avant mise en place d'une corticothérapie orale dans une étude interventionnelle a montré une variation de l'INR à J+7 de - 0,4 pour le groupe interventionnel (IQR [-0,8 ; 0], p=0,006) et de +1 dans le groupe sans diminution de la dose d'AVK (IQR 0,5-1,6).[28]

Le délai de survenu de la variation de l'INR est de $6,7 \pm 3,3$ jours[34], 3 à 10 jours[28], 4,3 jours (3 à 6).[29] (Table 5)

Table 5. Augmentation de l'INR en cas d'association AVK-corticoïdes dans la littérature

Population	Augmentation de l'INR	Délai	Molécules utilisées	Référence
1 patient	+1 à +2	Inconnu	Warfarine / Prednisone	[32]
1 patient	+ 4	13 jours	Warfarine / Prednisone	[33]
10 patients	+ 6.71	3 jours	Fluindione / Méthylprednisolone	[27]
8 patients	+ 2.47	4.3 jours	Fluindione - Warfarine / Dexamethasone	[29]
32 patients	+ 1.24 62.5 % d'INR supra-thérapeutique	6.7 jours	Warfarine / Corticoïdes oraux	[34]
51 lapins	7 hémorragies mortelles avec un INR moyen à 5.8	Inconnu	Warfarine / Méthylprednisolone	[35]

4.3 Risque de diminution d'effet des AVK

Nous n'avons pas trouvé d'étude montrant une diminution de l'effet des AVK, bien que des mécanismes pouvant aller dans ce sens aient été décrits, comme nous l'évoquerons plus bas.

4.4 Physiopathologie

4.4.1 Hypothèses pharmacocinétiques

Les AVK ont une administration exclusivement orale, leur résorption se fait au niveau de l'estomac et du jéjunum.[6] L'une des hypothèses envisagées pour expliquer les variations du métabolisme des AVK par la méthylprednisolone est la modification de l'absorption intestinale des AVK par modification de l'expression des P-glycoprotéine par les cellules intestinales.[29]

Cependant l'absorption des AVK se faisant quasiment intégralement au niveau intestinal, l'hypothèse d'une augmentation de l'absorption pouvant expliquer la majoration de l'INR paraît peu probable.[27]

Après absorption, les AVK se lie de manière réversible à l'albumine.[6,7] L'activité anticoagulante dépend de la fraction libre, la fraction liée étant un réservoir. Le ratio protéine libre/protéine liée à la fluindione, ne semble cependant pas changer après administration de méthylprednisolone.[27]

Les AVK sont ensuite métabolisés au niveau hépatique via les cytochromes P450 [6,7] et plus particulièrement CYP 2C9 et le CYP 3A4.

Or la méthylprednisolone serait également un substrat du CYP 3A4 pouvant entraîner une accumulation des AVK par diminution du catabolisme.[27,33,36]

A la différence de la méthylprednisolone, la prednisone et la dexaméthasone sont connues pour être des inducteurs de ces enzymes [36], et devraient donc entraîner une diminution de l'activité des AVK en cas d'administration concomitante. Or certaines études faites avec ces molécules montrent le contraire.[29]

Il existe donc potentiellement une diminution du catabolisme des AVK via l'inhibition par la méthylprednisolone des cytochromes P450 hépatiques, à travers un mécanisme de compétition pour les cytochromes P450 et notamment 3A4.[27]

4.4.2 Hypothèses pharmacodynamiques

La mesure de la concentration d'AVK après administration de corticoïdes (aussi bien Warfarine que Fluindione) retrouve une augmentation précédant l'augmentation de l'INR.[29]

Les taux de facteur vitamine K dépendants sont en baisse après exposition aux corticoïdes, aussi bien à la méthylprednisolone qu'à la dexaméthasone (jusqu'à 40% pour le facteur VII).[27,29]

Cependant, il a également été retrouvé une augmentation de la concentration des facteurs VII, VIII et XI après administration de glucocorticoïdes ainsi que de la PAI-1, en parallèle d'une diminution de la concentration en fibrinogène et VWF (patients sans AVK). Ces résultats serai plutôt en faveur d'une activité pro-coagulante des glucocorticoïdes.[3]

Un des facteurs confondants majeur de l'hypothèse de la tendance pro-coagulante des corticoïdes se trouve dans les indications pour lesquelles ces derniers sont utilisés. En effet, l'inflammation en elle-même a une activité pro-coagulante.[27] Lorsque l'on compare les résultats des études menées sur des volontaires sains et des patients traités pour maladie inflammatoire, on s'aperçoit que l'activité pro-coagulante des glucocorticoïdes semble moins évidente.[3]

Les tests in vitro mettant en contact la dexaméthasone et des facteurs de coagulation, n'ont pas démontré d'effet de la dexaméthasone seule.[27]

La correction des INR supra-thérapeutiques a été rapidement obtenue par administration de vitamine K, ce qui renforce l'hypothèse d'un mécanisme vitamine-K dépendant.[27,29]

5 Méthodes d'évaluation en pharmacovigilance

On définit un évènement indésirable majeur (EIM) comme une réaction non voulue, induite par un médicament, survenant à une dose normalement administrée chez l'homme. Ces EIM sont investigués avant la mise sur le marché du médicament, dans un cadre prédéfini, sur une population sélectionnée et sur une période donnée. Il est indispensable, de continuer de surveiller ces EIM après la mise sur le marché. En effet, l'utilisation dans la vie réelle du médicament diffère de celle faite lors des études sur bien des points (âge, polyopathie, polymédication, observance, surveillance, respect des indications, prescription inadaptée...). C'est donc en particulier en phase IV ou post AMM, que les outils de pharmacovigilance permettent de recenser et centraliser les EIM, afin de monitorer l'innocuité du médicament et de réévaluer en permanence le rapport bénéfice/risque. Pour cela, il existe plusieurs outils.

5.1 Analyse de cas isolés

5.1.1 Généralités sur les méthodes d'imputabilité

Ce type de méthodes est utilisé par les cellules de pharmacovigilance pour examiner des cas déclarés, ces cas étant examinés un à un, et contenant à chaque fois au moins une exposition, et toujours un effet indésirable.

De manière implicite, un raisonnement similaire est mené lorsqu'un couple de médicaments est suspecté d'interagir et de donner l'effet indésirable.

Une partie importante des symptômes peut avoir une origine iatrogène. Lors de l'enquête étiologique, la question de l'iatrogénie doit se poser. Il existe plusieurs méthodes pour y répondre mais elles reposent toutes sur 3 types de critères :

- Chronologiques : délai de survenue de l'EI, régression à l'arrêt du traitement, réintroduction positive (si indispensable)
- Sémiologiques : propriétés pharmacologiques, examen complémentaire validant l'hypothèse, élimination des autres étiologies
- Bibliographiques

Les méthodes d'imputabilité sont une aide au diagnostic et à la prise de décision en pratique quotidienne. Bien qu'elles laissent une grande part d'incertitude dans la majorité des cas, elles donnent une indication sur l'opportunité d'interrompre un traitement, chez un patient donné (il s'agit bien d'une approche individuelle). Chez les

patients polymédicamentés, elles guident notre choix sur le produit à arrêter en première intention.[37]

Ces méthodes ont pour avantage leur sensibilité parce qu'en dehors d'une incompatibilité chronologique et/ou sémiologique, elles ne réfutent jamais l'hypothèse iatrogène. En cela, elles sont particulièrement adaptées au dépistage d'effets indésirables nouveaux et à la mission d'alerte dévolue aux organismes de pharmacovigilance. En contrepartie, leur spécificité (validité) est insatisfaisante puisqu'en règle générale, elles ne permettent pas d'éliminer ou, à l'inverse, d'affirmer que l'événement est attribuable à un médicament.[37]

5.1.2 Analyse globale : la méthode OMS

La méthode OMS permet de classer un cas rapporté d'événement indésirable en 6 catégories. Elle s'appuie seulement sur des données chronologiques et sémiologiques. L'imputabilité extrinsèque n'est pas prise en compte. (Table 6)

