



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES**

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée par

**Benjamin POIRIER**

Né le 30/03/1996 à VITRÉ

---

**Etude de cohorte évaluant le risque d'évènements indésirables graves dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale, chez les patients bretons de plus de 21 ans en 2018 et 2019.**

**Thèse soutenue à RENNES  
Le 26/09/2023**

Devant le jury composé de :

**Benoit GODEY**

Professeur des universités - praticien hospitalier –  
CHU de Rennes / *Président du jury*

**Pascal GUGGENBUHL**

Professeur des universités - praticien hospitalier –  
CHU de Rennes / *examineur*

**Florence ADELIN-DUFLOT**

Professeur associé – médecin généraliste /  
*examinatrice*

**Maryline DUFILS-GELGON**

Médecin généraliste / *directrice de thèse*



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES**

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée par

**Benjamin POIRIER**

Né le 30/03/1996 à VITRÉ

---

**Etude de cohorte évaluant le risque d'évènements indésirables graves dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale, chez les patients bretons de plus de 21 ans en 2018 et 2019.**

**Thèse soutenue à RENNES  
Le 26/09/2023**

Devant le jury composé de :

**Benoit GODEY**

Professeur des universités - praticien hospitalier –  
CHU de Rennes / *Président du jury*

**Pascal GUGGENBUHL**

Professeur des universités - praticien hospitalier –  
CHU de Rennes / *examineur*

**Florence ADELIN-DUFLOT**

Professeur associé – médecin généraliste /  
*examinatrice*

**Maryline DUFILS-GELGON**

Médecin généraliste / *directrice de thèse*

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS AU 01/09/2022

| Nom Prénom                    | GRADE              | Sous-section de CNU   |
|-------------------------------|--------------------|---|
| ADELINE-DUFLOT Florence       | Professeur associé | Médecine générale   |
| AMÉ Patricia                  | PU-PH              | Immunologie   |
| ANNE-GALIBERT Marie Dominique | PU-PH              | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| BARDOU-JACQUET Edouard        | PU-PH              | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                          |
| BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine  | PU-PH              | Histologie, embryologie, et cytogénétique                               |
| BELLISSANT Eric               | PU-PH              | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie      |
| BELOEIL Hélène                | PU-PH              | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                 |
| BENDAVID Claude               | PU-PH              | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| BENSALAH Karim                | PU-PH              | Urologie  |
| BERTHEUIL Nicolas             | PU-PH              | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie         |
| BEUCHEE Alain                 | PU-PH              | Pédiatrie   |
| BONAN Isabelle                | PU-PH              | Médecine physique et de réadaptation                                    |
| BONNET Fabrice                | PU-PH              | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| BOUDJEMA Karim                | PU-PH              | Chirurgie viscérale et digestive  |
| BOUGUEN Guillaume             | PU-PH              | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                          |
| BOUVET Renaud                 | Professeur associé | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| BROCHARD Charlène             | PU-PH              | Physiologie   |

|                       |                    |   |
|-----------------------|--------------------|---|
| CATTOIR Vincent       | PU-PH              | Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière                          |
| COGNÉ Michel          | PU-PH              | Immunologie   |
| CORBINEAU Hervé       | PU-PH              | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                  |
| CORNIOLA Marco        | Professeur associé | Neurochirurgie  |
| CUGGIA Marc           | PU-PH              | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication   |
| DE CREVOISIER Renaud  | PU-PH              | Cancérologie ; radiothérapie  |
| DE TAYRAC Marie       | PU-PH              | Biochimie et biologie moléculaire   |
| DECAUX Olivier        | PU-PH              | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| DESRUES Benoît        | PU-PH              | Pneumologie ; addictologie  |
| DONAL Erwan           | PU-PH              | Cardiologie   |
| DRAPIER Dominique     | PU-PH              | Psychiatrie d'adultes ; addictologie                                      |
| DUPUY Alain           | PU-PH              | Dermato-vénéréologie  |
| EDELIN Julien         | PU-PH              | Cancérologie ; radiothérapie  |
| EVAÏN Sarah           | Professeur associé | Neurologie  |
| FERRE Jean Christophe | PU-PH              | Radiologie et imagerie médicale   |
| FEST Thierry          | PU-PH              | Hématologie ; transfusion   |
| FILLATRE Pierre       | Professeur associé | Médecine intensive-réanimation  |
| FLECHER Erwan         | PU-PH              | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                  |

|                                    |                           |   |
|------------------------------------|---------------------------|---|
| <b>GANDEMER Virginie</b>           | <b>PU-PH</b>              | <b>Pédiatrie</b>  |
| <b>GANDON Yves</b>                 | <b>PU-PH</b>              | <b>Radiologie et imagerie médicale</b>                                    |
| <b>GANGNEUX Jean-Pierre</b>        | <b>PU-PH</b>              | <b>Parasitologie et mycologie</b>   |
| <b>GARIN Etienne</b>               | <b>PU-PH</b>              | <b>Biophysique et médecine nucléaire</b>                                  |
| <b>GARLANTEZEC Ronan</b>           | <b>PU-PH</b>              | <b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>                  |
| <b>GAUVRIT Jean-Yves</b>           | <b>PU-PH</b>              | <b>Radiologie et imagerie médicale</b>                                    |
| <b>GODEY Benoit</b>                | <b>PU-PH</b>              | <b>Oto-rhino-laryngologie</b>   |
| <b>GUGGENBUHL Pascal</b>           | <b>PU-PH</b>              | <b>Rhumatologie</b>   |
| <b>HEAUTOT Jean-François</b>       | <b>Professeur associé</b> | <b>Radiologie et imagerie médicale</b>                                    |
| <b>HOUOT Roch</b>                  | <b>PU-PH</b>              | <b>Hématologie ; transfusion</b>  |
| <b>JAILLARD Sylvie</b>             | <b>PU-PH</b>              | <b>Histologie, embryologie, et cytogénétique</b>                          |
| <b>JEGOUX Franck</b>               | <b>PU-PH</b>              | <b>Oto-rhino-laryngologie</b>   |
| <b>JOUNEAU Stéphane</b>            | <b>PU-PH</b>              | <b>Pneumologie ; addictologie</b>   |
| <b>KALADJI Adrien</b>              | <b>PU-PH</b>              | <b>Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire</b>                         |
| <b>KAYAL Samer</b>                 | <b>PU-PH</b>              | <b>Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière</b>                   |
| <b>LA COMBE Béatrice</b>           | <b>Professeur associé</b> | <b>Médecine intensive-réanimation</b>                                     |
| <b>LAMY DE LA CHAPELLE Thierry</b> | <b>PU-PH</b>              | <b>Hématologie ; transfusion</b>  |
| <b>LAVIOLLE Bruno</b>              | <b>PU-PH</b>              | <b>Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie</b> |

|                        |                    |   |
|------------------------|--------------------|---|
| LAVOUE Vincent         | PU-PH              | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale    |
| LE BRETON Hervé        | PU-PH              | Cardiologie                                       |
| LE JEUNE Florence      | PU-PH              | Biophysique et médecine nucléaire                 |
| LECLERCQ Christophe    | PU-PH              | Cardiologie                                       |
| LEDERLIN Mathieu       | PU-PH              | Radiologie et imagerie médicale                   |
| LEVEQUE Jean           | PU-PH              | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale    |
| LIEVRE Astrid          | PU-PH              | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie    |
| MABO Philippe          | PU-PH              | Cardiologie                                       |
| MAHE Guillaume         | PU-PH              | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire        |
| MATHIEU-SANQUER Romain | PU-PH              | Urologie  |
| MENER Eric             | Professeur associé | Médecine générale                                 |
| MICHEL Laure           | PU-PH              | Neurologie  |
| MIGEOT Virginie        | PU-PH              | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MOIRAND Romain         | PU-PH              | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie    |
| MORANDI Xavier         | PU-PH              | Anatomie  |
| MOREL Vincent          | Professeur associé | Médecine palliative                               |
| MOSSER Jean            | PU-PH              | Biochimie et biologie moléculaire                 |
| MOURIAUX Frédéric      | PU-PH              | Ophthalmologie                                    |

|                                 |                           |   |
|---------------------------------|---------------------------|---|
| <b>MYHIE Didier</b>             | <b>Professeur associé</b> | <b>Médecine générale</b>  |
| <b>NAUDET Florian</b>           | <b>PU-PH</b>              | <b>Thérapeutique-Médecine de la douleur ; addictologie</b>                |
| <b>NESSELER Nicolas</b>         | <b>PU-PH</b>              | <b>Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire</b>            |
| <b>ODENT Sylvie</b>             | <b>PU-PH</b>              | <b>Génétique</b>  |
| <b>OGER Emmanuel</b>            | <b>PU-PH</b>              | <b>Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie</b> |
| <b>PARIS Christophe</b>         | <b>PU-PH</b>              | <b>Médecine et santé au travail</b>                                       |
| <b>PERDRIGER Aleth</b>          | <b>PU-PH</b>              | <b>Rhumatologie</b>   |
| <b>PESCHANSKI Nicolas</b>       | <b>Professeur associé</b> | <b>Médecine d'urgence</b>   |
| <b>PLADYS Patrick</b>           | <b>PU-PH</b>              | <b>Pédiatrie</b>  |
| <b>RAVEL Célia</b>              | <b>PU-PH</b>              | <b>Histologie, embryologie, et cytogénétique</b>                          |
| <b>RENAUT Pierric</b>           | <b>contrat LRU</b>        | <b>Médecine générale</b>  |
| <b>REUTER Paul-Georges</b>      | <b>PU-PH</b>              | <b>Médecine d'urgence</b>   |
| <b>REVEST Matthieu</b>          | <b>PU-PH</b>              | <b>Maladies infectieuses ; maladies tropicales</b>                        |
| <b>RIFFAUD Laurent</b>          | <b>PU-PH</b>              | <b>Neurochirurgie</b>   |
| <b>RIOUX-LECLERCQ Nathalie</b>  | <b>PU-PH</b>              | <b>Anatomie et cytologie pathologiques</b>                                |
| <b>ROBERT Gabriel</b>           | <b>PU-PH</b>              | <b>Psychiatrie d'adultes ; addictologie</b>                               |
| <b>ROBERT-GANGNEUX Florence</b> | <b>PU-PH</b>              | <b>Parasitologie et mycologie</b>   |
| <b>ROPARS Mickaël</b>           | <b>PU-PH</b>              | <b>Chirurgie orthopédique et traumatologique</b>                          |

|                       |                    |   |
|-----------------------|--------------------|---|
| ROUSSEL Mikaël        | PU-PH              | Hématologie ; transfusion   |
| SAULEAU Paul          | PU-PH              | Physiologie   |
| SCHNELL Frédéric      | PU-PH              | Physiologie   |
| SEGUIN Philippe       | PU-PH              | Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire                   |
| SIPROUDHIS Laurent    | PU-PH              | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie                            |
| SOMME Dominique       | PU-PH              | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie |
| SOULAT Louis          | Professeur associé | Médecine d'urgence  |
| SULPICE Laurent       | PU-PH              | Chirurgie viscérale et digestive  |
| TADIÉ Jean Marc       | PU-PH              | Médecine intensive-réanimation  |
| TARTE Karin           | PU-PH              | Immunologie   |
| TATTEVIN Pierre       | PU-PH              | Maladies infectieuses ; maladies tropicales                               |
| TERZI Nicolas         | PU-PH              | Médecine intensive-réanimation  |
| THIBAUT Ronan         | PU-PH              | Nutrition   |
| THIBAUT Vincent       | PU-PH              | Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière                          |
| TORDJMAN Sylvie       | PU-PH              | Pédopsychiatrie ; addictologie  |
| VERHOYE Jean-Philippe | PU-PH              | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                  |
| VERIN Marc            | PU-PH              | Neurologie  |

|                        |              |  |
|------------------------|--------------|--|
| <b>VIGNEAU Cécile</b>  | <b>PU-PH</b> | <b>Néphrologie</b>   |
| <b>VIOLAS Philippe</b> | <b>PU-PH</b> | <b>Chirurgie infantile</b>   |
| <b>WATIER Eric</b>     | <b>PU-PH</b> | <b>Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ;<br/>brûlologie</b> |
| <b>WODEY Eric</b>      | <b>PU-PH</b> | <b>Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-<br/>opératoire</b>        |

## MAÎTRES DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS AU 01/09/2022

| NOM Prénom                     | GRADE   | Sous-section de CNU                         |
|--------------------------------|---|---|
| <b>ALLORY Emmanuel</b>         | contrat LRU   | Médecine Générale                           |
| <b>AMIOT Laurence (Baruch)</b> | MCU-PH  | Hématologie ; transfusion                   |
| <b>ANSEMI Amédéo</b>           | MCU-PH  | Chirurgie thoracique et<br>cardiovasculaire |
| <b>ARNAUD Alexis</b>           | MCU-PH  | Chirurgie infantile                         |
| <b>AUFFRET Vincent</b>         | MCU-PH  | Cardiologie                                 |
| <b>BANATRE Agnès</b>           | Maître de conférences<br>associé des universités<br>de MG | Médecine Générale                           |

| NOM Prénom                | GRADE   | Sous-section de CNU   |
|---------------------------|---|---|
| <b>BASTIAN Benjamin</b>   | Maître de conférences associé des universités de MG | Médecine Générale   |
| <b>BELHOMME Nicolas</b>   | Maître de conférences associé                       | Médecine Interne ; Gériatrie et Biologie du Vieillessement ; Addictologie |
| <b>BERANGER Rémi</b>      | Maître de conférences                               | Maïeutique  |
| <b>BERGEAT Damien</b>     | MCU-PH  | Chirurgie viscérale et digestive  |
| <b>BLEUZEN Pauline</b>    | Maitre de conférences associé mi-temps              | Orthophonie   |
| <b>BOUZILLÉ Guillaume</b> | MCU-PH  | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication   |

| NOM Prénom             | GRADE   | Sous-section de CNU                     |
|------------------------|---|---|
| CABILLIC Florian       | MCU-PH  | Biologie cellulaire                     |
| CASTELLI Joël          | MCU-PH  | Cancérologie ; radiothérapie            |
| CAUBET Alain           | MCU-PH  | Médecine et santé au travail            |
| CHAPRON Anthony        | Maître de conférences<br>des universités de MG            | Médecine Générale                       |
| CHHOR-QUENIART Sidonie | Maître de conférences<br>associé des universités de<br>MG | Médecine Générale                       |
| COGNÉ Mélanie          | MCU-PH  | Médecine physique et de<br>réadaptation |

| NOM Prénom           | GRADE                         | Sous-section de CNU   |
|----------------------|-------------------------------|---|
| COLLET Guillaume     | Pr agrégé titulaire           | Numérique et sciences informatiques                                       |
| COMMON Harold        | Maître de conférences associé | Chirurgie orthopédique et traumatologique                                 |
| CORVOL Aline         | MCU-PH                        | Médecine Interne ; Gériatrie et Biologie du Vieillissement ; Addictologie |
| DEGEILH Brigitte     | MCU-PH                        | Parasitologie et mycologie  |
| DROITCOURT Catherine | MCU-PH                        | Dermato-vénérologie   |
| DUBOURG Christèle    | MCU-PH                        | Biochimie et biologie moléculaire   |

| NOM Prénom                       | GRADE   | Sous-section de CNU                       |
|----------------------------------|---|---|
| DUGAY Frédéric                   | MCU-PH  | Histologie, embryologie, et cytogénétique |
| FIQUET Laure                     | Maître de conférences associé des universités de MG | Médecine Générale                         |
| GOUIN Isabelle épouse THIBAUT    | MCU-PH  | Hématologie ; transfusion                 |
| GUILLET Benoît                   | MCU-PH  | Hématologie ; transfusion                 |
| KAMMERER-JACQUET Solène-Florence | MCU-PH  | Anatomie et cytologie pathologiques       |
| KERBRAT Anne                     | MCU-PH  | Neurologie                                |

| NOM Prénom       | GRADE                 | Sous-section de CNU   |
|------------------|-----------------------|---|
| LAVENU Audrey    | Maître de conférences | Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé             |
| LE GALL François | MCU-PH                | Anatomie et cytologie pathologiques                                       |
| LE LOUS Maela    | MCU-PH                | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale                            |
| LEMAITRE Florian | MCU-PH                | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie        |
| LEMAITRE Johann  | contrat LRU           | Biochimie et biologie moléculaire   |
| LESCOAT Alain    | MCU-PH                | Médecine Interne ; Gériatrie et Biologie du Vieillessement ; Addictologie |

| <b>NOM Prénom</b>               | <b>GRADE</b>                                      | <b>Sous-section de CNU</b>               |
|---------------------------------|---|--|
| <b>MARCUCCI Laetitia</b>        | <b>Maître de conférences</b>                      | <b>Philosophie</b>                       |
| <b>MARTINS Pedro Raphaël</b>    | <b>MCU-PH</b>                                     | <b>Cardiologie</b>                       |
| <b>MENARD Cédric</b>            | <b>MCU-PH</b>                                     | <b>Immunologie</b>                       |
| <b>MOREAU Caroline</b>          | <b>MCU-PH</b>                                     | <b>Biochimie et biologie moléculaire</b> |
| <b>MOUSSOUNI-MARZOLF Fouzia</b> | <b>Maître de conférences</b>                      | <b>Informatique</b>                      |
| <b>MULTON Lucile</b>            | <b>Maitre de conférences<br/>associé mi-temps</b> | <b>Orthophonie</b>                       |

| NOM Prénom                     | GRADE                                  | Sous-section de CNU  |
|--------------------------------|--|--|
| NYANGOHO TIMOH Krystel         | MCU-PH                                 | Anatomie   |
| PANGAULT Céline                | MCU-PH                                 | Hématologie ; transfusion  |
| PRONIER Charlotte              | MCU-PH                                 | Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière                     |
| TESSIER Christophe             | Maitre de conférences associé mi-temps | Orthophonie  |
| TURLIN Bruno                   | MCU-PH                                 | Anatomie et cytologie pathologiques                                |
| VERDIER Marie-Clémence (Lorne) | MCU-PH                                 | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |

# REMERCIEMENTS

**À Monsieur le Professeur Benoit GODEY**, vous me faites l'honneur de présider mon jury, veuillez trouver ici ma profonde gratitude. Merci à vous pour votre pédagogie durant mon externat.

