Hospitalisation pour hépatite aiguë et exposition aux antibiotiques

Nicolas Thurin[1], Adeline Grolleau[1], Stéphanie Duret[1], Mai Duong[1], Régis Lassalle[1], Patrick Blin[1], Cécile Droz-Perroteau[1], Sinem-Ezgi Gulmez[1], Nicholas Moore[1]

[1] Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Contexte

- L'hépatotoxicité médicamenteuse est une des principales raisons de retrait ou d'arrêt du développement des médicaments ainsi qu'une source majeure d'admission à l'hôpital liée aux médicaments.
- A notre connaissance, les études d'hépatotoxicité réalisées à partir de l'identification de cas individuels concernent un nombre assez restreint de sujets.
- Une première étude terrain (SALT) a exploré de façon exhaustive sur 3 ans les transplantations hépatiques aiguës médicamenteuses dans 7 pays. L'étude EPIHAM a été réalisée afin d'identifier les médicaments impliqués dans des hépatotoxicités moins sévères, conduisant à une hospitalisation, à partir d'une base de données nationale française.

1. Gulmez SE, et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. Drug Saf. 2013;36(2):135-44.
2. Gulmez SE, et al. Risk of hospital admission for liver injury in users of NSAIDs and nonoverdose paracetamol: Preliminary results from the EPIHAM study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27(11):1174-81.

Objectifs

Quantifier l'exposition aux antibiotiques et aux antimycobactériens précédant une hospitalisation pour hépatite aiguë à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

Liens d'intérêt

Cette recherche a bénéficié de l'aide conjointe de la Direction Générale de la Santé (DGS), de la Mission recherche de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (MiRe-DREES) de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), du Régime Social des Indépendants (RSI) et de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA), dans le cadre de l'appel à projets général lancé par l'IReSP en 2013. Etude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi. Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt.

