

Appel à projets général 2013 de l'Institut de Recherche en Santé Publique

Rapport final

I. Renseignements administratifs

A. Identification du projet

Titre du projet	Epidémiologie des Hépatites Aiguës Médicamenteuses (EPIHAM)
Coordonnateur du projet (société/organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	Pr Nicholas Moore Bordeaux PharmacoEpi Plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie CIC Bordeaux CIC1401 Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux Bâtiment Le Tondu – Case 41 146, rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux Cedex
Autres équipes participantes ¹ (société/organisme - laboratoire ou entité de rattachement)	Cécile Droz-Perroteau ADERA Bordeaux PharmacoEpi Plateforme de recherche en pharmaco-épidémiologie CIC Bordeaux CIC1401 Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux Bâtiment Le Tondu - Case 41 146, rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux Cedex
Référence convention/décision	Convention « Appel à projets général 2013 de l'IReSP » - N°AAP-2014-05 et avenant n°1 à la convention N°AAP-2014-05 - N°AAP-2014-06 et avenant n°1 à la convention N°AAP-2014-06
Période du projet (date début – date fin)	Signature de chaque convention pour le projet (date de début du projet) : 17/07/2014 Fin de chaque convention (date de fin du projet) : 31/12/2016
Période faisant l'objet du rapport (date début – date fin)	Première année de réalisation de l'étude après signature de la convention : 17/07/2014 - 31/12/2016
Rédacteur de ce rapport : nom	Pr Gülmez, responsable scientifique du projet
téléphone	05 57 57 95 64
adresse électronique	sinem-ezgi.gulmez@u-bordeaux.fr
Date de rédaction du rapport	31/01/2017

¹ En cas de projet multi-équipes

B. Le cas échéant, indiquer la liste des personnels recrutés (ou à recruter) par des établissements publics dans le cadre du projet

Nom	Prénom	Qualifications	Date de recrutement	Durée du contrat (en mois)	Type de contrat (CDD, vacation ...)
...					
...					

Indiquer leur devenir postérieur à leur participation au projet : intégration comme chercheur, enseignant-chercheur, ingénieur, emploi dans le privé, chômeur, etc....

C. Donner la liste des autres personnes impliquées dans le projet

Nom	Prénom	Qualifications	% de son temps consacré au projet pendant la période décrite par le rapport
Moore	Nicholas	PUPH, Responsable du CIC1401, Coordonnateur Scientifique, Responsable principal du projet	30 %
Gülmez	Sinem Ezgi	Professeur Associé, Coordinateur Scientifique du projet	50 %
Grolleau	Adeline	PhD, Chef de projet adjoint	34 %
Droz-Perroteau	Cécile	PhD, Directrice Opérationnelle	5 %
Lassalle	Régis	MSc, Responsables des services Statistiques et Data management	9 %
Caridade	Guillaume	Statisticien, Programmeur SAS	5 %
Jové	Jérémy	Statisticien référent, Programmeur SAS	17 %
Chartier	Anaïs	Statisticien, Programmeur SAS	7 %
Pichard-Maillard	Sophie	Data-manager	4 %
Sylvestre	Romain	Gestionnaire de base de données	4 %
Barbet	Vanessa	Statisticien, Programmeur SAS	7 %
Duong	Mai	PharmD, PhD, Post doctorat, Statisticien sur le projet	2 %

Le pourcentage de temps indiqué pour chaque personne correspond au temps passé sur le projet (que le temps de la personne ait été rémunéré ou non par le financement de l'appel à projets) rapporté à la durée totale couverte par la convention (29,5 mois).

Conformément au dossier soumis lors de l'appel à projets général 2013 de l'IRESP, deux équipes ont été constituées pour la réalisation du projet EPIHAM :

- l'équipe n°1 est constituée de : Pr. N. Moore, Pr. S.E. Gülmez et A. Grolleau,
- l'équipe n°2 est constituée de : C. Droz-Perroteau, R. Lassalle, G. Caridade, J. Jové, S. Pichard-Maillard, A. Chartier, R. Sylvestre, V. Barbet, et M. Duong.

Plusieurs statisticiens (membres de l'équipe n°2) ont été amenés à travailler sur le projet au cours de sa réalisation. Un data-manager et un gestionnaire de base données ont rejoint l'équipe, afin d'assurer la gestion de la base de données de l'Echantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) dans un premier temps, puis afin d'assurer la vérification des données du SNIIRAM et la gestion de la base de données correspondante.

D. Donner brièvement une justification des dépenses réalisées au cours de la période décrite par le rapport

Pour l'exécution du projet EPIHAM, deux conventions ont été signées, en partenariat avec l'Université de Bordeaux (Convention N°AAP-2014-05) et en partenariat avec l'ADERA (Convention N°AAP-2014-06). Pour chaque convention, un avenant (Avenant n°1) a été conclu pour une prolongation de la durée du contrat de cinq mois, jusqu'au 31 décembre 2016 (Cf. Chapitre II.I de ce rapport).

Pour l'ensemble de la période de conduite du projet EPIHAM, la contribution financière accordée dans le cadre de la convention N°AAP-2014-05 et de son avenant (équipe n°1) était de 66 880, 32 euros. Selon le budget, les catégories de dépenses estimées étaient :

- le temps personnel (pour 43 308 euros). Ce temps personnel a été utilisé pour la rémunération d'un chef de projet adjoint, ayant un niveau de qualification PhD, afin d'assurer la coordination de la réalisation opérationnelle de l'étude (réel utilisé sur la totalité de la période : 44 786, 69 euros).
- les équipements (pour 4 000 euros), les petits matériels, consommables et fonctionnement (pour 3 000 euros). Sur l'ensemble de la période du projet, ces postes ont été utilisés pour l'achat d'un ordinateur, des logiciels et licences associées, pour la maintenance informatique du serveur hébergeant les données de l'étude, l'achat d'un disque dur externe nécessaire au transfert des données anonymes du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) à l'équipe projet et la participation aux frais de téléphone. Les impressions de poster pour la participation aux congrès scientifiques ont également été comptabilisées sur ce poste (réel utilisé sur la totalité de la période : 7 061,13 euros).
- les missions (pour 14 000 euros). Ce poste a été utilisé pour la valorisation des résultats issus des analyses de l'Echantillon Généralistes de Bénéficiaires (EGB) lors de six congrès scientifiques dans la spécialité dont trois internationaux (Cf. Chapitre III de ce rapport), ainsi que pour la présentation du projet lors du séminaire de mi-parcours de l'Appel à Recherche « Général 2013 » de l'IReSP du 27 septembre 2016 (soit réel utilisé sur la totalité de la période : 9 337,84 euros).
- les frais de gestion (pour 2 572,32 euros). Ces frais ont été prélevés en une fois pour la durée de l'étude (réel utilisé : 2 447,43 euros).

Au final, sur l'ensemble de la période couverte par la convention, le total des dépenses pour l'équipe n°1 a été de 63 633,09 euros (reliquat global de 3 247,23 euros). Du fait des délais d'obtention des autorisations réglementaires plus important que ceux planifiés, les données issues du SNIIRAM ont été mises à disposition des équipes projets tardivement (extension des analyses aux données du SNIIRAM prévue en septembre 2015 selon le protocole, mise à disposition effective des données le 12/04/2016), aussi les analyses principales de ces données ont été finalisées en janvier 2017 (Cf. Chapitre II.I). La valorisation des résultats issus des analyses des données du SNIIRAM n'a donc pas pu débuter sur la période couverte par la convention et son avenant, elle sera effectuée à partir de 2017. Le reliquat du budget de l'équipe n°1 servira pour la valorisation des résultats issus des analyses des données du SNIIRAM (Rédaction d'articles, frais de publication open access, etc.) et pour couvrir les frais de participation aux opérations de suivi du projet organisées par l'INSERM ou l'IReSP.