**A Monsieur le Professeur Pascal GUGGENBUHL**, vous me faites l'honneur d'examiner ce travail, soyez assuré de mon profond respect.

**À Madame la Professeure Florence ADELIN-DUFLOT**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

**À Madame la Docteure Maryline DUFILS-GELGON**, pour ta confiance dans ce projet, ton accompagnement et ta disponibilité. Merci de m'avoir fait découvrir ce métier magnifique.

**A Madame la Docteure Elisabeth POLARD**, pour votre aide méthodologique précieuse et votre bienveillance.

**À Madame Stéphanie BOURIC et Monsieur Loïc RIVOALEN** de l'unité statistique de la coordination régionale de gestion du risque de l'Assurance Maladie de Bretagne pour m'avoir fourni les données issues du SNDS. Ce travail n'aurait pas été réalisable sans vous, merci pour votre professionnalisme.

**A Monsieur Tristan ROZIERE**, pour votre aide précieuse dans l'analyse statistique de mes données.

**Aux Docteurs Frédéric MAS et Hervé LE NEEL** pour m'avoir guidé dans mon travail et m'avoir conseillé sur la méthodologie à adopter.

**À mes Maîtres de Stage Universitaires** pour m'avoir transmis leurs connaissances et leur passion pour ce beau métier.

**Aux Docteurs Cynthia HUREL, Docteur Alexandre SCANFF et Docteur Jordan SCHEER** pour leurs conseils et pour avoir accordé à ma thèse une partie de leur temps précieux.

**A mes parents**, ce jour représente pour moi l'occasion de vous remercier pour le soutien apporté durant ces longues années d'études. Merci pour votre patience, votre écoute et votre disponibilité chaque jour, à toute heure du jour et de la nuit. Merci de m'avoir réconforté et encouragé quand j'en avais besoin. Nul doute que vous avez fait le maximum pour vos trois enfants. Vous m'avez aidé à me construire, m'épanouir et j'espère être arrivé à la hauteur de vos attentes. Ce travail vous est dédié.

**A Juliette**, pour ces six années de bonheur et de complicité. Tu es une personne magnifique, pleine de douceur et de délicatesse. Merci pour ton soutien durant ces études, ta joie de vivre et ton dynamisme. Quelle chance de partager ma vie avec toi.

**A ma sœur Anaïs**, pour ta joie de vivre et ta générosité. Merci pour tous ces souvenirs d'enfance, tu es un rayon de soleil pour tous ceux qui ont la chance de te connaître.

**A ma sœur Audrey**, pour ta bienveillance et ton calme. Pour ton investissement dans tout ce que tu entreprends. Merci à toi et à Franck pour avoir fait de moi un tonton et un parrain plus que comblé.

**A papy Maurice, qui veille sur nous, et mamie Louise**, pour la générosité dont vous avez fait preuve envers vos petits-enfants. Vous êtes pour moi des exemples. Papy, tu aurais aimé assister à cette soutenance, tu nous regardes d'en haut. Tu nous manques beaucoup.

**A papy Léon et mamie Denise**, pour votre bienveillance et votre sens du partage. Merci pour ces très beaux moments passés chez vous.

**A mes amis d'enfance**, coéquipiers pour la vie, avec qui nous avons pu vivre une passion sportive commune. Merci pour ces bons moments passés ensemble sur les terrains de basket comme en dehors. J'ai beaucoup de chance de vous avoir les copains.

**A mes amis externes en médecine, pharmacie et odontologie**, aussi bien pour ces fantastiques voyages réalisés ensemble que pour ces moments de divertissement entre deux longues journées de travail à la BU.

**A mes amis exilés à Paris**, pour ces week-ends exceptionnels au pays des Korrigans. J'attends votre retour avec impatience.

**A Monsieur GUILLOU**, pour votre soutien indéfectible depuis mes années de lycée. Merci pour tout ce que vous avez apporté aux jeunes dans le cadre de l'atelier INSERM.

# TABLE DES MATIÈRES

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS AU 01/09/2022.....  | 2                                  |
| MAÎTRES DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS AU 01/09/2022.....  | 9                                  |
| REMERCIEMENTS .....   | 17                                 |
| TABLE DES MATIÈRES .....  | 19                                 |
| LISTE DES DOCUMENTS ANNEXÉS.....  | 20                                 |
| LISTE DES ILLUSTRATIONS .....   | 21                                 |
| AVANT-PROPOS .....  | 22                                 |
| CORPS DE THÈSE .....  | 23                                 |
| I. Introduction .....   | 26                                 |
| A. Contexte.....  | 26                                 |
| B. Justifier la question de travail, pointer le manque de connaissances, limites des autres études..... | 27                                 |
| C. Objectif de l'étude .....  | 28                                 |
| II. Matériel et méthode .....   | 29                                 |
| A. Population étudiée .....   | 29                                 |
| B. Protocole.....   | 31                                 |
| C. Analyse statistique.....   | 33                                 |
| D. Aspect règlementaire.....  | 34                                 |
| III. Résultats.....   | 34                                 |
| A. Caractéristiques de la population .....  | 34                                 |
| B. Analyse en population générale (critère de jugement principal) .....                                 | 37                                 |
| C. Délai de survenue des évènements indésirables (critère de jugement secondaire).....                  | 38                                 |
| D. Analyse en sous-groupes (critère de jugement secondaire) .....                                       | 40                                 |
| IV. Discussion .....  | 44                                 |
| A. Résumé des principaux résultats de l'étude.....  | 44                                 |
| B. Comparaison avec les autres études .....   | 45                                 |
| C. Forces et limites de l'étude.....  | 47                                 |
| V. Conclusion.....  | 50                                 |
| PERMIS D'IMPRIMER .....   | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| BIBLIOGRAPHIE.....  | 52                                 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS.....   | 56                                 |
| ANNEXES.....  | 57                                 |

# LISTE DES DOCUMENTS ANNEXÉS

**Annexe 1** : Effets indésirables des corticoïdes issus du résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Solupred 20 mg.

**Annexe 2** : Indications des corticoïdes issus du RCP du Solupred 20 mg.

**Annexe 3** : Corrélation ALD et CIM-10 pour la cotation des critères d'exclusion de l'étude.

**Annexe 4** : Corrélation ALD et CIM-10 pour les sous-groupes (comorbidités).

**Annexe 5** : Cotation des événements indésirables recherchés dans l'étude à partir de la CIM-10.

**Annexe 6** : Liste des corticoïdes retenus pour l'étude.

**Annexe 7** : Caractéristiques de l'analyse statistique.

# LISTE DES ILLUSTRATIONS

**Tableau 1** : Caractéristiques de la population.

**Tableau 2** : Taux d'incidence des évènements indésirables.

**Tableau 3** : Délai de survenu des évènements indésirables.

**Tableau 4** : Analyse en sous-groupes.

**Figure 1** : Diagramme de flux (flowchart).

**Figure 2** : Pourcentage d'évènements indésirables en fonction de l'âge.

# AVANT-PROPOS

Le corps de thèse est présenté au format article selon les recommandations aux auteurs de la revue *Exercer*.

# CORPS DE THÈSE

**Etude de cohorte évaluant le risque d'évènements indésirables graves dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale, chez les patients bretons de plus de 21 ans en 2018 et 2019.**

*Cohort study evaluating the risk of serious adverse events in the three months following a short course of corticosteroids, prescribed off-label in general practice, in breton patients older than 21 years in 2018 and 2019.*

**Poirier B<sup>1</sup>, Dufils-Gelgon M<sup>2</sup>** (1) *Interne, Département de Médecine Générale, Université de Rennes I.* (2) *Médecin généraliste, Maître de Stage des Universités, Université de Rennes I.*

**Background** : Many short courses of corticosteroids are prescribed by general practitioners for indications not approved by the health authorities, particularly for analgesic or anti-inflammatory purposes. Few studies have investigated the adverse event profile of these courses of corticosteroids prescribed outside of a marketing authorization.

**Objective** : To determine the frequency of six serious adverse events following a short course of corticosteroids, defined as less than 30 days.

**Methods** : Retrospective cohort study including adults aged 21 years and older affiliated with the national health insurance scheme of Brittany from January 1, 2018, to December 31, 2019. The main objective of the study was to evaluate the incidence rates of six combined serious adverse events (fracture, heart failure, venous thrombosis, psychiatric decompensation, digestive hemorrhage, sepsis) reported within 3 months of a short course of corticosteroids, prescribed outside the recommendations of health authorities in general medicine.

**Results** : Of 3 153 544 breton adults analyzed, 410 775 (13%) received a short course of corticosteroids. The patients who received the most short courses over the 2-years study period were patients aged 45 to 59 years (16.4%) and women (14.8%). Within 3 months of the short course, 3.3 ‰ of patients experienced 1 of 6 serious adverse events (the primary end point of the study), 2 ‰ of patients experienced a fracture, 0.8 ‰ of patients experienced heart failure, and 0.3 ‰ of patients experienced venous thrombosis. The majority of the 6 confounding adverse events occurred within the first 30 days after the short course. Venous thrombosis and heart failure occurred predominantly in the period from 1 to 30 days, whereas fractures occurred predominantly in the period from 31 to 90 days.

**Conclusion** : Short courses of corticosteroids are frequently prescribed in the breton adult population, outside the indications validated by the health authorities. As a precautionary principle, it seems

worthwhile to reduce the prescription of these short courses of corticosteroids and to use other therapies in order to guarantee greater patient safety.

**Key Words :** *Adult. Cohort studies. Retrospective studies. Epidémiology. Adrenal cortex hormones. Iatrogenesis. Administration, Oral. Drug-related side effects and adverse reactions. Risk Assessment. Gastrointestinal hemorrhage. Heart failure. Sepsis. Mental disorders. Fracture. Venous thrombosis. Incidence. Risk factors. Family physicians. Brittany. France.*

**Introduction** : De nombreuses cures courtes de corticoïdes sont prescrites par des médecins généralistes dans des indications non-validées par les autorités de santé notamment dans un but antalgique ou anti-inflammatoire. Peu d'études ont étudié le profil d'évènements indésirables de ces cures prescrites en dehors d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

**Objectif** : Déterminer la fréquence de 6 évènements indésirables graves à la suite d'une cure courte de corticoïdes, définie comme étant inférieure à 30 jours.

**Méthodes** : Etude de cohorte rétrospective incluant les adultes de 21 ans et plus affiliés au régime national d'assurance maladie de Bretagne du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2019. L'objectif principal de l'étude consiste à évaluer les taux d'incidence de 6 évènements indésirables graves réunis (fracture, décompensation cardiaque, thrombose veineuse, décompensation psychiatrique, hémorragie digestive, sepsis) déclarés dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale.

**Résultats** : Sur 3 153 544 adultes bretons analysés, 410 775 (13 %) ont reçu une cure courte de corticoïdes. Les patients ayant reçu le plus de cures courtes sur la période d'étude de 2 ans étaient les sujets âgés de 45 à 59 ans (16,4 %) et les femmes (14,8 %). Dans les 3 mois suivant la cure courte, 3,3 ‰ des patients ont présenté un des 6 évènements indésirables graves (critère de jugement principal de l'étude), 2 ‰ des patients ont présenté une fracture, 0,8 ‰ des patients ont présenté une décompensation cardiaque et 0,3 ‰ des patients ont présenté une thrombose veineuse. Les 6 évènements indésirables confondus se sont déclarés majoritairement dans les 30 premiers jours suivant la cure. Les thromboses veineuses et les décompensations cardiaques sont survenues majoritairement sur la période de 1 à 30 jours, tandis que les fractures sont survenues majoritairement sur la période de 31 à 90 jours.

**Conclusion** : Les cures courtes de corticoïdes sont fréquemment prescrites dans la population adulte bretonne, en dehors des indications validées par les autorités sanitaires. Dans un principe de précaution, il semble intéressant de diminuer la prescription de ces cures courtes et d'avoir recours à d'autres thérapeutiques afin de garantir plus de sécurité au patient.

**Mots-clés** : *Adulte. Etude de cohorte. Etude rétrospective. Epidémiologie. Corticoïdes. Corticostéroïdes. Iatrogénie. Administration par voie orale. Effets secondaires indésirables des médicaments. Appréciation des risques pour la santé. Hémorragie gastro-intestinale. Décompensation cardiaque. Sepsis. Trouble mental. Fracture. Thrombose veineuse. Incidence. Facteurs de risque. Médecins. Médecins de famille. Bretagne. France.*

# I. Introduction

## A. Contexte

### 1. Généralités sur les corticoïdes

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens qui interviennent dans de nombreux métabolismes, notamment glucidique, lipidique, hydro-électrolytique et phospho-calcique (1). Ces actions diverses expliquent que les corticoïdes présentent des indications dans de multiples pathologies mais également de nombreux effets indésirables tels qu'une augmentation du risque infectieux (2) (3) (4) ou une ostéoporose pouvant entraîner un risque fracturaire (5) (6) (7) (8) (9). En effet, des modifications histologiques de résorption osseuse se manifestent dès les premiers jours suivant une cure de corticoïdes (10) (11). Les corticoïdes peuvent également entraîner des thromboses veineuses (12) (13) et des hémorragies digestives (14) (15). D'autres études ont montré que les corticoïdes peuvent être responsable de décompensations cardiaques et d'Hypertension artérielle (HTA) par rétention hydrosodée (16) (15), de décompensations psychiatriques (17) (18) (19) ou de cataracte sous-capsulaire postérieure (20). D'autres effets indésirables des corticoïdes existent et sont regroupés dans l'annexe 1 (21), ils augmentent de façon dose-dépendante et temps-dépendant (22).

Les principaux effets recherchés des corticoïdes sont l'effet anti-inflammatoire, l'effet anti-allergique ou l'effet immunosuppresseur. D'un point de vue physiopathologique, les corticoïdes se fixent sur un récepteur nucléaire qui va permettre la transcription de gènes entraînant la formation de protéines responsables des effets des corticoïdes (23). Les différentes spécialités de corticoïdes se distinguent par leur durée d'action, leur action minéralocorticoïde ou leur puissance anti-inflammatoire. Ils sont souvent évités du fait de leurs interactions médicamenteuses ainsi que de leurs évènements indésirables, ils doivent d'ailleurs être prescrits « à la plus faible dose efficace et le moins longtemps possible » (24) (25).

### 2. Disparités de prescription des cures courtes de corticoïdes en médecine générale

Il existe une grande disparité de prescription des corticoïdes en cure courte en médecine générale, cette disparité a été mise en évidence dans une étude réalisée par les Groupes qualités (GQ). En effet, les GQ ont créé un indicateur pour évaluer cette hétérogénéité de prescription. Les résultats de l'étude montrent qu'en 2018 et 2019 une prescription de corticoïdes a été réalisée dans 1% des consultations chez certains médecins généralistes des groupes qualités (GQ) contre plus de 25 % chez d'autres médecins des groupes qualités. En moyenne, une prescription de corticoïdes a été réalisée dans 7,8 % des consultations chez les médecins des groupes qualités (26) (27). Ces groupes de travail sont des groupes de pairs qui visent à améliorer la qualité et l'efficacité des soins (28) (29). Une étude réalisée à grande échelle dans 11 pays portant sur les variations de prescriptions en pédiatrie

ambulatoire entre les pays développés a mis en évidence que « les enfants français étaient les plus exposés aux corticoïdes systémiques » et qu'ils en recevaient « 108 fois plus qu'au Danemark » (30) (31). Les auteurs ont ajouté que ces variations n'étaient pas complètement expliquées par une différence de fréquence des maladies cibles. De grandes variations de prescriptions des corticoïdes en cure courte existent donc entre les médecins des différents pays mais également entre les médecins d'un même pays.

## **B. Justifier la question de travail, pointer le manque de connaissances, limites des autres études**

### **1. Efficacité des cures courtes de corticoïdes**

Dans la littérature, peu de preuves d'efficacité des corticoïdes prescrits en cure courte hors-AMM ont été établies. Ces molécules ont une Autorisation de mise sur le marché (AMM) dans de nombreuses indications avec un Service médical rendu (SMR) considéré comme important par la Haute Autorité de santé (HAS) notamment dans l'asthme, la Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la polyarthrite rhumatoïde ou les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (32) (33) (annexe 2).

En revanche, de nombreuses prescriptions hors-AMM avec peu ou pas de preuves d'efficacité sont réalisées chaque année. (34) (35). Une étude de 2017 a recensé les principales indications de prescriptions des corticoïdes en cure courte aux Etats-Unis, les indications les plus courantes étaient « les infections des voies respiratoires supérieures, les affections de la colonne vertébrale et les troubles des disques intervertébraux, les allergies, la bronchite et les troubles des voies respiratoires inférieures (non bronchitiques) ». Les auteurs mentionnaient que ces cinq indications représentaient environ la moitié de toutes les prescriptions (36) (37).

Parmi les rares études qui ont évalué l'efficacité des cures courtes hors-AMM, une étude de 2017 a suggéré que les corticoïdes permettraient de diminuer la douleur après 48h de traitement dans le cadre d'une angine (38). Cependant, une méta-analyse réalisée par la revue indépendante Prescrire mentionne que « les corticoïdes exposent à des risques mals cernés » dans un contexte d'angine et qu'ils présentent « une efficacité peu importante ». La conclusion de l'article insiste sur le fait que « les corticoïdes n'ont pas leur place dans le traitement de l'angine aiguë » (39).

En 2017, les principales motivations des médecins généralistes à prescrire une corticothérapie en cure courte étaient le caractère antalgique et anti-inflammatoire des corticoïdes ainsi que la résolution rapide des symptômes sans chercher à guérir la pathologie (40). En l'absence de véritables recommandations, ces prescriptions se fondent sur l'expérience de la pratique du prescripteur et peu sur la littérature.

## **2. Effets indésirables des cures courtes de corticoïdes**

Il s'avère que peu d'études se sont intéressées aux événements indésirables liés aux cures courtes de corticoïdes. Il est intéressant de se demander si les événements indésirables retrouvés dans le cadre des cures longues sont également présents lors des cures courtes. Certaines études qui ont abordé le sujet suggèrent que les cures courtes de corticoïdes peuvent entraîner des événements indésirables graves. Une étude américaine datant de 2017 réalisée à grande échelle a révélé une augmentation des taux de thromboses, fractures et infections après une cure inférieure à 30 jours (36). Une étude taïwanaise datant de 2020 a montré une augmentation des taux d'hémorragies digestives, sepsis et décompensations cardiaques après une cure courte (15). En revanche, d'autres études n'ont pas démontré de façon significative l'apparition d'événements indésirables à la suite d'une cure courte de corticoïde (41). Il n'existe pas de consensus permettant d'affirmer que les cures courtes soient responsables d'événements indésirables graves.

