



**HAL**  
open science

# Insuffisance rénale aiguë et iatrogénie médicamenteuse : étude sur la base nationale de pharmacovigilance

Marion Pierson-Marchandise

## ► To cite this version:

Marion Pierson-Marchandise. Insuffisance rénale aiguë et iatrogénie médicamenteuse : étude sur la base nationale de pharmacovigilance. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02045859

**HAL Id: dumas-02045859**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02045859>**

Submitted on 22 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Université de Picardie Jules Verne

Année 2018

Thèse n°2018-9

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
Spécialité : Santé Publique

**Insuffisance Rénale Aiguë et Iatrogénie Médicamenteuse :  
Etude sur la Base Nationale de Pharmacovigilance**

Présentée et soutenue publiquement le 13 février 2018

**Par Marion PIERSON-MARCHANDISE**

Président du jury :	Pr Gabriel CHOUKROUN
Membre du jury :	Pr Olivier GANRY
	Pr Julien MAIZEL
	Pr Maxime GIGNON
Directeur de thèse :	Dr Sophie LIABEUF



## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Néphrologie

Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS

Chef du service de Néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation et réanimation médicale

Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

### **A Monsieur le Professeur Olivier GANRY**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention

Responsable du service d'Epidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique

Pôle "Biologie, pharmacie et santé des populations"

Recevez ici mes remerciements pour avoir accepté de juger cette thèse.

### **A Monsieur le Professeur Julien MAIZEL**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Réanimation, Médecine d'urgence

Vous avez accepté d'être membre de ce jury, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail.

**A Monsieur le Professeur Maxime GIGNON**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Epidémiologie, Hygiène Hospitalière et Santé Publique

Vous m’avez soutenue et guidée au cours de mes années d’internat.

Je tiens à vous adresser ma sincère reconnaissance pour votre bienveillance et vos conseils.

**A Madame le Docteur Sophie LIABEUF**

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Pharmacologie Clinique

Je vous remercie de m’avoir confié ce travail et d’avoir supervisé sa réalisation. J’ai apprécié votre grande disponibilité.

Je remercie chaleureusement les membres du Centre Régional de Pharmacovigilance de Picardie qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ce travail.

Merci à Valérie GRAS pour son encadrement et ses conseils.

Un grand merci à Julien MORAGNY pour le temps qu'il m'a accordé et pour son aide indispensable à l'exploitation des données.

A ma famille



## Table des matières

Table des illustrations.....	9
Abréviations .....	11
Introduction .....	13
Insuffisance rénale aiguë, épidémiologie et facteurs de risque .....	13
Effets indésirables médicamenteux .....	16
Veille sanitaire et intérêt de la détection des signaux sanitaires .....	17
Sécurité du médicament, enjeu majeur de santé publique.....	18
Déclaration des effets indésirables médicamenteux - Base nationale de pharmacovigilance française .....	19
Methodologie de détection des signaux : l'analyse de disproportionnalité.....	21
Objectif de l'étude .....	24
Méthode.....	25
Cas et non-cas.....	25
Substances actives analysées.....	26
Autres variables étudiées.....	26
Analyse statistique.....	26
Approbation et autorisation.....	27
Résultats .....	28
Caractéristiques des cas.....	28
Substances actives analysées.....	30
Autres variables analysées .....	36
SA : substance active / ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique.....	38
Discussion .....	39
Conclusion.....	47
Références .....	49
Annexes .....	55
Annexe 1 : Fiche de notification des effets indésirables médicamenteux.....	56
Annexe 2 : Feuille d'observation d'effet indésirable médicamenteux du CRPV d'Amiens	57
Annexe 3 : Méthode d'imputabilité française .....	58
Annexe 4 : Exemple de fiche dense .....	59
Annexe 5 : Termes MedDRA contenus dans la requête SMQ "Défaillance rénale aiguë" [20000003] .....	60
Annexe 6 : Synopsis de l'étude, adressé aux 30 CRPV et à l'ANSM .....	61



## Table des illustrations

### Figures

Figure 1 : Causes des IRA (9) .....	14
Figure 2 : Nombre d'articles publiés par an, ayant pour sujet une analyse de disproportionnalité .....	23
Figure 3 : Design de l'étude.....	28
Figure 4 : Distribution des cas d'IRA iatrogènes par tranche d'âge .....	29
Figure 5 : Répartition du nombre de substances actives (SA) par notification pour les 1325 notifications d'IRA .....	30
Figure 6 : Répartition des SA ayant un ROR statistiquement significatif et au moins 5 notifications, nombre par classe ATC .....	31
Figure 7 : Substances actives (SA) ayant fait l'objet d'au moins 5 notifications et ayant un ROR statistiquement significatif, classées par ATC .....	32
Figure 8 : Part des différentes classes ATC dans les notifications d'IRA en fonction de l'âge (pour les SA analysées) .....	37
Figure 9 : Nombre de notifications par âge en fonction du nombre de substances actives des classes ATC du « Triple Whammy ». .....	38

### Tableaux

Tableau 1 : Classification de l'IRA selon les critères KDIGO (8).....	14
Tableau 2 : Facteurs de susceptibilité et expositions à risque de survenue d'IRA (10).....	15
Tableau 3 : Tableau de contingence des analyses de disproportionnalité.....	21
Tableau 4 : Etat des connaissances concernant les effets indésirables rénaux des 71 substances actives.....	34

### Equation

Équation 1 : Calcul du Reporting Odds Ratio.....	22
--	----



## **Abréviations**

ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATC	Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DCI	Dénomination Commune Internationale
EIM	Effet Indésirable Médicamenteux
EMA	Agence européenne du médicament (European Medicines Agency)
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NIA	Néphrite Interstitielle Aiguë
NTA	Nécrose Tubulaire Aiguë
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SA	Substance Active
Sartan	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2)
SMQ	Standardized MedDRA Query
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SRA	Système Rénine Angiotensine
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROR	Reporting Odds Ratio



# Introduction

## ***Insuffisance rénale aiguë, épidémiologie et facteurs de risque***

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une affection fréquente touchant 15% des patients hospitalisés et jusqu'à 40 à 60% des patients de soins intensifs (1–3). Sa gravité est variable, allant d'une simple perturbation du bilan biologique à la nécessité de recourir à l'épuration extra-rénale et à l'engagement du pronostic vital. Cependant, quelle qu'en soit la gravité, tous les patients ayant présenté une IRA sont exposés à un risque de séquelles (2,4,5) : la formation de lésions irréversibles peut évoluer vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) et majore le risque de récurrence. L'IRA est associée à un allongement des durées d'hospitalisation et à un taux de mortalité élevé (2,3,6,7). De par la potentielle gravité de son pronostic et les coûts qu'elle engendre, sa prévention représente un enjeu de santé publique.

