

# Hospitalisation pour hépatite aiguë et exposition aux antidépresseurs et benzodiazépines

Adeline Grolleau<sup>1</sup>, Stéphanie Duret<sup>1</sup>, Nicolas Thurin<sup>1</sup>, Mai Duong<sup>1</sup>, Régis Lassalle<sup>1</sup>, Patrick Blin<sup>1</sup>, Cécile Droz-Perroteau<sup>1</sup>, Sinem-Ezgi Gulmez<sup>1</sup>, Nicholas Moore<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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.* 2016;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 (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 de l'étude

- Etude cas-population de patients adultes admis pour une 1<sup>ère</sup> 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<sup>ème</sup> du SNDS.

### Population d'étude

- Cas** identifiés via le SNDS parmi les patients ayant une 1<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> hospitalisation pour hépatite aiguë.

### Exposition

- Cas** : délivrances d'antidépresseurs (code ATC N06A) et de benzodiazépines (N05B, N05C) entre 7 et 60 jours précédant la date de 1<sup>ère</sup> 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'antidépresseurs (code ATC N06A) et de benzodiazépines (N05B, N05C) 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 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

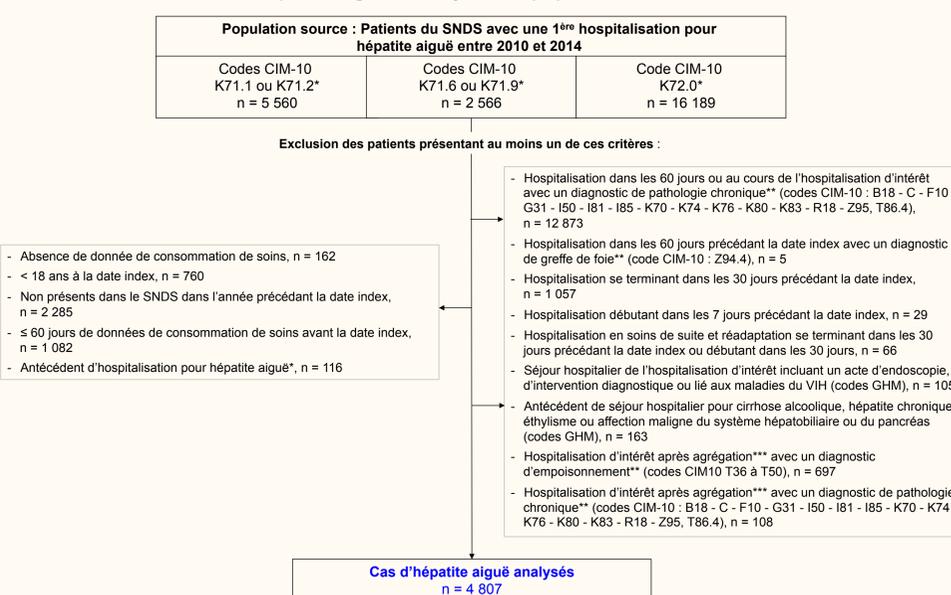


Figure 1. Procédure d'identification des cas d'hépatite aiguë dans le SNDS entre 2010 et 2014

### Exposition des cas adultes d'hépatite aiguë

- 19 % des cas ont été exposés à au moins une benzodiazépine anxiolytique et 10 % à au moins un hypnotique. L'exposition variait de 244 cas pour le zolpidem à 5 cas pour l'estazolam (Tableau 1).
- L'exposition aux antidépresseurs (17 %) variait de 137 cas pour l'escitalopram à 5 cas pour la fluvoxamine.

### Incidence d'hospitalisation pour hépatite aiguë

- Parmi les benzodiazépines, le taux d'incidence variait de 132/MPA [62-244] pour le clonazépam à 32/MPA [18-51] pour le lorazépam et de 68/MP [49-94] pour le clonazépate de potassium à 13/MP [9-17] pour l'éthifoxine (Tableau 1).
- Parmi les antidépresseurs, le taux d'incidence variait de 115/MPA [88-146] pour la miansérine à 32/MPA [26-40] pour l'escitalopram et de 118/MP [38-275] pour la fluvoxamine à 31/MP [26-37] pour l'escitalopram.

