

Exposition médicamenteuse et risque d'Insuffisance Hépatique Aiguë conduisant à l'inscription sur liste de Transplantation (IHAT) : Résultats de l'étude SALT-III chez des adultes en France

Régis Lassalle¹, Séverine Lignot-Maleyran¹, Sophie Micon¹, Simon Lorrain¹, Jérémy Jové¹, Dominique Larrey², Lucy Meunier², Georges-Philippe Pageaux², Cécile Droz-Perroteau¹, Nicholas Moore¹

¹ Bordeaux PharmacoEpi, INSERM CIC1401, Université de Bordeaux, Bordeaux, France – ²Hôpital Saint Eloi, Hépatogastroentérologie, Montpellier, France

Contexte

- L'hépatotoxicité est l'une des principales causes de retrait ou d'arrêt de développement des médicaments. Sa culmination est l'Insuffisance Hépatique Aiguë aboutissant à l'inscription sur liste d'attente de Transplantation hépatique (IHAT).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le paracétamol sont souvent impliqués.
- En raison d'une alerte sur l'hépatotoxicité d'un AINS, l'étude SALT-I a été réalisée à la demande du CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) afin d'évaluer le risque d'IHAT chez des patients exposés aux AINS en 2005-2007. Cette étude rétrospective menée dans 7 pays (France, Grèce, Irlande, Italie, Pays-Bas, Portugal et Royaume Uni) a réuni 55 centres de transplantation en Europe dont 20/21 en France. L'étude SALT-I a démontré la faisabilité de ce type d'étude multicentrique.
- L'étude rétrospective SALT-II, couvrant la période 2008-2013, a ensuite été menée en France afin de poursuivre l'étude SALT-I. Elle reprend la même méthodologie que SALT-I mais avec pour objectif d'évaluer l'exposition à l'ensemble des médicaments, et pas seulement aux AINS.
- L'étude SALT-III a été réalisée en France afin de poursuivre l'utilisation du réseau des centres français de transplantation hépatique.

Objectifs

Objectifs principaux

- Mettre en place un réseau de surveillance prospective des IHAT médicamenteuses.
- Décrire l'incidence de survenue d'IHAT suite à une exposition médicamenteuse, dans les 30 jours précédant la date index (DI = date des premiers symptômes), par rapport aux délivrances de médicaments en France en 2015-2016, estimées à partir des données de l'Assurance Maladie (Echantillon Généraliste de Bénéficiaires : EGB) et extrapolées.

Liens d'intérêt

Cette étude réalisée par la Plateforme Bordeaux PharmacoEpi en collaboration avec l'équipe de CHU de Montpellier a reçu un financement de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) dans le cadre de l'appel à projets 2013.

Méthode

- Type d'étude** : étude **cas-population** multicentrique de l'exposition médicamenteuse chez des patients atteints d'IHAT sur une période de **2 ans** (2015-2016).
- Identification et inclusion** dans les centres de transplantation hépatiques de cas adultes IHAT résidant en France.
- Recueil de données** par un CRF électronique complété par des Attachés de Recherche Clinique à partir des données du **dossier médical** (ensemble des médicaments recueilli, phytothérapie incluse).
- Classement des cas d'IHAT** par le Comité de Sélection en :
 - IHAT avec une cause clinique identifiée (hépatite virale, auto-immune...)
 - IHAT sans cause clinique identifiée** :
 - Avec surdosage médicamenteux aigu (intentionnel ou non)
 - Avec exposition médicamenteuse sans surdosage
 - Sans exposition médicamenteuse
- Critère principal d'évaluation** = taux d'incidence (TI) d'IHAT pour les cas sans cause cliniquement définie exposés au(x) médicament(s) d'intérêt dans les 30 jours précédant la DI
- Les expositions médicamenteuses des IHAT ont été comparées à l'**exposition populationnelle, après extrapolation des données de l'EGB**. Les TI pour tous les IHAT sans cause clinique identifiée exposés, ont été calculés globalement et pour chaque molécule d'intérêt, en nombre de personnes-années exposées, en nombre de DDD de médicaments délivrés ou en nombre de patients exposés.

