



Pharmacologie médicale

Bordeaux PharmacoEpi
CIC Bordeaux CIC1401



Evaluation du risque d'Insuffisance Hépatique Aigüe conduisant à l'inscription sur liste de Transplantation (IHAT), associé à une exposition médicamenteuse, sur une période de 6 ans en France

S Lignot-Maleyran, S Micon, J Jové, C Droz-Perroteau, Nicholas Moore

*Etude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi,
promue par la Chaire de Pharmacologie de la fondation Bordeaux-Université.*

BORDEAUX PHARMACOËPI

Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

Service de Pharmacologie médicale, CIC Bordeaux CIC1401

9^{ème} Colloque de Pharmaco-épidémiologie ADELFAFCROs, 13/06/2017



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Problématique / Objectif

- **Contexte** : l'hépatotoxicité est une des principales causes de retrait ou d'arrêt de développement des médicaments. Sa culmination est l'Insuffisance Hépatique Aigüe aboutissant à l'inscription sur liste de Transplantation (IHAT).
 - SALT-I : étude cas-population multicentrique européenne dans 7 pays, du risque populationnel d'IHAT chez l'adulte après exposition aux AINS sur la période 2005-2007 (demande CHMP)
 - SALT-II : prolongation de la période d'étude sur 2008-2013 en France, évaluation du risque étendu à l'ensemble des médicaments
- **Objectif** : estimer le risque populationnel d'IHAT chez l'adulte après exposition médicamenteuse

Méthodologie

- **Etude cas-population** multicentrique rétrospective sur une période de **six ans** (2008-2013).
- **Identification** des patients inscrits sur liste de transplantation hépatique grâce à la **base nationale d'inscription** CRISTAL.
- Recueil des données à partir des dossiers médicaux par des Attachés de Recherche Clinique de Bordeaux PharmacoEpi.
- **Validation et classification** des cas IHAT par le Comité de Sélection (Equipe du CHU de Montpellier).

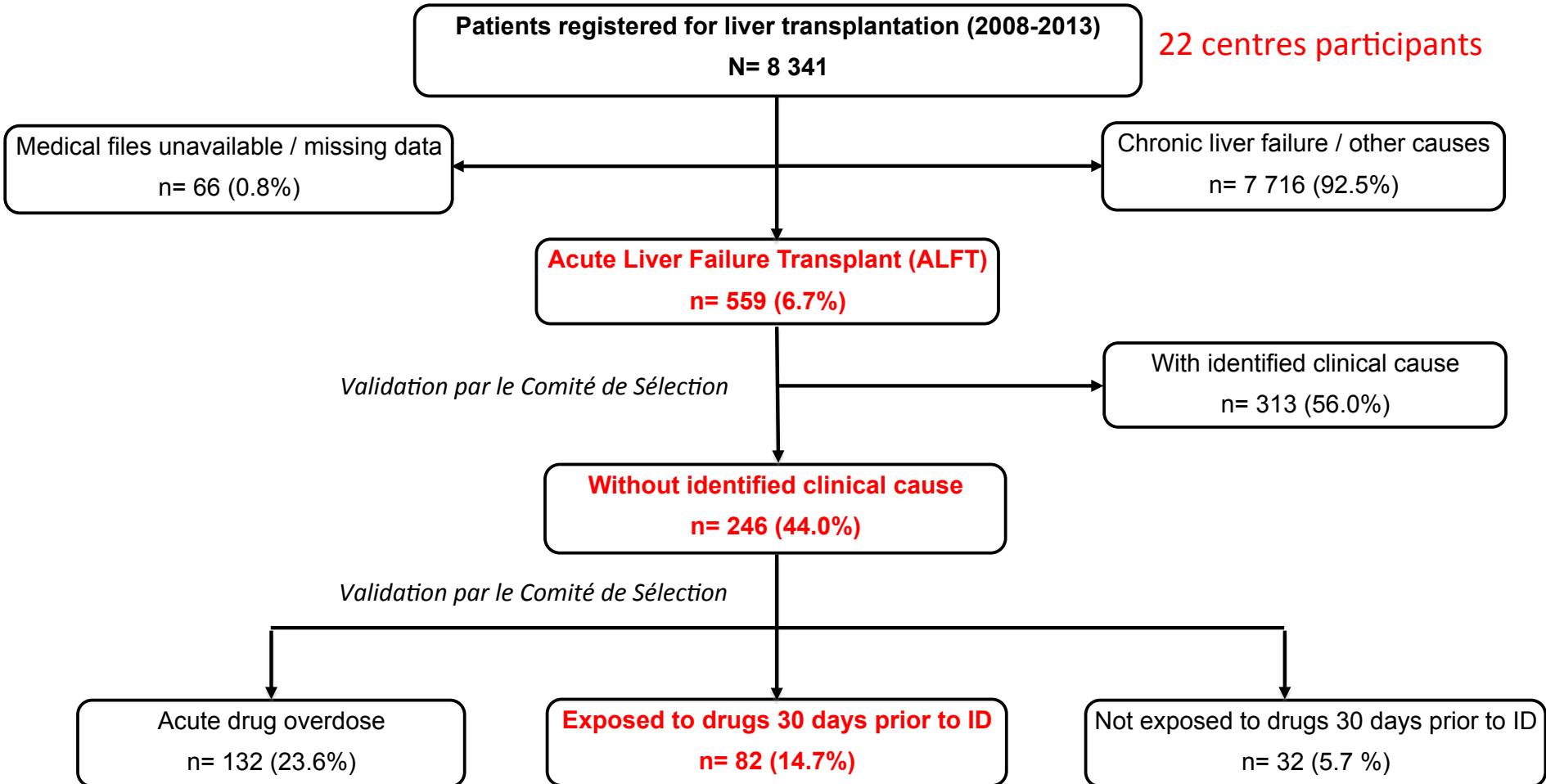
Méthodologie (2)