La contribution financière accordée dans le cadre de la convention N°AAP-2014-06 et de son avenant (équipe n°2) était de 71 344 euros. Selon le budget, les catégories de dépenses estimées étaient :

- le temps personnel (pour 56 600 euros). Ce temps personnel a été utilisé pour la rémunération du Responsable des Services Statistiques et Data management, des Statisticiens, et du Data manager (réel utilisé : 56 631,16 euros).
- les équipements (pour 4 000 euros), les petits matériels, consommables et fonctionnement (pour 2 000 euros). Ces postes ont été utilisés pour l'achat d'un écran d'ordinateur, de licences informatiques, pour le renouvellement du serveur de stockage des données de l'étude, de la borne internet permettant à l'équipe de se connecter aux données du projet présentes sur le serveur informatique, l'achat d'un livret de codage des traitements en statistiques, l'achat de fourniture, et de petits matériels informatiques (réel utilisé sur la totalité de la période : 6 089,96 euros).
- les missions (pour 6 000 euros). Ce poste a été utilisé pour la valorisation des résultats issus des analyses de l'Echantillon Généralistes de Bénéficiaires (EGB) lors de deux congrès scientifiques dans la spécialité dont un international (Cf. Chapitre III de ce rapport), pour la participation d'un statisticien à la formation sur l'utilisation des données du SNIIRAM dispensée par la CNAMTS et pour la participation aux réunions de mise à niveau et entretien des connaissances sur l'évolution des bases de données EGB et SNIIRAM (soit réel utilisé sur la totalité de la période : 5 997,03 euros).
- les frais de gestion (pour 2 744 euros). Ces frais ont été prélevés sur la tranche 1 puis sur la tranche 2 (réel utilisé sur la totalité de la période : 2 744 euros).

Au final, sur l'ensemble de la période couverte par la convention, le total des dépenses pour l'équipe n°2 a été de 71 462,15 euros (dépense excédentaire de 118,15 euros).

E. Le cas échéant, indiquer les différents types d'aides complémentaires obtenues grâce à ce projet. *(Il peut s'agir de ressources financières, ressources humaines, allocations de recherche, ...)*

Aucune autre ressource financière n'a été obtenue pour ce projet.

II. Renseignements scientifiques

Description des travaux effectués en regard du calendrier établi pour la période concernée, des résultats obtenus en dégagant les faits marquants, des difficultés rencontrées et les solutions envisagées, ainsi que les réorientations éventuelles (3 à 5 pages)

Décrire les interactions entre les différentes équipes, les efforts particuliers en matière d'interdisciplinarité, l'ouverture internationale, etc.

Indiquer également ici les informations (événements positifs ou négatifs rencontrés au cours de la mise en œuvre du projet) dont vous pensez qu'elles peuvent être utiles à d'autres équipes.

II.I. Etat d'avancement général du projet

Ce rapport final présente le bilan de l'avancement du projet au terme des conventions « Appel à projets général 2013 de l'IReSP » pour la réalisation du projet EPIHAM.

Suite à la signature des conventions en juillet 2014, les actions ont été menées afin de réaliser les différents livrables mentionnés lors de la réponse à l'appel à projets. Le bilan de l'avancement du projet EPIHAM est décrit dans le Tableau 1 ci-après.

L'équipe projet EPIHAM a été constituée suite à la signature des conventions puis complétée ou revue en fonction de l'avancée du projet. Les personnes de chacune des équipes impliquées dans la réalisation du projet se sont réunies régulièrement afin de faire le point sur l'avancée du projet, de définir les premières analyses exploratoires, d'échanger sur ces résultats et de décider des analyses complémentaires nécessaires le cas échéant. Au total, cinq réunions regroupant au moins un membre de chacune des équipes ont été menées sur la première période pour la réalisation des analyses à partir des données de l'EGB, et 12 réunions sur la seconde période pour la réalisation des analyses à partir des données du SNIIRAM, les réunions les plus importantes ont donné lieu à la rédaction de comptes rendus de réunions ou de relevés de décisions.

Lors de l'évaluation du projet, le Comité Scientifique d'Evaluation de l'IReSP a estimé que la durée initiale du projet ne tenait pas compte « d'un éventuel recours aux données du SNIIRAM et des délais nécessaires pour obtenir les autorisations d'accès » et a recommandé « de rallonger la durée du projet à 24 mois au lieu de 18 mois ». Le protocole de l'étude a été mis à jour en conséquence (Annexe 1).

Au cours de la première période, les analyses ont été réalisées à partir des données de l'EGB. Elles ont donné lieu à la production d'un Plan d'Analyse Statistique (PAS) et d'un Rapport d'Analyse Statistique (RAS). Aucune difficulté n'a été rencontrée pour la réalisation de ces analyses, hormis le faible effectif de cas présentant une hépatite aiguë identifié dans l'EGB. Ce manque de puissance avait été anticipé lors de la conception du protocole, et des analyses à partir des données issues du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) avaient été planifiées. Aucune réorientation des analyses n'a été nécessaire. La synthèse des principaux résultats, le PAS et le RAS ont été présentés dans le Rapport Intermédiaire (Version 1.0 du 17 juillet 2015).

Conformément au protocole, la deuxième partie des analyses a été réalisée en prenant en compte les données issues du SNIIRAM. Pour cela une demande d'autorisation à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été déposée le 23 mars 2015. Le délai d'instruction de la CNIL a été important avec 7 mois de délai entre le dépôt du dossier et l'autorisation obtenue le 27 octobre 2015. Suite à cette autorisation, les étapes de validation du document d'extraction des données du SNIIRAM (Fiche d'exploitation) et de signature de la convention de cession des données entre la CNAMTS et l'INSERM ont été nécessaires, avant l'extraction des données et leur mise à disposition le 12 avril 2016. Cette mise à disposition tardive des données du fait des délais réglementaires a conduit les équipes projet n°1 et n°2 à demander une prolongation de la convention afin de pouvoir prendre en compte les étapes de data management des données et de

réalisation des analyses. Cet avenant a été signé pour une prolongation de l'étude de cinq mois jusqu'au 31 décembre 2016.

Dans un premier temps, les analyses exploratoires effectuées à partir des données de l'EGB en utilisant l'analyse cas-population ont été répétées en prenant en compte les données du SNIIRAM. Cette première analyse a nécessité tout d'abord une révision de l'algorithme de sélection des cas, pour prendre en compte les spécificités de la base de données SNIIRAM (suppression de la population d'analyse finale des patients sans données de consommation de soins ou avec des données de consommation de soins insuffisantes avant l'exposition), et augmenter la spécificité de la sélection des cas afin d'avoir une population d'analyse finale avec un diagnostic de première hospitalisation pour hépatite aiguë très probable (suppression des patients avec hospitalisations antérieures pour hépatite aiguë, avec hospitalisations concomitantes pour une maladie chronique du foie, etc.). En complément, la définition de la date index pour les hospitalisations d'intérêt et la définition de la période d'exposition précédant la date index (exclusion des patients ayant eu une hospitalisation précédant la date index, dont les dispensations de traitement au cours de l'hospitalisation ne sont pas renseignées dans le SNIIRAM) ont été affinées. Cette révision a nécessité 6 mois de travail complémentaire avant de pouvoir débiter la description de l'exposition des cas et de la population générale. Ce travail n'avait pas pu être réalisé lors de l'analyse des données de l'EGB, car les informations ne sont pas aussi complètes que celles du SNIIRAM et du fait du faible effectif de cas présentant une hépatite aiguë dans l'EGB. Une fois les critères de sélection des cas définis, l'analyse cas-population a été finalisée pour l'analyse principale, les analyses de sensibilité prévues seront réalisées ultérieurement. Cette analyse a également été complétée par deux approches prévues au protocole, une analyse cas-propre témoin (*case-crossover*) et une analyse cas-témoins classique (*case-control*). Ces analyses ont chacune donné lieu à la production d'un Plan d'Analyse Statistique (Annexe 2) et à la production d'un Rapport d'Analyse Statistique (Annexe 3).

La valorisation des résultats issus des analyses de l'EGB a été effectuée avec des communications sur l'étude lors de congrès scientifiques (sous forme de poster ou communication orale, Cf. Chapitre III) et la rédaction de deux articles scientifiques, le premier a été soumis dans une revue scientifique à comité de lecture et le second est en cours de rédaction. Du fait des délais d'obtention des autorisations réglementaires, ayant entraîné une mise à disposition plus tardive des données issues du SNIIRAM, et des étapes complémentaires pour la sélection des cas, les analyses principales de ces données ont été finalisées en janvier 2017. La valorisation des résultats issus des analyses des données du SNIIRAM n'a donc pas pu débiter sur la période couverte par la convention et son avenant, elle sera effectuée à partir de 2017.

