



Principales classes médicamenteuses délivrées avant une hospitalisation pour hépatite aiguë

Résultats de l'étude EPIHAM

Epidemiology of acute hepatotoxicity from medicines



A. Grolleau¹, S. Duret¹, N. Thurin¹, M. Duong¹, R. Lassalle¹, P. Blin¹,
C. Droz-Perroteau¹, S-E. Gulmez¹, **N. Moore**¹

¹Bordeaux Pharmacoepi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

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

Déclaration de lien d'intérêt : Etude EPIHAM (ENCEPP/SDPP/7549) réalisée dans le cadre de l'appel général lancé par l'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) en 2013 et conduite par la Plateforme Bordeaux Pharmacoepi

Contexte - Hépatotoxicité

- Principale cause de retrait du marché ou de l'arrêt du développement des médicaments
- La toxicité hépatique est fréquente, mais l'hospitalisation semble rare (~70 cas en 5 ans dans EGB) = SNDS

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

- Identifier l'exposition aux principales classes médicamenteuses précédant une hospitalisation pour hépatite aiguë à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS)
- Evaluer le risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë associée à une exposition antérieure aux principales classes médicamenteuses, en utilisant différentes méthodes (cas-population, cas-témoins)

Méthode (1)

- **Schéma d'étude :**
 - **Etude de cas**
 - ✓ Etude cas-population : comparaison de l'exposition des cas à l'exposition populationnelle
 - ✓ Etude cas-témoins : comparaison de l'exposition des cas à l'exposition de témoins appariés (EGB)
- **Sources de données :**
 - Sélection des cas à partir du SNDS
 - Sélection des témoins dans l'EGB

Méthode (2)

- **Les Cas :**

- Première hospitalisation pour atteinte hépatique toxique (K71.1, 71.2, 71.6, 71.9, K72) (date index), adultes
- Exclusion des atteintes cholestatiques
- Exclusion des codes d'atteinte virale, toxique (champignons, chimiques, surdosage médicaments), pathologie chronique, cirrhose et pathologies alcooliques (y compris non hépatiques), cancer foie et pancréas, lithiase biliaire

- **Les Expositions :**

- Tous médicaments dispensés entre 7 et 60 j avant l'hospitalisation
- 0-7 j. exclus (biais protopathique)

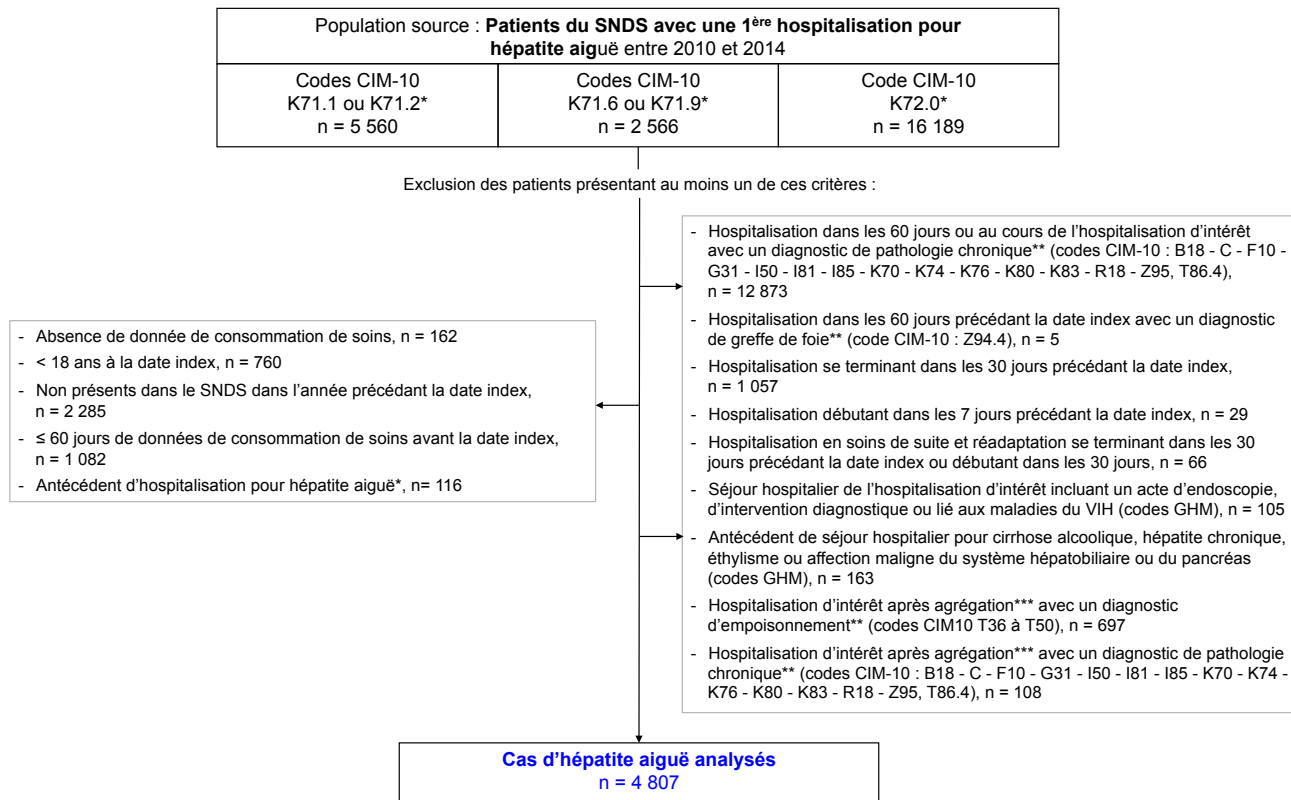
Méthode (3)