### **C. Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude était d'évaluer les taux d'incidence de 6 événements indésirables graves réunis déclarés dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale, chez les patients bretons de plus de 21 ans en 2018 et 2019. Cette étude a également permis de définir quelles étaient les caractéristiques des patients recevant le plus de cures courtes de corticoïdes.

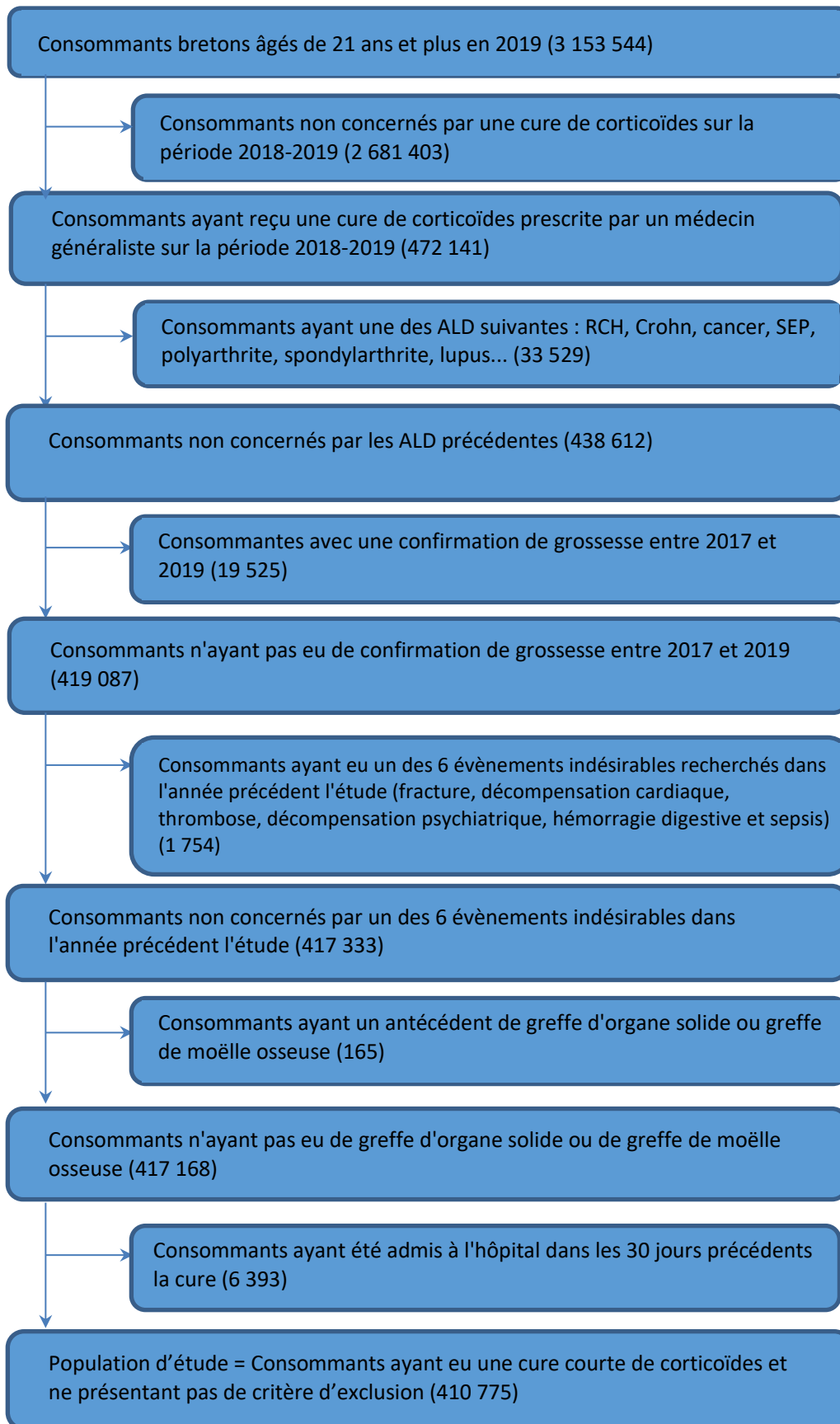
## II. Matériel et méthode

### A. Population étudiée

Les patients inclus dans l'étude étaient les adultes de 21 ans et plus affiliés au régime national d'assurance maladie de Bretagne du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2019, c'est-à-dire sur une période d'étude de 2 ans. Il n'y avait pas de limite supérieure d'âge. Pour limiter les biais et éviter la réalisation d'estimations, nous avons réalisé une étude en population. La taille de la population bretonne a permis de réaliser une étude à grande échelle incluant l'analyse des données de 3 153 544 patients. La population pédiatrique n'a pas été incluse dans l'étude car les indications de prescriptions de corticoïdes sont différentes dans cette population.

En ce qui concerne les critères d'exclusion de l'étude, les patients ayant présenté dans l'année précédent l'étude un des six événements indésirables recherchés ont été exclus car ils étaient considérés comme plus à risque de présenter un des événements indésirables indépendamment de la prise d'une cure courte de corticoïdes. Les patients ayant été admis à l'hôpital dans les 30 jours précédant la date de délivrance de la cure de corticoïdes ont été exclus afin que les effets potentiels liés à une hospitalisation récente soient supprimés. Dans cette étude, nous nous sommes intéressés uniquement aux cures de corticoïdes prescrites hors-AMM, nous avons donc exclu les patients ayant des indications validées de cures courtes de corticoïdes. D'après une étude menée par les Groupes Qualité, « les indications de prescription de corticoïdes en cure courte sont rares en médecine générale en dehors de l'ALD » (27) Nous avons donc décidé d'exclure de l'étude les patients susceptibles de recevoir des cures courtes de corticoïdes validées par une AMM dans le cadre de leur Affection de longue durée (ALD). Les patients disposant d'une ALD pour l'une des pathologies suivantes ont été exclus de l'étude : rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, Sclérose en plaque (SEP), polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite, lupus, sclérodermie, vascularite, hémoglobinopathie, hémolyse chroniques, lymphome, insuffisance médullaire et autres cytopénies chroniques, cancer tout type confondu, néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif (26). Ces ALD ont été cotées à partir de la 10<sup>ème</sup> révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10), les cotations sont détaillées dans l'annexe 3. Les patients étaient exclus de l'étude si ils disposaient d'une de ces ALD sur la période 2018/2019 ou dans les six premiers mois de l'année 2020. Les patients ayant reçu une greffe d'organe solide ou greffe de moelle osseuse ont également été exclus. Enfin, la grossesse est un facteur de risque important d'Embolie pulmonaire (EP) et de Thromboses veineuses profondes (TVP), les patientes ayant eu une confirmation de grossesse dans l'année précédent l'étude (2017) ou durant la période d'étude (2018 et 2019) ont donc été exclues de l'étude.

Figure 1 : Diagramme de flux (flowchart)



## **B. Protocole**

Nous avons réalisé une étude de cohorte quantitative observationnelle descriptive sur les périodes 2018 et 2019 afin de supprimer le biais lié aux modifications de prescription durant la période de pandémie Covid.

### **1. Critères de jugement de l'étude**

Cette étude a pour critère de jugement principal l'évaluation du taux d'incidence de 6 évènements indésirables graves réunis déclarés dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale, chez les patients bretons de plus de 21 ans en 2018 et 2019.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, on a analysé la durée de survenue des évènements indésirables après une cure courte de corticoïdes afin de déterminer si les évènements arrivaient principalement durant la phase précoce (1 à 30 jours après le début de la cure de corticoïdes) ou durant la phase tardive (31 à 90 jours après la cure). Trois études, l'une américaine et les deux autres taïwanaises, se sont intéressées aux évènements indésirables des cures courtes de corticoïdes et ont utilisé ces mêmes périodes de surveillance dans leur étude (36) (15) (42). L'étude des caractéristiques des patients recevant le plus de cures courtes était également un objectif secondaire de l'étude. Enfin, un troisième critère de jugement secondaire a permis de définir quelle partie de la population déclarait le plus d'évènements indésirables après une cure courte de corticoïdes, par l'intermédiaire d'une analyse en sous-groupe en prenant en compte l'âge, le sexe, certaines comorbidités (ALD) et les co-prescriptions des patients. Les ALD ont été cotées à l'aide de la CIM-10 afin d'être extraites du SDNS, ces cotations sont résumées dans l'annexe 4. L'analyse des co-prescriptions a permis de savoir si les corticoïdes étaient prescrits seuls, en association avec des antibiotiques ou en association avec des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

Les six évènements indésirables recherchés dans notre étude sont favorisés par les cures longues de corticoïdes. Il est intéressant de se demander si ces évènements indésirables sont retrouvés à la suite d'une cure courte. Ils ont été regroupés dans l'étude sous la forme d'un critère de jugement composite qui prenait en compte le sepsis, les thromboses veineuses (EP et TVP), les hémorragies digestives, les décompensations cardiaques, les décompensations psychiatriques et les fractures tous types confondus. Ces évènements indésirables ont été extraits à partir du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) en utilisant les diagnostics principaux et les diagnostics associés établis durant l'hospitalisation des patients. Seuls des évènements indésirables graves étaient recherchés dans l'étude, en effet ils étaient responsables d'une hospitalisation. La CIM-10 a été utilisée pour la cotation des évènements indésirables, les cotations utilisées dans l'étude sont regroupées dans l'annexe 5.

## **2. Méthode de recueil des données**

Les données ont été obtenues à partir du Système national des données de santé (SNDS) (43). Le SNDS est géré par la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM), il contient les données de l'Assurance Maladie qui sont regroupées au sein de la base du Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) et les données des hôpitaux qui sont regroupées au sein de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Le SNDS est une base fournissant une vision complète des parcours de soins de l'ensemble de la population française. Le SNDS a pour finalité la mise à disposition de données afin de favoriser les études, recherches ou évaluations présentant un intérêt public.

Le SNIIRAM a été créé pour contribuer à la connaissance des dépenses de l'ensemble des régimes d'Assurance Maladie, à l'évaluation des politiques de santé et à l'amélioration de la qualité des soins. Le SNIIRAM est un entrepôt de données pseudonymisées regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral. Les délivrances de cures courtes de corticoïdes par les pharmaciens ont été extraites à partir du SNIIRAM.

L'objectif principal du PMSI est de procéder à l'analyse de l'activité médicale des établissements hospitaliers à des fins d'allocation budgétaire. Dans le cadre du PMSI, tout séjour dans un établissement de santé, public ou privé, fait l'objet d'un recueil systématique et minimal d'informations administratives et médicales. Le recueil couvre l'ensemble des hospitalisations en médecine, chirurgie et obstétrique, en soins de suite et réadaptation, en psychiatrie et les hospitalisations à domicile. Les événements indésirables recherchés dans l'étude ont été extraits à partir du PMSI.

Les données du SNIIRAM et du PMSI ont été croisées afin d'obtenir les taux d'incidence des événements indésirables sur la période de trois mois suivant la cure courte de corticoïdes.

L'extraction des données a été réalisée par un statisticien de l'Unité Statistique de la Coordination régionale de Gestion du Risque de l'Assurance Maladie de Bretagne, dans le cadre d'une convention signée avec l'association APIMED (44). L'association Amélioration des pratiques et de l'information médicales (APIMED) a pour but de mettre en oeuvre toute action visant à accompagner les professionnels de santé dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins individuelle et collective. Elle participe à l'organisation d'actions parmi lesquelles on retrouve les Groupes Qualité.

## **3. Définition d'une cure courte de corticoïdes**

Dans notre étude, une cure courte de corticoïdes était définie par une durée de moins de 30 jours. Le mode de recueil des données à partir du SNDS ne permettait pas de définir une cure courte avec une durée moins longue. L'étude américaine menée par Waljee et son équipe a également défini la cure courte comme étant inférieure à 30 jours. Cette étude datant de 2017 a montré que la durée

médiane des cures courtes de corticoïdes était de 6 jours (36). D'autres études ont défini la cure courte avec des durées différentes comme on peut le voir dans l'étude de Aljebab et son équipe où le seuil était fixé à 14 jours (45).

Toutes les posologies de corticoïdes prescrites ont été prises en compte dans l'étude. Nous nous sommes uniquement intéressés aux cures prescrites par les médecins généralistes en Bretagne. La liste des corticoïdes retenus dans l'étude est détaillée dans l'annexe 6.

En ce qui concerne les précisions méthodologiques, seule la première cure courte de corticoïdes éligible était prise en compte, les cures suivantes ne l'étaient pas car on ne connaissait pas la durée nécessaire à l'organisme pour éliminer les corticoïdes et la durée après laquelle la cure de corticoïdes n'avait plus d'effets sur l'organisme (période de wash-out). Les cures de corticoïdes orales ayant été précédées d'une délivrance de corticoïdes toutes formes confondues (voie orale, voie intraveineuse ou injections intra-articulaires) dans les 6 mois précédents la cure n'étaient pas pris en compte, cela était valable aussi bien pour les cures prescrites par les médecins généralistes que par les médecins spécialistes. La voie inhalée a un faible passage systémique, la cure était donc prise en compte même si le patient avait reçu des corticoïdes inhalés dans les 6 mois précédents. Les cures de corticoïdes orales ayant été suivies d'une nouvelle délivrance de corticoïdes toutes formes confondues (voie orale, voie intraveineuse ou injections intra-articulaires) dans les 3 mois suivants la délivrance de la cure courte n'étaient pas pris en compte, cela était valable aussi bien pour les cures prescrites par les médecins généralistes que par les médecins spécialistes. La voie inhalée a un faible passage systémique, la cure était donc prise en compte même si le patient avait reçu des corticoïdes inhalés dans les 3 mois suivants la cure. Ne pas prendre en compte ces cures permettait de se focaliser sur l'apparition d'évènements indésirables après une seule et unique cure courte et donc de ne pas être biaisé par l'effet de plusieurs cures courtes rapprochées qui pouvaient s'apparenter à des cures longues du fait de la redondance de ces cures sur une période de temps restreinte.

Les cures courtes ayant été prescrites en association avec du Salbutamol n'étaient pas prises en compte dans l'étude afin de ne pas inclure les crises d'asthme ou les décompensations de BPCO dans l'analyse car ces pathologies ont des indications validées, par les autorités de santé, de traitement par cures courtes de corticoïdes.

## **C. Analyse statistique**

Nous avons choisi pour cette étude un risque alpha à 5 % et un risque bêta à 20 %. L'analyse des données a été réalisée avec l'aide d'un statisticien. Trois types de tests statistiques ont été utilisés dans l'étude, des tests d'indépendance de type Chi-2 ont permis de tester si deux variables étaient indépendantes, des tests d'adéquation de type Z ont permis de savoir si les données de l'échantillon étaient semblables à celles de la population et enfin un autre type de test Z a permis de mesurer si une

proportion était statistiquement supérieure à une autre. Les différents tests utilisés pour l'analyse statistique sont résumés dans l'annexe 7. L'analyse statistique a été réalisée à partir du logiciel R.

## **D. Aspect règlementaire**

Les données fournies par l'Assurance Maladie étaient anonymisées. La base de données a été déclarée à la déléguée à la protection des données de l'Université de Rennes 1. Cette étude respecte la déclaration d'Helsinki.

## **III. Résultats**

### **A. Caractéristiques de la population**

#### **1. Effectif total**

Au total, les données de 3 153 544 patients bretons affiliés au régime national d'Assurance Maladie ont été analysées. Parmi la population bretonne de plus de 21 ans, 13 % ont reçu une cure courte de corticoïdes sur les années 2018 et 2019 (après application des critères d'exclusion), soit 410 775 patients sur 3 153 544 personnes.

#### **2. Age ( $p < 0,01$ )**

Parmi les patients ayant reçu une cure courte de corticoïdes, 29,5 % des cures délivrées étaient destinées aux 45-59 ans tandis que 10,9 % des cures délivrées étaient destinées au plus de 75 ans. Parmi les 18-29 ans, 8,8 % ont reçu une cure de corticoïdes sur la période d'étude de deux ans tandis que parmi les 45-59 ans, 16,4 % ont reçu une cure. Les patients de la catégorie 45-59 ans ont reçu le plus de cures courtes, ils consommaient environ deux fois plus de cures courtes de corticoïdes que les 18-29 ans. Parmi les sujets âgés, 11,4 % des > 75 ans ont reçu une cure de corticoïdes. En se posant la question des causes qui pouvaient expliquer ces différences de consommation de cures courtes, nous avons évoqué le fait que la population des 45-59 ans venait peut-être plus souvent consulter leur médecin et que cette catégorie d'âge était peut-être considérée par le prescripteur comme moins à risque de développer un évènement indésirable que les plus de 75 ans. Une autre cause évoquée était que les 45-59 ans avaient possiblement pris l'habitude d'avoir une prescription de corticoïdes à la moindre infection ou à la moindre douleur articulaire par leur médecin traitant.

### **3. Sexe**

Les femmes recevaient plus de corticoïdes que les hommes, 14,8 % des femmes ont reçu des corticoïdes tandis que 11,2 % des hommes en ont reçu sur la période de 2 ans ( $p < 0,01$ ).

### **4. Comorbidités ( $p < 0,01$ )**

Les patients insuffisants respiratoires chroniques graves (BPCO, asthme grave) ont reçu plus de corticoïdes que la population générale, en effet 20,8 % de ces patients ont reçu une cure de corticoïdes contre 13 % de la population d'étude. On peut se demander si ces patients n'étaient pas traités par corticoïdes au moindre épisode respiratoire, bien que cet épisode n'était pas une décompensation d'asthme ou de BPCO. L'importante consommation de corticoïdes en cures courtes dans cette population pouvait également être expliquée par une exclusion imparfaite des crises d'asthme ou décompensations de BPCO. En effet, le fait d'avoir exclu les cures en association au Salbutamol n'était possiblement pas assez performant et certaines crises d'asthme ou décompensation de BPCO ont pu être couvertes par une cure courte de corticoïdes prise en compte dans l'étude. Il aurait peut être été préférable d'exclure les patients ayant l'ALD n°14 (BPCO, asthme grave).