Le diagnostic de l'IRA est basé sur des critères cliniques et biologiques reflétant le fonctionnement rénal, en particulier la diurèse et la créatinine plasmatique. Depuis 2012, la classification développée par le groupe de travail KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) est utilisée pour le diagnostic de l'IRA (8). Selon cette classification, une IRA est définie par la présence d'au moins un des 3 critères diagnostiques suivants :

- augmentation de la créatinine plasmatique  $\geq 26,5$   $\mu\text{mol/L}$  en 48h
- augmentation de la créatinine plasmatique  $\geq 1,5$  fois la valeur de base au cours des 7 derniers jours
- diurèse  $< 0,5$  ml/kg/h pendant 6h

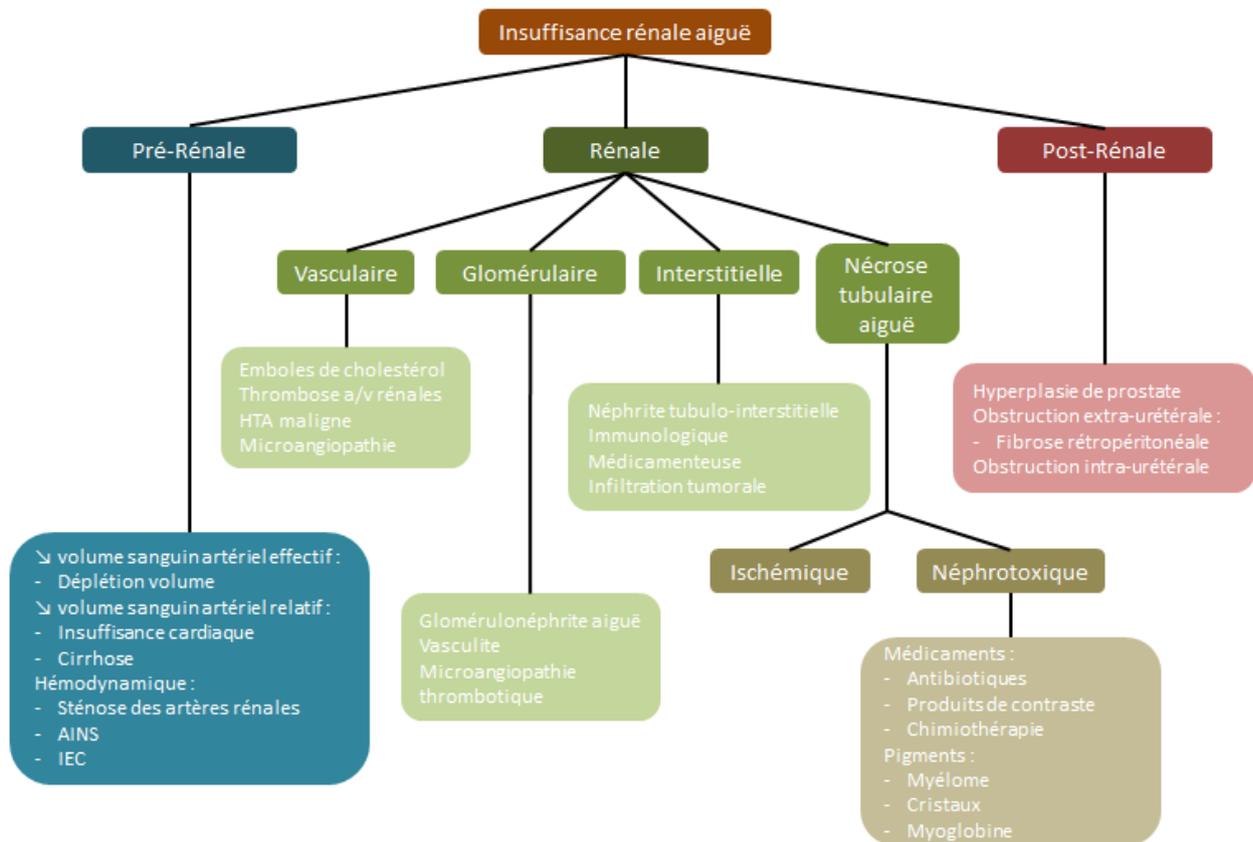
La présence d'un de ces critères permet de poser le diagnostic d'IRA au stade 1. La classification KDIGO permet d'établir 3 stades de gravité en fonction des valeurs de la créatinine plasmatique et de la diurèse (Tableau 1).

Les causes de l'IRA sont multiples et souvent multifactorielles. Divers mécanismes, parfois associés, peuvent en être à l'origine (Figure 1).

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	≥ 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) en 48h OU 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base au cours des 7 derniers jours	< 0,5 ml/kg/h pendant 6h à 12h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 ml/kg/h pendant au moins 12h
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base OU Créatinine plasmatique ≥ 353,6 µmol/l (4,0 mg/dl) OU Initiation de l'épuration extra-rénale	< 0,3 ml/kg/h pendant au moins 24h OU Anurie pendant au moins 12h

**Tableau 1 : Classification de l'IRA selon les critères KDIGO (8)**

Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre les deux paramètres



**Figure 1 : Causes des IRA (9)**

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens / IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion / a/v : artères ou veines

Le groupe de travail KDIGO a également identifié les facteurs de susceptibilité et les expositions à risque en se basant sur une revue de la littérature. Les résultats de leur travail sont présentés dans le Tableau 2.

Facteurs de susceptibilité	Expositions
Déshydratation et déplétion volémique	Sepsis
Hypoalbuminémie	Maladie grave
Âge avancé	Choc cardio-circulatoire
Sexe féminin	Brûlure
Comorbidités chroniques :	Traumatisme
- IRC	Chirurgie cardiaque (particulièrement sous circulation extracorporelle)
- Diabète	Autre chirurgie majeure
- Dysfonction cardiaque	Médicaments néphrotoxiques
- BPCO et ventilation assistée	Produits de contraste
- Myélome multiple	Empoisonnement par les plantes ou les animaux
- Cancer	

**Tableau 2 : Facteurs de susceptibilité et expositions à risque de survenue d'IRA (10)**

IRC : Insuffisance rénale chronique / BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

Les principaux facteurs de risque de survenue d'une IRA comprennent les pathologies rénales sous-jacentes dont l'IRC, le diabète, les maladies cardio-vasculaires et les situations aiguës comme la déshydratation (3,11).

La connaissance de ces facteurs de risque est primordiale puisqu'elle permet de mettre en place des mesures de prévention de l'IRA. Il est important de contrôler l'évolution des pathologies chroniques comme le diabète de façon à limiter ses effets sur le rein. De plus, certains facteurs sont évitables. C'est le cas de l'exposition à certains médicaments qui doit être évitée chez les patients présentant déjà un risque de développer une IRA. Des adaptations de posologie pour certains médicaments sont nécessaires chez les patients ayant une fonction rénale de base dégradée (IRC, sujet âgé), notamment les médicaments dont la clairance rénale est la principale voie d'élimination.

Le risque d'IRA iatrogène est bien connu. Pourtant, l'IRA médicamenteuse concernerait 19% des IRA à l'hôpital (3). Ce chiffre montre la nécessité de poursuivre les efforts en termes de connaissance sur la iatrogénie médicamenteuse pour guider les pratiques professionnelles vers une plus grande sécurité des soins.

Différents mécanismes d'action ont été identifiés dans l'atteinte rénale d'origine médicamenteuse : une diminution de la pression de perfusion rénale, une cytotoxicité, une réaction d'hypersensibilité ou une obstruction tubulaire par des cristaux. Un seul médicament peut être responsable de plusieurs types d'atteinte (11–13).

La polymédication augmente le risque d'induire une IRA. Certaines associations sont particulièrement néfastes pour le rein, principalement quand les effets des différents médicaments s'accumulent et/ou contribuent par divers mécanismes à faire chuter la pression glomérulaire. C'est le cas par exemple de l'association appelée « Triple Whammy » qui comprend un diurétique, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (sartan) (14). Bien que les effets rénaux soient connus, la co-prescription de ces classes pharmacologiques n'est pas suffisamment accompagnée d'une surveillance de la fonction rénale (15).

## ***Effets indésirables médicamenteux***

Un effet indésirable médicamenteux (EIM) est une réaction nocive et non voulue à un médicament se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou résultant d'un mésusage du médicament.

Les EIM sont décrits depuis l'antiquité et sont sous-entendus dans le serment d'Hippocrate : *primum non nocere*. Avec l'avancée des connaissances médicales et le développement des médicaments, le XXème siècle a vu l'apparition de scandales sanitaires qui concernent régulièrement les EIM. Le premier a été celui du thalidomide avec la naissance de nouveau-nés atteints de phocomélie ou d'agénésie des membres après exposition in utero. Depuis, d'autres effets indésirables graves ont été découverts : malformations et cancers génitaux chez les filles exposées in utero au diéthylstilbestrol (Distilbène®), spina bifida, retard du

développement et troubles du spectre autistique chez les enfants exposés in utero à l'acide valproïque, valvulopathies sous benfluorex (Mediator®)...