Table 6. Méthode OMS (d'après[37])

Imputabilité	Critères requis
Certaine	Événement (clinique ou biologique) survenu dans un délai plausible après l'introduction du médicament, et non lié à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique Évolution médicalement et pharmacologiquement pertinente après l'arrêt du médicament Entité clinique définie ou phénomène pharmacologique reconnu, récidivant après la réintroduction, le cas échéant
Probable	Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament et vraisemblablement non imputable à une maladie intercurrente, ni à un autre médicament ou produit chimique Évolution cliniquement pertinente après l'arrêt du médicament
Possible	Événement survenu dans un délai acceptable après l'introduction du médicament Autres explications (maladie, autre médicament) possibles Évolution après l'arrêt du médicament, incertaine, voire inconnue
Improbable	Événement survenu dans un délai rendant le lien causal improbable, mais non impossible D'autres maladies ou médicaments peuvent constituer des explications plausibles
Conditionnelle/inclassée	Événement déclaré comme effet indésirable Données complémentaires en attente, les données disponibles ne permettant pas d'évaluer le lien de causalité
Non évaluable/inclassable	Effet indésirable potentiel Impossibilité de se prononcer faute de données suffisantes ou en raison de données contradictoires, qu'on ne peut compléter ou vérifier

5.1.3 Méthode algorithmique NARANJO

La méthode Naranjo permet de calculer un score en s'appuyant sur des données chronologiques et sémiologiques, mais également en prenant en compte l'effet de la dose administrée et l'imputabilité extrinsèque.

Fonction du score, est attribué un degré de causalité au médicament par rapport à l'événement indésirable (Table 7) :

- Réaction certaine en cas de score supérieur ou égal à 9
- Réaction probable en cas de score entre 5 et 8 (inclus)
- Réaction possible en cas de score entre 1 et 4 (inclus)
- Réaction improbable en cas de score nul

Table 7. Méthode NARANJO (d'après[37])

QUESTION	OUI	NON	Ne sait pas
Y a-t-il eu des rapports concluants sur cette réaction ?	+1	0	0
L'EIM est-il apparu après l'administration du médicament ?	+2	-1	0
L'état du patient s'est-il amélioré après arrêt de l'administration du médicament suspecté ?	+1	0	0
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été ré administré?	+2	-1	0
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction ?	-1	+2	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0
La réaction était elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition?	+1	0	0
L'événement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0

5.1.4 Publication sous forme de *case report* et *case series*

Le *case report* est une description d'un cas inhabituel et intéressant.

Les *case series* sont la description de plusieurs cas comparables sans comparaison à un groupe témoin ni à un autre groupe de cas.

Bien que ce type d'étude soit décrit comme ayant un faible niveau de preuve (grade C), ces études peuvent être le point de départ d'un questionnement vis-à-vis des thérapeutiques et de leurs effets indésirables. De plus, elles peuvent participer à la validation de l'imputabilité extrinsèque d'un traitement.

5.2 Etudes cas / non-cas, études de disproportionnalité

Ces études sont réalisées dans des bases de données colligeant des déclarations de pharmacovigilance. Dans ces études, les cas sont définis comme ceux ayant eu un EIM précis. Les non-cas sont les autres EIM ayant été déclarés, de nature différente. Il n'y a donc aucun patient sans effet indésirable, mais les natures d'EIM peuvent varier. Il n'y a également aucun patient sans médicament, mais toutes sortes de combinaisons de médicaments peuvent être observées. Les prises médicamenteuses sur la période concernée sont ensuite étudiées afin de faire ressortir une association statistique (disproportionnalité) entre l'EIM et un médicament. Les résultats sont exprimés en Odds Ratio.[37,38]

5.3 Etude épidémiologique de phase IV

Ces études permettent d'observer de mettre en évidence un lien entre une exposition et la survenue d'un événement. Elles peuvent être prospective ou rétrospective. Contrairement aux précédentes, elles incluent notamment des patients non-exposés

au médicament d'intérêt, et des patients qui in fine ne présenteront pas l'effet indésirables d'intérêt.

5.3.1 Etude cas-témoin (observationnelle)

Elles étudient les patients ayant présenté l'évènement (par exemple ici, une augmentation de l'INR ou une hémorragie) et recherchent les traitements pris avant cela. La même chose sera faite chez des patients indemnes d'évènement, afin de mettre en évidence une association entre un facteur de risque (FDR) et un évènement. Le résultat sera exprimé en Odds Ratio (OR).[38]

5.3.2 Etude exposé/non-exposé (observationnelle)

L'inclusion des patients se fait sur la présence ou non d'une exposition (un médicament ou un couple de médicaments par exemple). Au début de l'étude, tous les patients sont indemnes de l'évènement. Le suivi recense la survenue d'évènement. Le résultat sera exprimé en risque relatif (RR), en hazard ratio (HR) ou en Odds Ratio (OR).[38]

5.3.3 Etude de cohorte (observationnelle)

Souvent réalisée de manière prospective, elle consiste en un suivi de personnes initialement non-exposées à un traitement (ou un couple de médicaments). Au fil de suivi, certaines de ces personnes deviennent exposées, et certaines subissent un évènement. L'association entre la survenue de l'exposition et la survenue de l'évènement est exprimée notamment en RR, HR ou OR.[38]

5.3.4 Etudes interventionnelles

Dans ces études, l'exposition au traitement est provoquée. S'agissant d'un médicament, les études interventionnelles sont des « essais thérapeutiques ». Ce design est principalement utilisé en phase 3, mais peut l'être également en phase 4 dans le cadre d'essai randomisé de sécurité, pour quantifier un excès de risque par rapport à un traitement de référence. Il présente l'avantage de limiter au maximum les biais méthodologiques.[39] Les études interventionnelles apportent le niveau de preuve le plus élevé, et sont en quelque sorte le pendant interventionnel des études de cohorte.

5.4 Synthèse comparative

On peut ainsi résumer les avantages et inconvénients des différents types d'études (Table 8).

Table 8. Résumé des avantages et limites des différents types d'étude disponibles en phase IV (d'après[39])

Nature de l'étude	Indication	Avantages	Limites
Notification spontanée	Risque non connu et faible bruit de fond Génération de signal	Système en place Produits remboursés ou non Réglementaire	Sous déclaration Dénominateur incertain Inefficace si bruit de fond élevé Inadapté si délai de survenue important et risque non identifié.
Étude transversale	Caractérisation de la population rejointe Identification de l'usage hors AMM	Facile à mettre en œuvre, rapide Relativement peu coûteuse	Ne permet pas la quantification du risque N'intègre pas la temporalité du risque
Cohorte non comparative prospective	Estimation de l'incidence de l'EI en situation réelle Identification de sous-populations à risque	Relativement rapide à mettre en place dès la mise sur le marché Représentatif de la population traitée en vie réelle Recueil exhaustif de l'information possible	Biais de sélection des médecins et des patients Comparaisons : par approches indirectes très biaisées Coût notable Peu adapté pour des risques rares ou à latence longue Perdus de vue
Cas / témoins spécifique Cas / propre témoin	Évaluation d'un sur-risque Toutes fréquences d'EI y compris risque rare Exposition suffisamment fréquente	Permet d'étudier plusieurs facteurs de risque Rapide et moins coûteux qu'une étude de cohorte	Choix des témoins : doivent avoir la même probabilité d'être exposés au médicament que les cas Mesure d'exposition difficile (biais de mémorisation, difficile si latence longue de l'événement) Ne permet l'étude que d'un EI
Cohorte (exposé / non exposé) prospective spécifique	Évaluation d'un sur-risque Fréquence modérée à élevée de l'EI, quel que soit le bruit de fond Exposition rare possible	Recueil exhaustif des événements Représentatif de la population dans la vie réelle Mesure non biaisée de l'exposition Permet la quantification comparative du risque Étude de plusieurs risques	Choix du/des comparateur(s) difficile Biais de déplétion des susceptibles (si patients prévalents), facteurs de confusion (ajustement), biais d'indication Peu efficace pour des risques rares Long et coûteux Perdus de vue Ne permet l'étude que d'une exposition
Essai randomisé de sécurité	Quantification d'un excès de risque par rapport à un traitement de référence Fréquence élevée ou modérée de l'EI	Comparabilité des groupes (randomisation) ; limite au maximum les biais (surtout si double insu). Efficace si bruit de fond élevé	Représentativité de la population traitée Long, coûteux Problème d'acceptabilité par les comités d'éthique et les investigateurs si risque déjà identifié

5.5 Conséquences

Ces investigations vont permettre de mettre en évidence des interactions mais également d'évaluer leur gravité et ainsi de statuer sur la conduite à tenir.

Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de :

- Provoquer ou majorer des effets indésirables,
- Ou entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements.

L'ANSM décrit 4 niveaux d'interaction médicamenteuse, qui sont résumés dans la Table 9.[40]

Table 9 : Niveau d'interaction définis par l'ANSM (d'après [40])

Contre-indication	La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée
Association déconseillée	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement. Les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

6 Réutilisation de données, données massives

6.1 Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

Le PMSI ou Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière. Il est obligatoire depuis la loi du 31 juillet 1991, qui oblige les établissements de santé à procéder à l'évaluation et à l'analyse de leur activité. Il a été généralisé dans le secteur hospitalier public en 1994 et dans le secteur hospitalier privé en 1996. [41,42]

Les données médicales recueillies dans le cadre du PMSI sont protégées par le Secret Professionnel. Le département d'information médicale des hôpitaux et des cliniques (DIM) organise le recueil, la circulation et le traitement des données médicales et est placé sous l'autorité d'un médecin. Son rôle en matière de centralisation des informations médicales est prévu par l'article L.710.5 du Code de la Santé Publique. La création des fichiers et les traitements de données sont soumis à l'avis préalable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). [41,42]

La mise en place du PMSI a permis de générer la première base de données permanente et médicalisée au niveau national. Outre sa vocation d'outil d'allocation budgétaire (voir chapitre suivant), il est utile à de nombreuses autres fins :[41,42]

- Il permet de disposer de données sur les types et le volume des pathologies hospitalisées.
- La base de données médicalisée peut servir de support à la mise en place de tableaux de bord stratégiques, moyennant quelques aménagements, qui constituent un outil d'aide aux décisions stratégiques des directions.
- Le PMSI permet enfin de disposer du coût réel des hospitalisations en France, données essentielles aux études économiques et épidémiologiques.

Dans le cadre du PMSI, les informations suivantes sont recueillies pour chaque patient quittant l'hôpital (mort ou vivant) :

- Des informations de parcours (dates, lieu d'hospitalisation, etc.)
- Des informations personnelles (âge, sexe, etc.)
- Des diagnostics codés en CIM10 [43]
- Des actes médicaux diagnostiques ou thérapeutiques codés en CCAM [44]

6.2 Tarification à l'activité

La tarification à l'activité (T2A) est le mode de financement actuel des établissements de court séjour, publics et privés.

Lancée en 2004 dans le cadre du plan « Hôpital 2007 », elle repose sur une logique de mesure de la nature et du volume des activités, et de paiement d'un forfait par séjour hospitalier.

Depuis, la T2A constitue le principal mode de financement pour les activités de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) des établissements publics ou privés non-lucratifs, et des établissements privés (ex OQN). Désormais, les ressources sont calculées à partir d'une mesure de l'activité produite conduisant à un calcul direct de recettes.

Le prix de chaque activité est fixé chaque année par le ministre chargé de la santé via le mécanisme des GHS / GHM. Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un « groupe homogène de malades » (GHM) auquel est associé un (ou parfois plusieurs) « groupe(s) homogène(s) de séjour » (GHS). Ceux-ci conditionnent le tarif de prise en charge par les régimes d'assurance maladie.[42,45]

La T2A constitue de facto une incitation (parfois sélective) au codage des informations du PMSI. Depuis la T2A, le PMSI est considéré comme une source d'informations fiables pour certaines pathologies et certains actes.

6.3 Bases de données hospitalières

Outre les données du PMSI, les données suivantes sont fréquemment informatisées dans les hôpitaux, collectées en routine, et disponibles pour chaque séjour hospitalier :

- Les médicaments prescrits, délivrés et administrés
- Les analyses de biologie médicale prescrites, et leurs résultats
- Les comptes-rendus d'acte, d'accouchement, d'hospitalisation, et les courriers de sortie en texte libre

Ces données, couplées au PMSI, ouvrent des perspectives de réutilisation à des fins de recherche, comme détaillé plus bas.

6.4 Données massives (big data) et réutilisation de données (data reuse)

La Big Data (mégadonnées ou données massives) est le stockage et l'analyse de volume de données complexes et massives. Ils peuvent difficilement être stockés dans une base de données traditionnelle dans la mesure où les données sont beaucoup trop importantes en termes de capacité. Ces données sont caractérisées classiquement par les 3 V : le volume, la variété (diverse sources...) et leur vélocité (fréquence de création, collecte et partage de données).[46]

L'utilisation des bases de données hospitalières fournit un nombre grandissant de données cliniques, biologiques et administratives sous format électronique. Cette source de données offre une opportunité d'exploiter ses informations à d'autres fins que celle pour laquelle elles ont été collectées : c'est la réutilisation de données (ou *data reuse*). Elle peut se définir comme « l'utilisation à des fins de soins indirects de données de santé personnelles, incluant l'analyse, la recherche, la mesure de la qualité/sécurité, la santé publique, le paiement, l'obtention d'une certification ou d'une accréditation, le marketing ou tout autre business incluant des activités purement commerciales ».[47] La réutilisation de données est essentielle à l'amélioration du système de santé, aussi bien sur le plan de la gestion humaine que des coûts, l'organisation de la santé des populations et l'efficacité de la recherche clinique. La disponibilité de ces informations pour les divers organismes (administration des établissements de santé, recherche clinique, santé publique...) permettrait également de réduire le temps administratif des soignants, raccourcir le délai de disponibilité de ces données en cas d'urgence pour tout autre besoin de santé publique, diminuer les coûts de communication et duplication des informations de santé et enfin améliorer la qualité et la sécurité des soins pour tous les patients.[47]

7 Objectif

L'objectif stratégique de ce travail est de contribuer à une utilisation plus sécuritaire des AVK, afin de diminuer éventuellement l'iatrogénie des AVK ainsi que les comorbidités qui en découlent, sachant qu'en vie réelle ils sont rarement administrés seuls.

Afin de contribuer à cet objectif, l'objectif opérationnel de ce travail est d'identifier dans un hôpital les cas éventuels d'interaction entre AVK et méthylprednisolone, de les valider en étudiant les facteurs de confusion ainsi que les différents critères d'imputabilité. Une fois les cas validés, une quantification du risque sera réalisée ainsi que du retentissement clinique en termes de comorbidités voire de décès.

