

Description des cas 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.
- 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 (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 et décrire les hospitalisations 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.

Résultats

Identification des cas d'hépatites aiguës

Population source : Patients du SNIIRAM avec une 1 ^{ère} hospitalisation pour hépatite aiguë entre 2010 et 2014		
Codes CIM-10 K71.1 ou K71.2* n = 5 560	Codes CIM-10 K71.6 ou K71.9* n = 2 566	Code CIM-10 K72.0* n = 16 189

Exclusion des patients présentant au moins un de ces critères :

- Absence de donnée de consommation de soins, n = 162
- < 18 ans à la date index, n = 760
- Non présents dans le SNIIRAM dans l'année précédant la date index, n = 2 285
- ≤ 60 jours de données de consommation de soins avant la date index, n = 1 082
- Antécédent d'hospitalisation pour hépatite aiguë*, n = 116
- Hospitalisation dans les 60 jours ou au cours de l'hospitalisation d'intérêt avec un diagnostic de pathologie chronique** (codes CIM-10 : B18 - C - F10 - G31 - I50 - I81 - I85 - K70 - K74 - K76 - K80 - K83 - R18 - Z95, T86.4), n = 12 873
- Hospitalisation dans les 60 jours précédant la date index avec un diagnostic de greffe de foie** (code CIM-10 : Z94.4), n = 5
- Hospitalisation se terminant dans les 30 jours précédant la date index, n = 1 057
- Hospitalisation débutant dans les 7 jours précédant la date index, n = 29
- Hospitalisation en soins de suite et réadaptation se terminant dans les 30 jours précédant la date index ou débutant dans les 30 jours, n = 66
- Séjour hospitalier de l'hospitalisation d'intérêt incluant un acte d'endoscopie, d'intervention diagnostique ou lié aux maladies du VIH (codes GHM), n = 105
- Antécédent de séjour hospitalier pour cirrhose alcoolique, hépatite chronique, éthyliisme ou affection maligne du système hépatobiliaire ou du pancréas (codes GHM), n = 163

Agrégation des hospitalisations concomitantes (± 0 jour)***

Exclusion des patients présentant au moins un de ces critères :

- Hospitalisation d'intérêt après agrégation avec un diagnostic d'empoisonnement** (codes CIM10 T36 à T50), n = 697
- Hospitalisation d'intérêt après agrégation avec un diagnostic de pathologie chronique** (codes CIM-10 : B18 - C - F10 - G31 - I50 - I81 - I85 - K70 - K74 - K76 - K80 - K83 - R18 - Z95, T86.4), n = 108

Cas d'hépatites aiguës analysés
n = 4 807

* 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'hépatites aiguës dans le SNIIRAM entre 2010 et 2014

Caractéristiques des cas d'hépatites aiguës

- Plus de la moitié des cas étaient des femmes, l'âge moyen était de 54,5 ans.
- Le diagnostic principal de la 1^{ère} hospitalisation était une atteinte hépatique pour près de deux tiers des cas (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients lors de la 1^{ère} hospitalisation pour hépatite aiguë

	Cas n = 4 807
Femme, n (%)	2 822 (58,7)
Age moyen, ans (± écart-type)	54,5 (19,8)
Au moins une ALD* déclarée avant la date index, n (%)	2 298 (47,8)
ALD 2 : « Diabète de type 1 et diabète de type 2 »	510 (10,6)
ALD 23 : « Affections psychiatriques de longue durée »	439 (9,1)
ALD 30 : « Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique »	324 (6,7)
Diagnostic principal de l'hospitalisation pour hépatite aiguë (Codes CIM-10**), n (%)	
Atteinte hépatique toxique	2 950 (61,4)
K71.1 « Maladie toxique du foie avec nécrose hépatique »	392 (8,2)
K71.2 « Maladie toxique du foie avec hépatite aiguë »	1 599 (33,3)
K71.6 « Maladie toxique du foie avec hépatite, non classé par ailleurs »	673 (14,0)
K71.9 « Maladie toxique du foie, sans précision »	286 (5,9)
K72.0 « Insuffisance hépatique aiguë et subaiguë »	1 857 (38,6)

* ALD : Affections de Longue Durée, les ALD avec une fréquence de > 5 % sont présentées

** CIM-10 : Classification Internationale des Maladies – 10^{ème} version

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 de l'EGB, échantillon représentatif au 1/97^{ème} du SNIIRAM.
- Populations d'étude**
 - ✓ **Cas** identifiés via le SNIIRAM 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 : 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 1^{ère} 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 1^{ère} hospitalisation pour hépatite aiguë (avec agrégation des séjours hospitaliers concomitants pour les patients hospitalisés dans différentes unités médicales).
 - ✓ Estimation de l'incidence des hépatites aiguës : nombre de cas exposés sur la période d'étude à un médicament donné par million de patients de la population de référence exposés à ce médicament.