### ***Veille sanitaire et intérêt de la détection des signaux sanitaires***

La veille sanitaire est une mission visant à surveiller l'apparition et l'évolution d'événements relatifs à la santé et permettant de mettre en place des mesures préventives et/ou correctives. Les systèmes de veille ont été mis en place suite à certaines crises sanitaires qui ont eu des conséquences importantes en termes de population touchée et de gravité.

Les événements dramatiques liés à l'exposition aux médicaments cités précédemment ont conduit à la mise en place des activités de veille avec la création du centre national de pharmacovigilance puis des centres régionaux en 1973, ainsi qu'à la publication du décret du 24 mai 1984 rendant obligatoire la déclaration des effets indésirables par les professionnels de santé. De plus, le développement des médicaments par les laboratoires pharmaceutiques est soumis à une réglementation stricte, nécessitant, pendant les essais cliniques, un suivi de la tolérance des médicaments à l'essai et en post-commercialisation une obligation de suivi de la iatrogénie et de mise à jour de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) si besoin.

Dans le milieu du médicament, deux domaines constituent la veille sanitaire.

En premier lieu, la pharmacovigilance consiste principalement en une collecte des signaux spontanés provenant de diverses sources et relatifs à un risque d'effet indésirable médicamenteux, que ce risque soit potentiel ou avéré. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), un signal est « une relation entre un médicament et un effet, cette relation étant à ce jour inconnue ou non documentée ».

Les missions de la pharmacovigilance sont définies à l'article R5121-151 du Code de la Santé Publique (CSP) (16). La pharmacovigilance repose sur :

- Le recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations

- La mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques

Les données produites par l'activité de vigilance permettent d'apprécier le profil de sécurité d'emploi des médicaments, de prendre des mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et de communication vers les professionnels de santé et le public.

L'autre domaine de la veille sanitaire appliquée à l'exposition aux médicaments est la pharmaco-épidémiologie qui assure une mission de surveillance par la production d'études et le suivi d'indicateurs. Ces études évaluent les bénéfices et risques des médicaments après leur mise sur le marché, en conditions réelles d'utilisation (17).

### ***Sécurité du médicament, enjeu majeur de santé publique***

En dehors des grands scandales sanitaires et de leurs conséquences, la sécurité du médicament est un enjeu majeur de santé publique de par l'ampleur de l'exposition de la population.

Du fait du vieillissement de la population et de la progression des maladies chroniques, une part importante de la population est atteinte de plusieurs pathologies, nécessitant un traitement polymédicamenteux. Des facteurs sociétaux sont également en cause dans la consommation des médicaments. En France, 90% des consultations de médecine générale se concluent par une prescription de médicaments (18). Ces prescriptions ne sont pas toujours justifiées sur le plan médical mais s'expliquent par l'attente et les représentations des patients vis-à-vis de la consultation et des médicaments et par le manque de temps des médecins à consacrer à l'éducation et à la prévention (19). La consommation de médicaments dépend également de l'automédication qui est en augmentation (20).

La recherche permet le développement constant de nouveaux médicaments dans l'optique de proposer aux patients un traitement plus efficace en termes de guérison, de mortalité ou encore de qualité de vie. La toxicité et les effets secondaires sont une préoccupation majeure et les nouveaux médicaments doivent montrer leur bénéfice sur ces points en comparaison aux traitements plus anciens. Le développement de nouveaux médicaments vise également à traiter des pathologies jusqu'à présent incurables. Si tous ces objectifs sont dans l'intérêt du

patient, il ne faut pas oublier les motivations financières qui entraînent sur la mise sur le marché de médicament onéreux n'ayant pas un service médical rendu supérieur au traitement de référence.

Tous ces éléments entraînent la mise sur le marché d'un grand nombre de médicaments : 11.000 spécialités sont disponibles sur le marché français. L'évolution de leur consommation varie au cours des années en fonction des classes médicamenteuses mais reste élevée. Le marché pharmaceutique dépassait 26,8 milliards d'euros en 2013 (21).

Dans le but de maîtriser les risques liés aux médicaments, le développement des nouvelles spécialités et leur mise sur le marché suivent une réglementation stricte. Le suivi de ces étapes est nécessaire pour obtenir l'AMM. Ce développement comporte une évaluation préclinique en laboratoire et sur modèle animal, suivie d'une phase clinique constituée de quatre phases où la toxicité, la cinétique, la tolérance et l'efficacité de la molécule sont testées sur des volontaires. La dernière phase se déroule après la mise sur le marché et vise à suivre l'utilisation à long terme en conditions réelles. L'AMM précise les indications, les effets indésirables et contre-indications d'utilisation du médicament.

Malgré cette réglementation qui vise à garantir une sécurité pour le patient, certains effets indésirables ne sont pas détectés avant la mise sur le marché du médicament et n'apparaissent que dans les années qui suivent son utilisation dans la population ciblée, voire lors d'utilisations hors AMM. En effet, les 3 premières phases sont réalisées en milieu contrôlé, dans une population restreinte et homogène. L'utilisation à long terme dans une population hétérogène souffrant d'autres pathologies et prenant d'autres traitements fait émerger des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses non détectés jusqu'alors.

La surveillance de ces effets indésirables et la détection active des signaux est donc primordiale pour garantir la sécurité des patients.

### ***Déclaration des effets indésirables médicamenteux - Base nationale de pharmacovigilance française***

La première mission de la pharmacovigilance est le signalement des effets indésirables suspectés d'être dus à un médicament ou un produit mentionné à l'article R.5121-150 du CSP, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse.

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de déclarer au CRPV tout effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit ou délivré. Les autres professionnels de santé et les usagers ont également la possibilité de signaler un EIM. Le déclarant peut utiliser le portail internet du Ministère des Solidarités et de la Santé (22) ou remplir le document Cerfa n°10011 de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 du CSP (Annexe 1) et l'adresser au CRPV. Outre le traitement des notifications spontanées, les 31 CRPV de France peuvent procéder à des recueils actifs en recherchant des symptômes ou des pathologies cibles sur les bases de données. Par exemple, une étude menée par le CRPV de Toulouse a décrit les cas d'hyperkaliémie sévère associée à la prise de médicaments hyperkaliémisants à partir des résultats de biologie (23). La recherche des critères d'inclusion peut être réalisée à partir de différentes bases de données telles que le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ou le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

Le traitement des dossiers par les CRPV vise à recueillir, si possible, les informations nécessaires à l'analyse de l'EIM (Annexe 2) : antécédents du patient, description de l'EIM, médicament(s) administré(s) et posologie, chronologie, évolution, traitement et éventuelle documentation biologique, anatomopathologique ou radiologique. Tous les médicaments (substances actives) pris par le patient au moment de la survenue de l'EIM sont relevés. En fonction de la chronologie d'administration et d'apparition de l'EIM, ils sont classés comme « suspects », « en interaction » ou « concomitants ». Les éléments recueillis permettent d'estimer l'imputabilité du (des) médicament(s) dans la survenue de l'EIM, selon la méthode d'imputabilité française (24) (Annexe 3).

Les dossiers traités sont anonymisés avant d'être enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) française. Cette base est administrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de produits de santé (ANSM) qui est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance. Les EIM y sont codés en termes standardisés selon le dictionnaire de terminologie médicale MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) utilisé dans le réseau de pharmacovigilance, en vue d'harmoniser la communication réglementaire entre les autorités compétentes et de faciliter l'échange d'informations. Chaque notification est enregistrée sous la forme d'une fiche dense (Annexe 4).