Tableau 1. Etat d'avancement du projet EPIHAM

Délivrables attendus définis dans l'AAP initial	Date prévue au protocole révisé (version 2.0, durée totale étude = 24 mois)	Délivrables réalisés entre le 17/07/2014 et le 31/12/2016
Délivrable n°1 (1 mois) : Constitution de l'équipe projet, autorisations réglementaires	juin-juillet 2014	<ul style="list-style-type: none"> - Equipe projet constituée au cours du dernier semestre 2014 - premier trimestre 2015. Renfort de l'équipe selon les besoins du projet. - Réglementaire en vue de l'utilisation des données issues du SNIIRAM : <ul style="list-style-type: none"> - Soumission du projet à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) : 23/03/2015. - Autorisation de la CNIL : 27/10/2015. - Soumission de la Fiche d'exploitation pour le projet à la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) : 10/11/2015. - Validation de la Fiche d'exploitation par la CNAMTS : 06/01/2016. - Signature de la convention de cession de données entre la CNAMTS et l'INSERM pour la mise à disposition de l'extraction SNIIRAM pour le projet EPIHAM : 14/03/2016.
Délivrable n°2 (2 mois) : Finalisation du protocole d'étude, rédaction du Plan d'Analyse Statistique, déclaration de l'étude à l'INSERM et à l'ENCePP.	septembre-octobre 2014	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en compte des remarques de l'IDS et de l'IRESP : version 1.1 du protocole du 16/09/2014, dernière version actualisée du protocole : 15/07/2015. - Enregistrement ENCePP (<i>European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance</i>) réalisé le 30/09/2014 et actualisation effectuée le 20/05/2016. - Approbation de l'IDS (Institut des Données de Santé) : 09/09/2014. - Rédaction du Plan d'Analyse Statistique (PAS) : <ul style="list-style-type: none"> - Initiation en novembre 2014 pour l'analyse des données issues de l'EGB. - Initiation en mai 2016 pour l'analyse des données du SNIIRAM, en débutant par l'analyse cas-population. Le PAS a été complété ensuite avec la méthodologie pour l'analyse cas-témoins (octobre 2016) et l'analyse cas-propre témoin (novembre 2016).
Délivrable n°3 (2 mois) : Identification des cas, détermination des dates index pour les hospitalisations et description des cas (nombre et caractéristiques démographiques)	novembre-décembre 2014	<p>Les premières analyses exploratoires des données de l'EGB et sélection des cas ont été conduites : octobre – décembre 2014. (Cf. Délivrable n°8 pour l'extension aux données du SNIIRAM).</p>
Délivrable n°4 (2 mois) : Identification des témoins et description (nombre et caractéristiques démographiques)	janvier-février 2015	<p>L'étude réalisée à partir des données de l'EGB est une étude cas-population historique, aucun appariement avec des témoins n'a été fait ce jour. Les approches incluant des témoins pourront être réalisées avec les données du SNIIRAM (Cf. Délivrable n°8 pour l'extension aux données du SNIIRAM).</p>
Délivrable n°5 (3 mois) : Détermination et description de l'exposition chez les cas et les témoins	mars-mai 2015	<p>Les premières analyses exploratoires des données de l'EGB pour l'exposition chez les cas et dans la population de l'EGB ont été conduites : décembre – mai 2015. L'étude réalisée à partir des données de l'EGB est une</p>

Délivrables attendus définis dans l'AAP initial	Date prévue au protocole révisé (version 2.0, durée totale étude = 24 mois)	Délivrables réalisés entre le 17/07/2014 et le 31/12/2016
		étude cas-population historique. Les approches incluant des témoins pourront être réalisées avec les données du SNIIRAM (Cf. Délivrable n°8 pour l'extension aux données du SNIIRAM).
Délivrable n°6 (1 mois) : Détermination de l'exposition de la population en population générale et selon les sous-groupes (âge, sexe) avec description de l'exposition de la population aux médicaments d'intérêts	juin 2015	Les premières analyses exploratoires des données de l'EGB ont été conduites : février – mai 2015. (Cf. Délivrable n°8 pour l'extension aux données du SNIIRAM).
Délivrable n°7 (1 mois) : analyses statistiques avec calcul des cas-populations ratios et des risques relatifs	juillet-août 2015	Les analyses et la rédaction du Rapport d'Analyse Statistique pour les données de l'EGB ont été finalisées : juin-juillet 2015. (Cf. Délivrable n°8 pour l'extension aux données du SNIIRAM).
Délivrable n°8 (4 mois) : Extension de l'étude aux données du SNIIRAM avec description des cas, des expositions, etc.	<i>septembre 2015- mars 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Mise à disposition des données extraites par la CNAMTS après autorisation de la CNIL et signature de la convention de cession des données (Cf. Délivrable n°1) : 12/04/2016. - Etapes de vérification des données extraites : avril – mai 2016. - Analyse cas-population : <ul style="list-style-type: none"> - Révision de l'algorithme de sélection des cas pour augmenter la spécificité de la population par rapport aux analyses de l'EGB, détermination des dates index des hospitalisations et premières analyses exploratoires des données du SNIIRAM : mai – novembre 2016. - Description de l'exposition chez les cas : novembre 2016 – janvier 2017. - Description de l'exposition en population générale : novembre 2016 – janvier 2017. - Finalisation des analyses principales et de la rédaction du Rapport d'Analyse Statistique pour la population d'analyse principale : janvier 2017. - Analyse cas-propre témoin : <ul style="list-style-type: none"> - Définition des critères de sélection des périodes contrôles et premières analyses exploratoires des données du SNIIRAM : novembre – décembre 2016. - Description de l'exposition chez les cas à la date index et lors de la période contrôle : décembre 2016 – janvier 2017. - Finalisation des analyses principales et de la rédaction du Rapport d'Analyse Statistique : janvier 2017. - Analyse cas-témoins : <ul style="list-style-type: none"> - Définition des critères de sélection des témoins et premières analyses exploratoires des données du SNIIRAM : octobre – novembre 2016. - Description de l'exposition chez les témoins : décembre 2016 – janvier 2017.

Délivrables attendus définis dans l'AAP initial	Date prévue au protocole révisé (version 2.0, durée totale étude = 24 mois)	Délivrables réalisés entre le 17/07/2014 et le 31/12/2016
		<ul style="list-style-type: none"> - Finalisation des analyses principales et de la rédaction du Rapport d'Analyse Statistique : janvier 2017.
Délivrable n°9 et suivant (6 mois) : Rapport final et soumission d'article pour publication	<i>mars-juillet 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Rapport intermédiaire : 17 juillet 2015. - Valorisation de l'analyse des données de l'EGB (Cf. Chapitre III) : <ul style="list-style-type: none"> - Abstracts soumis et acceptés en poster ou communication orale dans six congrès scientifiques sur la période définie par la convention. - Préparation d'articles pour publication dans des revues à comité de lecture (un article soumis, un en cours de rédaction). - Rapport final remis à l'IRESP : 31 janvier 2017. - Thèse soutenue par le Professeur S. Ezgi Gülmez sous la supervision et la coordination du Professeur Nicholas Moore (Cf. Chapitre III) : 9 mai 2017. - La valorisation de l'analyse des données du SNIIRAM sera effectuée en 2017 (rédaction d'articles scientifiques, communication dans des congrès scientifiques).

Au total, le calendrier de l'étude établi lors de la réponse à l'appel à projets a été tenu pour la réalisation des analyses à partir des données de l'EGB, aucun retard ou difficulté n'a été rencontré lors de la réalisation des différentes étapes. Le calendrier de l'étude pour la réalisation des analyses à partir des données du SNIIRAM a été décalé du fait des délais réglementaires. La finalisation du projet à partir des données du SNIIRAM a été mise en œuvre dès mise à disposition de ces données par la CNAMTS, avec une importante étape de sélection des cas. Les analyses principales ont été finalisées et la valorisation de l'ensemble du travail effectué pourra débiter sur l'année à venir.

II.II. Principaux résultats obtenus

La question de recherche de l'étude EPIHAM était d'identifier le risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë associé aux médicaments.

L'objectif principal de l'étude était d'identifier les principaux médicaments associés aux hépatites aiguës médicamenteuses en France ainsi que les proportions d'événements associés aux hépatites aiguës médicamenteuses, pour les traitements pris individuellement et par famille, en terme de risques relatifs et absolus.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- de comparer les proportions d'événements associés aux hépatites aiguës médicamenteuses et insuffisances hépatiques aiguës identifiés dans la base de données aux proportions d'événements associés aux insuffisances hépatiques aiguës amenant à inscription sur les listes de transplantation,
- d'identifier les facteurs associés à la sévérité des hépatites aiguës médicamenteuses, incluant les traitements et pathologies associés,
- de développer des méthodes permettant une analyse systématique des hépatites aiguës médicamenteuses en France, pour les produits connus, les produits récents ou à risque nouvellement suspecté.