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson ont reçu moins de cure de corticoïdes que la population d'étude globale. En effet, 6,3 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et 9,6 % des patients atteints de la maladie de Parkinson ont reçu une cure courte de corticoïdes contre 13% de la population générale bretonne. La faible consommation de corticoïdes dans ces deux populations pourrait être expliquée par un recours au soin et au médecin généraliste moins important ou par le fait que ces populations étaient considérées comme fragiles donc possiblement plus à risque de présenter un évènement indésirable.

En ce qui concerne les patients atteints d'autres comorbidités, environ 10,5 % des patients ayant un antécédent d'AVC invalidant (ALD n°1), d'insuffisance cardiaque (ALD n°5), de maladies chroniques actives du foie et cirrhoses (ALD n° 6), de diabète (ALD n°8) ou d'affections psychiatriques (ALD n°23) ont reçu une cure courte de corticoïdes. Ils recevaient donc moins de cures de corticoïdes que la population d'étude globale mais cette baisse restait dans une proportion moindre par rapport aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson.

### **5. Prescriptions associées**

Il s'avérait qu'environ la moitié des cures de corticoïdes (48,9 %) était prescrite en association avec un antibiotique dont 29,9 % des cures étaient délivrées en association avec de l'Amoxicilline ou de l'Augmentin. Il est probable au vu de la forte association de prescription des corticoïdes avec les antibiotiques que les cures de corticoïdes étaient en grande partie prescrites dans une indication

infectieuse. En ce qui concernait l'association avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), 6,2 % des cures de corticoïdes étaient délivrées en association avec ces molécules.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

| <u>Tris à plat</u>  | Consommateurs ayant reçu une cure de corticoïdes |        | Nombre de consommateurs en Bretagne |        | Part des consommateurs (%) | P-value (test du Chi-2 ou test Z) |
|---|--|--------|-------------------------------------|--------|----------------------------|-----------------------------------|
|   | n  | %      | n                                   | %      |                            |                                   |
| Effectifs   | 410 775  | 100,0% | 3 153 544                           | 100,0% | 13,0%                      |                                   |
| <b>Age en 2019</b>  |  |        |                                     |        |                            |                                   |
| - 18 - 29 ans   | 55 587   | 13,5%  | 630 463                             | 20,0%  | 8,8%                       | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| - 30 - 44 ans   | 92 514   | 22,5%  | 710 614                             | 22,5%  | 13,0%                      |                                   |
| - 45 - 59 ans   | 121 122  | 29,5%  | 740 039                             | 23,5%  | 16,4%                      |                                   |
| - 60 - 74 ans   | 96 967   | 23,6%  | 680 522                             | 21,6%  | 14,2%                      |                                   |
| - > 75 ans  | 44 585   | 10,9%  | 391 906                             | 12,4%  | 11,4%                      |                                   |
| <b>Sexe</b>   |  |        |                                     |        |                            |                                   |
| Femme   | 239 316  | 58,3%  | 1 615 965                           | 51,2%  | 14,8%                      | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| Homme   | 171 459  | 41,7%  | 1 537 579                           | 48,8%  | 11,2%                      |                                   |
| <b>Comorbidités (ALD)</b>   |  |        |                                     |        |                            |                                   |
| ALD n°1 : AVC invalidant  | 3 949  | 1,0%   | 37 447                              | 1,2%   | 10,5%                      | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| ALD n°5 : insuffisance cardiaque  | 9 528  | 2,3%   | 84 083                              | 2,7%   | 11,3%                      | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| ALD n°6 : maladies chroniques actives du foie et cirrhoses                                    | 1 053  | 0,3%   | 10 462                              | 0,3%   | 10,1%                      | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| ALD n°8 : diabète   | 13 015   | 3,2%   | 125 751                             | 4,0%   | 10,3%                      | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| ALD n°14 : insuffisance respiratoire chronique grave (BPCO, asthme grave)                     | 4 845  | 1,2%   | 23 281                              | 0,7%   | 20,8%                      | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| ALD n°15 : maladie Alzheimer et autres démences   | 1 699  | 0,4%   | 27 003                              | 0,9%   | 6,3%                       | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| ALD n°16 : maladie de Parkinson   | 857  | 0,2%   | 8 898                               | 0,3%   | 9,6%                       | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| ALD n°23 : affections psychiatriques de longue durée  | 10 047   | 2,4%   | 86 651                              | 2,7%   | 11,6%                      | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| <b>Co-prescription sur la même délivrance (spécialité délivrée en même temps que la cure)</b> |  |        |                                     |        |                            |                                   |
| Corticoïde seul (ni antibiotique ni IPP)  | 193 949  | 47,2%  |                                     |        |                            |                                   |
| Corticoïde + (Amoxicilline ou Augmentin)  | 122 984  | 29,9%  |                                     |        |                            | <b>&lt; 0,01***</b>               |
| Corticoïde + antibiotique   | 200 759  | 48,9%  |                                     |        |                            | <b>0,098*</b>                     |
| Corticoïde + IPP  | 25 613   | 6,2%   |                                     |        |                            | <b>&lt; 0,01***</b>               |

**P-value rouge** : Chi-2 (test d'indépendance : sert à tester si deux variables sont indépendantes)

**P-value bleue** : Test Z (test d'adéquation : permet de savoir si les données de l'échantillon sont semblables à celles de la population)

## B. Analyse en population générale (critère de jugement principal)

Sur la période de 1 à 90 jours suivant la cure de corticoïdes, 3,3 ‰ des patients ont présenté un des 6 évènements indésirables graves (critère de jugement principal de l'étude), soit 1343 patients sur 410 775 patients. Dans les 90 jours suivant la cure courte, 2 ‰ des patients ont présenté une fracture (soit 821 patients sur 410 775) ; 0,8 ‰ des patients ont présenté une décompensation cardiaque (soit 348 patients sur 410 775) et 0,3 ‰ des patients ont présenté une thrombose veineuse c'est-à-dire une TVP ou une EP (soit 117 patients sur 410 775). Les évènements indésirables les plus retrouvés étaient les fractures, les décompensations cardiaques et les thromboses veineuses.

Très peu de patients ont présenté un sepsis, une hémorragie digestive ou une décompensation psychiatrique dans les 90 jours suivant une cure (< 0,1 ‰ des patients pour chaque évènement). En se posant la question des causes qui pouvaient expliquer les faibles taux d'incidence de ces trois évènements, nous avons évoqué le fait que la cotation des évènements indésirables dans le PMSI est complexe et que ces 3 évènements étaient possiblement très peu cotés. Une autre cause a été évoquée et laissait penser que les cures courtes de corticoïdes étaient peu responsables de sepsis, d'hémorragie digestive et de décompensation psychiatrique. Du fait des faibles taux d'incidence de ces évènements indésirables, nous avons décidé de ne pas réaliser d'analyses en sous-groupe pour le sepsis, l'hémorragie digestive et la décompensation psychiatrique.

Tableau 2 : Taux d'incidence des évènements indésirables

| Evènements indésirables                                | Consommants ayant reçu une cure de corticoïdes |         |
|--|--|---------|
|  | Nombre de cas                                  | Ratio ‰ |
| Période de 1 à 90 jours                                |  |         |
| Tous les évènements indésirables (critère composite)   | 1 343  | 3.3     |
| Sepsis   | 24   | 0.1     |
| Thrombose veineuse (EP et TVP)                         | 117  | 0.3     |
| Hémorragie digestive (= saignement gastro-intestinaux) | 42   | 0.1     |
| Décompensation cardiaque                               | 348  | 0.8     |
| Décompensation psychiatrique                           | 8  | 0       |
| Fracture totale  | 821  | 2       |

## **C. Délai de survenue des évènements indésirables (critère de jugement secondaire)**

### **1. Tous les évènements indésirables confondus (critère composite)**

L'objectif était d'analyser la durée de survenue des évènements indésirables après la cure courte, de définir s'ils survenaient durant la période de 1 à 30 jours (phase précoce) ou durant la période de 31 à 90 jours (phase tardive). Les 6 évènements indésirables confondus arrivaient majoritairement durant la phase précoce dans les 30 premiers jours suivant la cure ( $p < 0,01$ ). En effet, 1,3 ‰ des patients recevant une cure courte de corticoïdes présentaient un des 6 évènements indésirables graves dans les 30 jours suivant la cure contre 2 ‰ des patients entre 31 et 90 jours suivant la cure, c'est-à-dire sur une période de 60 jours donc deux fois plus longue. En tenant compte de la différence de durée des deux périodes d'étude, on voyait que les 6 évènements indésirables confondus arrivaient majoritairement dans les 30 jours suivant la cure.

### **2. Evènements indésirables isolés**

Les thromboses veineuses (EP et TVP) et les décompensations cardiaques survenaient majoritairement sur la période de 1 à 30 jours ( $p < 0,01$ ), tandis que les fractures survenaient majoritairement sur la période de 31 à 90 jours ( $p = 0,176$ ).

Tableau 3 : Délai de survenu des évènements indésirables

|  | Consomphants ayant reçu une cure de corticoïdes |         | Consomphants ayant reçu une cure de corticoïdes |         |   |   |
|--|---|---------|---|---------|---|---|
|  | Nb cas  | Ratio ‰ | Nb cas  | Ratio ‰ |   |   |
| Evènements indésirables                                | Période de 1 à 30 jours                         |         | Période de 31 à 90 jours                        |         | Sans tenir compte des différences de durée de la période étudiée (test Z) | En tenant compte de la différence de durée (test Z) |
| Tous les évènements indésirables (critère composite)   | 544   | 1.3     | 824   | 2       | > 0,99  | < 0,01***   |
| Sepsis   | 7   | 0       | 17  | 0       | 0,9670  | 0,5   |
| Thrombose veineuse (EP et TVP)                         | 68  | 0.2     | 49  | 0.1     | 0,048**   | < 0,01***   |
| Hémorragie digestive (= saignement gastro-intestinaux) | 19  | 0       | 24  | 0.1     | 0,729   | 0,141   |
| Décompensation cardiaque                               | 160   | 0.4     | 202   | 0.5     | 0,984   | < 0,01***   |
| Décompensation psychiatrique                           | 3   | 0       | 5   | 0       | 0,638   | 0,5   |
| Fracture totale  | 291   | 0.7     | 537   | 1.3     | > 0,99  | 0,176   |

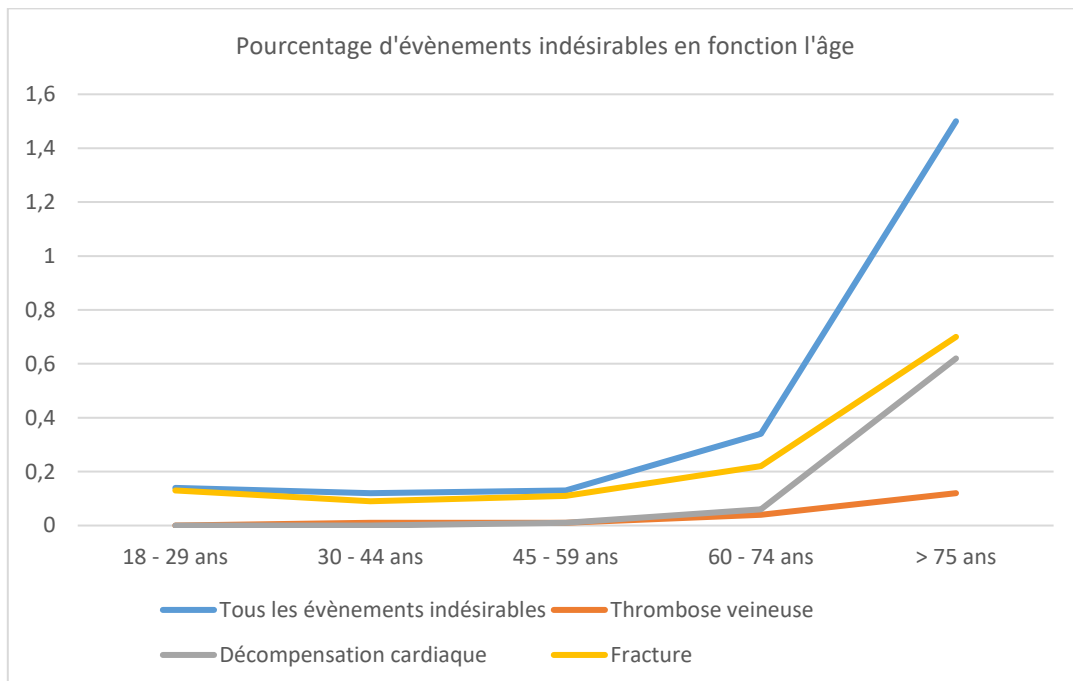
P-value verte : Test Z (vise à mesurer si une proportion est statistiquement supérieure à une autre)

## D. Analyse en sous-groupes (critère de jugement secondaire)

### 1. Tous les événements indésirables confondus (critère composite)

Après une cure courte de corticoïdes, 1,50 % des patients de plus de 75 ans présentaient un des 6 événements indésirables. En comparaison, 0,34 % des patients de 60 à 74 ans et 0,12 % des patients de 30 à 44 ans présentaient un des 6 événements indésirables après une cure courte de corticoïdes. On constatait une nette augmentation du taux d'incidence des événements indésirables réunis après une cure courte de corticoïde avec l'avancée en âge ( $p < 0,01$ ).

Figure 2 : Pourcentage d'événements indésirables en fonction de l'âge



Les hommes présentaient environ deux fois plus d'événements indésirables tout types confondus que les femmes ( $p < 0,01$ ), en effet 0,47 % des hommes présentaient un des 6 événements indésirables après une cure courte de corticoïdes contre seulement 0,22 % des femmes, soit environ 1 homme sur 200 contre 1 femme sur 500. Il est important de noter que les hommes recevaient moins de cures de corticoïdes que les femmes mais présentaient plus d'événements indésirables. On peut se demander si les hommes présentaient plus d'événements indésirables du fait de la prise d'une cure de corticoïdes ou s'ils présentaient plus d'événements indésirables du fait qu'ils avaient des facteurs de risques surajoutés indépendants de la prescription de corticoïdes.

Les patients qui présentaient une des comorbidités recherchées avaient plus d'évènements indésirables que le reste de la population d'étude ( $p < 0,01$ ). En effet, au moins 0,66 % des patients avec comorbidités présentaient au moins un des 6 évènements indésirables après une cure courte contre 0,33 % des patients dans la population d'étude globale. Les patients insuffisant cardiaque, insuffisant respiratoire chronique grave ou atteint de la maladie d'Alzheimer avaient un taux important d'évènements indésirables, en effet ils présentaient respectivement 2,36 % ; 1,42 % et 2,47 % d'évènements indésirables tout type confondus contre 0,33 % des patients dans la population d'étude globale.

Les patients qui ont reçu une cure de corticoïde sans antibiotique ou IPP développaient un des 6 évènements indésirables dans 0,29 % des cas contre 0,34 % des patients ayant reçu une cure de corticoïdes associée à des antibiotiques ( $p = 0,013$ ). On pourrait se demander si les patients ayant reçu des corticoïdes associés à des antibiotiques étaient plus graves ou plus fragiles initialement que ceux ayant reçu les corticoïdes seuls, d'où une probable prescription d'antibiotiques pour contre-balancer une hausse du risque infectieux chez ces patients. Les patients qui ont reçu une cure de corticoïdes associée à des IPP présentaient un des 6 évènements indésirables dans 0,46 % des cas, ce qui était nettement supérieur au taux d'incidence dans la population générale ( $p < 0,01$ ). On pourrait également se demander si les patients ayant reçu des corticoïdes associés à des IPP étaient plus graves ou plus fragiles initialement que ceux ayant reçu les corticoïdes seuls.

## **2. Thrombose veineuse (EP et TVP)**

Après une cure courte de corticoïdes, 0,01 % des 18-59 ans présentaient une thrombose veineuse contre 0,12 % des > 75 ans ( $p < 0,01$ ). On constatait une forte augmentation des thromboses veineuses après une cure de corticoïdes à partir de 75 ans.

Les hommes présentaient deux fois plus de thromboses veineuses que les femmes, en effet 0,04 % des hommes présentaient une thrombose veineuse après une cure courte de corticoïdes contre 0,02 % des femmes ( $p < 0,01$ ).

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont déclaré beaucoup de thromboses veineuses par rapport à la population d'étude globale, en effet 0,29 % des patients atteints de cette maladie ont présenté cet évènement après une cure courte de corticoïdes ( $p < 0,01$ ).

### 3. Décompensation cardiaque

Après une cure courte, 0 % des 18-59 ans ont présenté une décompensation cardiaque contre 0,06 % des 60-74 ans et 0,62 % des > 75 ans ( $p < 0,01$ ). Le taux de décompensation cardiaque après une cure courte augmentait fortement avec l'âge.

Les hommes ont déclaré environ deux fois plus de décompensations cardiaques après une cure que les femmes, en effet 0,11 % des hommes présentaient une décompensation cardiaque contre 0,06 % des femmes ( $p < 0,01$ ).

Les patients ayant des comorbidités (quelque soit l'ALD hormis les affections psychiatriques et maladies chroniques du foie) avaient plus de décompensations cardiaques que le reste de la population d'étude après une cure courte de corticoïde. En effet, dans chaque catégorie de patients avec comorbidités, on retrouvait un taux de décompensation cardiaque plus important que dans la population d'étude globale qui présentait un taux de 0,08 %. Les taux de décompensation cardiaque étaient particulièrement importants chez les patients insuffisants cardiaques, les patients avec maladie d'Alzheimer et les patients insuffisants respiratoires avec des taux d'incidence respectivement de 1,43 % ; 0,65 % et 0,60 % ( $p < 0,01$ ).

### 4. Fracture

Toutes les catégories d'âge étaient concernées par les fractures. Les patients de plus de 75 ans présentaient un risque de 0,70 % de fracture après une cure courte de corticoïdes contre 0,13 % pour les 18-29 ans et 0,22 % pour les 60-74 ans ( $p < 0,01$ ). De ce fait, les patients de plus de 75 ans avaient 5 fois plus de risque de faire une fracture après une cure courte que les 18-29 ans.

Les hommes faisaient presque 3 fois plus de fractures que les femmes après une cure courte, en effet 0,30 % des hommes déclaraient une fracture contre 0,13 % des femmes ( $p < 0,01$ ).