- **Les témoins population**
 - Exposition de la population générale adulte sur la même période
 - A partir des données EGB extrapolées
 - En nombre
 - ✓ de DDD dispensées (patients-année)
 - ✓ de patients exposés (patients)
- **Les témoins du cas-témoins**
 - Aléatoires dans EGB
 - Appariés sur âge, sexe, date index
 - De 1 à 50 témoins par cas (en routine = 5)

Méthode (4)

- **Description des cas (nombre absolu)**
- **Cas-population**
 - En nombre de cas par million de DDD dispensées ou de patients exposés
 - En nombre de DDD ou de patients par cas
- **Cas-témoins**
 - Régression logistique conditionnelle

Résultats : Identification des cas



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

Identification des témoins

Population source : Patients adultes de l'EGB affiliés à la CNAMTS entre 2010 et 2014
n = 378 524

Exclusion des patients présentant au moins un de ces critères :

- Absence d'affiliation continue sur la période 2010-2014, n = 5 597
- Hospitalisation pour insuffisance hépatique aiguë entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014, n = 3 726
- Hospitalisation incluant un acte d'endoscopie, d'intervention diagnostique ou liée aux maladies du VIH (codes GHM), une cirrhose alcoolique, une hépatite chronique ou un néoplasme malin ou alcoolique (pancréatique ou hépatobiliaire), n = 3 914

Témoins potentiels
n = 365 287

Appariement sur âge et sexe

5 témoins par cas
n = 24 035

Caractéristiques des cas

	Cas n = 4 807
Femme, n (%)	2822 (58,7)
Age à la date index (années)	
Effectif (manquants)	4807 (0)
Moyenne ($\pm$ e-t)	54,5 (19,8)
Médiane	54,0
[p25% - p75%]	[39,0;70,0]
[Min - Max]	[18,0;101,0]
Hospitalisation pour atteinte hépatique toxique (K71.1, 71.2 ; 71.6, 71.9) à la date index, n (%)	2950 (61,4)
Maladie toxique du foie avec hépatite aiguë (K71.2)	1599 (33,3)
Maladie toxique du foie avec hépatite, non classée ailleurs (K71.6)	673 (14,0)
Maladie toxique du foie avec nécrose hépatique (K71.1)	392 (8,2)
Maladie toxique du foie, sans précision (K71.9)	286 (5,9)
Hospitalisation pour insuffisance hépatique aiguë et subaiguë (K72) à la date index, n (%)	1857 (38,6)
≥ 1 ALD avant la date index (fréquence ≥ 5 %), n (%)	2298 (47,8)
Diabète, n (%)	510 (10,6)
Affections psychiatriques de longue durée, n (%)	439 (9,1)
Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, n (%)	324 (6,7)
Maladie chronique du foie et cirrhose, n (%)	238 (5,0)
≥ 1 recherche de transaminases dans les 7 jours avant la date index, n (%)	205 (4,3)
≥ 1 hospitalisation entre 1 et 6 mois avant la date index, n (%)	1016 (21,1)
≥ 1 consultation médicale dans l'année précédant la date index, n (%)	4691 (97,6)