Dans ce cadre, trois approches méthodologiques ont été définies. L'approche méthodologique principale est l'analyse cas-population, pour laquelle une première analyse exploratoire a été conduite en utilisant les données de l'EGB. Cette analyse devait permettre 1) de répondre aux

objectifs du protocole et 2) d'estimer si le nombre de cas présents dans l'EGB permettait d'avoir la puissance nécessaire pour réaliser l'ensemble des analyses. Compte tenu de l'effectif relativement faible de patients présentant une hospitalisation pour une hépatite aiguë dans l'EGB, seules les analyses de l'objectif principal et du premier objectif secondaire ont été réalisées à partir de ces données. Pour l'analyse de l'objectif secondaire, une comparaison descriptive des profils de risque pour les hospitalisations pour hépatites aiguës et pour les insuffisances hépatiques aiguës ayant entraîné une transplantation hépatique (résultats obtenus de l'étude SALT-I) a été effectuée pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les spécialités à base de paracétamol. La synthèse des principaux résultats, le PAS et le RAS ont été détaillés dans le Rapport Intermédiaire (Version 1.0 du 17 juillet 2015), les présentations de ces analyses dans les congrès scientifiques sont jointes en Annexe 4. Les différentes approches prévues par le protocole ont ensuite été réalisées à partir des données extraites du SNIIRAM, et sont présentées ci-après.

Méthodes et Analyses

Analyse Cas-Population

L'analyse principale réalisée à partir des données du SNIIRAM est une étude cas-population de patients admis à l'hôpital pour une hépatite aiguë entre 2010 et 2014.

Le SNIIRAM est une base de données nationale de l'Assurance Maladie contenant des informations individuelles anonymes et exhaustives en termes de remboursement de soins délivrés en ville, associée aux résumés de sorties d'hospitalisation du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) des séjours hospitaliers, et au registre national des décès. Il regroupe actuellement les principaux régimes d'Assurance Maladie (dont la CNAMTS incluant les étudiants et les fonctionnaires, la Mutuelle Sociale Agricole (MSA), le Régime Social des Indépendants (RSI) et plusieurs autres plus petits), ce qui représente plus de 98,8 % des 66,6 millions de personnes de la population française.

Les cas ont été identifiés parmi les patients adultes présents dans le SNIIRAM, ayant une première hospitalisation entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014 dont le diagnostic principal est une atteinte hépatique toxique (codes diagnostiques selon la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) K71.1, K71.2, K71.6, K71.9) ou une insuffisance hépatique (code CIM-10 K72.0). Parmi ces patients, les patients présentant l'un des critères suivants ont été exclus :

- ayant moins de 60 jours de données de consommation de soins avant l'hospitalisation d'intérêt,
- ayant un antécédent d'hospitalisation pour atteinte hépatique toxique ou insuffisance hépatique,
- ayant une hospitalisation (précédente ou associée à l'hospitalisation d'intérêt) pour une pathologie chronique et/ou une pathologie hépatique (codes CIM-10 B18, C, F10, G31, I50, I81, I85, K70, K74, K76, K80, K83, R18, T85, Z94.4, Z95),
- ayant un antécédent de séjour hospitalier pour une maladie hépatique (cirrhose alcoolique, hépatite chronique, éthylysme ou affection maligne du système hépatobiliaire ou du pancréas),
- dont le séjour hospitalier de l'hospitalisation d'intérêt comprend un acte d'endoscopie, d'intervention diagnostique ou lié aux maladies dues au VIH,
- ayant eu une hospitalisation ou une hospitalisation en soins de suite et réadaptation se terminant dans les 30 jours précédant l'hospitalisation d'intérêt, ou ayant eu une hospitalisation débutant dans les 7 jours précédant l'hospitalisation d'intérêt.

Cette population de cas correspondait à la population d'analyse principale, trois autres populations d'analyses de sensibilité ont été définies en choisissant de faire varier certains des critères ci-dessus (Cf. PAS et RAS en Annexes 2.1 et 3.1). Les analyses pour la population d'analyse principale ont été effectuées, les analyses de sensibilité seront effectuées ultérieurement.

La population de référence a été définie à partir de l'Echantillon Généralistes de Bénéficiaires (EGB, échantillon permanent représentatif au 1/97^{ème} du SNIIRAM). Sur la période 2010 - 2014, il

s'agit des patients adultes affiliés au moins un jour à la CNAMTS pour chaque année considérée. Les effectifs ont ensuite été extrapolés selon la structure d'âge et de sexe de la population Insee France entière.

La date index considérée est la date de première hospitalisation pour hépatite aiguë. Les délivrances de l'ensemble des traitements précédant la date index ont été étudiées en considérant une exposition variant de 7 à 60 jours avant la date index.

Pour les cas, l'exposition a été définie par une dispensation de traitements dans les 60 jours précédant la date index.

Pour la population, l'exposition a été définie selon deux dénominateurs :

- nombre de Defined Daily Dose (DDD – Dose Journalière Recommandée) de traitements délivrés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014,
- nombre de patients avec au moins une délivrance de traitements délivrés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014.

Une estimation de l'incidence des hépatites aiguës a été calculée en prenant en compte : 1) le nombre de DDD délivrées, 2) le nombre de patients exposés aux traitements entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014.

Une estimation du risque de survenue d'une hépatite aiguë a été calculée en utilisant le cas population ratio (CPR) correspondant, pour chaque traitement d'intérêt, à la proportion de cas rapporté à la proportion de la population de référence exposée au traitement d'intérêt. Le CPR a également été calculé en prenant en compte le nombre de DDD.

Analyse Cas-Propre témoin

L'analyse cas-propre témoin a été réalisée à partir des patients présents dans le SNIIRAM admis à l'hôpital pour une hépatite aiguë entre le 1^{er} mars 2010 et le 31 décembre 2014 (Cf. PAS et RAS en Annexes 2.2 et 3.2).

La définition des cas correspond à celle de l'analyse cas-population.

Dans cette analyse, le cas est son « propre témoin » pour lequel une période contrôle précédant la date index a été définie. Pour cette analyse, la période contrôle a été définie par une période d'exposition un an avant la date index, aussi, pour avoir 60 jours de données de consommation de soins avant la date index « contrôle », les patients ayant eu une hospitalisation pour hépatite aiguë entre le 1^{er} janvier 2010 et le 1^{er} mars 2010 ont été exclus de cette analyse. Les patients ayant eu une hospitalisation ou une hospitalisation en soins de suite et réadaptation se terminant dans les 30 jours précédant l'hospitalisation d'intérêt ont également été exclus de cette analyse.

Les expositions aux traitements d'intérêt dans les différentes périodes d'exposition précédant la date index ont été comparées aux expositions lors des périodes contrôles correspondantes. Une mesure du taux d'exposition a été réalisée et un modèle de régression logistique conditionnelle a été utilisé pour estimer le risque de survenue d'hépatite aiguë selon l'exposition au traitement avec l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

Analyse Cas-Témoins

Pour l'analyse cas-témoins, la définition des cas correspond à celle de l'analyse cas-population (Cf. PAS et RAS en Annexes 2.3 et 3.3).

Les témoins ont été définis parmi les patients adultes de l'EGB, affiliés à la CNAMTS (Régime général sur 2009-2014, MAS et RSI sur 2011-2014) au cours de l'année de la date index. Parmi ces patients, les patients présentant l'un des critères suivants ont été exclus :

- avec une affiliation discontinuée à la CNAMTS sur 2010-2014,
- ayant eu une hospitalisation pour atteinte hépatique toxique ou insuffisance hépatique entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2014,

- dont le séjour hospitalier est pour une maladie hépatique (cirrhose alcoolique, hépatite chronique, éthylysme ou affection malignes du système hépatobiliaire ou du pancréas) ou comprend un acte d'endoscopie, d'intervention diagnostique ou lié aux maladies dues au VIH,

Les cas ont été appariés à 5, 10 ou 50 témoins selon l'âge et le sexe. D'autres appariements seront également réalisés ultérieurement en tenant compte de 1) l'âge, le sexe et le score de comorbidité de Charlson et 2) l'âge, le sexe et le *disease risk score*.

La définition de la date index pour les cas et la définition d'exposition sont les mêmes que pour l'analyse cas-population. La date index pour le témoin, correspondait à la date index du cas associé.

Un modèle de régression logistique conditionnelle a été utilisé pour estimer le risque de survenue d'hépatite aiguë selon l'exposition au traitement avec l'odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

Une recherche des facteurs associés à la sévérité des hépatites aiguës médicamenteuses sera effectuée ultérieurement.

Résultats

Analyse Cas-Population

A partir des données du SNIIRAM, 4 807 cas d'hépatite aiguë ont été identifiés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014, en considérant la définition de la population d'analyse principale (Cf. PAS et RAS en Annexes 2.3 et 3.3).