Article en Anglais

1 Introduction

Vitamin K antagonists (VKAs) are indirect anticoagulant drugs, notably used in daily medicine to cure thrombotic events (e.g. phlebitis), or to prevent them (e.g. in case of arrhythmia).[1–3] Even in case of constant dose intake, VKA biological activity may fluctuate substantially, due to food-drug, drug-drug, or drug-disease interactions.[48] For that reason, VKA activity has to be monitored by mean of iterative dosages of the International Normalized Ratio of the prothrombin time (INR).[49]

In France in 2009, VKAs were responsible for 31% of the hospital admissions for serious adverse event, which made them the first provider of iatrogenic disorders.[11] Indeed, those drugs were frequently used, as 1.7% of the French population was taking VKAs, most of the time for a chronic disease and after 75 years old.[11]

Nowadays, VKAs are less used, because direct oral anticoagulants (DOACs) are preferred by drug prescribers. DOACs have proven as efficient as VKAs to prevent stroke in case of atrial fibrillation and cure thrombotic event.[19] Regarding hemorrhagic risk, intracranial bleeding seems to be more frequent with VKAs and gastro-intestinal bleeding more frequent with DOACs.[18,19] DOACs' main drawback is that their biological activity cannot be monitored by a simple laboratory test and there's no antidote to reverse them in case of serious bleeding. Therefore, DOACs are often used with too low doses, which threaten their ability to prevent thrombotic events in real life.[19] In addition, their interactions can hardly be studied by secondary use of real-life data.[18,19]

Methylprednisolone has already been noticed as a disrupter of INR stability. The interaction between VKAs and methylprednisolone is mentioned in the French summaries of products characteristics of both drugs, as a "precaution for use".[14,31] VKAs and methylprednisolone are metabolized by the same enzyme, P3A4, an enzyme belonging to the cytochrome P450 system. The co-administration of those drugs could induce a competition, and decrease VKA elimination.[6,7,27,29,33–36]

Prevalence of corticoid prescription is about 1% of the general population, mostly for people over 70 years.[16,17] Co-administration of VKAs and corticoids may happen in some indications, but its frequency has not been estimated yet.[20–25,27–30]

Studies revealed that in case of co-administration of VKAs and corticoids, INR could increase by 1 point to 6.71 point [28,32–34], leading to a suprathereapeutic INR in 62.5% of patients.[34] Major bleeding has only been observed on animals.[35] This increase can be prevented by decreasing VKA dose: a dose reduction of 10% showed an INR variation of -0.4 in the interventional group, and +1 in witness group.[27] The delay before INR rise ranges from 3 to 10 days after the beginning of the association.[27,28,34]

The objective of this study is to reuse data from electronic health records (EHRs), to evaluate the interaction between methylprednisolone and VKA in real life situation.

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 normal care of the patients. This study was authorized by the French data protection national agency (CNIL).

We conducted an observational, retrospective cohort, by secondary use of electronic health records (EHRs). The following data were available: demographic and administrative data, diagnoses encoded using ICD-10, [50] medical procedures encoded in CCAM, [51] laboratory results, drugs encoded in ATC, [52] and free-text reports.

All the patients having at least one administration of VKA (with or without methylprednisolone) were included.

2.2 Analysis

The exposure of interest was defined as having methylprednisolone. Other covariates were also studied: age, gender, non-steroidal anti-inflammatory drugs administration, vitamin K administration, hepatic and renal insufficiency, and malnutrition. Those covariates are known to interfere with VKAs.[7,12]

The outcome was defined as having at least one INR value equal or greater than 5 after study enrolment. This threshold is associated with an increased risk of bleeding. [12] Patients were followed up until their discharge from hospital.

The statistical individuals were inpatient stays. A patient being admitted several times was considered as a set of independent 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 7).

- Groups A & B comprehended patients who were exposed to VKAs, but not exposed to methylprednisolone.
 - Patients with outcome were classified in group A
 - Patients without outcome were classified in group B
- Groups F & G comprehended patients who were exposed to methylprednisolone and VKAs, but not at the same time.
 - Patients with outcome were classified in group F
 - Patients without outcome were classified in group G
- Groups C, D & E comprehended patients who were exposed to methylprednisolone and VKAs at the same time.
 - Patients with an outcome occurring 3 to 10 days after the medication (VKA & methylprednisolone) was taken, were classified in group C
 - Patient having an outcome that was incompatible with exposure were classified in group D
 - Patients without outcome were classified in group E

Finally, wider groups could then be defined:

- Group C included exposed patients with outcome
- Groups E & D included exposed patients without outcome
- Groups A & F included non-exposed patients with outcome
- Groups B & G included non-exposed patients without outcome

2.3 Statistical analysis

Univariate statistics were calculated for the variables of interest. Continuous variables are presented as mean 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 $1.10 \cdot 10^{-10}$ 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, methylprednisolone, heparin, antiplatelet agent, NSAID, prealbumin (as a proxy for malnutrition), creatinine (as a proxy for kidney 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 analyses were performed using R.

2.4 Flowchart

The inpatient stays were classified as represented in Figure 7 and Figure 8. Finally, 3560 inpatient stays were included: 35 patients were exposed and presented the outcome, 157 patients were exposed and did not present the outcome, 659 patients weren't exposed and presented the outcome, and 2709 patients were not exposed and did not present the outcome.

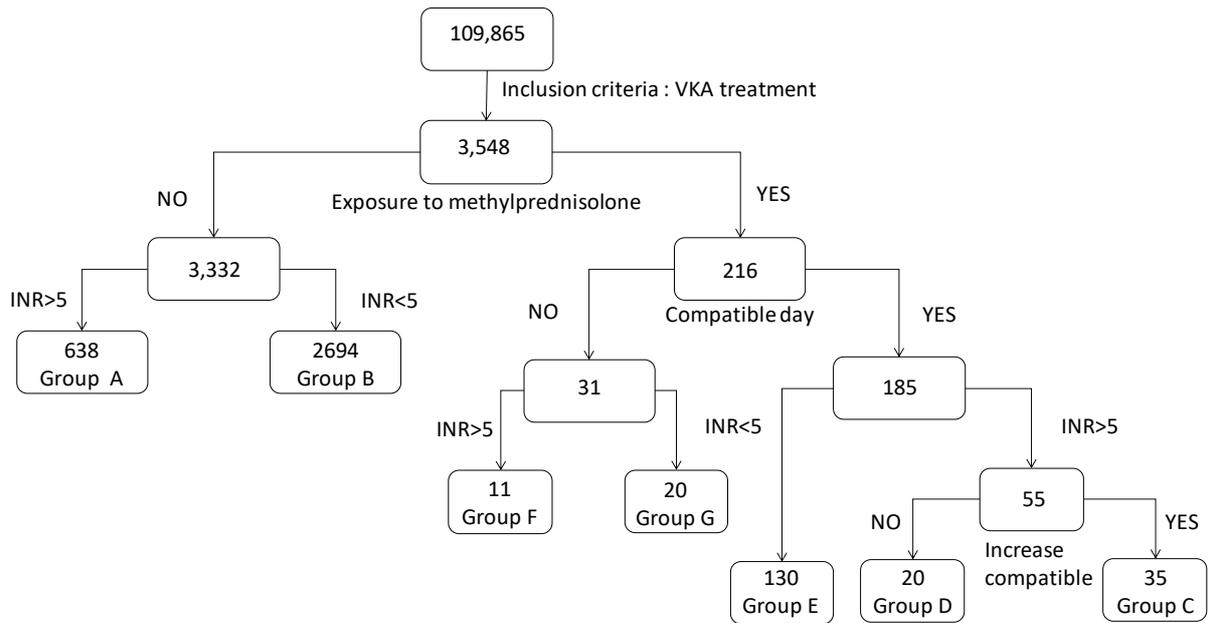


Figure 7. Flow chart

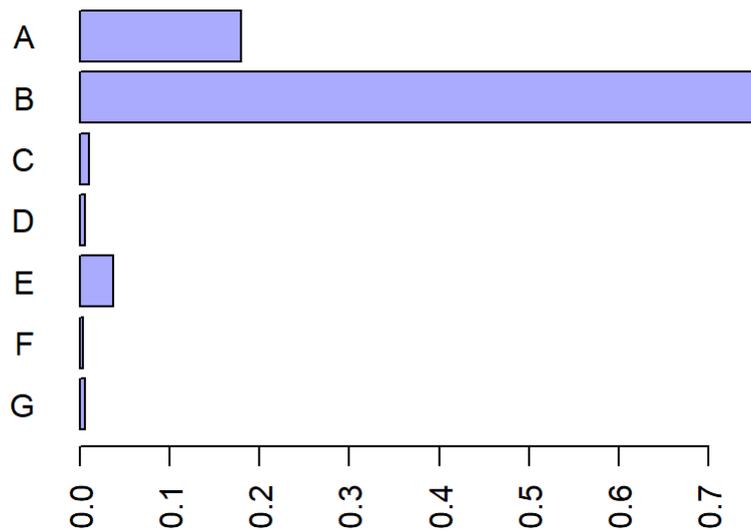


Figure 8. Distribution of patients accross groups

2.5 Population and medical background

In the study, 1449 people are men (40.7%). The median age is 78 years [71; 83]. Most of patients (78.5%) are 70 years old or older (Figure 9).

