

Hospitalisation pour hépatite aiguë et exposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux analgésiques

Nicholas Moore¹, Adeline Grolleau¹, Stéphanie Duret¹, Nicolas Thurin¹, Mai Duong¹, Régis Lassalle¹, Patrick Blin¹, Sinem-Ezgi Gulmez¹, Cécile Droz-Perroteau¹

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 antidépresseurs et aux benzodiazépines 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 (MRe-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.

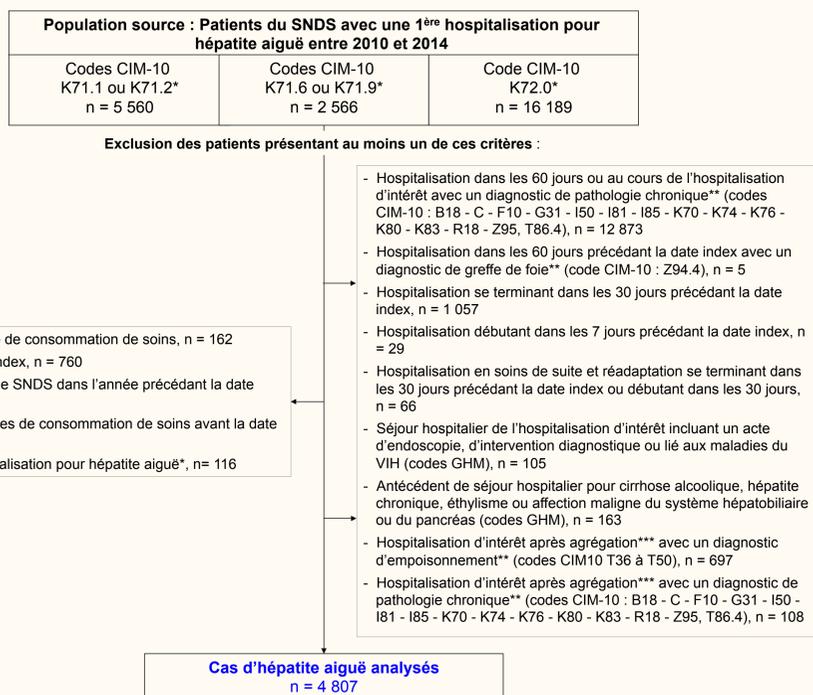
Méthode

- Schéma de l'étude**
 - Etude cas-population de patients adultes admis pour une 1^{ère} 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 1/97^{ème} du SNDS.
- Population d'étude**
 - Cas** identifiés via le SNDS parmi les patients ayant une 1^{ère} 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 1^{ère} hospitalisation pour hépatite aiguë.
- Exposition**
 - Cas** : délivrances d'AINS (code ATC M01A), de paracétamol (N02AA, N02BE) et de tramadol (N02AX02) entre 7 et 60 jours précédant la date de 1^{ère} 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'AINS (code ATC M01A), de paracétamol (N02AA, N02BE) et de tramadol (N02AX02) 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 de patients-année (MPA) de la population de référence exposés à ce médicament (**analyse cas-population**).
 - Estimation du risque d'hépatite aiguë avec une 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

- Au moins un médicament a été délivré dans les 7-60 jours pour 75,3 % des cas : 17 % exposés aux AINS (parmi les AINS ayant au moins 5 cas exposés). L'exposition variait de 228 cas pour l'ibuprofène à 5 cas pour le nimésulide (Tableau 1).
- 35,3 % des cas ont été exposés au paracétamol et 3,4 % au tramadol.

Incidence d'hospitalisation pour hépatite aiguë

- Parmi les AINS les plus fréquemment délivrés, le taux d'incidence variait de 300 cas/MPA [120-617] pour l'acide méfénamique à 38 cas/MPA [11-88] pour le nimésulide et de 14 cas/MP [9,5-19] pour le célécoxib à 2,7/MP [0,9-6,3] pour le nimésulide (Tableau 1).
- Le taux d'incidence était pour le paracétamol (seul ou en association) de 105 cas/MPA [95-117] (32 cas/MP [28-35]) et pour le tramadol de 91 cas/MPA [77-106] (19 cas/MP [16-22]).