- Caractéristiques démographiques et cliniques des cas

Les résultats de l'analyse cas-population sont présentés dans le RAS en Annexe 3.1, ceux concernant les caractéristiques démographique et cliniques dans les Tableaux 2 à 9 du RAS.

Plus de la moitié des cas adultes étaient des femmes (58,7 %), l'âge médian était de 54,0 ans. Le diagnostic principal de l'hospitalisation à la date index était une atteinte hépatique toxique pour 2 950 cas (61,4 %) et une insuffisance hépatique aiguë pour 1 857 cas (38,6 %).

Les cas ont été hospitalisés au moins une fois dans les 6 mois précédant la date index (à l'exclusion des 30 derniers jours) pour 21,1 % et la majorité a eu au moins une consultation ou visite médicale dans les 12 mois précédant la date index (97,6 %), principalement chez un médecin généraliste (83,4 %). Une recherche de transaminase avait été effectuée pour 172 cas (3,6 %) dans les 7 jours précédant la date index. Près de la moitié des cas présentaient une Affection de Longue Durée (ALD) à la date index (47,8 %). Les ALD les plus fréquentes (≥ 5 %) étaient l'ALD Diabète (10,6 %), l'ALD Affections psychiatriques de longue durée (9,1 %), l'ALD tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique (6,7 %) et l'ALD maladie chronique du foie et cirrhose (5,0 %).

- Exposition chez les cas

Parmi les 4 807 cas adultes d'hépatites aiguës, 53,0 % ont été exposés dans les 60 jours précédant la date index à la classe thérapeutique des analgésiques, 38,3 % aux médicaments pour les troubles de l'acidité, 31,5 % aux antibactériens à usage systémique, 26,8 % aux psycholéptiques (25,7 % à au moins un anxiolytique ou un hypnotique), et 25,6 % aux médicaments pour les troubles fonctionnels gastrointestinaux (Tableau 2 du rapport et Tableau 20 de l'Annexe 3.1). Pour certaines classes thérapeutiques, l'exposition aux traitements en considérant le niveau 5 de la classification ATC a été recherchée, la liste des 10 traitements les plus fréquemment délivrés est présentée dans le Tableau 3 et dans le Tableau 22 de l'Annexe 3.1). Les spécialités à base de paracétamol étaient la spécialité la plus fréquemment délivrée aux cas d'hépatite aiguë (47,5 %).

Tableau 2. Expositions des cas adultes d'hépatites aiguës dans les 60 jours précédant la date index selon la classe thérapeutique (liste des 10 classes les plus fréquentes selon le code ATC de niveau 2) et incidences d'hépatites aiguës sur la période 2010-2014 à partir des données du SNIIRAM – analyse cas-population

	Cas d'hépatite aiguë n = 4 807	Incidence d'hépatite aiguë par million de DDD [IC 95 %] ¹	Incidence d'hépatite aiguë par million de patients [IC 95 %] ²
N02 – Analgésiques, n (%)	2549 (53,0)	0,31 [0,28 ; 0,34]	46,8 [42,0 ; 51,7]
A02 - Médicaments pour les troubles de l'acidité, n (%)	1842 (38,3)	0,20 [0,18 ; 0,23]	49,9 [44,6 ; 55,2]
J01 - Antibactériens à usage syst., n (%)	1512 (31,5)	0,50 [0,45 ; 0,55]	30,9 [27,7 ; 34,3]
N05 - Psycholeptiques, n (%)	1287 (26,8)	0,12 [0,10 ; 0,13]	50,8 [45,4 ; 56,3]
<i>Au moins un anxiolytique (N05B) ou un hypnotique (N05C), n (%)</i>	1235 (25,7)	0,13 [0,11 ; 0,14]	49,5 [44,2 ; 54,9]
A03 - Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux, n (%)	1229 (25,6)	0,42 [0,38 ; 0,47]	41,2 [36,8 ; 45,7]
M01 -Produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux ³ , n (%)	1068 (22,2)		
<i>M01A -Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens, n (%)</i>	1067 (22,2)	0,27 [0,24 ; 0,30]	24,0 [21,4 ; 26,7]
C09 - Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, n (%)	1004 (20,9)	0,05 [0,05 ; 0,06]	75,3 [67,1 ; 83,7]
C10 –Agents modifiants lipides, n (%)	936 (19,5)	0,07 [0,07-0,08]	72,5 [64,5 ; 80,6]
B01 –Agents antithrombotiques, n (%)	907 (18,9)	0,10 [0,08 ; 0,11]	89,0 [79,3 ; 99,0]
N06 - Psychoanaleptiques, n (%)	837 (17,4)	0,12 [0,11 ; 0,13]	62,2 [55,4 ; 69,3]

¹ En considérant l'extrapolation du nombre de DDD délivrés dans l'EGB pour la population de référence entre 2010 et 2014

² En considérant l'extrapolation du nombre de patients de la population de référence exposés dans l'EGB entre 2010 et 2014

³ Un seul cas a reçu une délivrance d'un traitement de la classe M01 dont le code ATC de niveau 3 n'était pas M01A. Le traitement concerné est le trolovol (M01CC01), aussi les incidences ont été calculées pour la classe ATC M01A.

Tableau 3. Expositions des cas adultes d'hépatites aiguës dans les 60 jours précédant la date index selon la classe ATC de niveau 5¹ (liste des 10 classes ATC les plus fréquentes) et incidences d'hépatites aiguës sur la période 2010-2014 à partir des données du SNIIRAM–analyse cas-population

	Cas d'hépatite aiguë n = 4 807	Cas d'hépatite aiguë par million de DDD [IC 95 %] ²	Cas d'hépatite aiguë par million de patients [IC 95 %] ³
N02BE01 - Paracétamol, n (%)	2049 (42,6)	0,39 [0,35 ; 0,43]	39,4 [35,3 ; 43,5]
<i>Au moins une spécialité à base de paracétamol (N02BE01, N02BE51, N02BE71, N02AA59), n (%)</i>	2284 (47,5)	0,39 [0,35 ; 0,43]	42,8 [38,4 ; 47,3]
A02BC05 - Esoméprazole, n (%)	603 (12,5)	0,20 [0,18 ; 0,23]	42,6 [37,7 ; 47,7]
A03AX12 - Phloroglucinol, n (%)	581 (12,1)	1,02 [0,90 ; 1,14]	29,0 [25,7 ; 32,5]
A03FA03 - Dompéridone, n (%)	545 (11,3)	0,64 [0,57 ; 0,72]	40,2 [35,5 ; 45,1]
A02BC01 - Oméprazole, n (%)	496 (10,3)	0,22 [0,19 ; 0,25]	28,3 [25,0 ; 31,8]
J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme, n (%)	403 (8,4)	0,56 [0,49 ; 0,63]	21,1 [18,6 ; 23,9]
M01AE01 - Ibuprofène, n (%)	398 (8,3)	0,60 [0,53 ; 0,68]	15,4 [13,6 ; 17,4]
J01CA04 - Amoxicilline, n (%)	323 (6,7)	0,35 [0,30 ; 0,40]	11,8 [10,3 ; 13,4]
N02AA59 – Codéine en association, n (%)	321 (6,7)	0,67 [0,58 ; 0,76]	20,8 [18,2 ; 23,6]
C03CA01 - Furosémide, n (%)	303 (6,3)	0,09 [0,08 ; 0,10]	70,7 [61,6 ; 80,5]

¹ pour les classes ATC A02, A03, A04, C, J01, M01A, N02, N03, N05B, N05C, N06, et R06

² En considérant l'extrapolation du nombre de DDD délivrés dans l'EGB pour la population de référence entre 2010 et 2014

³ En considérant l'extrapolation du nombre de patients de la population de référence exposés dans l'EGB entre 2010 et 2014

En considérant l'exposition selon le nombre de DDD dans la population de référence :

- selon les classes thérapeutiques, l'incidence des hépatites aiguës (par million de DDD [IC 95 %]) variait de 0,05 [0,05 ; 0,06] pour les agents agissant sur le système rénine-angiotensine à 0,50 [0,45 ; 0,55] pour les antibactériens à usage systémique (Tableau 2 du rapport et Tableau 34 de l'Annexe 3.1).
- selon la classe ATC de niveau 5, l'incidence des hépatites aiguës variait de 0,09 [0,08 ; 0,10] pour le furosémide à 1,02 [0,90 ; 1,14] pour le phloroglucinol (Tableau 3 et Tableau 34 de l'Annexe 3.1).