## **Méthodologie de détection des signaux : l'analyse de disproportionnalité**

Les systèmes de notifications spontanées d'EIM sont utilisés par les agences sanitaires et par l'industrie pharmaceutique. Le problème des analyses basées sur les déclarations spontanées est qu'elles ne disposent pas de mesure de l'exposition totale. Le calcul de l'incidence d'un EIM pour une substance active est donc impossible. Pour identifier de potentiels signaux, le taux auquel un EIM survient concomitamment à la prise d'une substance active est comparé au taux auquel il survient en l'absence de cette substance dans la base de données étudiée. C'est ce qu'on appelle une analyse de disproportionnalité, aussi appelée méthode cas/non-cas. Cette méthodologie utilisée pour l'exploitation de données basées sur les déclarations spontanées est utilisée pour mettre en évidence une relation entre la survenue d'un EIM et l'exposition à une substance active.

Plusieurs méthodes statistiques d'analyse de disproportionnalité sont proposées pour la détection des signaux (25). L'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande l'utilisation du calcul des *Reporting Odds Ratios* (ROR) (26).

Cette méthode fait l'hypothèse que quand un signal de disproportionnalité est identifié pour une substance active, cet effet indésirable est notifié relativement plus fréquemment en association avec cette molécule qu'avec une autre. Cette augmentation relative de notifications pour la substance active peut être représentée dans un tableau de contingence 2x2 basé sur le nombre total de notifications contenus dans la base de pharmacovigilance (Tableau 3).

	Nombre de cas ayant l'EIM étudié	Nombre de cas avec d'autres EIM
SA étudiée	<b>A</b>	<b>B</b>
Autres SA	<b>C</b>	<b>D</b>

**Tableau 3 : Tableau de contingence des analyses de disproportionnalité**

EIM : effet indésirable médicamenteux / SA : substance active

Dans cette table, les données comptabilisées concernent des notifications. Donc, une notification ne contribue qu'à une seule case du tableau, même si la notification comporte plusieurs substances actives et/ou plusieurs effets indésirables. La stratégie de réaliser les calculs sur le nombre de notifications plutôt que le nombre d'effets indésirables est choisie pour garder l'indépendance entre les variables utilisées pour calculer le ROR, et donc pour que la variance du ROR ne soit pas sous-estimée.

Le ROR est une mesure de la relation entre un médicament et un EIM sur la base d'une augmentation relative des notifications de l'EIM pour ce médicament (Équation 1). Ce résultat ne permet pas d'affirmer qu'il existe une relation causale entre la prise du médicament et la survenue de l'EIM.

$$\text{ROR} = \frac{A/C}{B/D}$$

A : nombre de cas exposés à la SA étudiée  
C : nombre de cas non exposés

B : nombre de non-cas exposés à la SA étudiée  
D : nombre de non-cas non exposés

### **Équation 1 : Calcul du Reporting Odds Ratio**

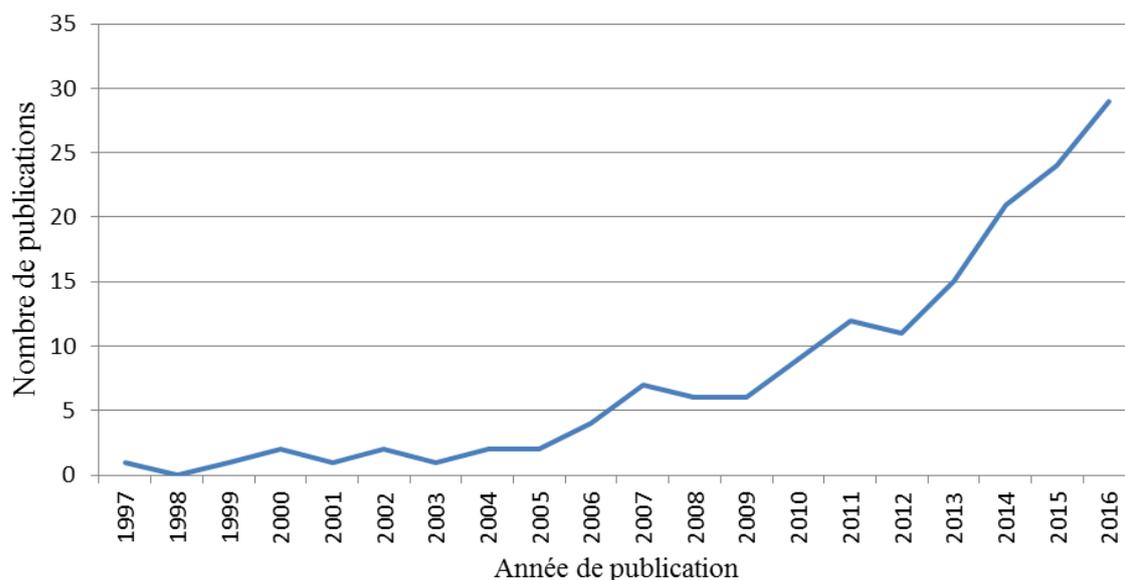
SA : substance active / ROR : Reporting Odds Ratio

Il n'y a pas de consensus sur le nombre minimum de notifications nécessaires pour utiliser cette méthode. Les seuils utilisés sont empiriques et résultent d'un compromis entre sensibilité et valeur prédictive positive. Le choix d'un seuil bas peut générer des faux positifs. Il n'est pas conseillé d'utiliser un seuil < 3. A l'inverse, un seuil trop haut entraînera la non-inclusion de vrais positifs. La comparaison des différentes méthodes de disproportionnalité a montré leur équivalence pour un seuil  $\geq 4$ . Enfin, l'EMA propose de fixer ce seuil à 5 (26).

La première utilisation de la méthode cas/non-cas remonte à 1983. Un cluster de cas de spina bifida identifiés par le système de surveillance des malformations congénitales de Rhône-Alpes a motivé l'utilisation de cette méthodologie. La comparaison de 146 enfants souffrant de spina bifida à 6616 enfants souffrant d'autres malformations a fait apparaître une association significative entre l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse et la survenue de cette malformation (27). L'effet tératogène du médicament a ensuite été confirmé par d'autres études, conduisant à contre-indiquer son utilisation pendant la grossesse.

La méthodologie cas/non-cas a ensuite fait émerger d'autres signaux tels que l'association entre la prise de cefaclor et des réactions à type de maladie sérique (28), les accidents thrombotiques sous rofecoxib (29) ou encore le développement de cancers de la vessie après exposition au pioglitazone (30). Elle est utilisée sur la base mondiale VigiBase de l'OMS, sur la base américaine de la Food and Drug Administration, sur la base européenne EudraVigilance de l'EMA ainsi que sur des bases nationales comme la BNPV.

Ce type d'étude connaît une augmentation depuis quelques années comme le démontre la Figure 2 qui évalue le nombre de publications sur le sujet en fonction des années. Cette méthode est rapide et peu coûteuse et est particulièrement appropriée pour la détection de signaux précoces de pharmacovigilance.



**Figure 2 : Nombre d'articles publiés par an, ayant pour sujet une analyse de disproportionnalité**

Source : « Revue systématique des publications scientifiques portant sur l'utilisation de la méthode cas/non-cas en pharmacovigilance », mémoire de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie, J. Mionnet.

La France est à l'origine de plus de 30% de ces publications, les autres principaux pays étant les Etats-Unis, l'Italie, le Japon, les Pays-Bas et l'Espagne.

L'analyse de disproportionnalité peut également être utilisée en routine et de façon automatisée. L'EMA emploie cette méthode pour la surveillance des signaux sur la base de données du système EudraVigilance. Cette agence propose des recommandations et un guide d'utilisation de cette méthode (26).

## **Objectif de l'étude**

La iatrogénie est un facteur reconnu d'IRA. De nombreux travaux ont permis d'identifier les médicaments néphrotoxiques et leur mécanismes d'action sans pour autant mettre en évidence les médicaments les plus pourvoyeurs d'IRA, c'est-à-dire ceux sur lesquels il faut être particulièrement vigilant. Peu d'études permettent d'identifier les expositions médicamenteuses les plus néfastes pour la fonction rénale. Des travaux réalisés sur une population de vétérans ont montré l'impact de la polymédication dans la survenue d'EIM (31).