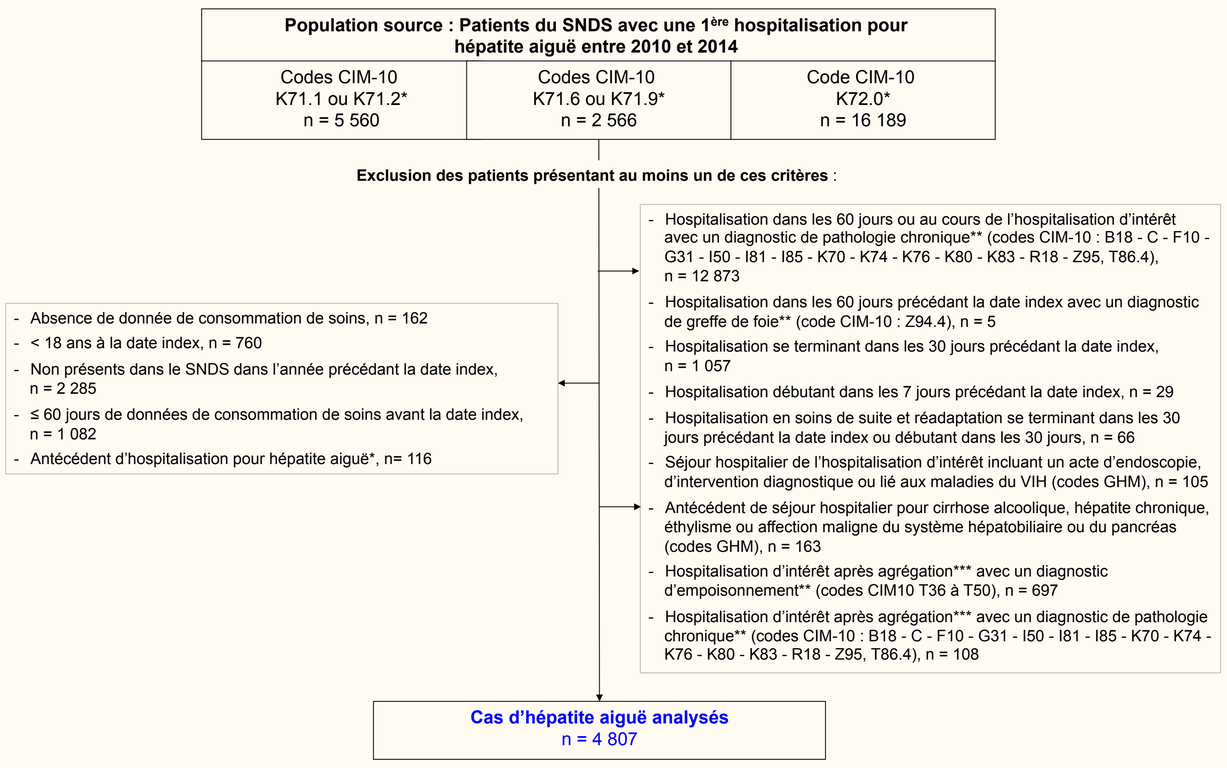
Méthode

- **Schéma de l'étude**
  - Etude cas-population de patients adultes admis pour une 1ère hospitalisation pour hépatite aiguë entre 2010 et 2014.
  - Etude cas-témoins de patients adultes exposés aux traitements d'intérêt entre 2010 et 2014.
- **Source de données**

  Etude réalisée à partir du SNDS qui représente 66,6 millions de personnes (99 % de la population française) et de l'EGB, échantillon représentatif au 1/97ème du SNDS.
- **Population d'étude**
  - **Cas** identifiés *via* le SNDS parmi les patients ayant une 1ère hospitalisation entre le 01/01/2010 et le 31/12/2014 pour atteinte hépatique toxique (codes CIM-10 K71.1, K71.2, K71.6, K71.9) ou insuffisance hépatique (code CIM-10 K72.0) (Figure 1).
  - **Population de référence** définie *via* l'EGB : patients adultes affiliés au moins un jour à la CNAMTS (RG, MSA, RSI) pour chaque année considérée.
  - **Témoins** identifiés *via* l'EGB : patients adultes, affiliés à la CNAMTS, ayant eu une hospitalisation entre le 01/01/2010 et le 31/12/2014 pour une raison autre qu'insuffisance hépatique aiguë. Les témoins ont été appariés aux cas sur l'âge et le sexe en utilisant la même date index avec un ratio de 5 témoins / cas identifié (Figure 2).
- **Date index** : date de 1ère hospitalisation pour hépatite aiguë.
- **Exposition**
  - **Cas** : délivrances d'antibiotiques (code ATC J01AA à J01MA) et d'antimycobactériens (J04) entre 7 et 60 jours précédant la date de 1ère hospitalisation pour hépatite aiguë (afin d'éviter tout biais protopathique et d'indication).
  - **Population de référence** : nombre de patients ayant eu au moins une délivrance de médicaments d'intérêt sur la période d'étude (2010 à 2014), extrapolé à l'ensemble de la population française.
  - **Témoins** : délivrances d'antibiotiques (code ATC J01AA à J01MA) et d'antimycobactériens (J04) dans la même fenêtre que les cas identifiés.