En considérant l'exposition selon le nombre de patients exposés dans la population de référence :

- selon les classes thérapeutiques, l'incidence des hépatites aiguës par patient [IC 95 %] variait de 24,0 [21,4 ; 26,7] par million d'utilisateurs pour les anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens à 89,0 [79,3 ; 99,0] par million d'utilisateurs pour les agents antithrombotiques (Tableau 2).
- Elle était de 11,8 [10,3 ; 13,4] par million d'utilisateurs pour l'amoxicilline, et de 70,7 [61,6 ; 80,5] pour le furosémide (Tableau 3). Pour les spécialités à base de paracétamol, elle était de 42,8 [38,4 ; 47,3] par million d'utilisateurs et de 15,4 [13,6 ; 17,4] pour l'ibuprofène.

- Risque de survenue d'une hépatite aiguë

En considérant le nombre de DDD, le risque de survenue d'une hépatite aiguë variait de 1,3 [1,2 ; 1,4] pour les agents agissant sur le système rénine-angiotensine à 12,4 [11,7 ; 13,2] pour les antibactériens à usage systémique (Tableau 4). Le DDD CPR variait de 2,2 [1,9 ; 2,5] pour le furosémide à 25,3 [23,3 ; 27,6] pour le phloroglucinol (Tableau 5 du rapport et Tableau 35 de l'Annexe 3.1). Pour les spécialités à base de paracétamol, le DDD CPR était de 9,6 [9,1 ; 10,1] et de 15,0 [13,5 ; 16,6] pour l'ibuprofène.

Tableau 4. Risque d'hospitalisation pour hépatite aiguë selon la classe thérapeutique (liste des 10 classes les plus fréquentes selon le code ATC de niveau 2) sur la période 2010-2014 à partir des données du SNIIRAM – analyse cas-population

	Cas-Population ratio (CPR) [IC 95 %]	DDD Cas-Population ratio (DDD CPR) [IC 95 %]
N02 - Analgésiques	0,64 [0,61 ; 0,67]	7,7 [7,4 ; 8,1]
A02 - Médicaments pour les troubles de l'acidité	0,68 [0,64 ; 0,72]	5,1 [4,8 ; 5,3]
J01 - Antibactériens à usage systémique	0,42 [0,40 ; 0,45]	12,4 [11,7 ; 13,2]
N05 - Psycholeptiques	0,69 [0,65 ; 0,73]	2,9 [2,7 ; 3,1]
<i>Au moins un anxiolytique (N05B) ou un hypnotique (N05C)</i>	0,67 [0,63 ; 0,72]	3,1 [3,0 ; 3,3]
A03 - Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	0,56 [0,53 ; 0,60]	10,5 [9,9 ; 11,2]
M01 -Produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux ¹		
<i>M01A -Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens</i>	0,33 [0,31 ; 0,35]	6,7 [6,3 ; 7,2]
C09 - Agents agissant sur le système rénine-angiotensine	1,02 [0,96 ; 1,10]	1,3 [1,2 ; 1,4]
C10 –Agents modifiants lipides	0,99 [0,92 ; 1,06]	1,9 [1,7 ; 2,0]
B01 –Agents antithrombotiques	1,21 [1,13 ; 1,30]	2,4 [2,2 ; 2,5]
N06 - Psychoanaleptiques	0,85 [0,79 ; 0,91]	3,0 [2,8 ; 3,2]

¹ Un seul cas a reçu une délivrance d'un traitement de la classe M01 dont le code ATC de niveau 3 n'était pas M01A. Le traitement concerné est le trolovol (M01CC01), aussi les CPR et les DDD CPR ont été calculés pour la classe ATC M01A.

Tableau 5. Risque d'hospitalisation pour hépatites aiguës selon la classe ATC de niveau 5¹ (liste des 10 classes ATC les plus fréquentes) sur la période 2010-2014 à partir des données du SNIIRAM – analyse cas-population

	Cas-Population ratio (CPR) [IC 95 %]	DDD Cas-Population ratio (DDD CPR) [IC 95 %]
N02BE01 - Paracétamol	0,54 [0,51 ; 0,56]	9,7 [9,2 ; 10,3]
<i>Au moins une spécialité à base de paracétamol (N02BE01, N02BE51, N02BE71, N02AA59)</i>	0,58 [0,55 ; 0,61]	9,6 [9,1 ; 10,1]
A02BC05 - Esoméprazole	0,58 [0,53 ; 0,63]	5,0 [4,6 ; 5,5]
A03AX12 - Phloroglucinol	0,39 [0,36 ; 0,43]	25,3 [23,3 ; 27,6]
A03FA03 - Dompéridone	0,55 [0,50 ; 0,60]	15,9 [14,5 ; 17,4]
A02BC01 - Oméprazole	0,39 [0,35 ; 0,42]	5,4 [5,0 ; 6,0]
J01CR02 - Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	0,29 [0,26 ; 0,32]	13,8 [12,5 ; 15,3]
M01AE01 - Ibuprofène	0,21 [0,19 ; 0,23]	15,0 [13,5 ; 16,6]
J01CA04 - Amoxicilline	0,16 [0,14 ; 0,18]	8,7 [7,7 ; 9,7]
N02AA59 – Codéine en association	0,28 [0,25 ; 0,32]	16,6 [14,8 ; 18,6]
C03CA01 - Furosémide	0,96 [0,86 ; 1,08]	2,2 [1,9 ; 2,5]

¹ pour les classes ATC A02, A03, A04, C, J01, M01A, N02, N03, N05B, N05C, N06, et R06

Analyse Cas-propre témoin

Pour l'analyse cas-propre témoin à partir des données du SNIIRAM, 4 209 cas d'hépatite aiguë ont été identifiés entre le 1^{er} mars 2010 et le 31 décembre 2014.

Les résultats de l'analyse cas-propre témoin sont présentés dans l'Annexe 3.2.

Cette analyse trouve une association entre le risque de survenue d'hépatite aiguë et l'exposition aux traitements. L'OR [IC 95 %] variait de 1,31 [1,06 ; 1,62] pour la classe thérapeutique des agents agissant sur le système rénine-angiotensine à 4,12 [3,55 ; 4,78] pour celles des médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (Tableau 6 du rapport et Tableaux 9 et 11 de l'Annexe 3.2). Selon la classe ATC de niveau 5, l'OR [IC 95 %] variait de 1,78 [1,46 ; 2,18] pour l'amoxicilline à 4,68 [3,75 ; 5,83] pour le dompéridone (Tableau 7 du rapport, Tableaux 16 et 17 de l'Annexe 3.2).

Tableau 6. Délivrances de traitements selon la classe thérapeutique (liste des 10 classes les plus fréquentes selon le code ATC de niveau 2) dans les 60 jours précédant la date index de la période à risque et de la période contrôle sur la période 2010-2014 à partir des données du SNIIRAM – analyse cas-propre témoin

	Période à risque n = 4 209	Période contrôle n = 4 209	Période à risque vs. Période contrôle, OR [IC 95 %] et p
N02 – Analgésiques, n (%)	2289 (54,4)	1569 (37,3)	2,57 [2,30 - 2,86] p<0,0001
A02 - Médicaments pour les troubles de l'acidité, n (%)	1658 (39,4)	1080 (25,7)	3,02 [2,64 ; 3,45] p<0,0001
J01 - Antibactériens à usage syst., n (%)	1343 (31,9)	694 (16,5)	2,67 [2,37 ; 3,00] p<0,0001
N05 - Psycholeptiques, n (%)	1161 (27,6)	994 (23,6)	1,67 [1,43 ; 1,95] p<0,0001
<i>Au moins un anxiolytique (N05B) ou un hypnotique (N05C), n (%)</i>	1117 (26,5)	944 (22,4)	1,71 [1,46 ; 2,00] p<0,0001
A03 - Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux, n (%)	1096 (26,0)	419 (10,0)	4,12 [3,55 ; 4,78] p<0,0001
M01 -Produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux, n (%)	955 (22,7)	664 (15,8)	1,81 [1,59 ; 2,05] p<0,0001
<i>M01A -Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens</i>	955 (22,7)	664 (15,8)	1,81 [1,59 ; 2,05] p<0,0001
C09 - Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, n (%)	921 (21,9)	874 (20,8)	1,31 [1,06 ; 1,62] p=0,0119
C10 –Agents modifiants lipides, n (%)	856 (20,3)	800 (19,0)	1,33 [1,09 ; 1,62] p=0,0053

B01 –Agents antithrombotiques, n (%)	830 (19,7)	697 (16,6)	2,22 [1,77 ; 2,78]	p<0,0001
N06 - Psychoanaleptiques, n (%)	762 (18,1)	682 (16,2)	1,47 [1,21 ; 1,79]	p=0,0001