Même si l'âge est un facteur de susceptibilité connu, les patients plus jeunes peuvent également présenter des facteurs de risque d'IRA. En effet, les pathologies chroniques se développent chez des sujets de plus en plus jeunes.

L'inclusion de cas pédiatriques semble également intéressante dans la mesure où les essais cliniques ne sont pas réalisés sur cette population pour des raisons éthiques. De ce fait, beaucoup de médicaments sont prescrits chez l'enfant hors AMM. Hors, les séquelles de cette affection ont également été observées chez les enfants (32). Il serait donc intéressant d'identifier les médicaments à risque dans la population générale.

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les médicaments les plus souvent mis en cause dans la survenue d'une IRA dans la population générale en utilisant une analyse de disproportionnalité. L'identification de ces médicaments permettrait d'éviter leur administration autant que possible ou de renforcer la surveillance et les mesures de néphroprotection chez les patients présentant des facteurs de susceptibilité et/ou ayant d'autres expositions à risque d'IRA.

L'objectif secondaire visait à décrire la polymédication dans les cas d'IRA médicamenteuses ainsi que les médicaments suspectés en fonction de l'âge.

## **Méthode**

Nous avons réalisé une étude observationnelle multicentrique à partir des données de la BNPV en utilisant une analyse de disproportionnalité.

L'identification des cas d'IRA a été réalisée à partir de la requête standardisée SMQ (Standardized MedDRA Query) « Défaillance rénale aiguë » qui regroupe, en plus du terme « Insuffisance rénale aiguë », de nombreux autres termes MedDRA mentionnés en Annexe 5. Cette requête a été choisie pour ne pas omettre de cas, les IRA ayant pu être enregistrées sous différents termes.

Les CRPV ont accès aux données de la BNPV. Ils ont la possibilité de consulter les fiches denses et d'effectuer des requêtes sur la base. Cependant, le résultat de ces requêtes ne donne que des chiffres globaux et une liste de numéros de référence des notifications identifiées. Seule l'ANSM peut extraire les données de la BNPV sous forme de tableau reprenant la majorité des informations (anonymisées) contenues dans la feuille d'observation dont un exemple est présenté en Annexe 2 (hormis le résumé).

Une demande a donc été adressée à l'ANSM afin d'obtenir cette extraction pour chaque notification issue de cette requête « Défaillance rénale aiguë ».

## ***Cas et non-cas***

Les notifications ressorties de la requête mais ayant une dénomination autre que « Insuffisance rénale aiguë » ont été vérifiées par la consultation des fiches denses. Les critères d'exclusion étaient les EIM non explicitement définis comme IRA ou ne correspondant pas à la définition d'IRA selon les critères KDIGO (8) ou ayant une description insuffisante pour y répondre.

Les cas correspondaient aux notifications d'IRA répondant aux critères d'inclusion, saisies entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2015.

Les non-cas correspondaient à toutes les autres notifications saisies sur la même période.

## ***Substances actives analysées***

Dans cette étude, les médicaments considérés comme suspects étaient les substances actives codées « suspect » ou « interaction » par les CRPV. Les médicaments saisis sous leur nom de spécialité ont été retranscrits sous leur dénomination commune internationale (DCI). Pour les médicaments comprenant une association de plusieurs substances actives, chaque substance active était comptabilisée individuellement, à l'exception de l'association constante sulfaméthoxazole/triméthoprime. La classe pharmacologique de chaque médicament a été renseignée à partir de sa classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC).

## ***Autres variables étudiées***

D'autres éléments contenus dans les notifications ont été analysés : l'âge et le sexe des cas, le nombre de médicaments suspects par notification et l'évolution de l'IRA ont été relevés directement à partir des tableaux d'extraction de la BNPV.

Le recours à l'épuration extra-rénale ou à la transplantation rénale a été retrouvé au moyen d'une requête en champ libre réalisée sur les commentaires des fiches denses des cas. Les termes recherchés étaient : « greff% », « transplant% », « %dialys% » et « épuration% ».

Pour chaque notification ressortie de la requête, les fiches denses concernées ont été relues afin de s'assurer de la réalisation de ces actes.

## ***Analyse statistique***

L'analyse statistique a porté sur les substances actives qui avaient fait l'objet d'au moins cinq notifications. Pour chacune de ces substances, la relation entre l'exposition au médicament et la survenue de l'IRA a été évaluée par le calcul du ROR. Les intervalles de confiance à 95% ont été calculés selon la méthode de Woolf (33).

Le logiciel Microsoft Excel a été utilisé pour l'exploitation du tableau d'extraction de données de la BNPV et pour l'analyse statistique.

Pour chaque substance active ayant un ROR statistiquement significatif en faveur d'une association entre la substance active et l'IRA, c'est-à-dire dont la borne inférieure de l'intervalle de confiance est  $> 1$ , il a été recherché si l'IRA était un EIM connu pour le médicament. Cette recherche a été effectuée à partir du RCP du médicament en vigueur à la date de l'analyse disponible sur la version électronique du Vidal. Si l'IRA n'était pas mentionnée dans le RCP du médicament, la base Micromedex® était consultée. Cette base contient des éléments supplémentaires par rapport au RCP et inclut notamment des résultats d'études « isolées » sur l'homme et les essais sur l'animal. L'IRA était considérée comme connue si elle était mentionnée dans le RCP ou dans Micromedex®.

Une description des cas concernés par les substances actives ayant un ROR significatif a également été réalisée.

La part relative de chaque classe ATC a été calculée en fonction de l'âge, selon 3 tranches d'âge ciblant la population pédiatrique, la population adulte et celle des sujets âgés.

L'association « Triple Whammy », décrite comme la co-prescription de médicaments appartenant à la famille des diurétiques, des AINS et des IEC et/ou des sartans a été recherchée.

## ***Approbation et autorisation***

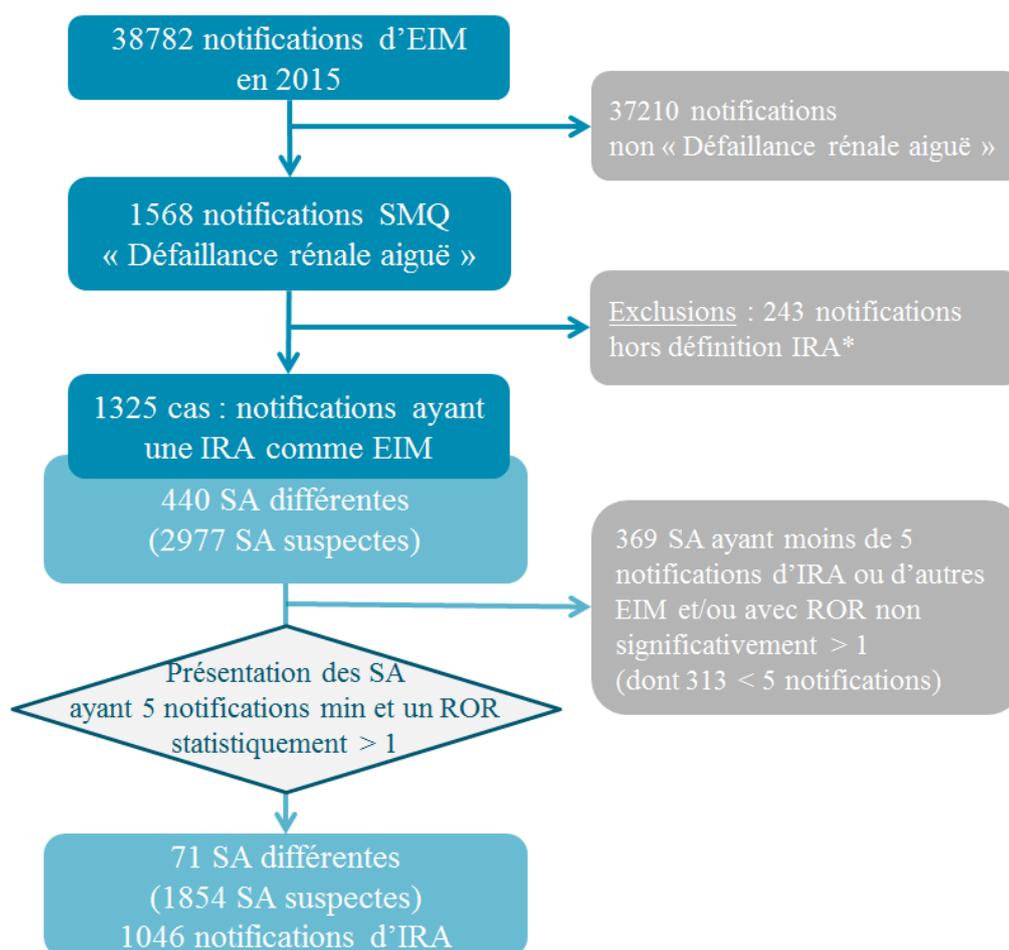
Avant de faire une demande d'extraction de données à l'ANSM, le CRPV qui souhaite réaliser une étude sur la BNPV doit adresser aux autres CRPV un synopsis précisant l'objectif de l'étude et la méthode prévue. En l'absence d'avis défavorable, l'étude est considérée comme approuvée et la demande d'extraction est envoyée à l'ANSM. Le synopsis de cette étude est présenté en Annexe 6.