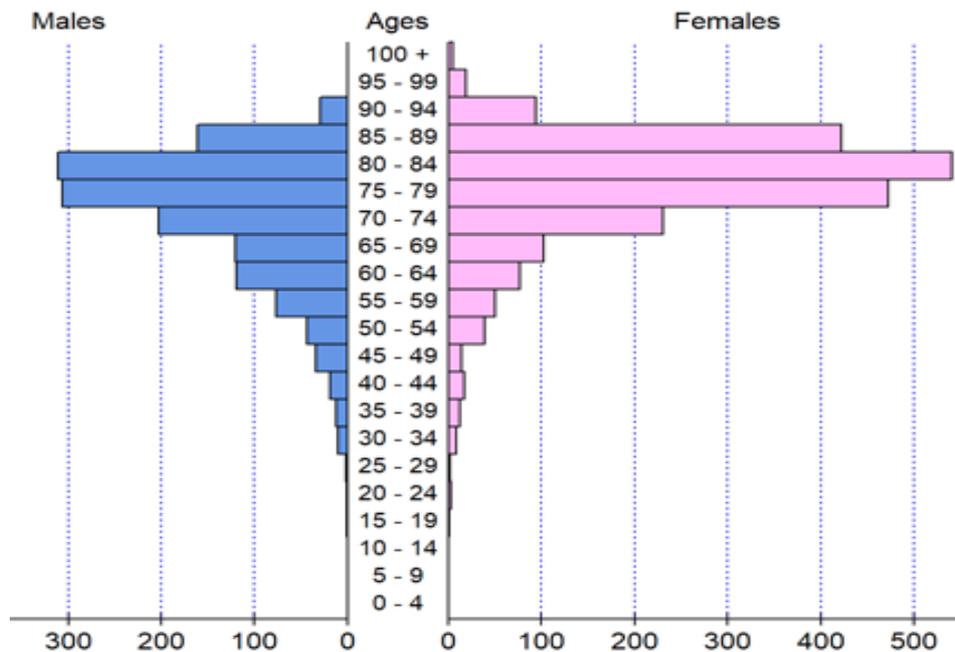


Figure 9. Age Pyramid of included patients

Most of patients were admitted through the emergency department (2948 admissions, 82.8%), 476 (13.4%) came directly from home, and 136 (2.98%) were transferred from another hospital. The average length of stay was eight days [5;14]. Among the patients, 155 (4.35%) died in the hospital. At the end of stay, 2630 patients (73.9%) were discharged to home, 14.5% were transferred in rehabilitation care, and 5.17% were transferred in acute care.

Regarding administered drugs, 228 patients were treated by methylprednisolone (6.40%), 1293 patients by heparins (36.4%), 1138 by statins (32.0%), 711 by platelet anti-aggregants (20.0%), and 98 by non-steroid anti-inflammatory drugs (2.8%). Also, 366 patients received steroids other than methylprednisolone (10.3%).

Regarding encoded diagnoses, 1130 patients had a vascular pathology (31.8%), 942 patients had a respiratory disease (26.5%), 828 patients had a sepsis or an infection (23.3%), 7 patients had a hepatocellular insufficiency (0.19%), 234 patients had alcohol-related diseases (6.60%).

During the stay, 74 patients (2.09%) required a red cell transfusion and 411 patients (11.5%) received vitamin K.

The median prealbumin level was 0.14 g/l [0.10; 0.19]; 77 patients (2.17%) patients had a prealbumin level under 0.07 g/l (corresponding to severe malnutrition), and 175 patients (4.93%) had a prealbumin level ranging from 0.07 to 0.10 g/l (corresponding to moderate malnutrition). The median creatinine level was 10 mg/dl [8;14]; 165 patients (4.65%) had a creatinine level ≥ 25 mg/L (corresponding to severe kidney insufficiency), 499 patients (14.1%) had a creatinine level between 15 and 24.9 mg/L (corresponding to moderate kidney insufficiency). The median haemoglobin level was 11.8 g/dL [10;13.2].

2.6 Bivariate analysis

During the whole study, 684 patients (19.3%) had an INR above 5. Among them, 649 did not receive methylprednisolone (94.9%) (or not in the same time), while 35 (5.11%) did.

	INR \geq 5	INR<5	Total
Exposed to methylprednisolone	35(18.9%)	150(81.1%)	185
Non exposed to methylprednisolone	649(19.3%)	2714(80.7%)	3363

Table 10 Contingency table of INR increase depending on methylprednisolone exposure

The contingency table (Table 10) does not highlight any statistical association between the administration of methylprednisolone and an increased risk of INR \geq 5 (18.9% of outcome in exposed patients versus 19.3% of outcome in non-exposed patients, $p=0.97$).

2.7 Multivariate analysis

A logistic regression was used to analyze the risk of having INR \geq 5 (the tested covariates were listed in the methods section). The results are presented in Figure 10.

The only covariate found as a protective factor (adjusted OR and 95CI) was the male sex (OR=0.71 [0.59;0.86]). The following covariates were risk factors: systemic anti-infective drugs (OR=1.78 [1.46;2.16]), diagnosis of respiratory infection (OR=1.53 [1.23;1.89]), moderate and severe malnutrition (OR=1.96 [1.40;2.74] and 3.14 [1.96;5.03] respectively), kidney insufficiency with a creatinine level >25 mg/l (OR=1.77 [1.24;2.53]) and age \geq 80 years (1.3 [1.02;1.66]).

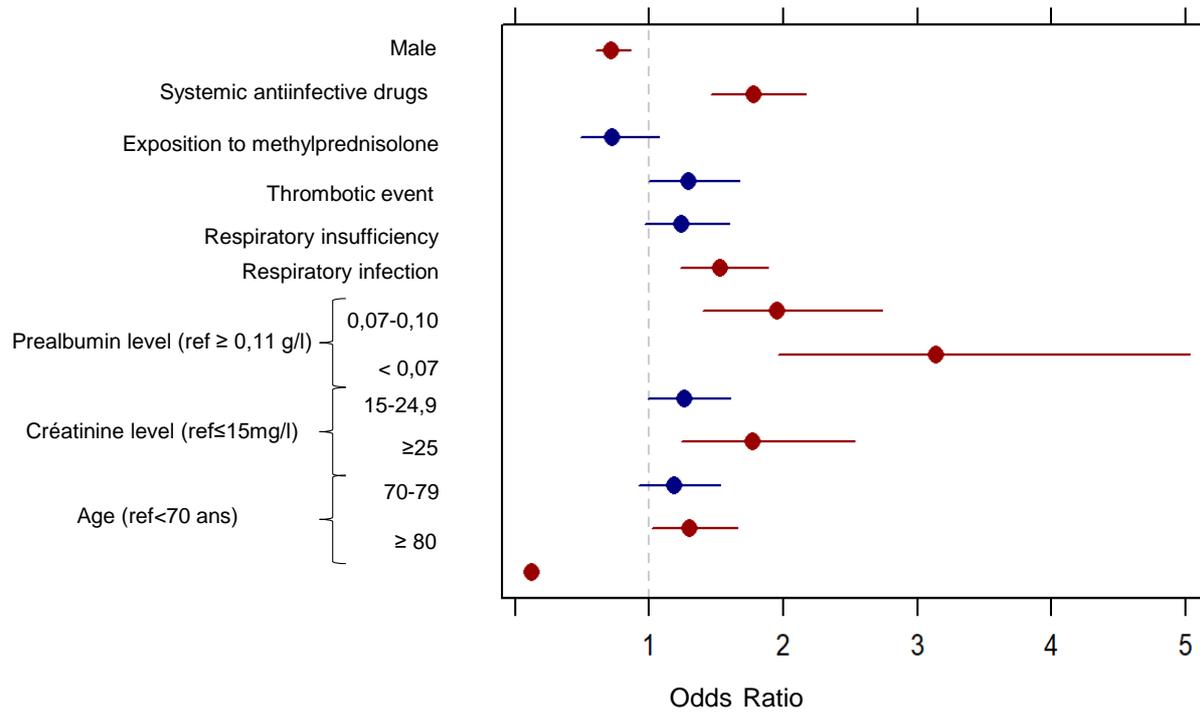


Figure 10 Risk factor of having an INR \geq 5 (logistic regression, adjusted odds ratio and 95CI)

Based on those results, we tried to see if some variables were confounding factors (Table 11). It appears that high level of creatinine ($p=0.012$), administration of heparin ($p=0.0030$) or systemic antiinfective drugs ($p=0$) and diagnosis of respiratory infection ($p=0$) were more frequent in the population exposed to methylprednisolone.