Tableau 7. Délivrances de traitements selon la classe ATC de niveau 5¹ (liste des 10 classes ATC les plus fréquentes) dans les 60 jours précédant la date index de la période à risque et de la période contrôle sur la période 2010-2014 à partir des données du SNIIRAM – analyse cas-propre témoin

	Période à risque n = 4 209	Période contrôle n = 4 209	Période à risque vs. Période contrôle, OR [IC 95 %] et p
N02BE01 – Paracétamol, n (%)	1846 (43,9)	1192 (28,3)	2,37 [2,13 ; 2,64] p<0,0001
<i>Au moins une spéc. à base de paracétamol (N02BE01, N02BE51, N02BE71, N02AA59), n (%)</i>	2060 (48,9)	1334 (31,7)	2.54 [2,28 ; 2,83] p<0.0001
A02BC05 - Esoméprazole, n (%)	547 (13,0)	340 (8,1)	2,74 [2,22 ; 3,38] p<0,0001
A03AX12 - Phloroglucinol, n (%)	513 (12,2)	173 (4,1)	3,81 [3,12 ; 4,65] p<0,0001
A03FA03 - Dompéridone, n (%)	483 (11,5)	130 (3,1)	4,68 [3,75 ; 5,83] p<0,0001
A02BC01 - Oméprazole, n (%)	439 (10,4)	264 (6,3)	2,37 [1,93 ; 2,91] p<0,0001
J01CR02 - Amoxicilline et inhib. d'enzyme, n (%)	361 (8,6)	115 (2,7)	3,51 [2,80 ; 4,39] p<0,0001
M01AE01 - Ibuprofène, n (%)	351 (8,3)	164 (3,9)	2,50 [2,03 ; 3,07] p<0,0001
N02AA59 - Codéine en association, n (%)	297 (7,1)	162 (3,8)	2,35 [1,86 ; 2,97] p<0,0001
J01CA04 - Amoxicilline, n (%)	289 (6,9)	173 (4,1)	1,78 [1,46 ; 2,18] p<0,0001
C03CA01 - Furosémide, n (%)	271 (6,4)	214 (5,1)	2,30 [1,61 ; 3,27] p<0,0001

¹ pour les classes ATC A02, A03, A04, C, J01, M01A, N02, N03, N05B, N05C, N06, et R06

Analyse Cas-Témoins

Pour l'analyse cas-témoins, les cas sont ceux identifiés dans l'analyse cas-population à savoir 4 807 cas d'hépatite aiguë. Les résultats présentés ci-dessous sont les résultats de l'appariement 1 cas - 5 témoins, appariés sur l'âge et le sexe. Les appariements 1 cas - 10 témoins et 1 cas - 50 témoins ont été testés, l'augmentation du nombre de témoins a peu d'impact sur l'effet observé et la précision de l'intervalle de confiance.

Les résultats de l'analyse cas-témoins sont présentés dans l'Annexe 3.3.

Pour l'appariement 1 cas – 5témoins, un total de 24 035 témoins a été apparié. La proportion de témoins présentant au moins une ALD à la date index était plus faible que chez les cas (26,7 % versus 47,8 %) (Tableau 2 de l'Annexe 3.3).

Cette analyse trouve une association entre le risque de survenue d'hépatite aiguë et l'exposition aux traitements. L'OR [IC 95 %] variait de 1,39 [1,27 ; 1,51] pour la classe thérapeutique des agents modifiants les lipides à 5,31 [4,87 ; 5,79] pour celles des médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (Tableau 8 du rapport et Tableau 3 de l'Annexe 3.3). Selon la classe ATC de niveau 5, l'OR [IC 95 %] variait de 2,19 [1,89 ; 2,53] pour le furosémide à 6,46 [5,68 ; 7,36] pour le dompéridone (Tableau 9 et Tableau 4 de l'Annexe 3.3).

Tableau 8. Délivrances de traitements selon la classe thérapeutique (liste des 10 classes les plus fréquentes selon le code ATC de niveau 2) dans les 60 jours précédant la date index de la période à risque et de la période contrôle sur la période 2010-2014 à partir des données du SNIIRAM – analyse cas-témoins

	Cas d'hépatite aiguë n = 4 807	Témoins n = 24 035	Cas vs. Témoins OR [IC 95 %] et p
N02 – Analgésiques, n (%)	2549 (53,0)	6681 (27,8)	3,08 [2,88 ; 3,29]
A02 - Médicaments pour les troubles de l'acidité, n (%)	1842 (38,3)	3920 (16,3)	3,49 [3,25 ; 3,75]
J01 - Antibactériens à usage syst., n (%)	1512 (31,5)	2906 (12,1)	3,35 [3,12 ; 3,61]
N05 - Psycholeptiques, n (%)	1287 (26,8)	3348 (13,9)	2,40 [2,22 ; 2,59]
<i>Au moins un anxiolytique (N05B) ou un hypnotique (N05C), n (%)</i>	1235 (25,7)	3191 (13,3)	2,40 [2,22 ; 2,59]
A03 - Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux, n (%)	1229 (25,6)	1514 (6,3)	5,31 [4,87 ; 5,79]
M01 -Produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux, n (%)	1068 (22,2)	3332 (13,9)	1,79 [1,66 ; 1,94]
<i>M01A -Anti-inflammatoires et antirhumatismaux non stéroïdiens</i>	1067 (22,2)	3332 (13,9)	1,79 [1,66 ; 1,94]
C09 - Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, n (%)	1004 (20,9)	3945 (16,4)	1,43 [1,31 ; 1,56]
C10 –Agents modifiants lipides, n (%)	936 (19,5)	3735 (15,5)	1,39 [1,27 ; 1,51]
B01 –Agents antithrombotiques, n (%)	907 (18,9)	3073 (12,8)	1,80 [1,64 ; 1,98]
N06 - Psychoanaleptiques, n (%)	837 (17,4)	2116 (8,8)	2,30 [2,10 ; 2,52]

Tableau 9. Délivrances de traitements selon la classe ATC de niveau 5¹ (liste des 10 classes ATC les plus fréquentes) dans les 60 jours précédant la date index de la période à risque et de la période contrôle sur la période 2010-2014 à partir des données du SNIIRAM – analyse cas-témoins

	Cas d'hépatite aiguë n = 4 807	Témoins n = 24 035	Cas vs. Témoins OR [IC 95 %] et p
N02BE01 – Paracétamol, n (%)	2049 (42,6)	5285 (22,0)	2,73 [2,56 ; 2,92]
<i>Au moins une spéc. à base de paracétamol (N02BE01, N02BE51, N02BE71, N02AA59), n (%)</i>	2284 (47,5)	5835 (24,3)	2,93 [2,74 ; 3,13]
A02BC05 - Esoméprazole, n (%)	603 (12,5)	1039 (4,3)	3,26 [2,93 ; 3,63]
A03AX12 - Phloroglucinol, n (%)	581 (12,1)	653 (2,7)	5,04 [4,47 ; 5,67]
A03FA03 - Dompéridone, n (%)	545 (11,3)	470 (2,0)	6,46 [5,68 ; 7,36]
A02BC01 - Oméprazole, n (%)	496 (10,3)	1089 (4,5)	2,46 [2,20 ; 2,75]
J01CR02 - Amoxicilline et inhib. d'enzyme, n (%)	403 (8,4)	491 (2,0)	4,35 [3,80 ; 4,98]
M01AE01 - Ibuprofène, n (%)	398 (8,3)	899 (3,7)	2,33 [2,06 ; 2,63]
J01CA04 - Amoxicilline, n (%)	323 (6,7)	746 (3,1)	2,24 [1,96 ; 2,56]
N02AA59 - Codéine en association, n (%)	321 (6,7)	534 (2,2)	3,17 [2,75 ; 3,66]
C03CA01 - Furosémide, n (%)	303 (6,3)	769 (3,2)	2,19 [1,89 ; 2,53]

¹ pour les classes ATC A02, A03, A04, C, J01, M01A, N02, N03, N05B, N05C, N06, et R06

Conclusions

Au delà de la conclusion apportée lors du rapport intermédiaire sur les antalgiques dans l'EGB, l'analyse actuelle des données du SNIIRAM montre l'étendue des médicaments associés à la survenue d'une hospitalisation pour hépatite aiguë. Les produits les plus fréquemment retrouvés sont classiques : antalgiques et en premier lieu le paracétamol, puis les produits à visée digestive symptomatique (inhibiteur de la pompe à protons, prokinétique, antispasmodique) dont on peut se demander si leur présence n'est pas liée à un biais protopathique (qui sera évalué dans des études

de sensibilité). Les traitements retrouvés suivants sont l'amoxicilline seule ou associée à l'acide clavulanique, l'ibuprofène, la codéine associée et le furosémide. Ceux-ci sont les produits associés au plus grand nombre de cas. Les analyses complémentaires exploreront les produits associés au plus fort risque individuel, même si le nombre absolu de cas est faible (antituberculeux en particulier).