Cette étude a été approuvée par les 31 CRPV et par l'ANSM. Les données collectées étaient anonymes. Aucune autorisation supplémentaire n'était nécessaire.

## Résultats

### Caractéristiques des cas

Sur les 38782 notifications saisies dans la BNPV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2015, l'effet indésirable « Défaillance rénale aiguë » est ressorti dans 1568 d'entre-elles. Deux-cent quarante-trois notifications ont été exclues car elles ne répondaient pas à la définition d'une IRA selon les critères KDIGO. Au total, 1325 notifications ont été identifiées comme cas, soit 3,4% des notifications en 2015. Les dossiers des cas comportaient 2977 médicaments suspects, regroupés en 440 SA différentes (Figure 3).

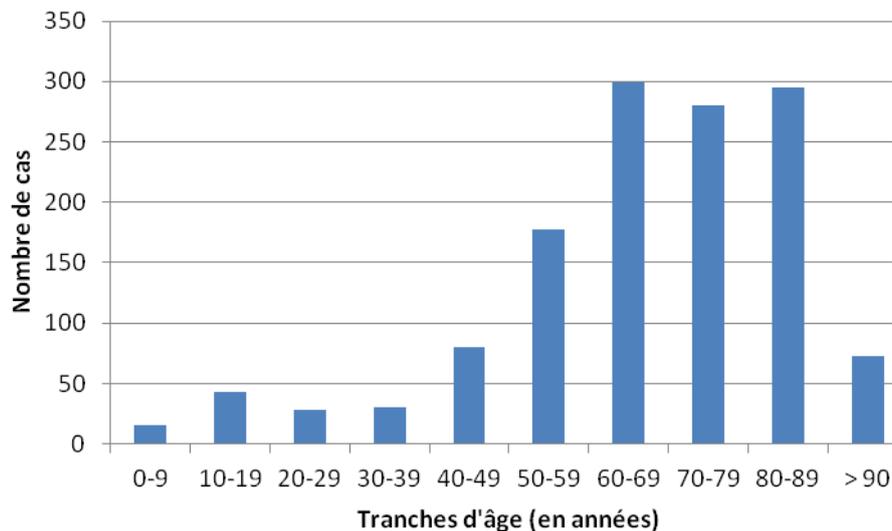


\* Définition IRA selon les critères KDIGO

**Figure 3 : Design de l'étude**

EIM : effets indésirables médicamenteux / SMQ : Standardised MedDRA Query / IRA : insuffisance rénale aiguë / SA : substances actives / ROR : Reporting Odds Ratio

Toutes les notifications étaient médicalement confirmées. Parmi les cas, 45,7% étaient des femmes. L'âge moyen était de  $66,4 \pm 18,9$  ans. Neuf-cent quarante-sept (71,5%) cas avaient 60 ans ou plus (Figure 4).



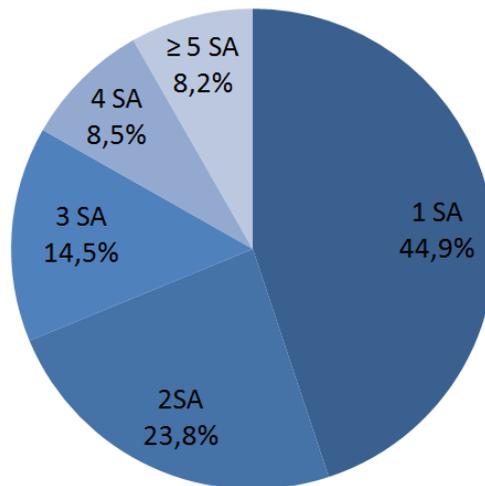
**Figure 4 : Distribution des cas d'IRA iatrogènes par tranche d'âge**

L'évolution des 1325 cas se répartissait de la façon suivante : 82,0% des cas étaient guéris (58,4% guéris sans séquelles, 2,5% guéris avec séquelles et 21,1% en cours de guérison), le taux de mortalité s'élevait à 5,2%. Pour les autres cas (12,8%), l'évolution était inconnue.

Le nombre de substances actives suspectes par notification est représenté sur la Figure 5. La polymédication était retrouvée dans 730 notifications (55,1%).

Cent-quatre-vingt-deux cas (13,7%) ont nécessité un recours à l'épuration extra-rénale. L'âge moyen des patients dialysés était de  $63,5 \pm 19,6$  ans et 45,6% étaient des femmes.

Aucune transplantation rénale n'a été retrouvée.



**Figure 5 : Répartition du nombre de substances actives (SA) par notification pour les 1325 notifications d'IRA**

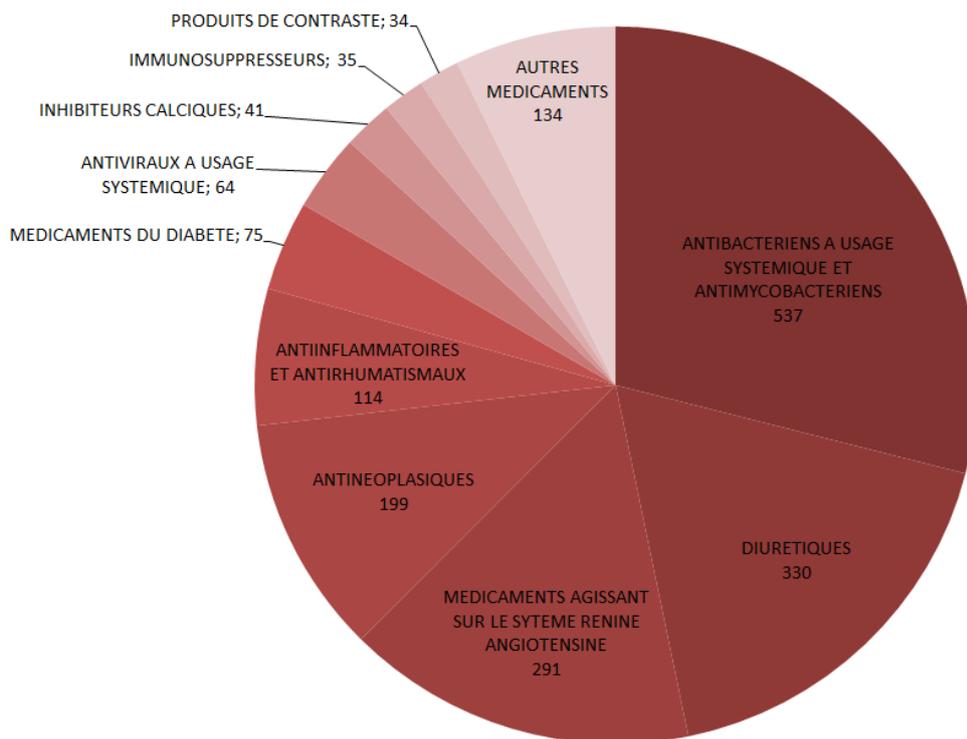
### ***Substances actives analysées***

Quatre-cent quarante substances actives différentes étaient considérées suspectes parmi les cas, dont 127 faisaient l'objet d'au moins 5 notifications. Les 71 médicaments pour lesquels le ROR était statistiquement significatif et en faveur d'une augmentation du risque d'IRA ont été regroupés selon la classification ATC. Ces 71 substances actives étaient mentionnées 1854 fois en 2015.