Exposition des cas adultes d'hépatites aiguës

- Au moins un médicament a été délivré dans les 7-60 jours pour 80,7 % des cas et dans les 0-7 jours pour 52,7 %, les plus fréquemment délivrés sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Top 10 des médicaments délivrés pour les cas adultes d'hépatites aiguës identifiées dans le SNIIRAM entre 2010 et 2014

Médicaments délivrés sur la période 7-60 jours avant la date index	Cas n = 4 807	Médicaments délivrés dans les 7 jours précédant la date index	Cas n = 4 807
N02BE01 - Paracétamol, n (%)	1 495 (31,1)	N02BE01 - Paracétamol, n (%)	901 (18,7)
A02BC05 - Esoméprazole, n (%)	502 (10,4)	A03AX12 - Phloroglucinol, n (%)	317 (6,6)
A02BC01 - Oméprazole, n (%)	408 (8,5)	A03FA03 - Dompéridone, n (%)	288 (6,0)
A03AX12 - Phloroglucinol, n (%)	311 (6,5)	A02BC05 - Esoméprazole, n (%)	215 (4,5)
A03FA03 - Dompéridone, n (%)	298 (6,2)	M01AE01 - Ibuprofène, n (%)	201 (4,2)
J01CR02 - Amoxicilline et inhib. d'enz., n (%)	293 (6,1)	A02BC01 - Oméprazole, n (%)	163 (3,4)
C03CA01 - Furosémide, n (%)	284 (5,9)	A04AD05 - Métopimazine, n (%)	163 (3,4)
C10AA05 - Atorvastatine, n (%)	263 (5,5)	J01CR02 - Amoxicilline et inhib. d'enz., n (%)	125 (2,6)
A02BC02 - Pantoprazole, n (%)	245 (5,1)	N02AA59 - Codéine, associations, excl. psycholeptiques, n (%)	123 (2,6)
N05CF02 - Zolpidem, n (%)	244 (5,1)	J01CA04 - Amoxicilline, n (%)	112 (2,3)

Incidence d'hospitalisation pour hépatite aiguë

- Parmi les 10 médicaments les plus fréquemment délivrés, le taux d'incidence par million d'utilisateurs était le plus élevé pour :

- Furosémide et atorvastatine sur la période 7-60 jours (Figure 2a),
- Dompéridone et métopimazine sur la période 0-7 jours (Figure 2b).

