









Bordeaux PharmacoEpi CIC Bordeaux CIC1401

Risque populationnel et risque individuel d'hospitalisation pour hépatite aiguë médicamenteuse à partir des données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

A. Grolleau¹, V. Barbet¹, N. Thurin², R. Lassalle¹, M. Duong¹, C. Droz-Perroteau¹, N. Moore²

¹Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ²Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, INSERM U1219, 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.
- L'identification du risque d'hépatite aiguë lié aux médicaments est essentielle pour les autorités sanitaires en terme de risque populationnel et de charge pour le système de santé, pour les patients (risque d'utilisation de chaque produit) et les prescripteurs (risque relatif des différents produits au sein d'une même classe médicamenteuse).
- A notre connaissance, les études d'hépatoxicité réalisées à partir de l'identification de cas individuels concernent un nombre assez restreint de sujets.
- Une première étude terrain (SALT) a exploré les transplantations hépatiques aiguës médicamenteuses sur 7 pays, de façon exhaustive sur 3 ans entre 2005 et 2007 (1). 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, Larrey D, Pageaux GP, Lignot S, Lassalle R, Jove J, 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.

Objectifs

Identifier le risque populationnel et individuel d'hospitalisation pour hépatite aiguë médicamenteuse en France à partir des données de l'Assurance Maladie.

Liens d'intérêts

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 d'étude : Etude cas-population de patients adultes admis pour une première hospitalisation pour hépatite aiguë entre 2010 et 2014.

Source de données

Etude réalisée à partir des données :

- ✓ Du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) qui représente 66,6 millions de personnes (98,8 % de la population française) et regroupe les données anonymes des principaux régimes de l'Assurance Maladie, associées aux données nationales des résumés de sorties d'hospitalisations (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) et au registre national des décès.
- ✓ De l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB), échantillon permanent représentatif au 1/97ème du SNIIRAM.

Populations d'étude

- ✓ Cas identifiés *via* le SNIIRAM parmi les patients ayant une première 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).
- ✓ **Population** de référence définie *via* l'EGB : il s'agit des patients adultes affiliés au moins un jour à la CNAMTS pour chaque année considérée.

Exposition

- ✓ Cas : délivrances de médicaments dans un délai de 0-7 jours ou de 7-60 jours précédant la date de première hospitalisation pour hépatite aiguë.
- ✓ **Population de référence** : nombre de patients ayant eu au moins une délivrance de médicaments sur la période d'étude (01/01/2010 31/12/2014), extrapolé à l'ensemble de la population française.

Analyse statistique

- ✓ Date index : date de première hospitalisation pour hépatite aiguë (avec agrégation des séjours hospitaliers concomitants pour les patients hospitalisés dans différentes unités médicales).
- ✓ Risque populationnel estimé à partir du nombre de cas exposés.
- ✓ Risque individuel estimé à partir du ratio entre le nombre de patients exposés et le nombre de cas exposés.

Résultats

Population étudiée

- ✓ Au total, 4 807 cas, avec une première hospitalisation pour hépatite aiguë entre 2010 et 2014, présentaient les critères de sélection de l'étude et ont été inclus dans la population analysée.
- ✓ Le diagnostic principal de l'hospitalisation à la date index était une atteinte hépatique toxique pour 61,4 % des cas et une insuffisance hépatique pour 38,6 % des cas.
- ✓ La procédure d'identification des cas d'hépatites aiguës à partir de la population source et les autres caractéristiques générales des cas sont présentés par ailleurs.

Risque populationnel

- ✓ Sur la période 7-60 jours précédant la première hospitalisation, 3 877 cas (80,7 %) ont été exposés à au moins un médicament.
- ✓ Les produits avec le plus grand nombre de cas exposés étaient : paracétamol, ésoméprazole, oméprazole, phloroglucinol, dompéridone et amoxicilline associée à l'acide clavulanique (Tableau 1).
- ✓ Pour ces médicaments, le risque individuel de survenue d'hépatites aiguës variait de 1 cas pour 30 000 patients exposés (paracétamol, esoméprazole) à 1 cas pour 60 000 patients exposés (phloroglucinol, amoxicilline en association).
- ✓ Pour le furosémide et l'atorvastatine, un nombre élevé de cas et une fréquence de survenue de l'événement élevé sont retrouvés.

Tableau 1. Top 10 des médicaments délivrés dans les 7-60 jours précédant la première hospitalisation avec le plus grand nombre de cas adultes d'hépatites aiguës identifiés entre 2010 et 2014.

Médicaments délivrés sur la période 7-60 jours avant la date index	Cas n = 4 807	Patients n = 65 375 384	Ratio patients / cas
N02BE01 - Paracétamol	1 495	52 020 957	34 797
A02BC05 - Esoméprazole	502	14 161 092	28 209
A02BC01 - Oméprazole	408	17 494 549	42 879
A03AX12 - Phloroglucinol	311	20 033 756	64 417
A03FA03 - Dompéridone	298	13 555 192	45 487
J01CR02 - Amoxicilline et inhib. d'enzyme	293	19 059 269	65 049
C03CA01 - Furosémide	284	4 284 346	15 086
C10AA05 - Atorvastatine	263	4 140 201	15 742
A02BC02 - Pantoprazole	245	8 622 136	35 192
N05CF02 - Zolpidem	244	6 741 764	27 630

Risque individuel

- ✓ Les agents antituberculeux (principalement en association) sont les médicaments avec le plus haut risque individuel : rifampicine, pyrazinamide, isionazide, et éthambutalol.
 - Pour ces produits, le risque variait de 1 cas pour 578 patients à 1 cas pour 6 332 patients (Tableau 2).
- Les autres principaux médicaments à risque élevé étaient la colestyramine (1 cas pour 5 312 patients exposés), l'érythromycine (1 cas pour 5 374 patients exposés), la cibenzoline (1 cas pour 6 452 patients exposés) et la methyldopa (1 cas pour 6 719 patients exposés).
- ✓ Ces molécules sont peu délivrées et concernent un faible nombre absolu de cas (au maximum moins de 60 cas en 5 ans pour l'érythromycine).

Tableau 2. Top 10 des médicaments délivrés dans les 7-60 jours précédant la première hospitalisation avec le risque individuel le plus élevé entre 2010 et 2014.

Médicaments délivrés sur la période 7-60 jours avant la date index	Cas n = 4 807	Patients n = 65 375 384	Ratio patients / cas
J04AM05 - Rifampicine, pyrazinamide et isoniazide	35	20 247	578
J04AK01 - Pyrazinamide	10	7 702	770
J04AK02 - Ethambutol	27	22 268	825
J04AC01 - Isoniazide	14	17 940	1 281
J04AM02 - Rifampicine et isoniazide	31	59 782	1 928
C10AC01 - Colestyramine	30	159 373	5 312
J01FA01 - Erythromycine	56	300 937	5 374
J04AB02 - Rifampicine	22	139 309	6 332
C01BG07 - Cibenzoline	5	32 261	6 452
C02AB02 - Methyldopa (racémique)	10	67 189	6 719

Conclusion

- De nombreux traitements sont délivrés avant les premières hospitalisations pour hépatite aiguë.
- Le risque pour la population et le risque pour chaque individu, tenant compte de l'exposition réelle, peuvent être estimés grâce à l'étendue des informations contenues dans la base de données de l'Assurance Maladie.
- Des analyses complémentaires sur les médicaments associés à un risque élevé individuel et/ou populationnel sont nécessaires, notamment pour étudier le risque de chaque produit par rapport à sa classe (par exemple les AINS) afin de déterminer si une alternative sure n'existe pas au sein de sa classe médicamenteuse.