L'ensemble de ces résultats pourra informer les autorités sanitaires, les praticiens et les patients sur le risque associé à chacune de ces molécules, tant au plan individuel (risque absolu, risque attribuable), qu'au sein d'une famille de produits (risque relatif) ainsi que plus globalement pour la population et le système de santé (nombre absolu de cas attribuables). Cette étude dans environ 300 millions de patients-années est à ce jour celle qui regroupe le plus grand nombre de cas.

Au total, le calendrier de l'étude établi lors de la réponse à l'appel à projets a été tenu pour la réalisation des analyses à partir des données de l'EGB, celui pour la réalisation des analyses à partir des données du SNIIRAM a été décalé du fait des délais réglementaires. La finalisation du projet à partir des données du SNIIRAM a été mise en œuvre dès mise à disposition de ces données par la CNAMTS, avec une importante étape de sélection des cas. Les analyses principales ont été finalisées et la valorisation de l'ensemble du travail effectué pourra débuter sur l'année à venir.

III. Valorisation

A. Livrables externes réalisés (15 à 50 lignes maximum)

Pour les articles et communications écrites, préciser s'il s'agit d'articles dans des revues à comité de lecture / d'ouvrages ou chapitres d'ouvrage / d'articles dans d'autres revues / de communications dans des colloques ou des congrès / de dépôt de brevet... Référencer selon les normes habituelles. Indiquer également les publications prévues.

Mentionner si ces livrables peuvent ou non faire l'objet de communications externes par l'IRESP.

Indiquer, le cas échéant, les thèses démarrées, en cours et/ou soutenues en relation directe avec le projet :

Préciser le titre, date de soutenance (prévue ou réelle), soutien financier, devenir des étudiants pour les thèses soutenues

Publication

A partir des analyses des données de l'EGB, un premier article portant sur le risque d'hospitalisation pour hépatite chez les utilisateurs de paracétamol a été soumis dans une revue scientifique à comité de lecture, et un second article portant sur le risque associé aux antidépresseurs est en cours de préparation par le Professeur S. Ezgi Gülmez.

Thèse

Cette étude fait partie intégrante du projet de thèse intitulée « *EPIHAM Drug-induced liver injury leading to hospital admission : a study in national healthcare insurance databases* » qui sera soutenue par le Professeur S. Ezgi Gülmez sous la supervision et la coordination du Professeur Nicholas Moore et réalisée dans le cadre du programme européen Eu2P (*European programme in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology*).

Il est prévu que la thèse soit soutenue le 9 mai 2017.

B. Liste des séminaires ou colloques en rapport avec le projet financé auxquels vous avez participé et/ou organisé durant la période (et des missions à l'étranger)

(préciser la date, le lieu, l'objet, le nombre des participants)

Les résultats des analyses réalisées à partir de l'EGB ont été présentés dans les congrès scientifiques listés ci-dessous. Les présentations sont jointes en annexe (Annexe 4).

Les résultats des analyses réalisées à partir du SNIIRAM seront présentés dans les congrès scientifiques à compter de 2017, les principales analyses ayant été finalisées en fin d'année 2016, début d'année 2017.

Séminaire de mi-parcours

1. Gülmez S. E., Lassalle R., Chartier A., Grolleau A., Moore N. Risque d'hospitalisation pour hépatite chez les utilisateurs d'AINS et de paracétamol sans surdosage (EPIHAM). Présentation des résultats de l'étude EPIHAM (analyses des données de l'EGB) lors du séminaire de mi-parcours de l'Appel à Recherche « Général 2013 » de l'IRESP Paris, 27 septembre 2016.

Abstracts sélectionnés en communication affichée

Valorisation effectuée sur la tranche 1 du budget

2. Gülmez S. E., Lassalle R., Jové J., Grolleau A., Moore N. Risque d'hospitalisation pour hépatite chez les utilisateurs d'AINS et de paracétamol sans surdosage (EPIHAM). 7^{ème} Colloque de Pharmaco-épidémiologie ADELFAFCROs, Paris, 11 juin 2015.

Il s'agit d'un congrès national regroupant les spécialistes de la pharmaco-épidémiologie française, au cours duquel sont abordées les grandes thématiques d'actualité dans la spécialité et sont présentées les études réalisées par les différentes équipes. Ce congrès regroupait environ 200 participants.

Valorisation effectuée sur la tranche 2 du budget

3. Gülmez S. E., Lassalle R., Jové J., Grolleau A., Moore N. Risk of hospital admission for acute liver injury in users of NSAIDs and non-overdose paracetamol (EPIHAM). 31st ICPE - International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Boston, 23-26 août 2015.

Il s'agit d'un congrès international regroupant les spécialistes de la pharmacologie et de la pharmacothérapie, au cours duquel sont abordées les grandes thématiques d'actualité dans la spécialité et sont présentées les études réalisées par les différentes équipes internationales. Environ 1 200 participants assistent chaque année à ce congrès.

4. Gülmez S. E., Lassalle R., Chartier A., Grolleau A., Moore N. NSAİİ ve toksik olmayan dozlarda parasetamol kullananlarda karaciğer hasarı nedeniyle hastaneye yatış riski (EPIHAM). 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Ankara, Türkiye, 7-10 Eylül 2015. [Risque d'hospitalisation pour hépatite chez les utilisateurs d'AINS et de paracétamol sans surdosage (EPIHAM). 23^{ème} Congrès national de Pharmacologie, Ankara, 7-10 septembre 2015].

Il s'agit d'un congrès national regroupant les spécialistes de la pharmacologie en Turquie, au cours duquel sont abordées les grandes thématiques d'actualité dans la spécialité et sont présentées les études réalisées par différentes équipes. Ce congrès regroupait environ 200 participants.

5. Gülmez S. E., Lassalle R., Chartier A., Grolleau A., Moore N. Risk of hospital admission for liver injury in users of NSAIDs and non-overdose paracetamol (EPIHAM). 20^{ème} Congrès SFPT, Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Nancy, 19-21 avril 2016.

Il s'agit d'un congrès national regroupant les spécialistes de la pharmacologie et de la pharmacothérapie françaises, au cours duquel sont abordées les grandes thématiques d'actualité dans la spécialité et sont présentées les études réalisées par les différentes équipes. Ce congrès regroupait 360 participants.

Abstract sélectionné en communication orale

Valorisation effectuée sur la tranche 1 du budget

6. Gülmez S. E., Lassalle R., Jové J., Grolleau A., Moore N. Risk of hospital admission for acute liver injury in users of NSAIDs and non-overdose paracetamol (EPIHAM). 12th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT 2015), Madrid, 27-30 juin 2015.

Il s'agit d'un congrès international regroupant les spécialistes de la pharmaco-épidémiologie, au cours duquel sont abordées les grandes thématiques d'actualité dans la spécialité et sont présentées

les études réalisées par les différentes équipes internationales. Ce congrès a regroupé un peu plus de 700 participants.

Valorisation effectuée sur la tranche 2 du budget

7. Gülmez S. E., Lassalle R., Chartier A., Grolleau A., Moore N. Risk of hospital admission for liver injury in users of NSAIDs and non-overdose paracetamol (EPIHAM). The ISPE 9th Asian Conference on Pharmacoepidemiology, Bangkok, 14-16 novembre 2015.

Il s'agit d'un congrès international regroupant les spécialistes de la pharmaco-épidémiologie, au cours duquel sont abordées les grandes thématiques d'actualité dans la spécialité et sont présentées les études réalisées par les différentes équipes internationales. Ce congrès a regroupé un peu plus de 246 participants.

1. Glossaire

Livrable : tout composant matérialisant le résultat de la prestation de réalisation. Toute production émise par le titulaire au cours du projet : document, courrier revêtant un caractère officiel, module de code logiciel, dossiers de tests, application intégrée, objet, dispositif...

Livrable interne : réalisé au sein du programme et non communiqué à l'extérieur du programme.

Livrable externe : élément diffusé ou livré hors de la communauté du projet de recherche.

Faits marquants : élément non nécessairement quantifiable mais significatif pour le projet.