Tableau 1. Exposition aux AINS et analgésiques 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 / million de patients-année [IC 95%] ²
M01A - AINS, n (%)	815 (17,0)	18,34 [16,31 ; 20,43]	75,48 [65,70 ; 83,95]
M01AE01 - Ibuprofène	228 (4,7)	8,85 [7,63 ; 10,18]	126,39 [109,50 ; 146,00]
M01AE03 - Kétoprofène	153 (3,2)	8,10 [6,83 ; 9,52]	68,63 [58,40 ; 80,30]
M01AB05 - Diclofénac	117 (2,4)	8,69 [7,18 ; 10,42]	59,56 [47,45 ; 73,00]
M01AE02 - Naproxène	71 (1,5)	8,57 [6,69 ; 10,81]	66,39 [51,10 ; 83,95]
M01AE11 - Acide Tiaprofénique	47 (1,0)	5,79 [4,25 ; 5,70]	237,30 [175,20 ; 313,90]
M01AC01 - Piroxicam	45 (0,9)	7,77 [5,67 ; 10,40]	79,15 [58,40 ; 105,85]
M01AE09 - Flurbiprofène	41 (0,9)	12,27 [8,80 ; 16,65]	148,77 [105,85 ; 200,75]
M01AH01 - Célécoxib	33 (0,7)	13,83 [9,51 ; 19,42]	53,38 [36,50 ; 76,65]
M01AB55 - Diclofénac, combinaisons	18 (0,4)	9,99 [5,92 ; 15,79]	81,35 [47,45 ; 127,75]
M01AX01 - Nabumétone	13 (0,3)	6,00 [3,19 ; 10,26]	59,12 [32,85 ; 102,20]
M01AX02 - Acide niflumique	13 (0,3)	4,68 [2,49 ; 8,00]	117,10 [62,05 ; 200,75]
M01AH05 - Etoricoxib	12 (0,2)	10,84 [5,60 ; 18,93]	69,21 [36,50 ; 120,45]
M01AB16 - Acéclofénac	11 (0,2)	4,47 [2,23 ; 8,00]	45,37 [21,90 ; 80,30]
M01AG01 - Acide méfénamique	7 (0,1)	10,95 [4,40 ; 22,56]	299,64 [120,45 ; 616,85]
M01AC06 - Méloxicam	7 (0,1)	6,56 [2,63 ; 13,50]	72,21 [29,20 ; 149,65]
M01AC02 - Ténoxicam	6 (0,1)	6,84 [2,51 ; 14,90]	70,19 [25,55 ; 153,30]
M01AX17 - Nimésulide	5 (0,1)	2,68 [0,87 ; 6,26]	37,90 [10,95 ; 87,60]
N02 - Antalgiques, n (%)	1 954 (40,6)	35,90 [32,15 ; 39,7]	87,28 [76,65 ; 84,90]
N02AA/N02BE - Paracétamol	1 698 (35,3)	31,84 [28,49 ; 35,24]	104,90 [94,90 ; 116,80]
N02BE01 - Paracétamol	1 495 (31,1)	28,74 [25,70 ; 31,84]	104,55 [94,90 ; 116,80]
N02AX02 - Tramadol	162 (3,4)	18,54 [15,70 ; 21,72]	91,22 [76,65 ; 105,85]

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

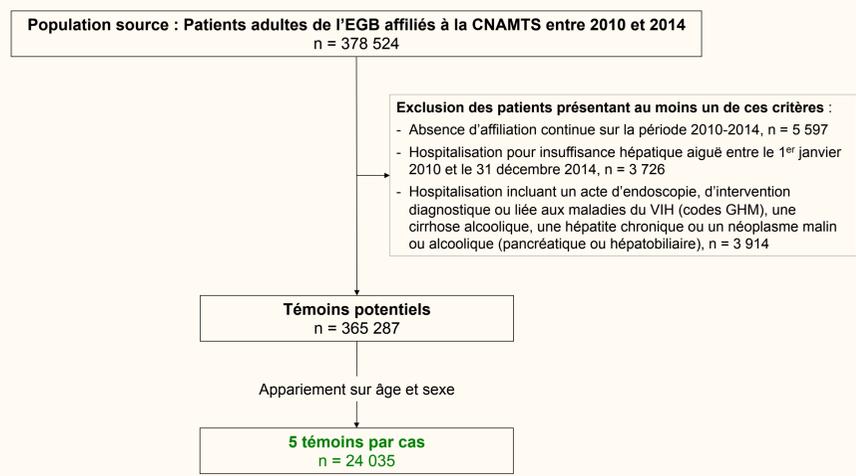


Figure 2. Procédure d'identification des témoins dans l'EGB entre 2010 et 2014

Risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë

- Les OR étaient de 1,4 [1,3-1,5] pour les AINS, variant de 3,5 [1,3-9,2] pour l'acide méfénamique à 0,6 [0,2-1,6] pour le nimésulide (Figure 3).
- Les OR étaient de 1,8 [1,7-2,0] pour le paracétamol et 2,3 [1,9-2,8] pour le tramadol.

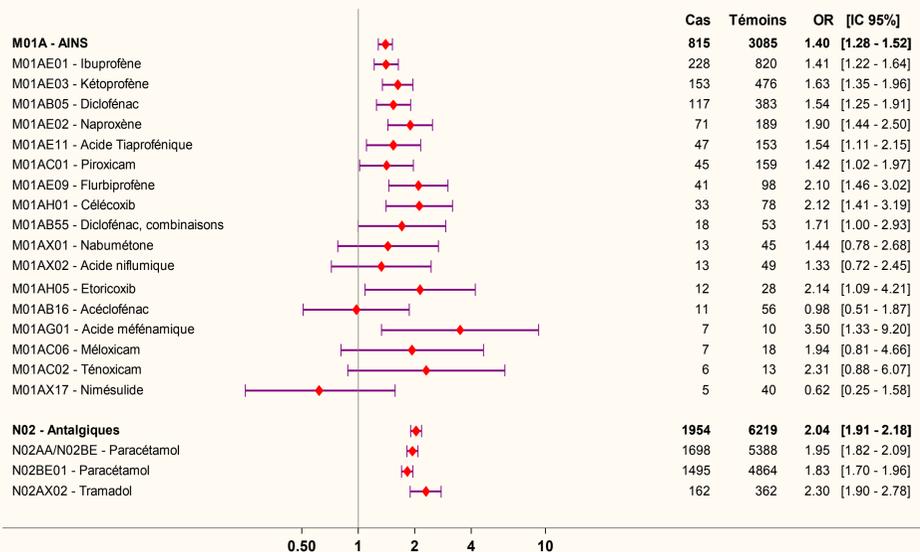


Figure 3. Risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë sur la période 2010-2014

Conclusion

- Le risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë était plus élevé pour les AINS que pour les analgésiques, sans différence majeure entre les AINS les plus utilisés.
- Le risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë pour chaque AINS est en général plus faible que pour l'ensemble des médicaments combinés.
- Les antalgiques (paracétamol, tramadol) apparaissent associés à un risque au moins égal ou supérieur aux AINS (hors surdosage).