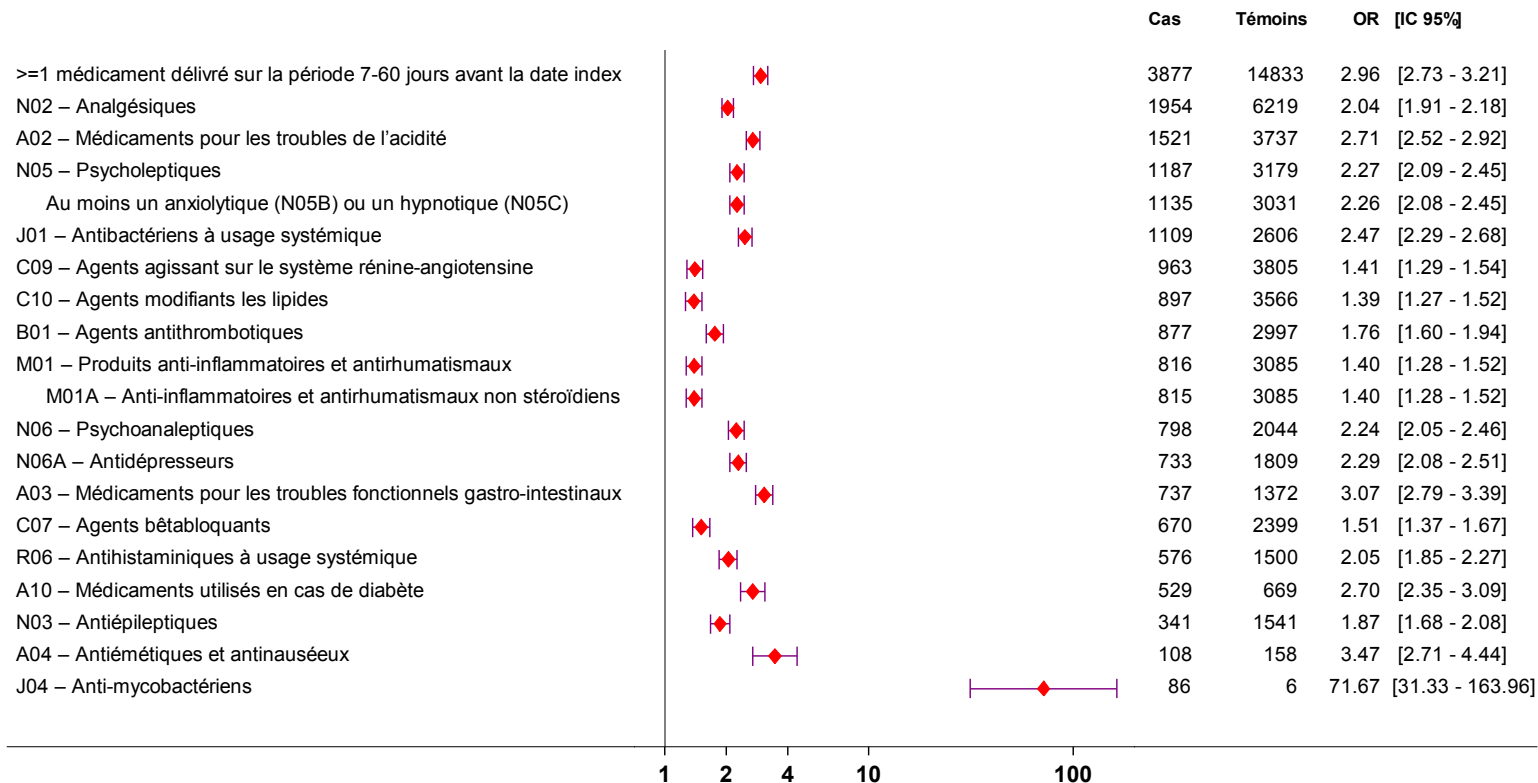
Incidence des hépatites aiguës selon les traitements (ATC niveau 2)

