

Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies

Compléments apportés à l'étude : Entéropathies
associées à la prise d'olmésartan

Myriam Mezzarobba, Alain Weill, Philippe Ricordeau

18/03/2014

Contenu

1. Contexte	2
2. Méthode	3
3. Résultats	3
4. Conclusion	5

1.

1. Contexte

Une étude réalisée à partir des données du SNIIRAM appariées à celles du PMSI a montré un sur-risque de malabsorption intestinale chez les patients traités par olmésartan, comparativement à ceux traités par IEC^{1,2}. Il n'a pas été observé d'effet classe puisque les sartans considérés dans leur ensemble (à l'exception de l'olmésartan) n'apparaissent pas comme plus à risque que les IEC. Néanmoins, il ne pouvait être exclu qu'un sur-risque puisse exister pour un sartan en particulier. Il a donc été décidé de comparer le risque de chacun des sartans au risque des IEC.

Six sartans autres que l'olmésartan étaient commercialisés en France :

- le candésartan
- l'éprosartan
- l'irbésartan
- le losartan
- le telmisartan
- le valsartan

Les sartans les plus prescrits étaient le valsartan, l'irbésartan et le candésartan (Tableau 1 et Tableau 2).

Tableau 1 – Nombre de patients traités par sartan en fonction de l'année et de la molécule

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Candésartan	717 588	759 723	817 386	991 525	1 017 410	1 026 330	1 008 653	1 796 448
Éprosartan	28 380	29 009	26 500	25 594	21 201	17 464	11 826	50 755
Irbésartan	893 394	959 575	1 030 136	1 225 161	1 263 839	1 284 808	1 298 531	2 226 460
Losartan	598 258	591 126	577 293	630 145	591 783	553 533	520 664	1 062 589
Olmésartan	223 816	287 649	351 143	513 455	605 335	710 612	827 731	1 308 112
Telmisartan	246 190	278 486	315 947	385 656	399 985	416 186	417 201	780 511
Valsartan	942 186	1 029 104	1 145 381	1 400 711	1 402 711	1 371 192	1 356 628	2 347 299
Total	3 472 768	3 755 271	4 083 194	4 953 142	5 104 493	5 188 422	5 256 167	7 898 499

Tableau 2 – Nombre de boîtes de sartan remboursées en fonction de l'année et de la molécule

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Candésartan	7 038 938	7 403 858	7 066 028	8 059 551	8 012 994	7 945 881	7 790 147	53 317 397
Éprosartan	236 161	240 812	239 598	234 684	188 941	130 118	102 533	1 372 847
Irbésartan	8 865 783	9 298 500	8 725 295	9 580 694	9 513 659	9 482 629	9 352 833	64 819 393
Losartan	6 105 639	6 003 909	5 373 760	5 514 466	4 951 150	4 507 414	4 094 333	36 550 671
Olmésartan	1 598 431	2 242 899	2 635 668	3 623 522	4 272 029	4 969 595	5 675 802	25 017 946
Telmisartan	2 201 406	2 549 455	2 545 033	2 993 177	3 021 575	3 064 294	3 077 301	19 452 241
Valsartan	9 276 808	9 407 663	9 470 150	11 001 442	10 800 039	10 398 806	10 031 512	70 386 420

¹ Document Cnamts/DSES/DESP du 31 juillet 2013. Entéropathies associées à la prise d'Olmésartan

² Basson M, Mezzarobba *et al.* Severe malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide cohort study. Communication orale acceptée pour la *Digestive Disease Week* 2014 du 3 au 6 mai 2014 à Chicago.

Total	35 323 166	37 147 096	36 055 532	41 007 536	40 760 387	40 498 737	40 124 461	270 916 915
-------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------------

L'objectif de cette étude complémentaire était d'évaluer le risque de malabsorption intestinale associé à chaque sartans comparativement aux IEC.

2. Méthode

La méthode utilisée était similaire à celle qui avait été mise en œuvre dans l'analyse principale concernant le sur-risque de malabsorption intestinale chez les utilisateurs d'olmésartan comparativement aux utilisateurs d'IEC³. La seule différence provenait du fait que les sartans étaient ici considérés individuellement et non comme un groupe. Alors que l'analyse principale visait à comparer le risque sous olmésartan vs. sous IEC d'une part et sous autres sartans vs. sous IEC d'autre part, cette analyse avait pour objectif de comparer le risque de malabsorption intestinale sous chaque sartan au risque sous IEC.

3. Résultats

Les résultats bruts ne montraient de sur-risque de malabsorption chez aucun des sartans, excepté l'olmésartan : les risques relatifs étaient systématiquement inférieurs à 1 (Tableau 3). Après prise en compte de la durée d'exposition au traitement, aucun des risques relatifs n'était significativement supérieur à 1, à l'exception du risque sous telmisartan entre 1 et 2 ans (Tableau 4). Ce dernier résultat n'était pas confirmé par un sur-risque au-delà de deux ans d'exposition et concernait un très faible nombre de cas dans un contexte d'un grand nombre de tests statistiques.

