

Thématique N°1

Objet de l'étude : Estimation et comparaison des taux de transplantation hépatique associée à une exposition médicamenteuse.

Contexte et Objectifs

Contexte

La toxicité hépatique des médicaments est un des principaux effets indésirables redoutés et surveillés. Une des conséquences les plus graves est la transplantation hépatique. Une étude européenne (Gulmez *et.al.* 2013 Drug Saf .) a identifié à partir des données 2005-2007 de transplantation hépatique de 7 pays (n=301), un taux par million de traitement année de 7.84 (6.77-9.04) pour le paracétamol et de 1.59 (1.14-2.17) pour les AINS. Le paracétamol est connu pour sa toxicité hépatique à dose élevée mais l'étude suppose aussi une toxicité à dose conforme à l'AMM. Les disparités identifiées entre régions d'Europe limitent la transposabilité au plan national. Malgré ses limites, ce type étude représente une source d'information importante pour l'ANSM. Elle peut permettre l'identification de molécules impliquées et être une aide pour apprécier le niveau de toxicité absolu et relatif en fonction de l'usage.

L'existence du registre national Cristal de l'Agence de BioMédecine renseignant toutes les greffes hépatiques réalisées en France assure une représentativité nationale et permet un suivi prospectif. Afin de disposer d'une information précise des origines médicamenteuses, il sera nécessaire de remonter à la source des informations. Les centres régionaux de pharmacovigilance ont déjà participé à une telle enquête. Une collaboration avec le réseau des CRPV est ainsi souhaitable.

Objectifs

L'objectif du présent projet est d'estimer les taux de transplantation hépatique associée à chacune des molécules identifiées à partir du registre national.

Justifications de l'étude :

- Une meilleure connaissance des molécules impliquées
- Une estimation de leur part relative au niveau national
- Une source de données quantitatives pour le déclenchement d'un signal de risque
- Un suivi rétrospectif

Résultats attendus pour l'Ansm

Les objectifs sont :

- D'estimer le nombre greffes d'origine médicamenteuse, les molécules incriminées et leur usage (dose,...).
- De déterminer l'exposition de la population à chaque molécule identifiée pour la période
- D'estimer le taux de transplantation par unité d'exposition pour chaque molécule
- De réaliser des comparaisons entre molécule, année, ...

Les livrables attendus :

- La co-rédaction d'un protocole
- La réalisation de l'étude et la rédaction d'une publication des résultats.
- Des recommandations pour pérenniser cette surveillance