	Cas d'hépatite aiguë n = 4 807	Incidence d'hépatites aiguës par million de patients [IC 95 %]	Incidence d'hépatites aiguës par million de patients-année [IC 95%]
≥ 1 médicament délivré sur la période 7-60 jours avant la date index, n (%)	3877 (80,7)	73,53	14,7
N02 – Analgésiques, n (%)	1954 (40,6)	35,90 [32,15 ; 39,7]	87,28 [76,65 ; 94,90]
A02 – Médicaments pour les troubles de l'acidité, n (%)	1521 (31,6)	41,18 [36,83 ; 45,61]	61,58 [54,75 ; 69,35]
N05 – Psycholeptiques, n (%)	1187 (24,7)	46,84 [41,81 ; 51,98]	39,25 [36,50 ; 43,80]
Au moins un anxiolytique (N05B) ou un hypnotique (N05C), n (%)	1135 (23,6)	45,48 [40,58 ; 50,49]	42,57 [36,50 ; 47,45]
J01 – Antibactériens à usage systémique, n (%)	1109 (23,1)	22,68 [20,24 ; 25,19]	133,97 [120,45 ; 149,65]
C09 – Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, n (%)	963 (20,0)	72,18 [64,32 ; 80,27]	17,98 [14,60 ; 18,25]
C10 – Agents modifiants les lipides, n (%)	897 (18,7)	69,45 [61,83 ; 77,29]	26,18 [21,90 ; 29,20]
B01 – Agents antithrombotiques, n (%)	877 (18,2)	86,06 [76,61 ; 95,81]	33,62 [29,20 ; 36,50]
M01A – Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens, n (%)	815 (17,0)	18,34 [16,31 ; 20,43]	75,48 [65,70 ; 83,95]
N06 – Psychoanaleptiques, n (%)	798 (16,6)	59,35 [52,77 ; 66,15]	41,71 [36,50 ; 47,45]
A03 – Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux, n (%)	737 (15,3)	24,68 [21,93 ; 27,54]	92,91 [83,95 ; 102,20]
R06 – Antihistaminiques à usage systémique, n (%)	576 (12,0)	20,70 [18,32 ; 23,19]	51,39 [43,80 ; 58,40]
N03 – Antiépileptiques, n (%)	341 (7,1)	57,36 [50,17 ; 65,05]	70,14 [62,05 ; 80,30]
A04 – Antiémétiques et antinauséeux, n (%)	108 (2,2)	13,00 [10,66 ; 15,69]	223,07 [182,50 ; 270,10]
J04 – Anti-mycobactériens, n (%)	86 (1,8)	399,94 [319,91 ; 493,93]	909,03 [726,35 ; 1124,20]

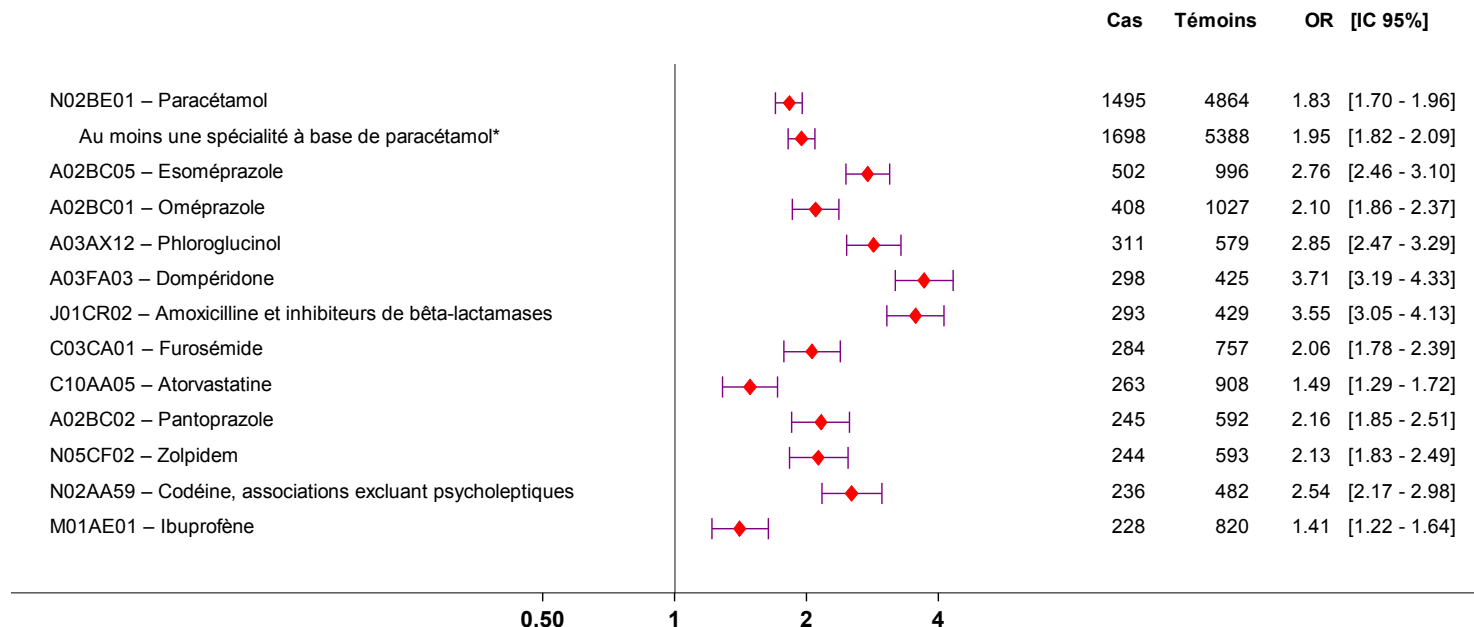
Incidence des hépatites aiguës selon les traitements (ATC niveau 5)