- **Critères d'inclusion :**
 - patient ≥ 18 ans au moment de l'inscription sur liste de transplantation,
 - patient inscrit pour IHA,
 - patient résidant en France.
- **Date Index (DI) :**
 - date de début des symptômes de la maladie hépatique, validée par le Comité de Sélection.

Méthodologie (3)

- **Exposition médicamenteuse :**
 - ensemble des médicaments recueilli (phytothérapie comprise),
 - évaluée sur une fenêtre de 30 jours avant la date index.
- **Taux d'incidence :**
 - exprimé par million de traitements-années, et par million de patients
 - calculé en utilisant les données de remboursement de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires de l'Assurance Maladie.

Population include



Caractéristiques démographiques

	Acute drug overdose n = 132	Exposed to drugs n = 82	Not exposed to drugs n = 32
Gender, n (%)			
Male	36 (27.3)	37 (45.1)	13 (40.6)
Female	96 (72.7)	45 (54.9)	19 (59.4)
Age at registration in transplant list (in years)			
Size (missing)	132 (0)	82 (0)	32 (0)
Mean ($\pm$ SD)	36.9 (12.6)	43.8 (12.9)	42.2 (15.0)
[Min - Max]	[18.0; 66.0]	[18.0; 69.0]	[21.0; 76.0]
Age at registration in transplant list (in categories), n (%)			
[18 - 30[years	47 (35.6)	12 (14.6)	6 (18.8)
[30 - 40[years	33 (25.0)	21 (25.6)	12 (37.5)
[40 - 50[years	29 (22.0)	19 (23.2)	4 (12.5)
[50 - 60[years	17 (12.9)	21 (25.6)	5 (15.6)
≥ 60 years	6 (4.5)	9 (11.0)	5 (15.6)
Transplanted, n (%)	78 (59.1)	63 (76.8)	28 (87.5)

Exposition médicamenteuse (30 jours)

	Acute drug overdose n = 132	Exposed to drugs n = 82
At least one exposure, n (%)		
Other analgesics and antipyretics	127 (96.2)	37 (45.1)
<i>Paracetamol</i>	109 (82.6)	32 (39.0)
<i>Paracetamol, combinations excl. psycholeptics</i>	22 (16.7)	4 (4.9)
<i>Acetylsalicylic acid</i>	0 (0.0)	5 (6.1)
<i>Paracetamol, combinations with psycholeptics</i>	2 (1.5)	2 (2.4)
<i>Nefopam</i>	0 (0.0)	2 (2.4)
Anxiolytics	43 (32.6)	11 (13.4)
Antidepressants	29 (22.0)	13 (15.9)
Antiepileptics	14 (10.6)	11 (13.4)
Hypnotics and sedatives	20 (15.2)	3 (3.7)
Opioids	11 (8.3)	3 (3.7)
Antipsychotics	8 (6.1)	2 (2.4)
Drugs for treatment of tuberculosis	0 (0.0)	16 (19.5)
Direct acting antivirals	1 (0.8)	12 (14.6)
NSAIDs	16 (12.1)	8 (9.8)
<i>Ibuprofen</i>	6 (4.5)	4 (4.9)
<i>Diclofenac</i>	2 (1.5)	0 (0.0)
<i>Ketoprofen</i>	2 (1.5)	0 (0.0)
<i>Diclofenac, combinations</i>	0 (0.0)	1 (1.2)
<i>Piroxicam</i>	1 (0.8)	0 (0.0)
<i>Naproxen</i>	1 (0.8)	0 (0.0)
<i>Nimesulide</i>	0 (0.0)	1 (1.2)
<i>Celecoxib</i>	0 (0.0)	1 (1.1)

Exposition médicamenteuse (30 jours)