Le modèle de Poisson ajusté sur l'âge et le sexe confirme les résultats bruts, les risques relatifs associés aux différents sartans étant systématiquement inférieurs à 1 (

Tableau 5).

Tableau 3 – Nombre d'événements et risques relatifs de malabsorption intestinale en fonction du traitement

³ *ibid.*

Exposition aux différents sartans et risque d'entéropathies 2014

Traitement	Nombre de personnes-années	Nombre d'événements	Nombre d'événements pour 100 000 PA	RR vs IEC	IC -	IC +
Candésartan	1 033 959	20	1,93	0,81	0,50	1,32
Éprosartan	11 717	0	0,00			
Irbésartan	1 251 132	26	2,08	0,87	0,56	1,35
Losartan	378 666	8	2,11	0,89	0,43	1,83
Telmisartan	487 765	11	2,26	0,95	0,50	1,77
Valsartan	1 320 569	18	1,36	0,57	0,34	0,95
Olmésartan	860 898	48	5,58	2,34	1,64	3,32
IEC	3 646 329	87	2,39			

Tableau 4 – Nombre d'événements et risques relatifs de malabsorption intestinale en fonction du traitement et de la durée d'exposition au traitement

Traitement	Durée d'exposition	Nombre de personnes-années	Nombre d'événements	Nombre d'événements pour 100 000 PA	RR vs IEC	IC -	IC +
Candésartan	< 1 an	414 714	8	1,93	0,52	0,25	1,08
Candésartan	1 à 2 ans	269 047	5	1,86	0,95	0,35	2,56
Candésartan	> 2 ans	350 198	7	2,00	2,28	0,87	4,99
Éprosartan	< 1 an	4 992	0	0,00			
Éprosartan	1 à 2 ans	2 989	0	0,00			
Éprosartan	> 2 ans	3 735	0	0,00			
Irbésartan	< 1 an	505 429	13	2,57	0,69	0,38	1,26
Irbésartan	1 à 2 ans	319 474	5	1,57	0,80	0,30	2,16
Irbésartan	> 2 ans	426 229	8	1,88	2,14	0,84	4,47
Losartan	< 1 an	150 272	6	3,99	1,07	0,46	2,48
Losartan	1 à 2 ans	93 373	0	0,00			
Losartan	> 2 ans	135 021	2	1,48	1,69	0,37	6,91
Telmisartan	< 1 an	198 458	2	1,01	0,27	0,07	1,11
Telmisartan	1 à 2 ans	124 117	7	5,64	2,89	1,21	6,92
Telmisartan	> 2 ans	165 190	2	1,21	1,38	0,30	5,65
Valsartan	< 1 an	498 580	9	1,81	0,48	0,24	0,98
Valsartan	1 à 2 ans	337 019	4	1,19	0,61	0,21	1,80
Valsartan	> 2 ans	484 970	5	1,03	1,17	0,40	2,93
Olmésartan	< 1 an	377 752	10	2,65	0,71	0,36	1,39
Olmésartan	1 à 2 ans	223 477	15	6,71	3,44	1,73	6,82
Olmésartan	> 2 ans	259 669	23	8,86	10,09	4,80	16,34

IEC	< 1 an	1 584 933	59	3,72
IEC	1 à 2 ans	922 127	18	1,95
IEC	> 2 ans	1 139 268	10	0,88

Tableau 5 – Modèle de Poisson

	Risque relatif	IC 95 %	p-value
Âge			
18-39 ans	1,90	[0,98 ; 3,69]	0,0584
40-49 ans	1,38	[0,85 ; 2,24]	0,1893
50-59 ans			
60-69 ans	1,22	[0,82 ; 1,81]	0,3377
70-79 ans	1,35	[0,90 ; 2,03]	0,1513
80 ans +	1,12	[0,70 ; 1,80]	0,6393
Sexe			
Homme			
Femme	1,41	[1,07 ; 1,85]	0,0146
Traitement*			
IEC			
Candésartan	0,78	[0,48 ; 1,27]	0,3216
Irbésartan	0,84	[0,54 ; 1,30]	0,4312
Losartan	0,85	[0,41 ; 1,76]	0,6627
Olmésartan	2,27	[1,59 ; 3,23]	<,0001
Telmisartan	0,92	[0,49 ; 1,72]	0,7864
Valsartan	0,55	[0,33 ; 0,92]	0,0225

*Les périodes d'exposition sous éprosartan ont été exclues du modèle, aucun cas n'ayant été observé durant l'utilisation de ce traitement.

4. Conclusion

Cette analyse complémentaire ne montre pas de sur-risque de malabsorption intestinale chez les patients utilisateurs de sartan autres que l'olmésartan comparativement aux

patients utilisateurs d'IEC. Ce constat est concordant avec les données actuelles de la littérature, puisqu'aucun cas d'entéropathie par malabsorption intestinale associé à un sartan autre que l'olmésartan n'a été rapporté.