Tableau 1. Exposition aux benzodiazépines et aux antidépresseurs 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%]	Cas / million de patients-année [IC 95%]
<b>N05B - Anxiolytiques, n (%)</b>	<b>914 (19,0)</b>	<b>41,48 [36,94 ; 46,16]</b>	<b>56,57 [51,10 ; 62,05]</b>
N05BA12 - Alprazolam	215 (4,5)	27,77 [23,88 ; 32,05]	74,43 [65,70 ; 87,60]
N05BA08 - Bromazépam	189 (3,9)	29,94 [25,58 ; 34,77]	63,16 [54,75 ; 73,00]
N05BB01 - Hydroxyzine	166 (3,5)	26,80 [22,72 ; 31,36]	132,02 [113,15 ; 153,30]
N05BA04 - Oxazépam	127 (2,6)	49,09 [40,84 ; 58,49]	54,43 [43,80 ; 65,70]
N05BA06 - Lorazépam	104 (2,2)	62,78 [51,29 ; 76,08]	43,42 [36,50 ; 51,10]
N05BA11 - Pralézépam	75 (1,6)	26,47 [20,82 ; 33,18]	74,15 [58,40 ; 91,25]
N05BX03 - Etifoxine	51 (1,1)	12,99 [9,44 ; 16,88]	66,18 [47,45 ; 87,60]
N05BA05 - Clonazépate de potassium	39 (0,8)	68,48 [48,69 ; 93,60]	63,17 [43,80 ; 87,60]
N05BA01 - Diazépam	36 (0,7)	29,01 [20,31 ; 40,16]	40,42 [29,20 ; 54,75]
N05BA09 - Clonazépam	22 (0,5)	40,09 [25,13 ; 60,69]	68,67 [43,80 ; 102,20]
N05BA16 - Nordazépam	11 (0,2)	45,48 [22,70 ; 81,37]	72,73 [36,50 ; 131,40]
N05BA21 - Clonazépam	10 (0,2)	17,18 [8,24 ; 31,59]	132,12 [62,05 ; 244,55]
N05BC01 - Méprobamate	9 (0,2)	26,07 [11,94 ; 49,48]	74,31 [32,85 ; 142,35]
N05BC51 - Méprobamate, combinaisons	8 (0,2)	24,98 [10,73 ; 49,01]	91,18 [40,15 ; 178,85]
N05BE01 - Buspirone	6 (0,1)	20,96 [7,68 ; 45,62]	81,84 [29,20 ; 178,85]
<b>N05C - Hypnotiques et sédatifs, n (%)</b>	<b>495 (10,3)</b>	<b>46,55 [41,08 ; 52,30]</b>	<b>47,13 [40,45 ; 54,75]</b>
N05CF02 - Zolpidem	244 (5,1)	36,19 [31,29 ; 41,54]	54,85 [47,45 ; 62,05]
N05CF01 - Zopiclone	163 (3,4)	34,55 [29,26 ; 40,47]	53,57 [43,80 ; 62,05]
N05CD06 - Lormétazépam	67 (1,4)	53,08 [41,14 ; 67,42]	36,31 [29,20 ; 47,45]
N05CD11 - Loprazolam	19 (0,4)	30,63 [18,44 ; 47,83]	31,95 [29,20 ; 51,10]
N05CX - Hypnotiques et sédatifs en association (excl barbituriques)	15 (0,3)	28,71 [16,08 ; 47,36]	48,17 [25,55 ; 80,30]
N05CD04 - Estazolam	5 (0,1)	37,56 [12,17 ; 87,66]	61,18 [18,25 ; 142,35]
<b>N06 - Psychoanaleptiques, n (%)</b>	<b>798 (16,6)</b>	<b>59,35 [52,77 ; 66,15]</b>	<b>41,71 [36,50 ; 47,45]</b>
N06AB10 - Escitalopram	137 (2,9)	31,26 [26,16 ; 37,04]	32,35 [25,55 ; 40,15]
N06AB05 - Paroxétine	117 (2,4)	43,30 [35,78 ; 51,94]	43,22 [36,50 ; 51,10]
N06AX16 - Venlafaxine	99 (2,1)	53,52 [43,19 ; 65,15]	51,39 [40,15 ; 62,05]
N06AB03 - Fluoxétine	75 (1,6)	51,39 [40,42 ; 64,41]	44,41 [36,50 ; 54,75]
N06AA09 - Amitriptyline	65 (1,4)	35,08 [27,08 ; 44,72]	105,37 [80,30 ; 135,05]
N06AX03 - Miansérine	64 (1,3)	51,37 [39,56 ; 65,60]	114,81 [87,60 ; 146,00]
N06AB04 - Citalopram	51 (1,1)	46,31 [34,48 ; 60,90]	44,56 [32,85 ; 58,40]
N06AX21 - Duloxétine	49 (1,0)	49,19 [36,39 ; 65,03]	60,15 [43,80 ; 80,30]
N06AB06 - Sertraline	33 (0,7)	40,32 [27,75 ; 56,62]	32,99 [21,90 ; 47,45]
N06AX11 - Mirtazapine	29 (0,6)	40,16 [26,90 ; 57,68]	58,63 [40,15 ; 83,95]
N06AX14 - Tianeptine	28 (0,6)	40,46 [26,89 ; 58,48]	64,42 [43,80 ; 94,90]
N06AA04 - Clomipramine	26 (0,5)	63,85 [41,70 ; 93,54]	74,74 [47,45 ; 109,50]
N06AX22 - Agomélatine	14 (0,3)	41,23 [22,53 ; 69,17]	75,16 [40,15 ; 127,75]
N06AX17 - Milnacipran	11 (0,2)	51,58 [25,74 ; 92,28]	66,19 [32,85 ; 116,80]
N06AB08 - Fluvoxamine	5 (0,1)	117,94 [38,21 ; 275,27]	78,72 [25,55 ; 182,50]