Parmi ces 71 substances actives, la classe pharmacologique la plus souvent représentée était celle des antibactériens à usage systémique mentionnée 537 fois (29,0% des médicaments), dont l'amoxicilline mentionnée 99 fois (5,3%), et l'association sulfaméthoxazole/triméthoprimine et la vancomycine mentionnées chacune 74 fois (4,0%). Les diurétiques étaient cités 330 fois (17,8%) dont le furosémide 173 fois et l'hydrochlorothiazide 89 fois. Les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine étaient retrouvés 291 fois (15,7%). Dans cette classe, les sartans étaient suspectés 150 fois (8,1%) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion 141 fois (7,6%). Venaient ensuite la classe des antinéoplasiques puis celle des antiinflammatoires et antirhumatismaux mentionnés respectivement 199 (10,7%) et 114 (6,1%) fois. La répartition des substances actives par classe ATC est représentée en Figure 6 et le nombre de notifications par substance ainsi que le ROR sont

présentés en Figure 7. La partie gauche de la Figure 7 renseigne pour chaque substance, le nombre de notifications dans lesquelles elle est suspectée dans la survenue de l'IRA ainsi que le nombre de notifications où elle est la seule substance active suspecte. La partie droite de la figure indique les ROR et les intervalles de confiance à 95%.

L'atteinte rénale était un effet indésirable connu pour la majorité des médicaments identifiés par l'analyse de disproportionnalité (Tableau 4). Seuls 8 médicaments ne comportaient pas cet effet indésirable dans leur RCP. Pour 6 d'entre eux, l'effet n'était pas non plus répertorié dans Micromedex®. Un cas de néphrite interstitielle aiguë (NIA) était décrit dans Micromedex® pour l'amlodopine et aucune information n'était disponible pour la rilménidine.



**Figure 6 : Répartition des SA ayant un ROR statistiquement significatif et au moins 5 notifications, nombre par classe ATC**

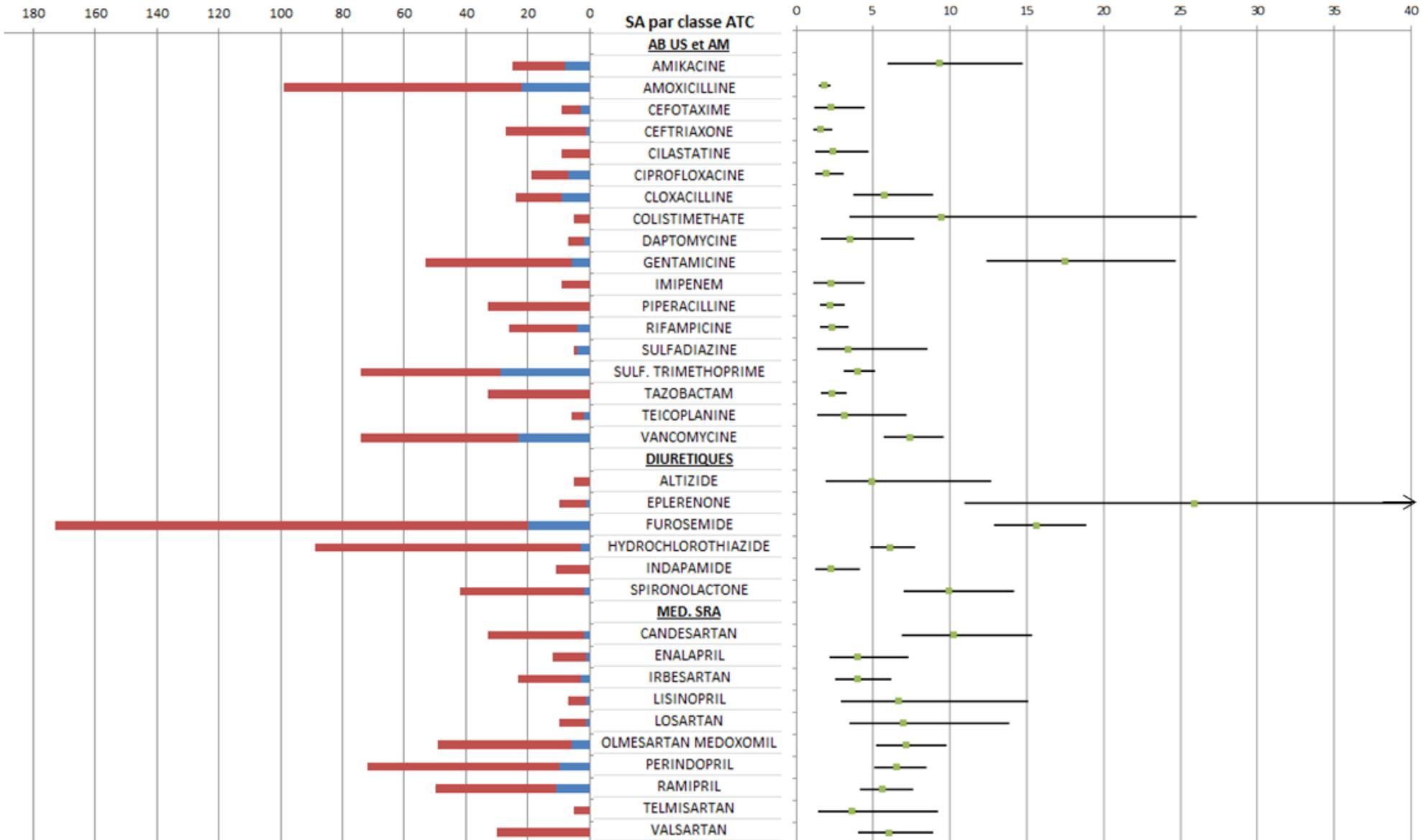
SA : Substances actives / ROR : Reporting Odds Ratio / ATC : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