- **Analyse statistique**
  - Estimation de l'incidence des hépatites aiguës : nombre de cas exposés sur la période d'étude à un médicament d'intérêt par million de patients (MP) ou pour dix-mille patients-année (DPA) de la population de référence exposés à ce médicament (analyse cas-population).
  - Estimation du risque d'hépatite aiguë avec exposition au médicament d'intérêt (Odds Ratio – OR, régression logistique conditionnelle) en comparaison avec une non-exposition au médicament d'intérêt (analyse cas-témoins).

Résultats

- **Identification des cas d'hépatite aiguë – Analyse cas-population**



** Diagnostic principal ; ** Diagnostic principal, associé ou relié ; *** Hospitalisation d'une durée de 0 jour ou hospitalisation à domicile exclue de l'agrégation*

Figure 1. Procédure d'identification des cas d'hépatite aiguë dans le SNDS entre 2010 et 2014

- **Exposition des cas adultes d'hépatite aiguë**
  - 23 % des cas ont été exposés à au moins un antibiotique. L'exposition variait de 293 cas pour l'association amoxicilline et inhibiteurs de bêta-lactamases à 5 cas pour la lymécycline (Tableau 1).
  - L'exposition aux antimycobactériens (1,8 %) variait de 35 cas pour l'association rifampicine, pyrazinamide et isionazide à 10 cas pour le pyrazinamide seule.
- **Incidence d'hospitalisation pour hépatite aiguë**
  - Parmi les antibactériens, le taux d'incidence variait de 28,9 cas/DPA [21,8-37,5] pour l'érythromycine à 0,4 cas/DPA [0,3-0,6] pour la doxycycline et de 186 cas/MP [141-242] pour l'érythromycine à 5 cas/MP [3-6] pour l'association spiramycine et métronidazole (Tableau 1).
  - Parmi les antimycobactériens, le taux d'incidence variait de 108 cas/DPA [75-151] pour la triple association rifampicine, pyrazinamide et isoniazide à 6 cas/DPA [4-10] pour la rifampicine seule, et de 1729 cas/MP [1204-2404] pour la triple association à 158 cas/MP [99-239] pour la rifampicine.