Table 11 Comparison of patients exposed or not to methylprednisolone, regarding potential confusion factors

Variable	Non-exposed to MP (n=3363)	Exposed to MP (n=185)	p value
Age (years)			0.99
<70	725 (21.6%)	39 (21.1%)	
70-79	1143 (33.9%)	63 (34.1%)	
≥80	1495 (44.4%)	83 (44.8%)	
Level of pre-albumin (g/L)			0.33
≥0,11	3121 (92.8%)	175 (94.6%)	
<0,07	76 (2.26%)	1 (0.5%)	
0,07-0,10	166 (4.9%)	9 (4.8%)	
Level of creatinine(mg/L)			0.012
≤15	2749 (81.7%)	135 (73.0%)	
15-24,9	462 (13.7%)	37 (20.0%)	
≥25	152 (4.5%)	13 (7.0%)	
Heparin	1245 (37.0%)	48 (26.0%)	0.0030
Systemic antiinfective drugs	1646 (48.9%)	141 (76.2%)	0
Respiratory infection	631 (18.8%)	92 (49.7%)	0
Infection	3342 (99.4%)	185 (100%)	0.62

3 Discussion

The purpose of this study was to analyze in real life the association between the administration of methylprednisolone 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 another group treated by methylprednisolone and VKA at the same time. This study showed there was no significant risk of INR increase during methylprednisolone exposition with a statistically non-significant adjusted odds ratio.

This results is concordant in bivariate analysis and when adjusting for confounding both protective (male sex) or risk factors (systemic anti-infective drugs, diagnose of respiratory infection, moderate and severe malnutrition, kidney insufficiency with a creatinine level >25 mg/l, age≥80 years).

Unlike this study, two studies showed an INR and a hemorrhagic risk increase on humans and rabbits when using methylprednisolone and VKA simultaneously.[27,35]

The method of this study can be discussed. Our study is retrospective and in real life, like one of the studies above.[27] The other one is an interventional study on rabbits.[35] 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. We inferred there was no clinical motivation to assess it, and it could be imputed as a normal value. However, unlike the other

studies, we included 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.

As the two other studies[27,35], our study is monocentric.

The only protective factor we found in this study was the male sex. Impact of gender in risk of bleeding under VKA has been shown in several studies before.[53–55] It could be explained by differences in mean body size and hepatic fat[53] or sex-associated differences in liver clearance by cytochrome P450.[55]

Regarding risk factors, co-administration of VKA and some anti-infective drugs, mostly antibiotics or antiviral drugs, has been known as problematic drug-drug interaction[48]. As in this study, advanced age is a risk factor in many studies.[13,53,54] This may be explained by the fact that indications for VKA relates mostly to elderly but also by poly-medication, acute illnesses and comorbid condition such as kidney insufficiency.[13] Chronic kidney disease is well known to be at risk of increased bleeding event, especially in case of severe kidney insufficiency.[13,56,57] The underlying mechanism could be a diminution of VKA elimination through effects of chronic kidney disease on CYP2C9 activity.[58] In this study, a low level of prealbumin is a risk factor of increased INR. That's a fact we found in another study where 37.3% of bleeding cases were suffering from hypoalbuminemia against 6.1% in the control group.[59] VKAs are highly bound to albumin and a relatively small shift by other drugs, hypoalbuminemia or reduced binding capacity can potentially lead to marked alteration in VKA free fraction and so its action.[60]

4 Conclusion

In this real-life observational study, the administration of methylprednisolone was not associated with an increase of the INR in patients under VKAs. However, it highlighted the importance of comorbidities. This study underlines the necessity to take into account those factors when prescribing and monitoring VKA.

Discussion en Français

L'objectif de cette étude était d'analyser en vie réelle l'association entre l'administration de méthylprednisolone et le risque hémorragique des AVK, représenté par l'apparition d'un INR supérieur ou égal à 5.

Dans ce but, nous avons suivi une cohorte de patients dans laquelle nous avons identifié un groupe de patients traité par AVK et un autre traité par méthylprednisolone et AVK sur la même période. Cette étude a démontré qu'il n'y avait pas de risque significatif d'augmentation de l'INR durant l'exposition à la méthylprednisolone avec un odd ratio statistiquement non-significatif.

Ces résultats sont confirmés en analyse bivariée et en ajustant sur les facteurs confondants protecteurs (sexe masculin) ou les facteurs de risques (médicaments anti-infectieux systémiques, diagnostic d'infection respiratoire, dénutrition modérée et sévère, insuffisance rénale avec une créatininémie >25 mg/l, âge ≥80 ans).

A l'inverse de cette étude, deux études ont montré une majoration de l'INR ainsi que du risque hémorragique chez les humains et les lapins lors de la co-administration méthylprednisolone/AVK. [27,35]

La méthode de cette étude peut être discutée. Notre étude est rétrospective, en vie réelle, comme l'une des études citées.[27] L'autre étude, était une étude interventionnelle sur des lapins.[35] Les études observationnelles présentent plusieurs inconvénients comme un biais d'indication ou un caractère incomplet et un défaut de qualité au niveau des données. Par exemple, dans notre étude, le dosage de la pré-albumine était manquant dans 78.1% des cas. Nous avons présumé qu'il n'y avait pas d'implication clinique à ce défaut de données et que nous pouvions considérer les données manquantes comme normales. Cependant, et contrairement aux autres études, nous avons inclus cette variable dans les facteurs confondants. Le principal avantage des études en vie réelle, est de pouvoir aider à comprendre les situations de soins dans la vie courante, quand les études randomisées inclues souvent des patients plus jeunes, avec moins de comorbidités et de traitements au long cours. De plus, les études en vie réelle, permettent de prendre en compte les pratiques médicales réelles, alors qu'il est demandé aux praticiens d'appliquer un protocole dans les essais contrôlés.

Comme les deux autres études [27,35], notre étude était monocentrique.