Les patients présentant une des comorbidités recherchées (quelque soit l'ALD) avaient plus de fractures que le reste de la population d'étude ( $p < 0,01$ ). Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentaient un taux d'incidence plus élevé, en effet 1,47 % des patients atteints de cette maladie déclaraient une fracture après une cure courte contre 0,20 % dans la population d'étude globale ( $p < 0,01$ ).

Il est important de mentionner que l'augmentation du taux d'incidence de chaque événement indésirable avec l'avancée en âge ou en fonction des comorbidités des patients pouvait ne pas être expliquée par la prise d'une cure courte de corticoïde mais était possiblement expliquée par le fait que l'avancée en âge et les comorbidités recherchées pouvaient constituer des facteurs de risques indépendants favorisant les événements indésirables étudiés.

Tableau 4 : Analyse en sous-groupes

| n = 410 775   | Consommant ayant reçu une cure | Tous les évènements indésirables (critère composite) |                     |                           | Thrombose veineuse (EP et TVP) |                     |                           | Décompensation cardiaque |                     |                           | Fracture totale |                     |                           |
|---|--------------------------------|--|---------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------|---------------------|---------------------------|
|   |                                | n  | % dans la catégorie | p-value (Chi-2 ou test Z) | n                              | % dans la catégorie | p-value (Chi-2 ou test Z) | n                        | % dans la catégorie | p-value (Chi-2 ou test Z) | n               | % dans la catégorie | p-value (Chi-2 ou test Z) |
| Tous les patients   | 410 775                        | 1343   | 0,327%              |                           | 117                            | 0,03%               |                           | 348                      | 0,08%               |                           | 821             | 0,20%               |                           |
| <b>Age en 2019</b>  |                                |  |                     |                           |                                |                     |                           |                          |                     |                           |                 |                     |                           |
| - 18 - 29 ans   | 55 587                         | 79   | 0,14%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 2                              | 0,00%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 0                        | 0,00%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 73              | 0,13%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| - 30 - 44 ans   | 92 514                         | 108  | 0,12%               |                           | 13                             | 0,01%               |                           | 4                        | 0,00%               |                           | 87              | 0,09%               |                           |
| - 45 - 59 ans   | 121 122                        | 161  | 0,13%               |                           | 11                             | 0,01%               |                           | 9                        | 0,01%               |                           | 132             | 0,11%               |                           |
| - 60 - 74 ans   | 96 967                         | 328  | 0,34%               |                           | 36                             | 0,04%               |                           | 59                       | 0,06%               |                           | 217             | 0,22%               |                           |
| - > 75 ans  | 44 585                         | 667  | 1,50%               |                           | 55                             | 0,12%               |                           | 276                      | 0,62%               |                           | 312             | 0,70%               |                           |
| <b>Sexe</b>   |                                |  |                     |                           |                                |                     |                           |                          |                     |                           |                 |                     |                           |
| Femme   | 239 316                        | 534  | 0,22%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 49                             | 0,02%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 152                      | 0,06%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 303             | 0,13%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| Homme   | 171 459                        | 809  | 0,47%               |                           | 68                             | 0,04%               |                           | 196                      | 0,11%               |                           | 518             | 0,30%               |                           |
| <b>Comorbidités (ALD)</b>   |                                |  |                     |                           |                                |                     |                           |                          |                     |                           |                 |                     |                           |
| ALD n°1 : AVC invalidant  | 3 949                          | 47   | 1,19%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 2                              | 0,05%               | <b>0,729</b>              | 14                       | 0,35%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 27              | 0,68%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| ALD n°5 : insuffisance cardiaque  | 9 528                          | 225  | 2,36%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 7                              | 0,07%               | <b>0,026**</b>            | 136                      | 1,43%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 73              | 0,77%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| ALD n°6 : maladies chroniques actives du foie et cirrhoses                                    | 1 053                          | 11   | 1,04%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 0                              | 0,00%               | <b>&gt; 0,99</b>          | 2                        | 0,19%               | <b>0,523</b>              | 4               | 0,38%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| ALD n°8 : diabète   | 13 015                         | 119  | 0,91%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 6                              | 0,05%               | <b>0,368</b>              | 61                       | 0,47%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 46              | 0,35%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| ALD n°14 : insuffisance respiratoire chronique grave (BPCO, asthme grave)                     | 4 845                          | 69   | 1,42%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 5                              | 0,10%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 29                       | 0,60%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 33              | 0,68%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| ALD n°15 : maladie Alzheimer et autres démences   | 1 699                          | 42   | 2,47%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 5                              | 0,29%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 11                       | 0,65%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 25              | 1,47%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| ALD n°16 : maladie de Parkinson   | 857                            | 9  | 1,05%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 1                              | 0,12%               | <b>0,608</b>              | 4                        | 0,47%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 4               | 0,47%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| ALD n°23 : affections psychiatriques de longue durée  | 10 047                         | 66   | 0,66%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 8                              | 0,08%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 8                        | 0,08%               | <b>&gt; 0,99</b>          | 43              | 0,43%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |
| <b>Co-prescription sur la même délivrance (spécialité délivrée en même temps que la cure)</b> |                                |  |                     |                           |                                |                     |                           |                          |                     |                           |                 |                     |                           |
| Corticoïde seul   | 193 949                        | 565  | 0,29%               |                           | 56                             | 0,03%               |                           | 129                      | 0,07%               |                           | 349             | 0,18%               |                           |
| Corticoïde + (Amoxicilline ou Augmentin)  | 122 984                        | 422  | 0,34%               | <b>0,014**</b>            | 38                             | 0,03%               | <b>0,828</b>              | 124                      | 0,10%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 251             | 0,20%               | <b>0,138</b>              |
| Corticoïde + antibiotique   | 200 759                        | 702  | 0,35%               | <b>0,013**</b>            | 58                             | 0,03%               | <b>&gt; 0,99</b>          | 208                      | 0,10%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 412             | 0,21%               | <b>0,076*</b>             |
| Corticoïde + IPP  | 25 613                         | 117  | 0,46%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 4                              | 0,02%               | <b>0,3150</b>             | 23                       | 0,09%               | <b>&lt; 0,01***</b>       | 87              | 0,34%               | <b>&lt; 0,01***</b>       |

**P-value rouge** : Chi-2 (test d'indépendance : sert à tester si deux variables sont indépendantes)

**P-value bleue** : Test Z (test d'adéquation : permet de savoir si les données de l'échantillon sont semblables à celles de la population)

## **IV. Discussion**

### **A. Résumé des principaux résultats de l'étude**

Les données de 3 153 544 patients bretons affiliés au régime national d'Assurance Maladie ont été analysées. Parmi eux, 13 % ont reçu une cure courte de corticoïdes sur les années 2018 et 2019, soit 410 775 patients. Les patients ayant reçu le plus de cures courtes sur la période d'étude de 2 ans étaient les sujets âgés de 45 à 59 ans (16,4 % avaient eu une cure) et les femmes (14,8 % avaient eu une cure). Les patients ayant une des comorbidités recherchées ont reçu moins de cures que la population générale, ce phénomène était d'autant plus marqué chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson. Environ la moitié des cures de corticoïdes (48,9 %) étaient prescrites en association avec un antibiotique.

Dans les 3 mois suivant la cure courte, 3,3 ‰ des patients ont présenté un des 6 évènements indésirables graves (critère de jugement principal de l'étude), 2 ‰ des patients ont présenté une fracture, 0,8 ‰ des patients ont présenté une décompensation cardiaque et 0,3 ‰ des patients ont présenté une thrombose veineuse. Les 6 évènements indésirables confondus se sont déclarés majoritairement dans les 30 premiers jours suivant la cure. Les thromboses veineuses et les décompensations cardiaques sont survenues majoritairement sur la période de 1 à 30 jours, tandis que les fractures sont survenues majoritairement sur la période de 31 à 90 jours.

On a constaté une nette augmentation du taux d'incidence des évènements indésirables confondus après une cure courte de corticoïdes avec l'avancée en âge, la population des plus de 75 ans présentait des taux d'incidence particulièrement importants avec 1,5 % d'évènements indésirables sur 3 mois dans cette population. Les hommes ont présenté environ deux fois plus d'évènements indésirables tous types confondus que les femmes, bien qu'ils aient reçu moins de cures de corticoïdes que les femmes. Les patients atteints d'une des comorbidités recherchées ont présenté plus d'évènements indésirables que le reste de la population d'étude. Les patients ayant reçu une cure de corticoïdes associée à des antibiotiques ou des IPP ont présenté plus d'évènements indésirables que les patients ayant reçus des corticoïdes seuls.

## **B. Comparaison avec les autres études**

### **1. Comparaison des résultats avec les études américaine et taïwanaise**

#### **a. Comparaison avec les études américaine et taïwanaise des taux d'incidence des évènements indésirables chez les patients ayant reçu une cure courte de corticoïdes.**

Les études de *Waljee* et de *Yao* (36) (15) recherchent 3 évènements indésirables graves après une cure courte de corticoïdes, respectivement le sepsis, les thromboses veineuses, les fractures pour l'étude de *Waljee* et le sepsis, l'hémorragie digestive, la décompensation cardiaque pour l'étude de *Yao*. Ces deux études ont une méthodologie relativement similaire afin de rechercher les évènements indésirables après une cure courte de corticoïdes, elles utilisent une série de cas auto-contrôlée dans laquelle le patient qui reçoit une cure est également son propre témoin. Les taux d'incidence retrouvés dans ces études sont plus importants que les taux d'incidence retrouvés dans notre étude. Ces deux études ne se focalisent pas uniquement sur les évènements indésirables susceptibles d'entraîner une hospitalisation, les évènements indésirables pris en charge en ambulatoire sont également recueillis, ce qui peut expliquer que les taux d'incidence soient plus importants dans ces études. De plus, la cotation des évènements indésirables en France par l'intermédiaire du PMSI est assez compliquée avec le risque que tous les évènements indésirables n'aient pas été cotés et donc comptabilisés. On retrouve en revanche un taux assez proche de décompensations cardiaques entre notre étude et celle de *Yao*, en effet suite à une cure courte de corticoïdes 0,8 ‰ des patients présente une décompensation cardiaque dans notre étude contre 1,3 ‰ dans l'étude de *Yao*.

#### **b. Comparaison avec les études américaine et taïwanaise des taux d'incidence des évènements indésirables chez les patients n'ayant pas reçu de cures courtes de corticoïdes (témoins).**

Les études de *Waljee* et *Yao* retrouvent plus d'évènements indésirables portant sur le sepsis, la thrombose, les fractures et l'hémorragie digestive chez les témoins qu'on ne retrouve d'évènements indésirables dans notre étude chez les patients ayant eu une cure de corticoïdes, probablement pour les raisons mentionnées plus haut. En revanche, le taux de décompensations cardiaques chez les patients ayant reçu une cure de corticoïdes dans notre étude (0,8 ‰) est plus élevé que le taux de décompensation cardiaques chez les témoins n'ayant pas reçu de cure de corticoïdes dans l'étude de *Yao* (0,4 ‰), ce qui semble suggérer que les corticoïdes en cure courte pourraient entraîner des décompensations cardiaques.

## **2. Comparaison des résultats avec les données de population générale de différentes études**

### **a. Comparer les taux d'incidence des fractures chez les patients ayant reçu une cure de corticoïdes avec les taux d'incidence des fractures dans la population générale.**

En comparant les résultats de notre étude à des données de l'Assurance Maladie de 2013, on a mis en évidence que le taux d'incidence des fractures dans les 3 mois suivant une cure courte de corticoïdes dans la population bretonne de plus de 60 ans est plus importante que le taux d'incidence des fractures à partir de 60 ans dans la population générale française (46) (47). En effet, on retrouve un taux d'incidence de fracture à 3 mois de 0,37 % chez les consommateurs de corticoïdes dans notre étude contre 0,28 % dans la population générale.

L'analyse des résultats de cette étude semble être en faveur d'une augmentation des taux d'incidence des fractures après une cure courte de corticoïdes, cependant du fait du caractère descriptif de notre étude nous ne sommes pas en mesure de pouvoir confirmer un lien de causalité.

### **b. Comparer les taux d'incidence des thromboses veineuses (phlébite et EP inclus) chez les patients ayant reçu une cure courte de corticoïdes avec les taux d'incidence des thromboses dans la population générale**

L'étude de *Bouée et al* (48) retrouve un taux d'incidence annuel des thromboses veineuses (EP et TVP) par an dans la population générale française de 184 / 100 000, soit un taux d'incidence de 0,46 ‰ sur 3 mois. En comparaison, on retrouve dans notre étude un taux d'incidence des thromboses veineuses de 0,30 ‰ après une cure courte de corticoïdes. Ce taux d'incidence plus élevé dans l'étude de *Bouée et al* est expliqué par la prévalence importante des thromboses veineuses profondes prises en charge en ville ne nécessitant pas d'hospitalisation, ces TVP ne sont donc pas comptabilisées dans notre étude.

Une autre étude menée par *Olie et al* (49) réalisée en France en 2013 retrouve un taux d'incidence annuel des thromboses veineuses (EP et TVP) dans la population générale française de 186,6 / 100 000, soit un taux d'incidence de 0,46 ‰ sur 3 mois.

L'étude de *Delluc et al* (50) réalisée dans l'ouest de la France retrouve un taux d'incidence des thromboses veineuses de 1,57 ‰ par an, soit un taux d'incidence de 0,39 ‰ sur 3 mois. Cette étude compare également les taux de thromboses veineuses entre 2013 et 1998, elle retrouve une diminution des taux d'incidence avec le temps, probablement expliquée par une meilleure prévention dans ce domaine. Cette baisse des thromboses veineuses avec le temps peut en partie expliquer que les taux d'incidence observés dans notre étude soit plus faible que dans les études antérieures.

L'analyse des résultats des études antérieures ne semble pas être en faveur d'une augmentation des taux d'incidence des thromboses veineuses après une cure courte de corticoïdes, cependant du fait du caractère descriptif de notre étude nous ne sommes pas en mesure de pouvoir répondre à cette question.

### **c. Comparer les taux d'incidence des décompensations cardiaques chez les patients ayant reçu une cure courte de corticoïdes avec les taux d'incidence des décompensations cardiaques dans la population générale.**

En France dans la population générale, 165 000 patients ont été hospitalisés pour décompensations cardiaques selon la *Société française de cardiologie* en 2021 (51), soit un taux d'incidence de 0,61 ‰ sur une période de 3 mois. En comparaison, on retrouve dans notre étude un taux d'incidence des décompensations cardiaques de 0,80 ‰ après une cure courte de corticoïdes.

Selon une étude de *Santé Publique France* (52), dans la population générale 231,2 / 100 000 personnes ont été hospitalisés pour décompensation cardiaque en 2008, soit un taux d'incidence de 0,58 ‰ sur une période de 3 mois contre 0,80 ‰ après une cure courte de corticoïdes dans notre étude.

L'analyse des résultats des études antérieures semble être en faveur d'une augmentation des taux d'incidence des décompensations cardiaques après une cure courte de corticoïdes, cependant du fait du caractère descriptif de notre étude nous ne sommes pas en mesure de pouvoir confirmer un lien de causalité.

Au vu du faible nombre d'hémorragies digestives, de décompensations psychiatriques et de sepsis relevés dans l'étude, il n'est pas possible de réaliser une comparaison des taux d'incidence de ces évènements avec des études antérieures.

## **C. Forces et limites de l'étude**

### **1. Limites de l'étude**

Tout d'abord, les cures de corticoïdes sont recensées par l'intermédiaire du SNDS à partir des délivrances en pharmacie. Nous n'avons donc pas à notre disposition les indications de prescription des cures courtes car les pharmaciens ont accès à l'ordonnance sans avoir accès à l'indication de prescription. Il n'est donc pas possible de faire une analyse en sous-groupes sur l'indication de la cure courte. Cette absence d'information sur l'indication de prescription entraîne une difficulté à exclure de l'étude certaines pathologies ayant une indication validée de cure courte lorsqu'elle ne rentre pas dans le cadre d'une ALD. Peu de pathologies ont une indication validée de cure courte de corticoïdes en dehors de l'ALD, on peut citer par exemple le cas de la laryngite striduleuse. Cependant, les laryngites nécessitant une cure courte de corticoïdes touchent surtout la population pédiatrique, ce qui entraîne un biais très limité car cette population n'est pas incluse dans l'étude.

Les thromboses veineuses profondes peuvent être diagnostiquées à l'hôpital mais également en ville, il existe donc une sous-estimation des taux d'incidence des thromboses veineuses car notre étude ne prend en compte que les évènements diagnostiqués à l'hôpital. Dans notre étude, nous avons souhaité nous intéresser uniquement aux évènements indésirables graves susceptibles d'entraîner une hospitalisation.

Les résultats de l'étude ne sont pas généralisables à la population de moins de 21 ans car cette population n'est pas incluse dans l'étude. Nous avons choisi de ne pas inclure cette partie de la population car les indications de prescriptions et le profil d'effets indésirables des corticoïdes sont différents dans la population pédiatrique.

Nous avons décidé de ne pas mettre de limite supérieure d'âge dans notre étude et d'inclure la population des plus de 60 ans. Les études qui se sont intéressées dans le passé aux effets indésirables des cures courtes de corticoïdes ont exclu les plus de 60 ans, certainement car ils présentent plus de comorbidités et plus de traitements donc ils sont plus soumis aux interactions médicamenteuses. Devant l'absence de données dans cette population, nous avons décidé de les inclure malgré le risque de biais de confusion. Cependant, afin de limiter ce biais nous avons décidé de réaliser une analyse en sous-groupe en prenant en compte l'âge des patients afin d'avoir des taux d'incidence à la fois dans la population de plus de 60 ans et dans la population de moins de 60 ans.

Une autre limite de notre étude concerne les prescriptions de corticoïdes intra-hospitalières. Dans notre étude, nous ne prenons pas en compte les cures courtes de corticoïdes prescrites par un médecin généraliste en ville si elles sont précédées d'une prise de corticoïdes dans les 6 mois précédents la cure. Nous n'avons pas accès avec la base SNIIRAM aux prescriptions de corticoïdes intra-hospitalières. Les patients hospitalisés dans les 6 mois précédents une cure prescrite par un médecin généraliste ont donc pu recevoir des corticoïdes durant leur hospitalisation sans qu'on puisse avoir accès à cette donnée. Pour diminuer le biais liés à ces prescriptions hospitalières, nous avons décidé d'exclure les patients qui ont été hospitalisés dans les 30 jours précédents une cure. Un léger biais persiste et concerne les patients hospitalisés entre 6 mois et 1 mois avant la cure de corticoïdes et ayant reçu des corticoïdes durant leur hospitalisation.