Tableau 1. Expositions aux antibiotiques et antimycobactériens des cas adultes d'hépatite aiguë dans les 7-60 jours avant la date index et incidence d'hospitalisation pour hépatite aiguë sur la période 2010-2014.

Médicaments délivrés sur la période 7-60 jours avant la date index	Cas n = 4 807	Cas / million de patients [IC 95%][1]	Cas / dix-mille patients-année [IC 95%][1]
J01 - Antibactériens à usage systémique, n (%)	**1109 (23,1)**	**22,68 [20,24 ; 25,19]**	**1,34 [1,20 ; 1,50]**
J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteurs de bêta-lactamases	293 (6,1)	15,37 [13,38 ; 17,52]	1,48 [1,28 ; 1,68]
J01CA04 - Amoxicilline	223 (4,6)	8,14 [7,01 ; 9,38]	0,88 [0,77 ; 1,02]
J01FG01 - Pristinamycine	68 (1,4)	8,26 [6,42 ; 10,48]	2,05 [1,61 ; 2,59]
J01DD13 - Cefpodoxime	67 (1,4)	7,41 [5,74 ; 9,41]	2,98 [2,30 ; 3,80]
J01FA09 - Clarithromycine	60 (1,2)	8,47 [6,47 ; 10,9]	1,94 [1,50 ; 2,52]
J01XX01 - Fosfomycine	58 (1,2)	10,99 [8,35 ; 14,21]	13,64 [10,37 ; 17,63]
J01FA01 - Erythromycine	56 (1,2)	186,09 [140,56 ; 241,65]	28,88 [21,83 ; 37,52]
J01EE01 - Sulfaméthoxazole et triméthoprime	53 (1,1)	26,04 [19,51 ; 34,07]	4,58 [3,43 ; 5,99]
J01MA01 - Ofloxacine	53 (1,1)	11,89 [8,91 ; 15,56]	3,16 [2,37 ; 4,12]
J01MA02 - Ciprofloxacine	52 (1,1)	13,69 [10,23 ; 17,95]	3,49 [2,59 ; 4,56]
J01MA06 - Norfloxacine	50 (1,0)	12,28 [9,11 ; 16,19]	3,42 [2,56 ; 4,53]
J01RA04 - Spiramycine et métronidazole	44 (0,9)	4,67 [3,39 ; 6,27]	1,69 [1,24 ; 2,26]
J01DD08 - Céfixime	40 (0,8)	9,91 [7,08 ; 13,50]	2,66 [1,90 ; 3,61]
J01FA10 - Azithromycine	40 (0,8)	6,61 [4,72 ; 9,00]	2,69 [1,93 ; 3,65]
J01DD04 - Ceftriaxone	37 (0,8)	18,47 [13,00 ; 25,46]	11,17 [7,85 ; 15,40]
J01DC02 - Céfuroxime	32 (0,7)	7,65 [5,23 ; 10,80]	2,08 [1,42 ; 2,92]
J01XE01 - Nitrofurantoin	29 (0,6)	18,02 [12,07 ; 25,88]	3,57 [2,41 ; 5,15]
J01AA02 - Doxycycline	29 (0,6)	8,37 [5,60 ; 12,02]	0,44 [0,29 ; 0,62]
J01FA06 - Roxithromycine	22 (0,5)	5,62 [3,52 ; 8,51]	1,85 [1,17 ; 2,81]
J01MA12 - Lévofloxacine	21 (0,4)	8,81 [5,45 ; 13,46]	2,22 [1,39 ; 3,39]
J01FA07 - Josamycine	18 (0,4)	10,54 [6,25 ; 16,66]	3,65 [2,15 ; 5,77]
J01FA02 - Spiramycine	14 (0,3)	9,78 [5,34 ; 16,41]	4,04 [2,19 ; 6,79]
J01MA07 - Lomefloxacine	14 (0,3)	8,20 [4,48 ; 13,76]	6,72 [3,69 ; 11,28]
J01CF02 - Cloxacilline	13 (0,3)	5,68 [3,02 ; 9,71]	1,60 [0,84 ; 2,74]
J01XC01 - Acide fusidique	10 (0,2)	11,04 [5,30 ; 20,30]	4,83 [2,34 ; 8,87]
J01DC07 - Céfotiam	10 (0,2)	9,27 [4,45 ; 17,05]	8,64 [4,16 ; 15,88]
J01FF01 - Clindamycine	10 (0,2)	31,39 [15,07 ; 57,73]	5,62 [2,70 ; 10,33]
J01MA14 - Moxifloxacine	8 (0,2)	7,91 [3,41 ; 15,58]	2,68 [1,17 ; 5,26]
J01FA15 - Télithromycine	7 (0,1)	9,89 [3,97 ; 20,38]	3,98 [1,61 ; 8,21]
J01DC04 - Céfaclor	5 (0,1)	6,39 [2,07 ; 14,91]	2,28 [0,73 ; 5,33]
J01AA04 - Lymécycline	5 (0,1)	5,40 [1,75 ; 12,61]	0,51 [0,18 ; 1,20]
J04 - Antimycobactériens, n (%)	**86 (1,8)**	**399,94 [319,91 ; 493,93]**	**9,09 [7,26 ; 11,24]**
J04AM05 - Rifampicine, pyrazinamide et isoniazide	35 (0,7)	1728,65 [1204,13 ; 2404,31]	108,40 [75,52 ; 150,75]
J04AM02 - Rifampicine et isoniazide	31 (0,6)	518,55 [352,28 ; 736,01]	19,08 [12,96 ; 27,08]
J04AK02 - Ethambutol	27 (0,6)	1212,50 [798,90 ; 1763,97]	46,47 [30,62 ; 67,60]
J04AB02 - Rifampicine	22 (0,5)	157,92 [98,99 ; 239,11]	6,50 [4,09 ; 9,86]
J04AC01 - Isoniazide	14 (0,3)	780,38 [426,42 ; 1309,36]	16,69 [9,13 ; 28,00]
J04AK01 - Pyrazinamide	10 (0,2)	1298,36 [623,21 ; 2387,69]	55,75 [26,75 ; 102,53]