<sup>1</sup> 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

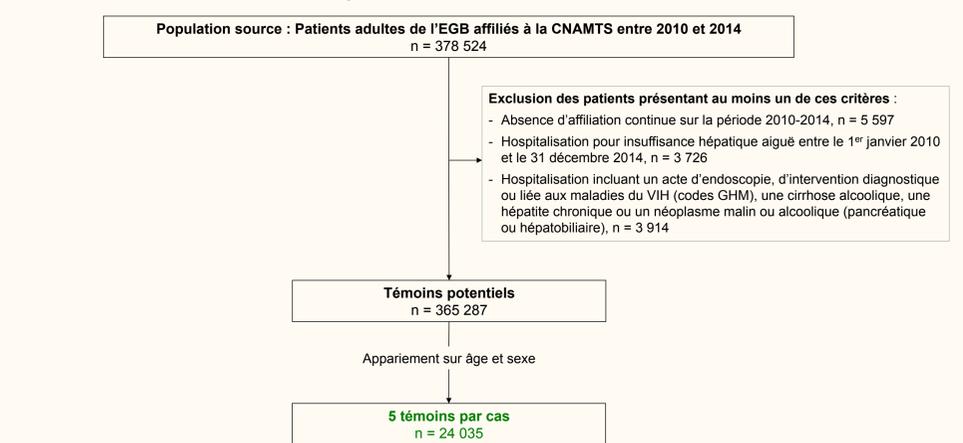


Figure 2. Procédure d'identification des témoins dans l'EGB entre 2010 et 2014

### Risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë

- Parmi les benzodiazépines, les OR variaient de 7,5 [1,2-44,8] pour le flunitrazépam à 1,5 [1,2-1,9] pour le lorazépam, avec un OR de 2,1 [1,8-2,5] pour le zolpidem et 1,7 [1,5-2,0] pour le bromazépam (Figure 3).
- Parmi les antidépresseurs, les OR variaient de 7,5 [1,2-44,8] pour le moclobémide ou 6,4 [2,9-14,0] pour l'agomélatine à 1,8 [1,5-2,2] pour l'escitalopram.

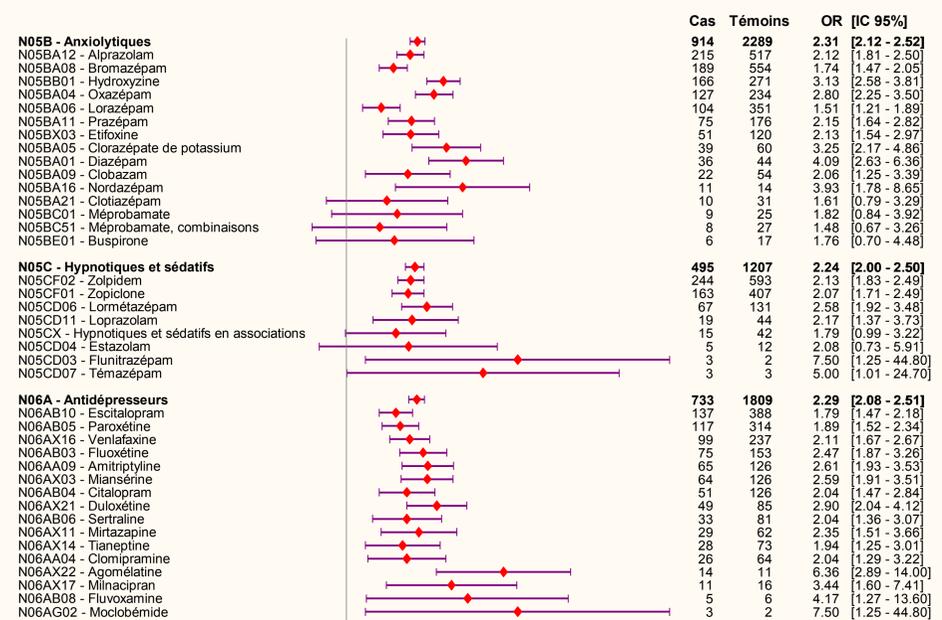


Figure 3. Risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë sur la période 2010-2014

## Conclusion

- Le risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë était du même ordre de grandeur pour les benzodiazépines et les antidépresseurs.
- Certaines valeurs extrêmes ont été observées, aucune n'étant inattendue.