Les corticoïdes sont responsables de nombreux effets indésirables. Il est important de mentionner que nous avons recherché six évènements indésirables des corticoïdes. Cette recherche n'est donc pas exhaustive, de nombreux évènements indésirables n'ont pas été recherchés, ce qui encourage à prendre encore plus de précautions vis-à-vis de la prescription hors-AMM de cures courtes de corticoïdes.

La méthodologie de notre étude du fait de son caractère observationnel descriptif ne permet pas d'établir un lien de causalité entre les cures courtes de corticoïdes et les évènements indésirables retrouvés. L'analyse comparative n'a pas été réalisée du fait de la difficulté à définir un témoin. Cette

étude peut donner lieu dans un second temps à d'autres études dans l'objectif de rechercher un lien de causalité. En revanche, un des éléments en faveur d'une implication des cures courtes de corticoïdes dans la survenue des évènements indésirables recherchés est que certains évènements indésirables (thromboses veineuses et décompensations cardiaques) se déclarent majoritairement dans les 30 jours suivant la cure courte et se manifestent en moins grande proportion à distance de la cure (entre 30 et 90 jours). Les résultats observés durant l'étude incitent à prendre des précautions quant à la prescription des corticoïdes en cure courte, dans le sens d'une diminution de prescription.

## **2. Forces de l'étude**

Les indications de cures courtes de corticoïdes sont différentes en fonction de la spécialité du prescripteur, notamment entre les prescriptions des médecins généralistes et les prescriptions des spécialistes. Afin d'être le plus précis possible dans l'évaluation des évènements indésirables de ces cures courtes, nous avons décidé de nous focaliser uniquement sur les prescriptions des médecins généralistes. De plus, dans un objectif de santé publique, nous avons décidé de cibler uniquement les cures prescrites hors-AMM en dehors des indications validées par les autorités de santé car les preuves d'efficacité de ces cures ne sont pas consensuelles. Quelques études ont analysé les évènements indésirables des cures courtes de corticoïdes en incluant à la fois les cures ayant une indication validée et les cures prescrites hors-AMM sans les distinguer, nous avons souhaité dans notre étude nous focaliser uniquement sur les cures prescrites hors-AMM.

Afin de limiter le biais lié à des expositions aux corticoïdes répétées, nous prenons en compte l'effet d'une seule et unique cure dans l'étude, en effet les cures précédées d'une prise de corticoïdes toutes formes confondues dans les six mois précédents et dans les trois mois suivants ne sont pas prises en compte. Certains patients reçoivent beaucoup de cures sans que l'on connaisse la durée nécessaire pour considérer que l'effet de la cure sur l'organisme se soit estompé, c'est-à-dire la période de wash-out. Cela permet d'être plus précis sur l'évaluation du taux d'incidence des évènements indésirables d'une cure courte de corticoïdes. En conséquence, les résultats sont potentiellement sous-estimés par rapport à d'autres études, les taux d'incidence seraient certainement plus élevés en prenant en compte une ou plusieurs cures de corticoïdes dans l'étude.

Les données sont extraites à partir du SNDS, c'est une base de données considérée comme étant « unique en Europe, voire au monde » (43). Le SNDS est une base de données nationale à caractère public qui n'est pas basée sur un système d'assurance privée. Les informations extraites de cette base sont fiables et de bonne qualité. Cette base de données nous a permis de réaliser une étude en population avec pour conséquence l'obtention de taux d'incidence réels, ce qui nous a évité d'avoir recours à des estimations à partir d'un échantillon de la population. Cette étude a été menée à l'échelle de la Bretagne, les résultats ne sont donc pas généralisables à l'échelle nationale. Nous avons obtenu une grande taille de population d'étude grâce à l'utilisation du SNDS, en effet les données de plus de trois millions de patients ont été analysées. L'utilisation de cette base de données a permis d'évaluer

les taux d'incidence de nombreux évènements indésirables (6 au total) sur la même étude et de recueillir de nombreuses données concernant les patients notamment pour l'analyse en sous-groupes.

Dans notre étude, les évènements indésirables graves menant à une hospitalisation ont été recherchés car nous considérons ces évènements indésirables comme inacceptables sur le plan de la sécurité du patient. En conséquence, il existe un risque de sous-estimation des taux d'incidence de certains évènements indésirables qui ont été pris en charge en ville sans avoir recours à l'hôpital.

Nous avons remarqué que peu d'études se sont intéressées à la sécurité des cures courtes de corticoïdes à l'échelle mondiale, deux études se sont penchées sur le sujet aux Etats-Unis et à Taïwan, c'est-à-dire dans des populations très différentes de la population française (36) (15). Ce manque de données concernant la population française et l'absence de consensus sur la sécurité des cures courtes de corticoïdes entre certaines études nous a encouragé à monter cette étude.

## V. Conclusion

Le taux d'incidence des 6 évènements indésirables graves réunis déclarés dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale, chez les patients bretons de plus de 21 ans en 2018 et 2019 est de 3,3 ‰, avec des taux d'incidence de 2 ‰ pour les fractures, 0,8 ‰ pour la décompensation cardiaque et 0,3 ‰ pour les thromboses veineuses.

Une grande disparité de prescription des corticoïdes en cure courte existe entre les médecins généralistes. Il est nécessaire d'être prudent lors de l'initiation de cures courtes de corticoïdes en évaluant la balance bénéfice-risque pour chaque patient car ces cures ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Dans le cas où la cure est prescrite, il est important de rester vigilant afin de surveiller l'apparition d'évènements indésirables, notamment durant les 30 premiers jours de traitement. La comparaison des résultats de notre étude avec des données de population plus larges nous oriente plutôt vers une augmentation des fractures et des décompensations cardiaques dans les 3 mois suivants une cure courte de corticoïdes. Cependant, la méthodologie de notre étude, du fait de son caractère observationnel descriptif, ne nous permet pas d'établir un lien de causalité entre une cure courte de corticoïdes et les évènements indésirables étudiés. D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer s'il existe un lien de causalité entre la prescription de corticoïdes en cure courte et les évènements indésirables des corticoïdes évalués dans notre étude. Dans un principe de précaution, il semble intéressant de diminuer la prescription hors-AMM de corticoïdes en cure courte, d'avoir recours à d'autres thérapeutiques afin de garantir plus de sécurité au patient et de renforcer la formation des prescripteurs sur cette classe médicamenteuse.

Pour aller plus loin, il serait intéressant d'analyser les représentations des médecins et des patients vis-à-vis des corticoïdes afin d'expliquer ces habitudes de prescription très différentes d'un praticien à un autre.



## FACULTE DE MEDECINE

NOM et Prénom : POIRIER Benjamin

### TITRE DE LA THESE d'EXERCICE

(Ce document sera à insérer dans les thèses définitives)

Etude de cohorte évaluant le risque d'évènements indésirables graves dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale, chez les patients bretons de plus de 21 ans en 2018 et 2019.

Rennes, le 27 avril 2023

D<sup>e</sup> Maryline DUFILS-GELGON  
MEDECINE GÉNÉRALE  
MORDELLES (35)  
35 10 6694 9

**Le Directeur de thèse**

Rennes, le 28 mai 2023

Pr Benoît GODEY  
Chef de Service  
Service d'ORL et Chirurgie Maxillo-Faciale  
CHU Rennes  
RPP 5 104 026 482 01

**Le Président de jury**

### **Vu et permis d'imprimer**

Rennes, le 22 JUIN 2023

**Le Président de l'Université  
de Rennes**

**D. ALIS**

# BIBLIOGRAPHIE

1. Prescrire Rédaction. Corticoïdes voie générale. janv 2022; Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/139/568/49465/0/About.aspx>
2. Migita K, Arai T, Ishizuka N, Jiuchi Y, Sasaki Y, Izumi Y, et al. Rates of Serious Intracellular Infections in Autoimmune Disease Patients Receiving Initial Glucocorticoid Therapy. PLOS ONE. 19 nov 2013;8(11):e78699.
3. Hahn BH, MacDermott RP, Jacobs SB, Pletscher LS, Beale MG. Immunosuppressive effects of low doses of glucocorticoids: effects on autologous and allogeneic mixed leukocyte reactions. The Journal of Immunology. 1 juin 1980;124(6):2812-7.
4. Yao TC, Huang YW, Chang SM, Tsai SY, Wu AC, Tsai HJ. Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events : A Nationwide Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 1 sept 2020;173(5):325-30.
5. Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, Pechlivanoglou P, Lévesque LE, Adachi JD, et al. Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. Osteoporos Int. mai 2016;27(5):1709-18.
6. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. BMJ. 10 août 1996;313(7053):344-6.
7. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, Ventura M, Termine A, Milano E, et al. Immediate Fall of Bone Formation and Transient Increase of Bone Resorption in the Course of High-Dose, Short-Term Glucocorticoid Therapy in Young Patients with Multiple Sclerosis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 oct 2004;89(10):4923-8.
8. Pearce G, Ryan PF, Delmas PD, Tabensky DA, Seeman E. The deleterious effects of low-dose corticosteroids on bone density in patients with polymyalgia rheumatica. Rheumatology. 1 mars 1998;37(3):292-9.
9. Sambrook P, Birmingham J, Kempler S, Kelly P, Eberl S, Pocock N, et al. Corticosteroid effects on proximal femur bone loss. Journal of Bone and Mineral Research. 1990;5(12):1211-6.
10. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of Low-Dose Prednisone on Bone Metabolism. Journal of Bone and Mineral Research. 2005;20(3):464-70.
11. Kauh E, Mixson L, Malice MP, Mesens S, Ramael S, Burke J, et al. Prednisone affects inflammation, glucose tolerance, and bone turnover within hours of treatment in healthy individuals. European Journal of Endocrinology. 1 mars 2012;166(3):459-67.
12. Stuijver DJF, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM, et al. Use of Oral Glucocorticoids and the Risk of Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. Chest. 1 mai 2013;143(5):1337-42.
13. Orsi FA, Lijfering WM, Geersing GJ, Rosendaal FR, Dekkers OM, le Cessie S, et al. Glucocorticoid use and risk of first and recurrent venous thromboembolism: self-controlled case-series and cohort study. Br J Haematol. juin 2021;193(6):1194-202.
14. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 15 mai 2014;4(5):e004587.
15. Yao TC, Huang YW, Chang SM, Tsai SY, Wu AC, Tsai HJ. Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events : A Nationwide Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. 1 sept 2020;173(5):325-30.

16. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 16 nov 2004;141(10):764-70.
17. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest.* août 2002;122(2):624-8.
18. Hall AS, Thorley G, Houtman PN. The effects of corticosteroids on behavior in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* déc 2003;18(12):1220-3.
19. Ricoux A, Guitteny-Collas M, Sauvaget A, Delvot P, Pottier P, Hamidou M, et al. [Oral glucocorticoid-induced psychiatric side-effects: focus on clinical specificities, incidence, risk factors and treatment]. *Rev Med Interne.* mai 2013;34(5):293-302.
20. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects and issues unique to pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* févr 2017;76(2):201-7.
21. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SOLUPRED 20 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2023 [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63226984&typedoc=R>
22. del Rincón I, Battafarano DF, Restrepo JF, Erikson JM, Escalante A. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2014;66(2):264-72.
23. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med.* 20 oct 2005;353(16):1711-23.
24. HAS. Avis de la commission de la transparence [Internet]. 2010. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-08/solupred\\_-\\_ct-7581.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-08/solupred_-_ct-7581.pdf)
25. Prescrire Rédaction. 7 principes pour une bonne pratique face aux interactions médicamenteuses. janv 2022; Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/169/753/0/0/About.aspx>
26. Groupe qualité. Données de l'étude portant sur les cures courtes de corticoïdes [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://bretagne.groupe-qualite.org/les-themes-des-groupe-qualite-bretagne/>
27. Groupe Qualité. Caractéristiques de la cure courte de corticoïde [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://bretagne.groupe-qualite.org/les-themes-des-groupe-qualite-bretagne/>
28. Groupe qualité. Union Régionale des Professionnels de Santé – Médecins Libéraux de Bretagne (URPS-MLB). [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.urpsmlb.org/sur-le-terrain/groupe-qualite/>
29. Antoine Langevin. Représentativité des médecins généralistes libéraux des groupes qualités bretons : Une étude transversale à partir de données issues du Système National de Données de Santé (SNDS). 2022.
30. Réseau Sentinelles. Y a-t-il des variations de prescription en pédiatrie ambulatoire entre les pays développés ? 29 juin 2022; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2791284>
31. Taine M, Offredo L, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M, Chalumeau M. Pediatric Outpatient Prescriptions in Countries With Advanced Economies in the 21st Century: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 1 avr 2022;5(4):e225964.

32. HAS. Commission de la transparence pour le Cortancyl. 20 nov 2013; Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13099\\_CORTANCYL\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT13099.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13099_CORTANCYL_PIS_RI_Avis2_CT13099.pdf)
33. HAS. Commission de la transparence pour le Célestène et le Diprostène. 5 oct 2016; Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14017\\_CELESTENE\\_DIPROSTENE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14017.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14017_CELESTENE_DIPROSTENE_PIS_RI_Avis2_CT14017.pdf)
34. Prescrire Redaction. Lombalgies : Pas d'efficacité démontrée des corticoïdes par voie générale. 2018; Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/139/568/49465/0/About.aspx>
35. Stone S, Malanga GA, Capella T. Corticosteroids: Review of the History, the Effectiveness, and Adverse Effects in the Treatment of Joint Pain. *Pain Physician*. janv 2021;24(S1):S233-46.
36. Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 12 avr 2017;357:j1415.
37. Hay AD, Little P, Harnden A, Thompson M, Wang K, Kendrick D, et al. Effect of Oral Prednisolone on Symptom Duration and Severity in Nonasthmatic Adults With Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 août 2017;318(8):721-30.
38. Hayward GN, Hay AD, Moore MV, Jawad S, Williams N, Voysey M, et al. Effect of Oral Dexamethasone Without Immediate Antibiotics vs Placebo on Acute Sore Throat in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 18 avr 2017;317(15):1535-43.
39. Prescrire Rédaction. Soulager les symptômes d'angine aiguë. [Internet]. 2004 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/23468/0/NewsDetails.aspx>
40. BIBAS Jordan. Etude qualitative de la pratique des médecins généralistes en Ile-de-France sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections respiratoires hautes (ou « de la sphère ORL »). 2017.
41. Fernandes RM, Wingert A, Vandermeer B, Featherstone R, Ali S, Plint AC, et al. Safety of corticosteroids in young children with acute respiratory conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 août 2019;9(8):e028511.
42. Yao TC, Wang JY, Chang SM, Chang YC, Tsai YF, Wu AC, et al. Association of Oral Corticosteroid Bursts With Severe Adverse Events in Children. *JAMA Pediatrics*. 1 juill 2021;175(7):723-9.
43. Assurance Maladie. Présentation du SNDS | L'Assurance Maladie [Internet]. 2023 [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/en-savoir-plus-snds/presentation-systeme-national-donnees-sante-snds>
44. APIMED. L'association APIMED Bretagne [Internet]. Groupes Qualité Bretagne. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://bretagne.groupes-qualite.org/association-apimed-bretagne/>
45. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. *Archives of Disease in Childhood*. 1 avr 2016;101(4):365-70.
46. Améli.fr. Comprendre l'ostéoporose [Internet]. Améli.fr. 2021 [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>
47. INSEE. Population par âge – Tableaux de l'Économie Française | Insee [Internet]. 2016 [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>
48. Bouée S, Emery C, Samson A, Gourmelen J, Bailly C, Cotté FE. Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of a national insurance claims database. *Thromb J*. 2016;14:4.

49. Olie V, Chin F, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *Journal des Maladies Vasculaires*. oct 2013;38(5):308.
50. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost*. 28 oct 2016;116(5):967-74.
51. Société française de cardiologie. Télésurveillance de l'insuffisant cardiaque et protocole de coopération [Internet]. 2021 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sfcardio.fr/actualite/telesurveillance-de-linsuffisant-cardiaque-et-protocole-de-cooperation>
52. Santé Publique France. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002-2008, France [Internet]. 2012 [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque/taux-de-patients-hospitalises-pour-insuffisance-cardiaque-en-2008-et-evolutions-en-2002-2008-france>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALD : Affection de longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APIMED : Amélioration des pratiques et de l'information médicales

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10<sup>ème</sup> révision

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

EP : Embolie pulmonaire

GQ : Groupe qualité

HTA : Hypertension artérielle

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information.

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SEP : Sclérose en plaque

SMR : Service médical rendu

SNDS : Système national des données de santé

SNIIRAM : Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie

TVP : Thrombose veineuse profonde

## ANNEXES

**Annexe 1** : Effets indésirables des corticoïdes issus du résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Solupred 20 mg (21).