	Cas d'hépatite aiguë n = 4 807	Incidence d'hépatites aiguës par million de patients [IC 95 %]	Incidence d'hépatites aiguës par million de patients-année [IC 95 %]
N02BE01 – Paracétamol, n (%)	1495 (31,1)	28,74 [25,70 ; 31,84]	104,55 [94,90 ; 116,80]
Au moins une spécialité à base de paracétamol (N02AA59, N02BE01, N02BE51, N02BE71), n (%)	1698 (35,3)	31,84 [28,49 ; 35,24]	104,90 [94,90 ; 116,80]
A02BC05 – Esoméprazole, n (%)	502 (10,4)	35,45 [31,29 ; 39,82]	61,43 [54,75 ; 69,35]
A02BC01 – Oméprazole, n (%)	408 (8,5)	23,32 [20,50 ; 26,32]	65,88 [58,40 ; 73,00]
A03AX12 – Phloroglucinol, n (%)	311 (6,5)	15,52 [13,54 ; 17,66]	199,53 [175,20 ; 226,30]
A03FA03 – Dompéridone, n (%)	298 (6,2)	21,98 [19,15 ; 25,04]	127,84 [113,15 ; 146,00]
J01CR02 – Amoxicilline et inhibiteur de bêta-lactamase, n (%)	293 (6,1)	15,37 [13,38 ; 17,52]	147,62 [127,75 ; 167,90]
C03CA01 – Furosémide, n (%)	284 (5,9)	66,29 [57,64 ; 75,63]	30,20 [25,55 ; 32,85]
C10AA05 – Atorvastatine, n (%)	263 (5,5)	63,52 [55,08 ; 72,68]	25,00 [21,90 ; 29,20]
A02BC02 – Pantoprazole, n (%)	245 (5,1)	28,42 [24,57 ; 32,61]	79,10 [69,35 ; 91,25]
N05CF02 – Zolpidem, n (%)	244 (5,1)	36,19 [31,29 ; 41,54]	54,85 [47,45 ; 62,05]
N02AA59 – Codéine, associations excluant psycholeptiques, n (%)	236 (4,9)	15,29 [13,20 ; 17,57]	179,23 [153,30 ; 204,40]
M01AE01 – Ibuprofène, n (%)	228 (4,7)	8,85 [7,63 ; 10,18]	126,39 [109,50 ; 146,00]

Cas-témoins : Risque d'hépatite aiguë selon les traitements (ATC niveau 2)



Cas-témoins : Risque d'hépatite aiguë selon les traitements (ATC niveau 5)



* Codes ATC N02AA59, N02BE01, N02BE51, N02BE71

Discussion / Conclusion

- **Méthodologie simple (cas-population)**
- **Des résultats attendus**
 - Poids sociétal du paracétamol (30 % des cas - 1/35 000)
 - Toxicité des antituberculeux (1/1 000 utilisateurs)
 - Des points à explorer ?
 - ✓ Erythromycine ?
 - ✓ Produits réputés hépatotoxiques (AINS, AB) ne le sont peut-être pas tant que cela
 - ✓ Rôle de la gestion du risque ? (nimésulide)

Discussion / Conclusion

- Allez voir les posters sur :
 - Les antibiotiques
 - Les psychotropes benzodiazépines et antidépresseurs
 - AINS et paracétamol



Merci pour votre attention

nicholas.moore@u-bordeaux.fr

Bordeaux
BPE
PharmacoEpi

Bordeaux PharmacoEpi - <http://www.pharmacoepi.eu>
Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

CIC Bordeaux CIC1401

INSERM - Université de BORDEAUX - CHU de Bordeaux - Adera

Bâtiment Le Tondu - case 41 - 146 rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex

Acc. +33 (0)5 57 57 46 75 – Fax +33 (0)5 57 57 47 40