	Acute drug overdose n = 132		Exposed to drugs n = 82	
At least one exposure to paracetamol, n (%)				
Paracetamol, plain and combinations	130	(98.5)	35	(42.7)
Paracetamol	109	(82.6)	32	(39.0)
Paracetamol, combinations excl. psycholeptics	22	(16.7)	4	(4.9)
Paracetamol, combinations with psycholeptics	2	(1.5)	2	(2.4)
Codeine, combinations excl. psycholeptics	0	(0.0)	0	(0.0)
Tramadol, combinations	6	(4.5)	0	(0.0)
Overdose, n (%)	126	(95.5)	0	(0.0)
Intentional overdose, n (%)	69	(52.3)	0	(0.0)
Non-intentional overdose, n (%)	57	(43.2)	0	(0.0)

Taux d'incidence d'IHAT

Drug	Number of cases exposed	Number of DDD of drug (extrapolation)	Number of patients exposed to drug (extrapolation)	Number of patient-years exposed to drugs (extrapolation)	Cases per billion DDD (for 6 years) [95% CI] ¹	Cases per million patients (for 6 years) [95% CI] ¹	Cases per million patient-years [95% CI] ¹
Paracetamol*	35	5 782 254 449	47 051 322	157 504 366	6.05 [4.22; 8.42]	0.74 [0.52; 1.03]	0.22 [0.15; 0.31]
Paracetamol* (+ non-intentional OD)	92	5 782 254 449	47 051 322	157 504 366	15.91 [12.83; 19.51]	1.95 [1.57; 2.39]	0.584 [0.470; 0.716]
Paracetamol* (+ intentional or non-intentional OD)	161	5 782 254 449	47 051 322	157 504 366	27.8 [23.7; 32.5]	3.4 [2.9; 3.9]	1.02 [0.87; 1.19]
Treatment for tuberculosis	16	27 952 617	213 246	253 175	572.4 [327.34; 929.43]	75.0 [42.9; 121.8]	63.2 [36.1; 102.6]
Antidepressants	13	6 011 672 500	11 350 851	29 629 300	2.16 [1.15; 3.70]	1.14 [0.6; 1.9]	0.44 [0.23; 0.75]
Direct acting antivirals	12	349 613 819	4 716 428	7 288 365	34.32 [17.73; 59.95]	2.54 [1.31; 4.44]	1.64 [0.85; 2.87]
Anxiolytics	11	6 052 094 564	20 331 487	49 143 265	1.82 [0.91; 3.25]	0.54 [0.27; 0.96]	0.22 [0.11; 0.40]
Anti-epileptics	11	1 730 360 430	5 577 778	12 528 686	6.36 [3.17; 11.37]	1.97 [0.98; 3.53]	0.87 [0.44; 1.57]
Antithrombotic agents	8	8 137 220 323	7 971 368	27 319 002	0.98 [0.42; 1.94]	1.00 [0.43; 1.97]	0.29 [0.13; 0.57]
Lipid modifying agents, plain	8	10 819 673 646	10 607 977	41 436 867	0.74 [0.32; 1.46]	0.75 [0.32; 1.48]	0.19 [0.083; 0.38]
NSAID	8	4 927 318 292	40 744 642	111 634 392	1.62 [0.70; 3.20]	0.19 [0.084; 0.39]	0.071 [0.03; 0.14]

* plain and combinations (N02BE01 + N02BE51 + N02BE71 + N02AA59 + N02AX52)

¹ by the Poisson method

Conclusion

- La survenue d'IHAT chez des patients exposés à des médicaments est un événement rare mais important.
- L'exposition au paracétamol à dose thérapeutique ou en surdosage reste la cause principale des IHAT.
- Le risque individuel le plus élevé est observé avec les antituberculeux, les antiviraux, les antiépileptiques.

Equipe projet

- **Plateforme Bordeaux PharmacoSpi du Service de Pharmacologie médicale de Bordeaux**

Pr N. Moore, Responsable BPE - CIC Bordeaux CIC1401

Pr Ezgi Gülmez, Responsable scientifique

C. Droz-Perroteau, Directrice des opérations

S. Lignot-Maleyran, Chef de projet

S. Micon, Chargée d'étude

R. Lassalle, Responsable statistique et data management

J. Jové, Statisticien

S. Pichard, Data-manager

S. Saint-Marc, S. Georgevail, M. Letapissier, Attachées de Recherche Clinique

J. Dupont, R. Sylvestre, Gestionnaires de Bases de données

P. Bouex, L. Liège, Responsables informatiques,

- ***Equipe du CHU de Montpellier***

Pr G.P. Pageaux, HépatO-Gastroentérologue

Pr D. Larrey, HépatO-Gastroentérologue



Merci pour votre attention



nicholas.moore@u-bordeaux.fr, <http://www.pharmacoepi.eu>

Bordeaux PharmacoEpi

Plateforme de recherche en Pharmaco-épidémiologie

Service de Pharmacologie médicale, 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