Résultats

Populations étudiées

- 140 IHAT** ont été inclus par 17 centres participants : **80 (57,1 %) « sans cause clinique identifiée »** et 60 (42,9 %) « avec cause clinique identifiée » (figure 1).
- Le nombre d'IHAT « sans cause clinique identifiée » était relativement constant depuis SALT-I/II (33,6 vs 41 vs 40 cas/an, pour SALT-I, SALT-II, SALT-III). Comme dans SALT-II, le nombre

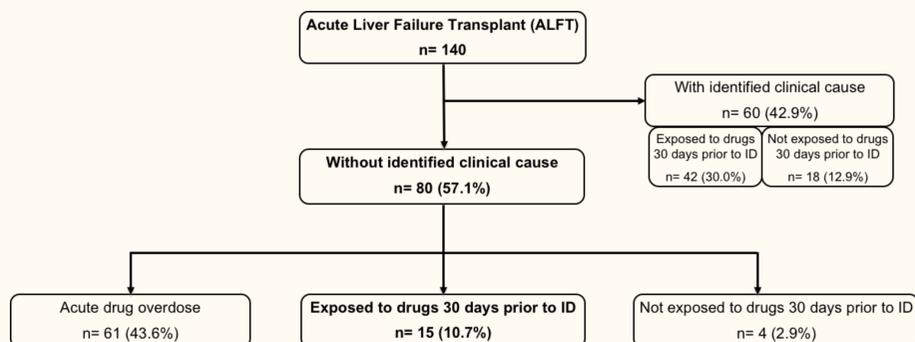


Figure 1 : Inclusion et sélection des cas IHAT sur la période 2015-2016

IHAT sans cause clinique identifiée : données démographiques et exposition

- 61,3% des 80 cas IHAT sans cause clinique identifiée étaient des femmes avec un âge moyen de 40,6 (±11,5) ans. La transplantation hépatique était réalisée pour 51,3 % des cas.
- Parmi les 80 IHAT sans cause clinique identifiée :
 - 61 surdosages médicamenteux aigus : 96,7% étaient exposés au paracétamol** et le surdosage était attribué au paracétamol pour 95,1% (44,3% non-intentionnel vs 50,8% intentionnel) (Tableau 1). Les autres médicaments les plus fréquemment retrouvés étaient : **anxiolytiques (45,9%), antidépresseurs (23%), opioïdes (19,7%), antiépileptiques (18%), antipsychotiques (14,8%), hypnotiques et sédatifs (14,8%) et AINS (11,5%)** (Tableau 2).
 - 15 expositions médicamenteuses : **5 cas étaient exposés au paracétamol**, 2 aux anxiolytiques et 2 aux AINS.
- Vu le faible nombre de cas concernés (n=15), les expositions médicamenteuses n'ont pu être comparées aux surdosages médicamenteux aigus (n=61), mais elles semblaient refléter celles des surdosages médicamenteux aigus.

Tableau 1 : Exposition au paracétamol (dans les 30j avant la DI) des cas IHAT sans cause clinique identifiée

	Acute drug overdose n = 61	Exposed to drugs n = 15
At least one exposure to paracetamol, n (%)		
Paracetamol (plain and combinations)	59 (96.7)	5 (33.3)
Paracetamol	57 (93.4)	5 (33.3)
Paracetamol combinations	7 (11.5)	0 (0.0)
Paracetamol, combinations excl. psycholeptics	2 (3.3)	0 (0.0)
Paracetamol, combinations with psycholeptics	0 (0.0)	0 (0.0)
Codeïne, combinations	5 (8.2)	0 (0.0)
Tramadol, combinations	0 (0.0)	0 (0.0)
Pseudoephedrine, combinations	1 (1.6)	0 (0.0)
At least one overdose with paracetamol (plain and combinations), n (%)	58 (95.1)	0 (0.0)
At least one non-intentional overdose	27 (44.3)	0 (0.0)
At least one intentional overdose	31 (50.8)	0 (0.0)

Tableau 2 : Autres principales expositions médicamenteuses (dans les 30j précédant la DI) des IHAT sans cause clinique identifiée

	Acute drug overdose n = 61	Exposed to drugs n = 15
At least one exposure, n (%)		
Anxiolytics	28 (45.9)	2 (13.3)
Antidépresseurs	14 (23.0)	1 (6.7)
Opioids	12 (19.7)	0 (0.0)
Antiépileptiques	11 (18.0)	1 (6.7)
Antipsychotiques	9 (14.8)	0 (0.0)
Hypnotics and sedatives	9 (14.8)	0 (0.0)
NSAID	7 (11.5)	2 (13.3)
Ketoprofen	6 (9.8)	0 (0.0)
Ibuprofen	1 (1.6)	1 (6.7)
Diclofenac, combinations	0 (0.0)	1 (6.7)
Muscle relaxants, centrally acting agents	2 (3.3)	0 (0.0)
Tetrazepam	2 (3.3)	0 (0.0)

IHAT sans cause clinique identifiée : incidences

- Le TI d'IHAT [IC 95%] pour le paracétamol à dose thérapeutique était de 0,09 [0,03 ; 0,21] cas par million de patients-années, 0,57 [0,39 ; 0,81] en ajoutant les surdosages non-intentionnels et **1,13 [0,87 ; 1,45] cas par million de patients-années** en considérant toutes les expositions au **paracétamol** (doses thérapeutiques, surdosages non-intentionnels et intentionnels) (Tableau 3).
- Des TI d'IHAT élevés étaient observés pour les antituberculeux, antiviraux d'action directe et acide acétylsalicylique (15,5 [0,47 ; 86,6], 0,81 [0,10 ; 2,94] et 0,77 [0,02 ; 4,32] cas par million de patients-années, respectivement).