Le seul facteur protecteur retrouvé ici, était le sexe masculin. L'impact du genre dans le risque hémorragique des AVK a déjà été montré dans plusieurs études.[53–55] Cela pourrait être expliqué par la différence de taille moyenne du corps et de la graisse hépatique[53] ou la différence de clairance hépatique médiée par les cytochromes P450 entre les hommes et les femmes. [55]

Concernant les facteurs de risque, la prescription concomitante d'AVK et de certains médicaments anti-infectieux, principalement des antibiotiques et des anti-viraux, est connue comme étant problématique.[48] Comme retrouvé dans cette étude, l'âge avancé est un risque de facteur retrouvé dans beaucoup d'études.[13,53,54] Cela vient potentiellement du fait que l'indication d'AVK concerne principalement des personnes âgées mais aussi par la polymédication, la fréquence plus élevée de pathologies aiguës et chroniques, comme par exemple l'insuffisance rénale.[13] L'insuffisance

rénale chronique est un facteur de risque bien connu pour augmenter le risque hémorragique des AVK, notamment en cas d'insuffisance sévère.[13,56,57] Le mécanisme sous-jacent pourrait-être la diminution de l'élimination des AVK due à l'impact de la maladie rénale chronique sur le CYP2C9.[58] Dans cette étude un niveau de préalbumine bas était un facteur de risque d'augmentation de l'INR. C'est un fait retrouvé dans d'autres études où 37.3% de cas de saignements souffraient d'hypoalbuminémie contre 6.1% dans le groupe contrôle.[59] Une part importante des AVK est liée à l'albumine. Par conséquent, une hypoalbuminémie ou une capacité de liaison réduite peut mener à une modification de la fraction libre des AVK et donc à leur action.[60]

Conclusion

Dans cette étude en vie réelle, l'administration de méthylprednisolone n'était pas associée à une augmentation de l'INR chez les patients ayant une prescription d'AVK. Cependant, ces résultats soulignent l'importance des comorbidités. Il paraît nécessaire de prendre en compte certains facteurs lors de la prescription et de la surveillance des AVK afin d'améliorer le profil de risque de ces médicaments.

Liste des tables

Table 1. Persistance de l'action anticoagulante après arrêt du traitement (d'après [4])	14
Table 2. Spécialité et voie d'administration disponible de la Méthylprednisolone (d'après [14])	16
Table 3. Equivalence d'activité anti-inflammatoire des principaux corticoïdes(d'après [15])	20
Table 4. Pharmacodynamie des effets utiles en clinique de la méthylprednisolone (d'après [15])	20
Table 5. Augmentation de l'INR en cas d'association AVK-corticoïdes dans la littérature.....	25
Table 6. Méthode OMS (d'après[37]).....	28
Table 7. Méthode NARANJO (d'après[37]).....	28
Table 8. Résumé des avantages et limites des différents types d'étude disponibles en phase IV (d'après[39])	31
Table 9 : Niveau d'interaction définis par l'ANSM (d'après [40]).....	32
Table 10 Contingency table of INR increase depending on methylprednisolone exposure.....	40
Table 11 Comparison of patients exposed or not to methylprednisolone, regarding potential confusion factors	42

Liste des figures

Figure 1. Mécanisme d'action des AVK (d'après [8])	13
Figure 2. Formule de calcul de l'INR du TQ (d'après[10]).....	14
Figure 3. Structure du récepteur aux stéroïdes (d'après [15])	17
Figure 4. Migration intra-cellulaire et intra-nucléaire de la méthylprednisolone (d'après [8])	18
Figure 5. Action transcriptionnelle directe de la méthylprednisolone (d'après [15]) ...	18
Figure 6. Structure chimique du cortisol et modulation de l'activité (d'après [8])	19
Figure 7. Flow chart.....	38
Figure 8. Distribution of patients accross groups	38
Figure 9. Age Pyramid of included patients	39
Figure 10 Risk factor of having an INR \geq 5 (logistic regression, adjusted odds ratio and 95CI).....	41

Références

- [1] Benhamou Y, Le Cam-Duchez V, Schneller J-M, Cailleux N, Magne J-C, Soubrane J-C, et al. Expérience d'un centre de suivi et de conseil des traitements anticoagulants oraux en médecine de ville : résultats à cinq ans. *Rev Médecine Interne* 2009;30:567–72. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.02.004>.
- [2] Leblanc A, Petitpain N, Pereira O, Adssi HE, Latarche C, Gillet P, et al. [Intracranial hemorrhage and oral anticoagulants of patients treated between 2011 and 2013 at the Nancy Regional University Hospital]. *Neurochirurgie* 2017;63:302–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2017.02.002>.
- [3] Van Zaane B, Nur E, Squizzato A, Gerdes VEA, Büller HR, Dekkers OM, et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost* 2010;8:2483–93. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04034.x>.
- [4] Moreau C. Antivitamines K: pharmacologie et pharmacogénétique 2011. https://www.researchgate.net/publication/228097525_Antivitamines_K_pharmacologie_et_pharmacogenetique (accessed June 1, 2020).
- [5] 22-pharmacologie-des-antivitamines-k.pdf n.d.
- [6] Wittkowsky AK. Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions. *Semin Vasc Med* 2003;3:221–30. <https://doi.org/10.1055/s-2003-44457>.
- [7] Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S. https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.204S.
- [8] FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 2015. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.8.2.html> (accessed June 7, 2020).
- [9] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. SCHÉMA COMMUN ANTIVITAMINES K (AVK) Information destinée au professionnel de santé 2008.
- [10] Biotop terminologie médicale, lexique médical, dictionnaire médical, termes commençant par la lettre l n.d. https://www.biotop.net/Terminologie/l/index.php?page=abreviations_l#INR (accessed June 21, 2020).
- [11] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) 2012.
- [12] Verstuyft C, Robert A, Morin S, Lorient MA, Flahault A, Beaune P, et al. Genetic and environmental risk factors for oral anticoagulant overdose. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:739–45. <https://doi.org/10.1007/s00228-002-0538-2>.
- [13] Siguret V, Gouin I, Pautas E. Traitements anticoagulants chez les sujet âgés: des spécificités à ne pas méconnaître. *Hématologie* 2009;15:223–34. <https://doi.org/10.1684/hma.2009.0350>.

- [14] Résumé des Caractéristiques du Produit de la Méthylprednisolone 1962.
- [15] *Corticoides : Les points essentiels 2018. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels> (accessed May 25, 2020).
- [16] van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2000;93:105–11.
- [17] Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Description des prescriptions de corticothérapies orales en population générale. [Httpwwwemm-Premiumcomdatarevues02488663v32i10S0248866311000920](http://www.emm-premium.com/data/revues/02488663v32i10S0248866311000920) 2011.
- [18] Pierard L. Place des nouveaux anticoagulants oraux directs. *Rev Médicale Suisse* 2014.
- [19] Douketis J, Bell AD, Eikelboom J, Liew A. Approche à l'égard des nouveaux anticoagulants oraux en pratique familiale. *Can Fam Physician* 2014;60:e504–11.
- [20] Cheng M-J, Huang P-H, Liao P-W, Chen J-T, Chiang T-R. Multiple cerebral and cerebellar infarcts as the first clinical manifestation in a patient with Churg-Strauss syndrome: case report and literature review. *Acta Neurol Taiwanica* 2012;21:169–75.
- [21] Sakai N, Kawasaki Y, Waragai T, Oikawa T, Kaneko M, Sato T, et al. Successful therapy with tonsillectomy plus pulse therapy for the relapse of pediatric IgA nephropathy treated with multi-drugs combination therapy. *Fukushima J Med Sci* 2016;62:68–73. <https://doi.org/10.5387/fms.2016-3>.
- [22] Kanno S, Kawasaki Y, Maeda R, Miyazaki K, Ono A, Suzuki Y, et al. An 11-year-old girl with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis identified by a school urinary screening program. *CEN Case Rep* 2014;3:232–6. <https://doi.org/10.1007/s13730-014-0126-1>.
- [23] Sharma RK, Kaul A, Agrawal V, Jaisuresh K. Primary antiphospholipid syndrome presenting as thrombotic microangiopathy: Successful treatment with steroids, plasma exchange and anticoagulants. *Indian J Nephrol* 2011;21:280–2. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.83745>.
- [24] Celikbilek A, Celikbilek M, Bozkurt A, Karakurum Göksel B, Tan M, Ozdoğu H. Woman with Sick Cell Disease with Current Sigmoid Sinus Thrombosis and History of Inadequate Warfarin Use during a Past Thrombotic Event. *Case Rep Neurol* 2009;1:15–9. <https://doi.org/10.1159/000216917>.
- [25] Murdaca G, Colombo BM, Spreccacenero B, Caiti M, Massa G, Picciotto A, et al. Autoimmune intrahepatic cholangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:910–2. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32820a0035>.
- [26] Siparsky NF, Klein R, Kushnir LF, Gallichio MH, Conti DJ. Antithymocyte antibody-induced coagulopathy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2013;45:1531–4. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.10.057>.
- [27] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Sevin O, Wechsler B, Cacoub P, et al. Potentiation of vitamin K antagonists by high-dose intravenous methylprednisolone. *Ann Intern Med* 2000;132:631–5.