[1] En considérant l'extrapolation du nombre de patients de la population de référence exposés dans l'EGB entre 2010 et 2014

- **Identification des témoins – Analyse cas-témoins**

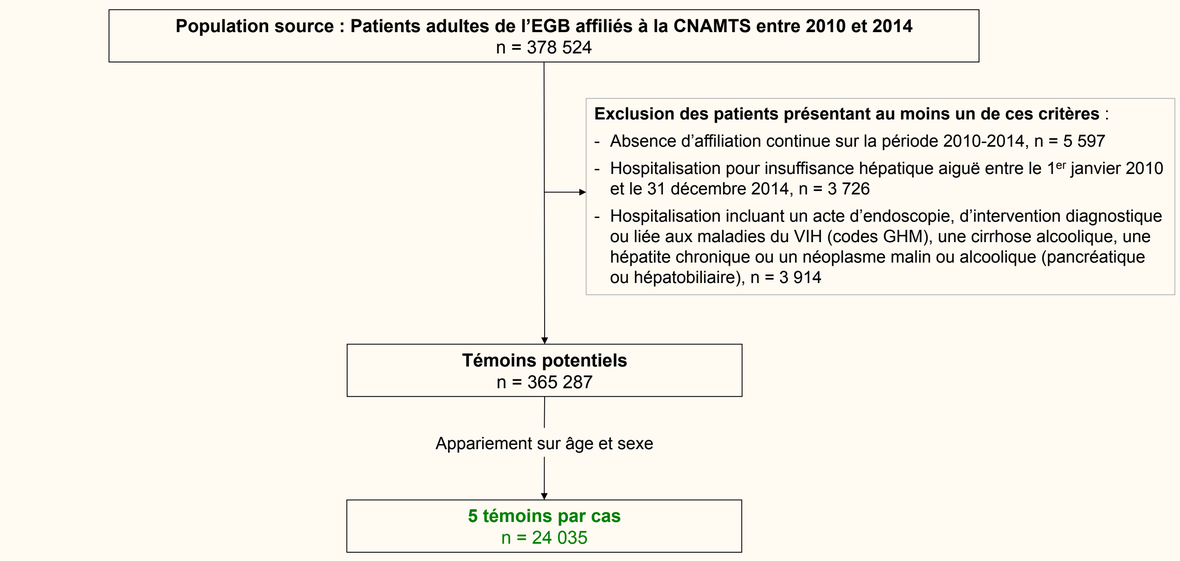
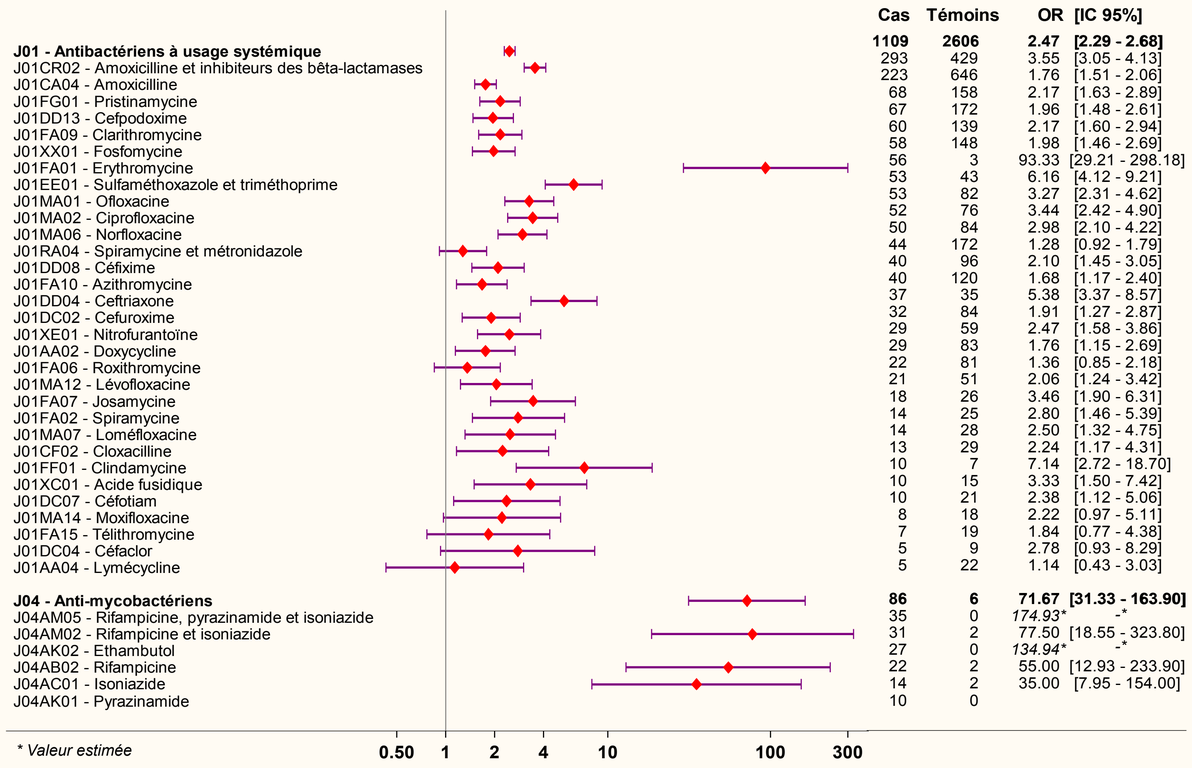


Figure 2. Procédure d'identification des témoins dans l'EGB entre 2010 et 2014

- **Risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë**
  - Parmi les antibactériens, les OR variaient de 93,3 [29,2-298,2] pour l'érythromycine à 1,1 [0,4-3,0] pour la lymécycline. L'OR était de 3,5 [3,0-4,1] pour l'association amoxicilline et acide clavulanique et de 1,8 [1,5-2,1] pour l'amoxicilline seule (Figure 3).
  - Pour l'ensemble des anti-mycobactériens, l'OR était de 71,7 [31,3-163,9]. Par médicament, les OR étaient souvent non calculables car aucun témoin n'était exposé. Les OR estimés variaient de 175 pour la triple association à 135 pour l'éthambutol seul et 35 pour l'isoniazide seule.



** Valeur estimée*

Figure 3. Risque d'hospitalisation pour hépatique aiguë sur la période 2010-2014

Conclusion

- Le risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë était globalement similaire pour la plupart des antibiotiques, avec quelques valeurs extrêmes.
- En plus des anti-mycobactériens, l'érythromycine était clairement associée à un risque plus important d'hospitalisation pour hépatite aiguë.

11ème Colloque Données de Santé en Vie Réelle – 18 juin 2019, Paris - France