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et peuvent survenir aux fréquences suivantes : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| Classe de système d'organes   | Effet Indésirable   |
|---|---|
| <b>Infections et infestations</b>   | Fréquence indéterminée : augmentation de la sensibilité aux infections  |
| <b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)</b> | Fréquence indéterminée : crises de phéochromocytome, des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés chez les patients présentant des hémopathies malignes (voir rubrique 4.4)   |
| <b>Affections du système immunitaire</b>  | Fréquence indéterminée : hypersensibilité   |
| <b>Affections endocriniennes</b>  | Fréquence indéterminée : syndrome de Cushing, déficit en hormone adrénocorticotrope, déficit ou insuffisance surrénalienne, atrophie surrénalienne <sup>4</sup> , manifestation d'un diabète latent, retard de croissance chez l'enfant, syndrome de sevrage aux corticoïdes <sup>1</sup> |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                               | Fréquence indéterminée : hypokaliémie, alcalose métabolique, rétention hydrosodée   |
| <b>Affections psychiatriques</b>  | o Fréquent : humeur euphorique, insomnie, agitation (nervosité)<br><br>o Rare : accès d'allure maniaque, états confusionnels ou confuso-oniriques<br><br>o Fréquence indéterminée : état dépressif à l'arrêt du traitement  |
| <b>Affections du système nerveux</b>  | Fréquence indéterminée : augmentation de la pression intracrânienne avec œdème papillaire (hypertension intracrânienne idiopathique) généralement après l'arrêt du traitement, convulsions (voie systémique ou intrathécale)  |
| <b>Affections oculaires</b>   | Fréquence indéterminée : vision floue, glaucome et cataractes (y compris sous-capsulaire), chorioretinopathies <sup>1</sup>   |
| <b>Affections cardiaques</b>  | Fréquence indéterminée : insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathies hypertrophiques chez les nourrissons prématurés <sup>1</sup>   |
| <b>Affections vasculaires</b>   | Fréquence indéterminée : hypertension   |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>   | Fréquence indéterminée : ulcères gastroduodénaux, ulcère de l'intestin grêle, perforations et hémorragies digestives ; des pancréatites aiguës ont été signalées, surtout chez l'enfant   |

|  |  |
|--|--|
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           | Fréquence indéterminée : atrophie cutanée, acné, purpura, ecchymose, hypertrichose   |
| <b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>  | Fréquence indéterminée : atrophie musculaire précédée par une faiblesse musculaire (augmentation du catabolisme protéidique), ostéoporose, fractures pathologiques, ostéonécrose, en particulier des têtes fémorales et humérales, ruptures tendineuses <sup>2</sup> |
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>               | Fréquence indéterminée : crise rénale sclérodermique <sup>3</sup>  |
| <b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>       | Fréquence indéterminée : menstruations irrégulières  |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> | Fréquence indéterminée : retard de cicatrisation   |
| <b>Investigations</b>  | Fréquence indéterminée : diminution de la tolérance au glucose, augmentation de la pression intraoculaire  |
| <b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b> | Fréquence indéterminée : contusion, fracture vertébrale par compression  |

**Annexe 2** : Indications des corticoïdes issus du RCP du Solupred 20 mg (21).

- COLLAGENOSSES-CONNECTIVITES
  - o Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.
- DERMATOLOGIQUES
  - o dermatoses bulleuses autoimmunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse,
  - o formes graves des angiomes du nourrisson,
  - o certaines formes de lichen plan,
  - o certaines urticaires aiguës,
  - o formes graves de dermatoses neutrophiliques.
- DIGESTIVES
  - o poussées évolutives de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn,
  - o hépatite chronique active auto-immune (avec ou sans cirrhose),
  - o hépatite alcoolique aiguë sévère, histologiquement prouvée.
- ENDOCRINIENNES
  - o thyroïdite subaiguë de De Quervain sévère,
  - o certaines hypercalcémies.
- HEMATOLOGIQUES
  - o purpuras thrombopéniques immunologiques sévères,
  - o anémies hémolytiques auto-immunes,
  - o en association avec diverses chimiothérapies dans le traitement d'hémopathies malignes lymphoïdes,
  - o érythroblastopénies chroniques acquises ou congénitales.
- INFECTIEUSES
  - o péricardite tuberculeuse et formes graves de tuberculose mettant en jeu le pronostic vital,
  - o pneumopathie à *Pneumocystis carinii* avec hypoxie sévère.
- NEOPLASIQUES
  - o traitement anti-émétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques,
  - o poussée œdémateuse et inflammatoire associée aux traitements antinéoplasiques (radio et chimiothérapie).
- NEPHROLOGIQUES
  - o syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales,
  - o syndrome néphrotique des hyalinoses segmentaires et focales primitives,
  - o stade III et IV de la néphropathie lupique,
  - o sarcoïdose granulomateuse intrarénale,
  - o vascularites avec atteinte rénale,
  - o glomérulonéphrites extra-capillaires primitives.
- NEUROLOGIQUES
  - o myasthénie,
  - o œdème cérébral de cause tumorale,
  - o polyradiculonévrite chronique, idiopathique, inflammatoire,
  - o spasme infantile (syndrome de West) / syndrome de Lennox-Gastaut,
  - o sclérose en plaques en poussée, en relais d'une corticothérapie intraveineuse.
- OPHTALMOLOGIQUES
  - o uvéite antérieure et postérieure sévère,
  - o exophtalmies œdémateuses,
  - o certaines neuropathies optiques, en relais d'une corticothérapie intraveineuse (dans cette indication, la voie orale en première intention est déconseillée).
- ORL
  - o certaines otites séreuses,
  - o polypose nasosinusienne,
  - o certaines sinusites aiguës ou chroniques,
  - o rhinites allergiques saisonnières en cure courte,
  - o laryngite aiguë striduleuse (laryngite sous-glottique) chez l'enfant.
- RESPIRATOIRES

- o asthme persistant de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à fortes doses,
- o exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave,
- o bronchopneumopathie chronique obstructive en évaluation de la réversibilité du syndrome obstructif,
- o sarcoïdose évolutive,
- o fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.
- RHUMATOLOGIQUES
  - o polyarthrite rhumatoïde et certaines polyarthrites,
  - o pseudo polyarthrite rhizomélique et maladie de Horton,
  - o rhumatisme articulaire aigu,
  - o névralgies cervico-brachiales sévères et rebelles.
- TRANSPLANTATION D'ORGANE ET DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ALLOGENIQUES
  - o prophylaxie ou traitement du rejet de greffe,
  - o prophylaxie ou traitement de la réaction du greffon contre l'hôte.

**Annexe 3** : Corrélation ALD et CIM-10 pour la cotation des critères d'exclusion de l'étude.

| ALD       | Pathologie reliée à l'ALD              | Cotation CIM-10 |
|-----------|--|-----------------|
| ALD.21.01 | LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE          | M32             |
| ALD.21.01 | LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE          | M35             |
| ALD.21.02 | SCLERODERMIE SYSTEMIQUE                | M33             |
| ALD.21.02 | SCLERODERMIE SYSTEMIQUE                | M34             |
| ALD.21.03 | VASCULARITES                           | M30             |
| ALD.21.03 | VASCULARITES                           | M31             |
|           |  |                 |
| ALD.10    | HEMOGMOBINOPATHIES, HEMOLYSES CHRO     | D56             |
| ALD.10    | HEMOGMOBINOPATHIES, HEMOLYSES CHRO     | D57             |
| ALD.10    | HEMOGMOBINOPATHIES, HEMOLYSES CHRO     | D58             |
| ALD.10    | HEMOGMOBINOPATHIES, HEMOLYSES CHRO     | D59             |
| ALD.10    | HEMOGMOBINOPATHIES, HEMOLYSES CHRO     | M31.1           |
|           |  |                 |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C81             |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C82             |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C83             |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C84             |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C85             |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C91             |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C92             |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C94             |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C95             |
| ALD.30.02 | MELANOME CUTANEE                       | C43             |
| ALD.30.03 | MYELOME MULTIPLE                       | C90             |
| ALD.30.04 | CANCER BRONCHO-PULMONAIRE ET MESOT     | C34             |
| ALD.30.04 | CANCER BRONCHO-PULMONAIRE ET MESOT     | C45             |
| ALD.30.05 | CANCER INVASIF DU COL UTERIN           | C53             |
| ALD.30.06 | CANCER COLORECTAL                      | C17             |
| ALD.30.06 | CANCER COLORECTAL                      | C18             |
| ALD.30.06 | CANCER COLORECTAL                      | C19             |
| ALD.30.06 | CANCER COLORECTAL                      | C20             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C01             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C02             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C04             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C06             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C09             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C10             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C11             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C13             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C14             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C30             |
| ALD.30.07 | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C32             |
| ALD.30.08 | CANCER PRIMITIF DU SYSTEME NERVEUX CE  | C72             |
| ALD.30.08 | CANCER PRIMITIF DU SYSTEME NERVEUX CE  | C71             |
| ALD.30.08 | CANCER PRIMITIF DU SYSTEME NERVEUX CE  | C70             |
| ALD.30.09 | CANCER DE L'ENDOMETRE                  | C54             |
| ALD.30.10 | CANCER DE L'ESTOMAC                    | C16             |

|           |  |       |
|-----------|--|-------|
| ALD.30.11 | CANCER PRIMITIF DU FOIE                | C22   |
| ALD.30.12 | CANCER DE L'ESOPHAGE                   | C15   |
| ALD.30.13 | CANCER DE L'OVAIRE                     | C56   |
| ALD.30.14 | CANCER DU PANCREAS                     | C25   |
| ALD.30.15 | CANCER DE LA PROSTATE                  | C61   |
| ALD.30.16 | CANCER DU REIN DE L'ADULTE             | C64   |
| ALD.30.17 | CANCER DU SEIN                         | C50   |
| ALD.30.18 | CANCER DU TESTICULE                    | C62   |
| ALD.30.19 | CANCER DE LA THYROÏDE                  | C73   |
| ALD.30.20 | CANCER DE LA VESSIE                    | C67   |
|           |  |       |
| ALD.02    | INSUFFISANCES MEDULLAIRES ET AUTRES C\ | D46   |
| ALD.02    | INSUFFISANCES MEDULLAIRES ET AUTRES C\ | D59.0 |
| ALD.02    | INSUFFISANCES MEDULLAIRES ET AUTRES C\ | D59.1 |
| ALD.02    | INSUFFISANCES MEDULLAIRES ET AUTRES C\ | D60   |
| ALD.02    | INSUFFISANCES MEDULLAIRES ET AUTRES C\ | D61   |
| ALD.02    | INSUFFISANCES MEDULLAIRES ET AUTRES C\ | D69.3 |
| ALD.02    | INSUFFISANCES MEDULLAIRES ET AUTRES C\ | D70   |
|           |  |       |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | N03   |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | N04   |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | N07   |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | N11   |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | N18   |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | N25   |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | Q60   |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | Q61   |
| ALD.19    | NEPHROPATHIE CHRONIQUE GRAVE ET SYND   | Q62   |
|           |  |       |
| ALD.28    | SUITES DE TRANSPLANTATION D'ORGANE     | Z94   |
|           |  |       |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C81   |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C82   |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C83   |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C84   |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C85   |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C91   |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C92   |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C94   |
| ALD.30.01 | LYMPHOME DE HODGKIN,LYMPHOME NON HI    | C95   |
| ALD.30.02 | MELANOME CUTANEE                       | C43   |
| ALD.30.03 | MYELOME MULTIPLE                       | C90   |
| ALD.30.04 | CANCER BRONCHO-PULMONAIRE ET MESOT     | C34   |
| ALD.30.04 | CANCER BRONCHO-PULMONAIRE ET MESOT     | C45   |
| ALD.30.05 | CANCER INVASIF DU COL UTERIN           | C53   |
| ALD.30.06 | CANCER COLORECTAL                      | C17   |
| ALD.30.06 | CANCER COLORECTAL                      | C18   |

|                     |  |       |
|---------------------|--|-------|
| ALD.30.06           | CANCER COLORECTAL                      | C19   |
| ALD.30.06           | CANCER COLORECTAL                      | C20   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C01   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C02   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C04   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C06   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C09   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C10   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C11   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C13   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C14   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C30   |
| ALD.30.07           | CANCER DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPEI | C32   |
| ALD.30.08           | CANCER PRIMITIF DU SYSTÈME NERVEUX CE  | C72   |
| ALD.30.08           | CANCER PRIMITIF DU SYSTÈME NERVEUX CE  | C71   |
| ALD.30.08           | CANCER PRIMITIF DU SYSTÈME NERVEUX CE  | C70   |
| ALD.30.09           | CANCER DE L'ENDOMETRE                  | C54   |
| ALD.30.10           | CANCER DE L'ESTOMAC                    | C16   |
| ALD.30.11           | CANCER PRIMITIF DU FOIE                | C22   |
| ALD.30.12           | CANCER DE L'ŒSOPHAGE                   | C15   |
| ALD.30.13           | CANCER DE L'OVAIRE                     | C56   |
| ALD.30.14           | CANCER DU PANCREAS                     | C25   |
| ALD.30.15           | CANCER DE LA PROSTATE                  | C61   |
| ALD.30.16           | CANCER DU REIN DE L'ADULTE             | C64   |
| ALD.30.17           | CANCER DU SEIN                         | C50   |
| ALD.30.18           | CANCER DU TESTICULE                    | C62   |
| ALD.30.19           | CANCER DE LA THYROÏDE                  | C73   |
| ALD.30.20           | CANCER DE LA VESSIE                    | C67   |
|                     |  |       |
| ALD.24              | RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE ET MALADIE    | K50   |
| ALD.24              | RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE ET MALADIE    | K51   |
|                     |  |       |
| ALD.25              | SCLEROSE EN PLAQUES                    | G35   |
|                     |  |       |
| ALD.22              | POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EVOLUTIVE      | M05   |
| ALD.22              | POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EVOLUTIVE      | M06   |
| ALD.22              | POLYARTHRITE RHUMATOÏDE EVOLUTIVE      | M08   |
|                     |  |       |
| ALD.27              | SPONDYLARTHRITE GRAVE                  | M08.1 |
| ALD.27              | SPONDYLARTHRITE GRAVE                  | M45   |
| ALD.27              | SPONDYLARTHRITE GRAVE                  | M46   |
| ALD.27              | SPONDYLARTHRITE GRAVE                  | M07   |
|                     |  |       |
| Grossesse confirmée | Z32.1                                  |       |

**Annexe 4** : Corrélation ALD et CIM-10 pour les sous-groupes (comorbidités).

| ALD       | Pathologie reliée à l'ALD                             | Cotation CIM-10 |
|-----------|---|-----------------|
| ALD.01    | ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL INVALIDANT               | G08             |
| ALD.01    | ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL INVALIDANT               | G81             |
| ALD.01    | ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL INVALIDANT               | I60             |
| ALD.01    | ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL INVALIDANT               | I61             |
| ALD.01    | ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL INVALIDANT               | I62             |
| ALD.01    | ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL INVALIDANT               | I63             |
| ALD.01    | ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL INVALIDANT               | I64             |
| ALD.01    | ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL INVALIDANT               | I69             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I05             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I06             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I07             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I08             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I27             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I34             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I35             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I36             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I37             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I42             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I47             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I48             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I49             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I50             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | I51             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | Q20             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | Q21             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | Q22             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | Q23             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | Q24             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | Q25             |
| ALD.05    | INSUFFISANCE CARDIAQUE GRAVE, TROUBLES DU RYTHME GR,  | Q26             |
| ALD.06.01 | CIRRHOSES   | K70.3           |
| ALD.06.01 | CIRRHOSES   | K71.7           |
| ALD.06.01 | CIRRHOSES   | K74             |
| ALD.06.01 | CIRRHOSES   | K74.3           |
| ALD.06.02 | HEPATITE CHRONIQUE B                                  | B18.1           |
| ALD.06.03 | HEPATITE CHRONIQUE C                                  | B18.2           |
| ALD.08    | DIABETE DE TYPE 1 ET DIABETE DE TYPE 2                | E10             |
| ALD.08    | DIABETE DE TYPE 1 ET DIABETE DE TYPE 2                | E11             |
| ALD.14.01 | ASTHME  | J45             |
| ALD.14.02 | INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE GRAVE DE L'ADULTE | J42             |
| ALD.14.02 | INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE GRAVE DE L'ADULTE | J43             |
| ALD.14.02 | INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE GRAVE DE L'ADULTE | J96.1           |
| ALD.15    | MALADIE D'ALZHEIMER ET AUTRES DEMENCES                | F00             |

|        |   |       |
|--------|---|-------|
| ALD.15 | MALADIE D'ALZHEIMER ET AUTRES DEMENCES    | F01   |
| ALD.15 | MALADIE D'ALZHEIMER ET AUTRES DEMENCES    | F03   |
| ALD.15 | MALADIE D'ALZHEIMER ET AUTRES DEMENCES    | F10.6 |
| ALD.16 | MALADIE DE PARKINSON                      | G20   |
| ALD.16 | MALADIE DE PARKINSON                      | G21   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F10   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F11   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F12   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F13   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F14   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F15   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F16   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F18   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F19   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F20   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F21   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F22   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F25   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F28   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F29   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F31   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F32.2 |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F32.3 |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F33   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F34   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F40   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F41   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F42   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F44   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F50   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F53   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F60   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F79   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F84   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | F92   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | Q04   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | Q90   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | Q99   |
| ALD.23 | AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES DE LONGUE DUREE | T74.2 |

**Annexe 5** : Cotation des événements indésirables recherchés dans l'étude à partir de la CIM-10.

| Evènement indésirable                                     | Codes diagnostics CIM-10<br>(Diagnostic principal,<br>diagnostic relié, diagnostic<br>associé) |
|---|--|
| Sepsis  | A40, A41, A02.1, A22.7, A26.7, A32.7, B37.7, R57.2, R65.1                                      |
| Embolie pulmonaire  | I26  |
| Phlébite et thrombophlébite                               | I80  |
| Hémorragie digestive                                      | K92.1, K92.2, K92.3, K25   |
| Gastrite hémorragique                                     | K29.0  |
| Ulcères digestifs, avec hémorragie                        | K25 à K29, avec comme 4eme caractère .0, .2, .4 ou .6  |
| Insuffisance cardiaque                                    | I11.0, I13.0, I50  |
| Episode maniaque  | F30  |
| Episode maniaque chez un patient avec troubles bipolaires | F31.1, F31.2, F31.6  |
| Bouffée délirante aigue                                   | F23  |
| Fracture (toute)  | S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12                           |
| Fracture extrémité distale du radius                      | S52.5  |
| Fracture des vertebres lombaires                          | S32.0, S32.7   |
| Fracture du col fémoral                                   | S72.0  |

**Annexe 6** : Liste des corticoïdes retenus pour l'étude.

Corticoïdes non-surbrillés en rouge : corticoïdes retenus pour les cures courtes (voie orale).

Corticoïdes surbrillés en rouge : corticoïdes n'entrant pas dans le cadre des cures courtes (voie intraveineuse ou voie intra-articulaire).