- [28] Dowd MB, Vavra KA, Witt DM, Delate T, Martinez K. Empiric warfarin dose adjustment with prednisone therapy. A randomized, controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:472–7. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0535-8>.
- [29] Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Aymard G, Choquet S, Trad S, et al. Potentiation of fluindione or warfarin by dexamethasone in multiple myeloma and AL amyloidosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2007;74:446–52. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.12.006>.
- [30] McCrum C. Therapeutic Review of Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injection in the Management of Osteoarthritis of the Knee - Part 2: Clinical and Procedural Considerations. *Musculoskeletal Care* 2016;14:252–66. <https://doi.org/10.1002/msc.1145>.
- [31] Résumé des Caractéristiques du Produit - Previscan 2012. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0214873.htm> (accessed July 5, 2018).
- [32] Stading JA, Chock A, Faulkner MA, Skrabal MZ. Effects of prednisone on the International Normalized Ratio. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2006;63:2354–6. <https://doi.org/10.2146/ajhp060105>.
- [33] Nagge JJ, Sebben J, Yee J. Possible Enhancement of the Effect of Warfarin Secondary to Oral Prednisone Therapy. *Can J Hosp Pharm* 2008;61.
- [34] Hazlewood KA, Fugate SE, Harrison DL. Effect of oral corticosteroids on chronic warfarin therapy. *Ann Pharmacother* 2006;40:2101–6. <https://doi.org/10.1345/aph.1H418>.
- [35] Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 2004;50:3387–91. <https://doi.org/10.1002/art.20517>.
- [36] Pichard L, Fabre I, Daujat M, Domergue J, Joyeux H, Maurel P. Effect of corticosteroids on the expression of cytochromes P450 and on cyclosporin A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes. *Mol Pharmacol* 1992;41:1047–55.
- [37] Bannwarth B. Critères d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Rev Rhum Monogr* 2010;77:173–5. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2010.02.007>.
- [38] Chazard E. Data mining et identification des effets indésirables médicamenteux 2015.
- [39] Tubach F, Lamarque-Garnier V, Castot A, Auclert L, Bonnin M, Daudin M, et al. Place des études post-AMM dans le suivi des risques du médicament : cahier des charges et méthodologies. *Thérapie* 2011;66:347–54. <https://doi.org/10.2515/therapie/2011041>.
- [40] Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé n.d. [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0) (accessed June 7, 2020).
- [41] Le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) 2014. <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/systeme-information-sante/pmsi.asp#ctabs2> (accessed May 15, 2020).

- [42] Chazard E. PMSI, T2A et facturation hospitalière en MCO, SSR, HAD et Psychiatrie. Lille, France: 2019.
- [43] French Technical Agency for Hospital Information (ATIH). ICD-10 FR 2017 for PMSI usage 2017. <https://www.atih.sante.fr/cim-10-fr-2017-usage-pmsi> (accessed November 25, 2018).
- [44] Social Security. French common classification of medical procedures - CCAM n.d. <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/telechargement/index.php> (accessed August 12, 2019).
- [45] DGOS. Financement des établissements de santé. Ministère Solidar Santé 2010. <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/article/financement-des-etablissements-de-sante> (accessed August 30, 2018).
- [46] Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a Literature-Driven Definition of Big Data in Healthcare. *BioMed Res Int* 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/639021>.
- [47] Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform* 2017;26:38–52. <https://doi.org/10.15265/IY-2017-007>.
- [48] 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. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1095>.
- [49] van den Besselaar AM. Standardization of the prothrombin time in oral anticoagulant control. *Haemostasis* 1985;15:271–7. <https://doi.org/10.1159/000215159>.
- [50] ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization; 2011.
- [51] Codage des actes médicaux - CCAM 2017. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/nomenclatures-codage/codage-actes-medicaux-ccam> (accessed March 18, 2020).
- [52] WHOCC - ATC/DDD Index 2019. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed June 5, 2020).
- [53] Marie I, Leprince P, Menard J-F, Tharasse C, Levesque H. Risk factors of vitamin K antagonist overcoagulation. *QJM* 2012;105:53–62. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr136>.
- [54] Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511–20. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005>.
- [55] Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:804–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.058>.

- [56] Malhotra K, Ishfaq MF, Goyal N, Katsanos AH, Parissis J, Alexandrov AW, et al. Oral anticoagulation in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2019;92:e2421–31. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007534>.
- [57] Self TH, Owens RE, Sakaan SA, Wallace JL, Sands CW, Howard-Thompson A. Effect of diseases on response to vitamin K antagonists. *Curr Med Res Opin* 2016;32:613–20. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1134464>.
- [58] Albrecht D, Turakhia MP, Ries D, Marbury T, Smith W, Dillon D, et al. Pharmacokinetics of Tecarfarin and Warfarin in Patients with Severe Chronic Kidney Disease. *Thromb Haemost* 2017;117:2026–33. <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0815>.
- [59] El-Helou N, Al-Hajje A, Ajrouche R, Awada S, Rachidi S, Zein S, et al. Adverse drug events associated with vitamin K antagonists: factors of therapeutic imbalance. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:81–8. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S41144>.
- [60] Fender A, Dobrev D. Bound to bleed: How altered albumin binding may dictate warfarin treatment outcome. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019;22:214–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.02.007>.

AUTEUR : Nom : BEYENS

Prénom : Anaïs

Date de Soutenance : 25/09/2020

Titre de la Thèse : La méthylprednisolone augmente-t-elle le risque hémorragique sous antivitamine K ?

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Pharmacologie

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : antivitamines K, méthylprednisolone, interaction médicamenteuse, méthylprednisolone, effets indésirables du médicament

Résumé :

Contexte : L'administration simultanée d'AVK et de méthylprednisolone survient aussi bien dans le cadre de pathologies chroniques ou aiguës. Ces molécules sont toutes métabolisées par le 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 la méthylprednisolone. L'objectif de cette étude est de contribuer à améliorer la sécurité de l'utilisation des AVK chez les patients également traités par méthylprednisolone. Pour atteindre cet objectif, nous avons étudié en vie réelle la survenue d'incidents d'anticoagulation par AVK et leur lien avec l'utilisation de méthylprednisolone.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une cohorte rétrospective observationnelle par utilisation de données collectées pour le soin de patients hospitalisés à 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 supérieure à deux jours. Les séjours sans aucune mesure d'INR ni aucun AVK réellement pris par les patients ont été exclus. Au total, nous avons inclus 3548 séjours parmi les 109 865. Une régression logistique multivariée a été utilisée pour analyser le risque d'INR \geq 5 dans notre population.

Résultats : Parmi les 3548 patients inclus, l'âge médian était de 78,0 ans, 185 patients ont reçu de la méthylprednisolone dont 35 avaient un INR \geq 5. La variable suivante était un facteur de protection (OR ajusté et 95CI): le sexe masculin (0,71 [0,59;0,86]). Les covariables suivantes étaient des facteurs de risque: les antibiotiques systémiques (OR=1,78 [1,46;2,16]), les infections respiratoires (OR=1,53 [1,23;1,89]), la dénutrition modérée et sévère (OR=1,96 [1,40;2,74] et 3,14 [1,96;5,03] respectivement), l'insuffisance rénale avec une créatininémie >25 mg/L (OR=1,77 [1,24;2,53]) et l'âge \geq 80 ans (OR=1,3 [1,02;1,66]).

Conclusion : L'administration de méthylprednisolone n'est pas 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

Assesseurs : Madame le Professeur Annabelle Dupont

Madame le Docteur Sophie Gautier

Monsieur le Docteur Matthieu Calafiore