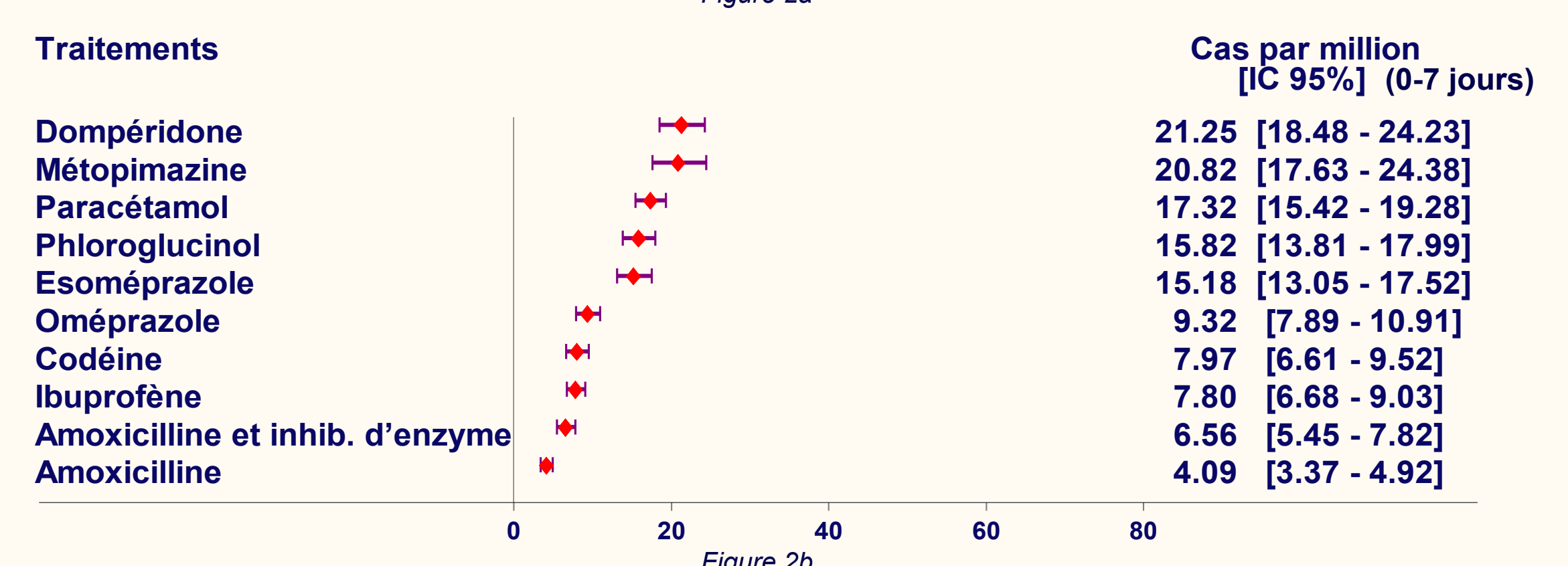
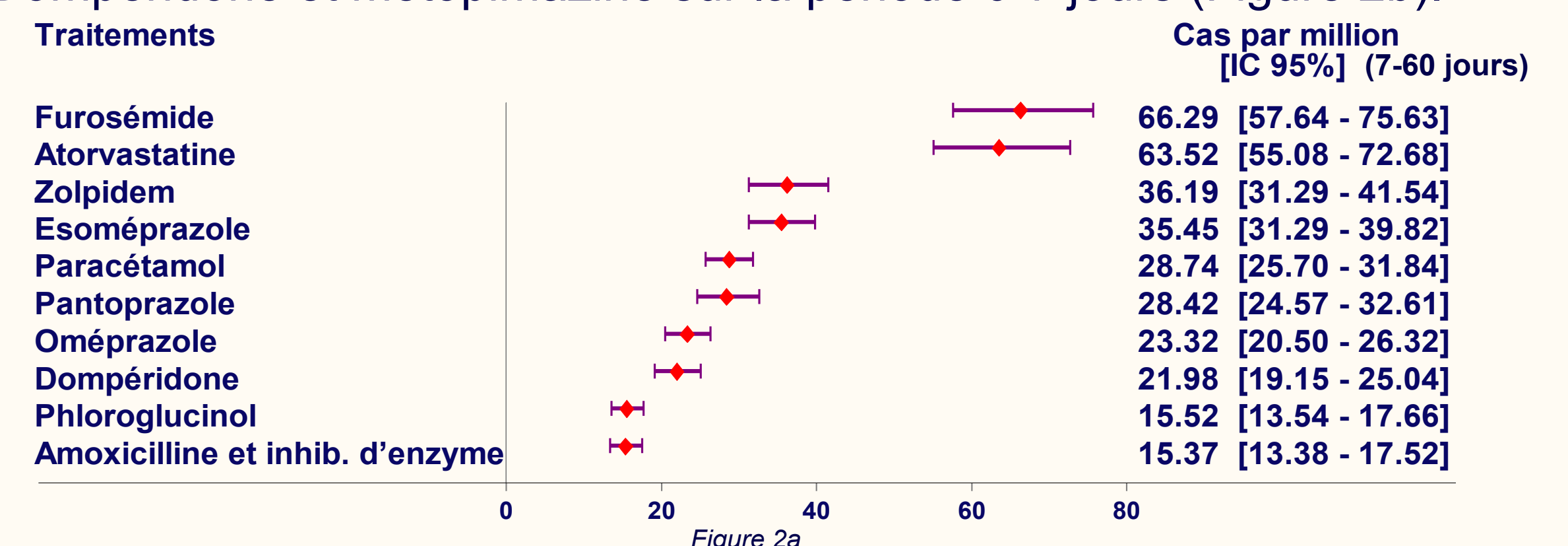


Figure 2. Incidence des hépatites aiguës médicamenteuses dans les 7-60 jours (Figure 2a) et dans les 0-7 jours (Figure 2b) précédant la date index parmi les 10 médicaments les plus délivrés.

Conclusion

- De nombreux traitements sont délivrés avant les premières hospitalisations pour hépatite aiguë.
- Les associations connues (paracétamol) sont confirmées.
- Les traitements gastro-intestinaux ou analgésiques sont fréquemment retrouvés sur la période de 7 jours précédant l'hospitalisation suggérant la présence d'un biais protopathique probable, à confirmer par des analyses de sensibilité.