Tableau 3 : Taux d'incidence des patients IHAT exposés aux médicaments dans les 30j précédant la DI

Drug	Nb of cases exposed to drugs	Nb of DDD of drug (extrapolation)	Nb of patients exposed to drug (extrapolation)	Nb of patient-years exposed to drugs (extrapolation)	Case per billion DDD (for 2 years) patients [95% CI] †	Case per million patients (for 2 years) [95% CI] †	Case per million patient-years [95% CI] †
Paracetamol (plain and combinations) (at therapeutic dose)	5	2 498 282 411	36 137 433	55 752 141	2.00 [0.65 ; 4.67]	0.14 [0.04 ; 0.32]	0.09 [0.03 ; 0.21]
Paracetamol (plain and combinations) * (with non-intentional overdoses)	32	2 498 282 411	36 137 433	55 752 141	12.81 [8.76 ; 18.08]	0.89 [0.61 ; 1.25]	0.57 [0.39 ; 0.81]
Paracetamol (plain and combinations) * (with intentional or non-intentional overdoses)	63	2 498 282 411	36 137 433	55 752 141	25.22 [19.38 ; 32.26]	1.74 [1.34 ; 2.23]	1.13 [0.87 ; 1.45]
Paracetamol alone	5	1 780 302 000	34 050 488	51 194 175	2.81 [0.91 ; 6.56]	0.15 [0.05 ; 0.34]	0.10 [0.03 ; 0.23]
Acetylsalicylic acid	1	16 838 099	1 149 345	1 290 668	59.39 [1.78 ; 330.80]	0.87 [0.03 ; 4.85]	0.77 [0.02 ; 4.32]
Beta-lactam antibacterials, penicillins	3	663 654 391	19 222 656	23 777 700	4.52 [0.93 ; 13.21]	0.16 [0.03 ; 0.46]	0.13 [0.03 ; 0.37]
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux disease	2	3 006 081 268	19 517 382	27 895 428	0.67 [0.08 ; 2.41]	0.10 [0.01 ; 0.37]	0.07 [0.00 ; 0.26]
Lipid modifying agents, plain	2	3 587 223 326	7 322 942	12 951 303	0.56 [0.07 ; 2.02]	0.27 [0.03 ; 0.99]	0.15 [0.02 ; 0.56]
Direct acting antivirals	2	135 871 579	2 029 869	2 463 344	14.72 [1.77 ; 53.21]	0.99 [0.12 ; 3.56]	0.81 [0.10 ; 2.94]
NSAID	2	1 186 037 176	25 753 376	35 278 647	1.69 [0.20 ; 6.10]	0.08 [0.00 ; 0.28]	0.06 [0.00 ; 0.20]
Anxiolytics	2	1 807 931 443	10 905 287	15 239 767	1.11 [0.13 ; 4.00]	0.18 [0.02 ; 0.66]	0.13 [0.00 ; 0.47]
Treatment for tuberculosis	1	6 293 300	60 148	64 268	158.90 [4.77 ; 885.07]	16.63 [0.50 ; 92.60]	15.56 [0.47 ; 86.67]
Antiépileptiques	1	610 895 943	2 536 825	3 684 374	1.64 [0.05 ; 9.12]	0.39 [0.01 ; 2.20]	0.27 [0.00 ; 1.51]
Antidépresseurs	1	1 989 367 566	6 136 744	9 329 569	0.50 [0.02 ; 2.80]	0.16 [0.00 ; 0.91]	0.11 [0.00 ; 0.60]

* Plain and combinations (N02BE01+N02BE51+N02BE71+N02AA59+N02AX52+R01BA52)

† Poisson 95% CI

Conclusion

- L'étude SALT-III a confirmé que 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 et a augmenté en France depuis les études SALT-I/SALT-II (périodes 2005-2007 ; 2008-2013).
- Les taux élevés d'IHAT chez les cas exposés à des antituberculeux et antiviraux d'action directe observés nécessitent d'être plus précisément étudiés par des analyses complémentaires (analyse poolée des études SALT-I/SALT-II/SALT-III).