Corticoïdes surbrillés et non-surbrillés : corticoïdes toutes formes confondues sauf forme inhalée.

| Code CIP      | Nom                                   | Code ATI Classe ATC     | CODE ATC | Nom de l'ATC2                  |
|---------------|---------------------------------------|-------------------------|----------|--------------------------------|
| 3400928099976 | PREDNISOLONE TEVA 5 MG 30 CPR         | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400928099983 | PREDNISOLONE ACCORD 5 MG 28 CPR       | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400928099990 | PREDNISOLONE APOTEX 5 MG 30 CPR       | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930050354 | PREDNISONE BIOGARAN 5 MG CPR SEC      | H02AB07 PREDNISONE      | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930109670 | BETNESOL 4MG/1ML SOL INJ 1/1 ML       | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930109731 | BETNESOL 0,5MG CPR EFF 30             | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930194607 | CELESTENE 4MG/1ML SOL INJ 3/1 ML      | H02AB07 PREDNISONE      | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930194836 | CELESTENE 0,5MG CPR 30                | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930195086 | CELESTENE 0,5MG/1ML SOL BUY GTTE 1/30 | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930258972 | CORTANCYL 1MG CPR 30                  | H02AB07 PREDNISONE      | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930259054 | CORTANCYL 5MG CPR 30                  | H02AB07 PREDNISONE      | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930261644 | CORTISONE ROUSSEL 5MG CPR 20          | H02AB10 CORTISONE       | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930282755 | DECADRON 0,5MG CPR 40                 | H02AB02 DEXAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930285367 | DECTANCYL 0,5MG CPR 30                | H02AB02 DEXAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930285718 | DECTANCYL 0,5% SUSP INJ 3ML 1/3 ML    | H02AB02 DEXAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930293522 | DEPO-MEDROL 0,040 G                   | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930317518 | DILAR 40MG/2ML SUSP INJ 1/2 ML        | H02AB06 PARAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930513927 | HYDROCORTISONE ROUSSEL 100MG INJ 1    | H02AB05 HYDROCORTISONE  | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930514177 | HYDROCORTISONE ROUSSEL 10MG CPR 2     | H02AB05 HYDROCORTISONE  | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930514528 | HYDROCORTISONE ROUSSEL 2,5% 1ML 1/1   | H02AB05 HYDROCORTISONE  | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930514757 | HYDROCORTISONE ROUSSEL 2,5% INJ 1/5   | H02AB05 HYDROCORTISONE  | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930515068 | HYDROCORTANCYL 5MG CPR 30             | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930515587 | HYDROCORTANCYL 2,5% SUSP INJ 5ML 1/1  | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930515648 | HYDROCORTANCYL 2,5% SUSP INJ 1/1 ML   | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930558751 | KENACORT RETARD 40MG/1ML SUSP INJ     | H02AB08 TRIAMCINOLONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930655955 | MEDROL 4MG CPR 30                     | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930971703 | SOLUMEDROL 20MG/2ML PDR ET SOL INJ    | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930971871 | SOLUMEDROL 40MG/2ML PDR ET SOL INJ    | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930974025 | SOLUDECADRON 4MG/1ML INJ 3/1 ML       | H02AB02 DEXAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930975206 | SOLUPRED 5MG CPR EFF 30               | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400931357988 | ALTIM 3,75MG/1,5ML SUSP INJ 1/1,5 ML  | H02AB17 CORTIVAZOL      | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400931552819 | SOLUMEDROL 120MG/2ML PDR ET SOL INJ   | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400931584575 | KENACORT RETARD 80MG/2ML SUSP INJ     | H02AB08 TRIAMCINOLONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400931609513 | TEDAROL 50MG/2ML SUSP INJ 1/2 ML      | H02AB08 TRIAMCINOLONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400931841302 | HEXATRIONE 40MG/2ML SUSP INJ 1/2 ML   | H02AB08 TRIAMCINOLONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932005093 | DIPROSTENE SUSP INJ 1/1 ML            | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932014668 | SOLUPRED 20MG CPR EFF 20              | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932057771 | CELESTENE CHRONODOSE SUSP INJ + NE    | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932141159 | HYDROCORTISONE UPJOHN 100MG PDR       | H02AB05 HYDROCORTISONE  | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932296484 | DEPO MEDROL 80MG/2ML SUSP INJ 1/2 M   | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932412242 | METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHAR       | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932412303 | METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHAR       | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932412471 | METHYL PREDNISOLONE DAKOTA PHAR       | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932746439 | CELESTENE 8MG/2ML SOL INJ 1/2 ML      | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932820399 | SOLUPRED 1MG/1ML SOL BUY 1/50 ML      | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932958177 | SOLPREDONE 120MG PDR ET SOL INJ 1     | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400932958238 | SOLPREDONE 40MG PDR ET SOL INJ 1      | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02      | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |

|               |                                      |                         |     |                                |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------|-----|--------------------------------|
| 3400932958467 | SOLPREDONE 20MG PDR ET SOL INJ 1     | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400933189846 | MEDROL 16MG CPR 20                   | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400933283858 | CORTANCYL 20MG CPR 20                | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400933572341 | HYDROCORTISONE BIODEX 100 MG LYI     | H02AB06 HYDROCORTISONE  | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400934020582 | DEPO MEDROL 40MG/ML SUSP INJ 1/1 ML  | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400934124471 | CELESTENE 2MG CPR DISPERSIBLE 20     | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400934306235 | DEXAMETHASONE PHOSPHATE LEURQU       | H02AB02 DEXAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400934641022 | PREDNISONNE ZENTIVA 20 MG CPR SEC 20 | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400934641190 | PREDNISONNE ZENTIVA 5 MG CPR SEC 30  | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400934641251 | PREDNISONNE ZENTIVA 1MG CPR 30       | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400934936708 | SOLUPRED 5MG CPR ORODISPERSIBLE 3    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400934936876 | SOLUPRED 20MG CPR ORODISPERSIBLE 4   | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400935740328 | PREDNISOLONE EG 20MG CPR EFF 20      | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400935740496 | PREDNISOLONE BAYER 20MG CPR EFF 2    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400935740557 | PREDNISOLONE BIOGARAN 20MG CPR EI    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936087422 | PREDNISOLONE MYLAN 20MG CPR EFF 2    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936087590 | PREDNISOLONE IREX 20MG CPR EFF 20    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936087651 | PREDNISOLONE RATIOPHARM 20MG CPI     | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936087712 | PREDNISOLONE GNR 20MG CPR EFF 20     | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936087890 | PREDNISOLONE ARROW 20MG CPR EFF 2    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936117389 | PREDNISOLONE TEVA 20MG CPR EFF 20    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936136779 | PREDNISOLONE RPG 20 MG CPR SEC 20    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936136830 | PREDNISOLONE IVAX 20 MG CPR SEC 20   | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936137080 | PREDNISOLONE CRISTERS 20MG CPR EF    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936137141 | PREDNISOLONE QUALIMED 20MG CPR EF    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936196452 | PREDNISOLONE ZENTIVA 20 MG CPR DISI  | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936196513 | PREDNISOLONE WINTHROP 5 MG CPR DI    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936481732 | PREDNISOLONE TEVA 5MG CPR EFF 30     | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936487307 | PREDNISONNE EG 5 MG CPR SEC 30       | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936518384 | PREDNISONNE CRISTERS 5 MG CPR SEC 3  | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936518506 | PREDNISONNE MYLAN 5MG CPR 30         | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936518735 | PREDNISONNE QUALIMED 5 MG CPR SEC 3  | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936519275 | PREDNISONNE BIOGARAN 5MG CPR 30      | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936519565 | PREDNISONNE IVAX 5 MG CPR SEC 30     | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936519794 | PREDNISONNE TEVA 5 MG CPR SEC 30     | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936519916 | PREDNISONNE ARROW 5 MG CPR SEC 30    | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936520806 | PREDNISONNE EG 20 MG CPR SEC 20      | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936521117 | PREDNISONNE CRISTERS 20 MG CPR SEC   | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936521407 | PREDNISONNE MYLAN 20MG CPR 20        | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936521865 | PREDNISONNE QUALIMED 20 MG CPR SEC   | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936522527 | PREDNISONNE BIOGARAN 20MG CPR 20     | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936522817 | PREDNISONNE IVAX 20 MG CPR SEC 20    | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936523128 | PREDNISONNE TEVA 20 MG CPR SEC 20    | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936523418 | PREDNISONNE ARROW 20 MG CPR SEC 20   | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936523708 | PREDNISONNE SANDOZ 20 MG CPR SEC 20  | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936665095 | PREDNISONNE REF 5 MG CPR SEC 30      | H02AB07 PREDNISONNE     | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |

|               |                                      |                         |     |                                |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------|-----|--------------------------------|
| 3400936665217 | PREDNISONE RATIOPHARM 5MG CPR 30     | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936665385 | PREDNISONE REF 20 MG CPR SEC 20      | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936665675 | PREDNISONE RATIOPHARM 20MG CPR 2     | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936747913 | PREDNISOLONE ZENTIVA 20 MG CPR SEC   | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936757738 | PREDNISONE SANDOZ 5 MG CPR SEC 30    | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400936806795 | PREDNISOLONE SANDOZ 20MG CPR EFF     | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400937232425 | MEDROL 100 MG CPR 30                 | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938558609 | PREDNISONE CRISTERS 1MG CPR 30       | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938558838 | PREDNISONE MYLAN 1MG CPR 30          | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938559200 | PREDNISONE ARROW 1MG CPR 30          | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938559378 | PREDNISONE BIOGARAN 1MG CPR 30       | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938559439 | PREDNISONE EG 1MG CPR 30             | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938559729 | PREDNISONE SANDOZ 1MG CPR 30         | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938559897 | PREDNISONE QUALIMED 1MG CPR 30       | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938559958 | PREDNISONE RATIOPHARM 1MG CPR 30     | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938560039 | PREDNISONE TEVA 1MG CPR 30           | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938677225 | SOLUMEDROL 1G SOL INJ 1/15,6 ML      | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938875416 | BETAMETHASONE BIOGARAN 2 MG CPR      | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938877595 | BETAMETHASONE ZENTIVA 2 MG CPR SE    | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938877885 | BETAMETHASONE ARROW 2 MG CPR SE      | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938878196 | BETAMETHASONE EG 2 MG CPR SEC 20     | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938946994 | BETAMETHASONE BIOGARAN 0,05 P. 100   | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938947076 | BETAMETHASONE ARROW 0,05 P. 100 SOL  | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938947137 | BETAMETHASONE EG 0,05 P. 100 SOL BUV | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400938947366 | BETAMETHASONE ZENTIVA 0,05 P. 100 SC | H02AB01 BETAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939102405 | PREDNISOLONE QUALIMED 20 MG CPR DI   | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939103464 | PREDNISOLONE MYLAN 20 MG CPR DISP    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939106595 | PREDNISOLONE ACTAVIS 20 MG CPR DIS   | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939106885 | PREDNISOLONE ARROW 20 MG CPR DISF    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939107196 | PREDNISOLONE BIOGARAN 20 MG CPR C    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939107486 | PREDNISOLONE CRISTERS 20 MG CPR DI   | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939108209 | PREDNISOLONE SANDOZ 20 MG CPR DISI   | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939108667 | PREDNISOLONE RATIOPHARM 20 MG CP     | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939108957 | PREDNISOLONE TEVA 20 MG CPR DISP 20  | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939109329 | PREDNISOLONE RANBAXY 20 MG CPR DI    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400939109619 | PREDNISOLONE EG 20 MG CPR DISP 20    | H02AB06 PREDNISOLONE    | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400928099945 | SOLUMEDROL 125 MG/2 ML (HEMISUCCIN   | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400928099969 | PREDNISONE MYLAN PHARMA 5MG 1 BO     | H02AB07 PREDNISONE      | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400928099792 | SOLUMEDROL 40MG/1ML POR ET SOL INJ   | H02AB04 METHYLPREDNISOI | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |
| 3400930218808 | DEXAMETHASONE MYL 4MG SOL INJ 5      | H02AB02 DEXAMETHASONE   | H02 | CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE |

## **Annexe 7** : Caractéristiques de l'analyse statistique.

### **P-value rouge :**

Il s'agit de tests d'indépendance. Ils servent à tester si deux variables sont indépendantes, c'est-à-dire s'il n'existe pas de lien entre elles. Ils sont basés sur les deux hypothèses suivantes :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  : les deux variables sont indépendantes.
- L'hypothèse alternative  $H_a$  : les deux variables ne sont pas indépendantes, il y a donc un lien entre elles.

Comme pour tout test, on rejette l'hypothèse nulle lorsque la p-value est inférieure au seuil choisi (généralement 5 %). Lorsqu'elle est inférieure à 5 %, on considère donc qu'il y a un lien statistiquement significatif entre les deux variables.

Concrètement, dans notre étude, cela signifie que l'événement étudié n'arrive pas dans les mêmes proportions selon les modalités de réponse de la variable croisée avec l'événement. Le test d'indépendance utilisé est un test du Chi-2, très approprié pour ce type de test entre 2 variables catégorielles/quantitatives.

### **P-value bleue :**

Il s'agit de tests d'adéquation. Ils visent à mesurer si les données d'un échantillon suivent la même loi de distribution que celle de la population générale. Autrement dit, on cherche à savoir si les données de l'échantillon sont semblables à celles de la population et si elles ont une proportion d'événements similaires. Ils sont basés sur les deux hypothèses suivantes :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  : les proportions sont similaires dans les deux groupes (dans l'échantillon et la population).
- L'hypothèse alternative  $H_a$  : les proportions ne sont pas similaires dans les deux groupes.

De ce fait, si la p-value est  $< 5\%$ , cela signifie qu'on rejette  $H_0$  et donc qu'on considère qu'il y a un écart de proportion entre les deux groupes et donc que l'échantillon n'a pas un taux d'événements similaire à celui de la population générale.

Nous avons utilisé un test Z, fonctionnant sur les mêmes principes qu'un test du Chi-2 mais plus approprié pour comparer des proportions et/ou moyenne sur de très grands échantillons. Ce test est basé sur une loi normale centrée réduite.

### **P-value verte :**

Il s'agit de tests visant à mesurer si une proportion est statistiquement supérieure à une autre. Ils sont basés sur les deux hypothèses suivantes :

- L'hypothèse nulle  $H_0$  : la première proportion est plus faible que la deuxième (la proportion d'événements de 1 à 30 jours est plus faible que celle de 31 à 90 jours).
- L'hypothèse alternative  $H_a$  : la première proportion est plus grande que la deuxième.

Quand la p-value est  $< 5\%$ , on rejette  $H_0$  et on considère que la première proportion est plus élevée que la deuxième et donc que la proportion de 1 à 30 jours est plus élevée que celle de 31 à 90 jours.

Autrement dit, on considère que les événements arrivent significativement plus souvent au cours des 30 premiers jours que pendant la suite de la durée observée.

Nous avons réalisé deux colonnes. La première colonne ne tient pas compte de la différence de durée des deux périodes d'observation. L'une des périodes s'étale uniquement sur 30 jours d'observation tandis que l'autre période s'étale sur 60 jours. La deuxième colonne tient compte de cet écart de durée et le corrige de sorte que les deux périodes soient comparables. Nous avons utilisé un test Z.

POIRIER, Benjamin - Etude de cohorte évaluant le risque d'évènements indésirables graves dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale, chez les patients bretons de plus de 21 ans en 2018 et 2019.

Thèse : (Médecine) ; Université de Rennes 1 ; 2023

Résumé français :

**Introduction** : De nombreuses cures courtes de corticoïdes sont prescrites par les médecins généralistes dans des indications non-validées par les autorités de santé notamment dans un but antalgique ou anti-inflammatoire. Peu d'études ont étudié le profil d'évènements indésirables de ces cures prescrites en dehors d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

**Objectif** : Déterminer la fréquence de 6 évènements indésirables graves à la suite d'une cure courte de corticoïdes, définie comme étant inférieure à 30 jours.

**Méthodes** : Etude de cohorte rétrospective incluant les adultes de 21 ans et plus affiliés au régime national d'assurance maladie de Bretagne du 1er janvier 2018 au 31 décembre 2019. L'objectif principal de l'étude consiste à évaluer les taux d'incidence de 6 évènements indésirables graves réunis (fracture, décompensation cardiaque, thrombose veineuse, décompensation psychiatrique, hémorragie digestive, sepsis) déclarés dans les trois mois suivants une cure courte de corticoïdes, prescrite hors-AMM en médecine générale.

**Résultats** : Sur 3 153 544 adultes bretons analysés, 410 775 (13 %) ont reçu une cure courte de corticoïdes. Les patients ayant reçu le plus de cures courtes sur la période d'étude de 2 ans étaient les sujets âgés de 45 à 59 ans (16,4 %) et les femmes (14,8 %). Dans les 3 mois suivant la cure courte, 3,3 ‰ des patients ont présenté un des 6 évènements indésirables graves (critère de jugement principal de l'étude), 2 ‰ des patients ont présenté une fracture, 0,8 ‰ des patients ont présenté une décompensation cardiaque et 0,3 ‰ des patients ont présenté une thrombose veineuse. Les 6 évènements indésirables confondus se sont déclarés majoritairement dans les 30 premiers jours suivant la cure. Les thromboses veineuses et les décompensations cardiaques sont survenues majoritairement sur la période de 1 à 30 jours, tandis que les fractures sont survenues majoritairement sur la période de 31 à 90 jours.

**Conclusion** : Les cures courtes de corticoïdes sont fréquemment prescrites dans la population adulte bretonne, en dehors des indications validées par les autorités sanitaires. Dans un principe de précaution, il semble intéressant de diminuer la prescription de ces cures courtes et d'avoir recours à d'autres thérapeutiques afin de garantir plus de sécurité au patient.

Rubrique de classement : EPIDEMIOLOGIE, MEDECINE GENERALE

**Mots-clés français** : Adulte. Etude de cohorte. Etude rétrospective. Epidémiologie. Corticoïdes. Corticostéroïdes. Administration par voie orale. Effets secondaires indésirables des médicaments. Appréciation des risques pour la santé. Hémorragie gastro-intestinale. Décompensation cardiaque. Sepsis. Trouble mental. Fracture. Thrombose veineuse. Incidence. Facteurs de risque. Médecins. Médecins de famille. Bretagne. France.

**Mots-clés anglais** : Adult. Cohort studies. Retrospective studies. Epidemiology. Adrenal cortex hormones. Administration, Oral. Drug-related side effects and adverse reactions. Risk Assessment. Gastrointestinal hemorrhage. Heart failure. Sepsis. Mental disorders. Fracture. Venous thrombosis. Incidence. Risk factors. Family physicians. Brittany. France.

Président : Pr GODEY Benoit

JURY :            Assesseurs :    Dr Maryline DUFILS-GELGON (directrice de thèse)  
Pr Pascal GUGGENBUHL  
Pr Florence ADELIN-DUFLOT