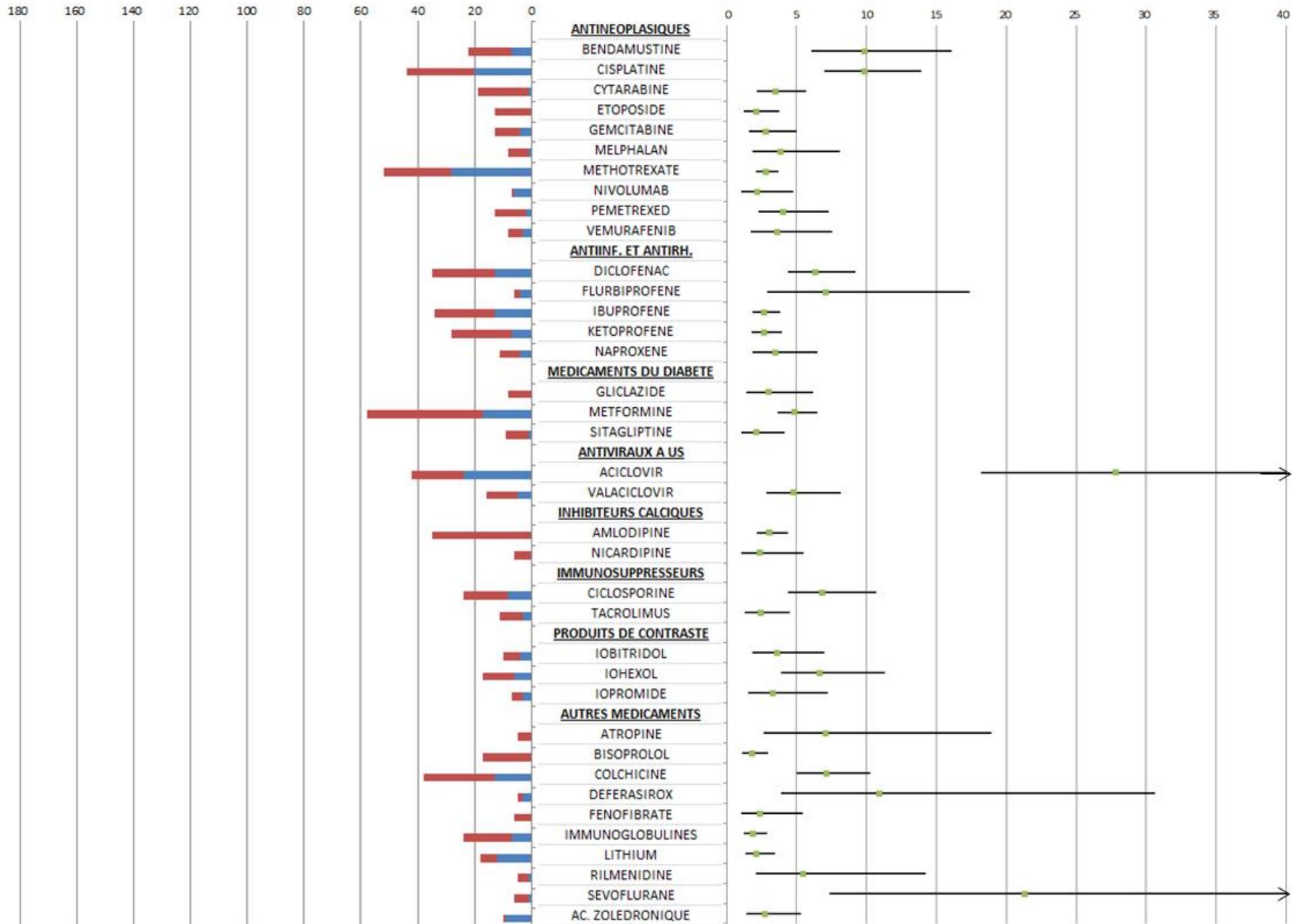
**Figure 7 : Substances actives (SA) ayant fait l'objet d'au moins 5 notifications et ayant un ROR statistiquement significatif, classées par ATC**

- Nombre de notifications quand la SA est la seule SA suspecte
- Nombre de notifications quand la SA n'est pas la seule SA suspecte

- Reporting Odds Ratio (ROR)
- Intervalle de confiance à 95%

AB US et AM : Antibactériens à usage systémique et antimycobactériens / SULF. : Sulfaméthoxazole / MED. SRA : Médicaments du système rénine-angiotensine / ANTIINF. : Antiinflammatoires / ANTIRH. : Antirhumatismaux / US : Usage systémique / AC. : Acide / SA : Substance active / ATC : Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique





### **Tableau 4 : Etat des connaissances concernant les effets indésirables rénaux des 71 substances actives**

ATC : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique / RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
 La recherche des effets indésirables rénaux dans Micromedex® n'a été effectuée que si l'effet n'était pas inscrit dans le RCP.

Classe ATC	Substance active	Inscription dans le RCP	Notion d'atteinte rénale dans Micromedex®	Commentaires
<b>ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE ET ANTIMYCOBACTERIENS</b>	AMIKACINE	Oui		Toujours en association (imipénem)
	AMOXICILLINE	Oui		
	CEFOTAXIME	Oui		
	CEFTRIAXONE	Oui		
	CILASTATINE	Oui		
	CIPROFLOXACINE	Oui		
	CLOXACILLINE	Oui		
	COLISTIMETHATE	Oui		
	DAPTOMYCINE	Oui		
	GENTAMICINE	Oui		
	IMIPENEM	Oui		
	PIPERACILLINE	Oui		
	RIFAMPICINE	Oui		
	SULFADIAZINE	Oui		
	SULFAMETHOXAZOLE ET TRIMETHOPRIME	Oui		
TAZOBACTAM	Oui	Toujours en association (pipéracilline ou ceftolozane)		
TEICOPLANINE	Oui			
VANCOMYCINE	Oui			
<b>DIURETIQUES</b>	ALTIZIDE	Oui		Toujours en association (spironolactone)
	EPLERENONE	Oui		
	FUROSEMIDE	Oui		
	HYDROCHLOROTHIAZIDE	Oui		
	INDAPAMIDE	Oui		
	SPIRONOLACTONE	Oui		
<b>MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME RENINE ANGIOTENSINE</b>	CANDESARTAN	Oui		
	ENALAPRIL	Oui		
	IRBESARTAN	Oui		
	LISINAPRIL	Oui		
	LOSARTAN	Oui		
	OLMESARTAN MEDOXOMIL	Oui		
	PERINDOPRIL	Oui		
	RAMIPRIL	Oui		
	TELMISARTAN	Oui		
VALSARTAN	Oui			

Classe ATC	Substance active	Inscription dans le RCP	Notion d'atteinte rénale dans Micromedex®	Commentaires	
<b>ANTINEOPLASIQUES</b>	BENDAMUSTINE	Oui			
	CISPLATINE	Oui			
	CYTARABINE	Oui			
	ETOPOSIDE	Non			Non
	GEMCITABINE	Oui			
	MELPHALAN	Oui			
	METHOTREXATE	Oui			
	NIVOLUMAB	Oui			
	PEMETREXED	Oui			
	VEMURAFENIB	Oui			Mention récente, non connue au début de l'étude
<b>ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX</b>	DICLOFENAC	Oui			
	FLURBIPROFENE	Oui			
	IBUPROFENE	Oui			
	KETOPROFENE	Oui			
	NAPROXENE	Oui			
<b>MEDICAMENTS DU DIABETE</b>	GLICLAZIDE	Non	Non		
	METFORMINE	Non	Non		
	SITAGLIPTINE	Oui			
<b>ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE</b>	ACICLOVIR	Oui			
	VALACICLOVIR	Oui			
<b>INHIBITEURS CALCIQUES</b>	AMLODIPINE	Non	1 cas de NIA		
	NICARDIPINE	Non	Non		
<b>IMMUNOSUPPESSEURS</b>	CICLOSPORINE	Oui			
	TACROLIMUS	Oui			
<b>PRODUITS DE CONTRASTE</b>	IOBITRIDOL	Oui			
	IOHEXOL	Oui			
	IOPROMIDE	Oui			
<b>AUTRES MEDICAMENTS</b>	ATROPINE	Non	Non		
	BISOPROLOL	Non	Non		
	COLCHICINE	Oui			
	DEFERASIROX	Oui			
	FENOFIBRATE	Oui			
	IMMUNOGLOBULINES	Oui			
	LITHIUM	Oui			
	RILMENIDINE	Non			
	SEVOFLURANE	Oui			
	ACIDE ZOLEDRONIQUE	Oui			
			Pas d'information dans Micromedex®		

## ***Autres variables analysées***

Les données qui suivent décrivent les cas concernés par les médicaments présentés en Figure 7, c'est-à-dire ayant un ROR statistiquement significatif et ayant fait l'objet d'au moins 5 notifications.

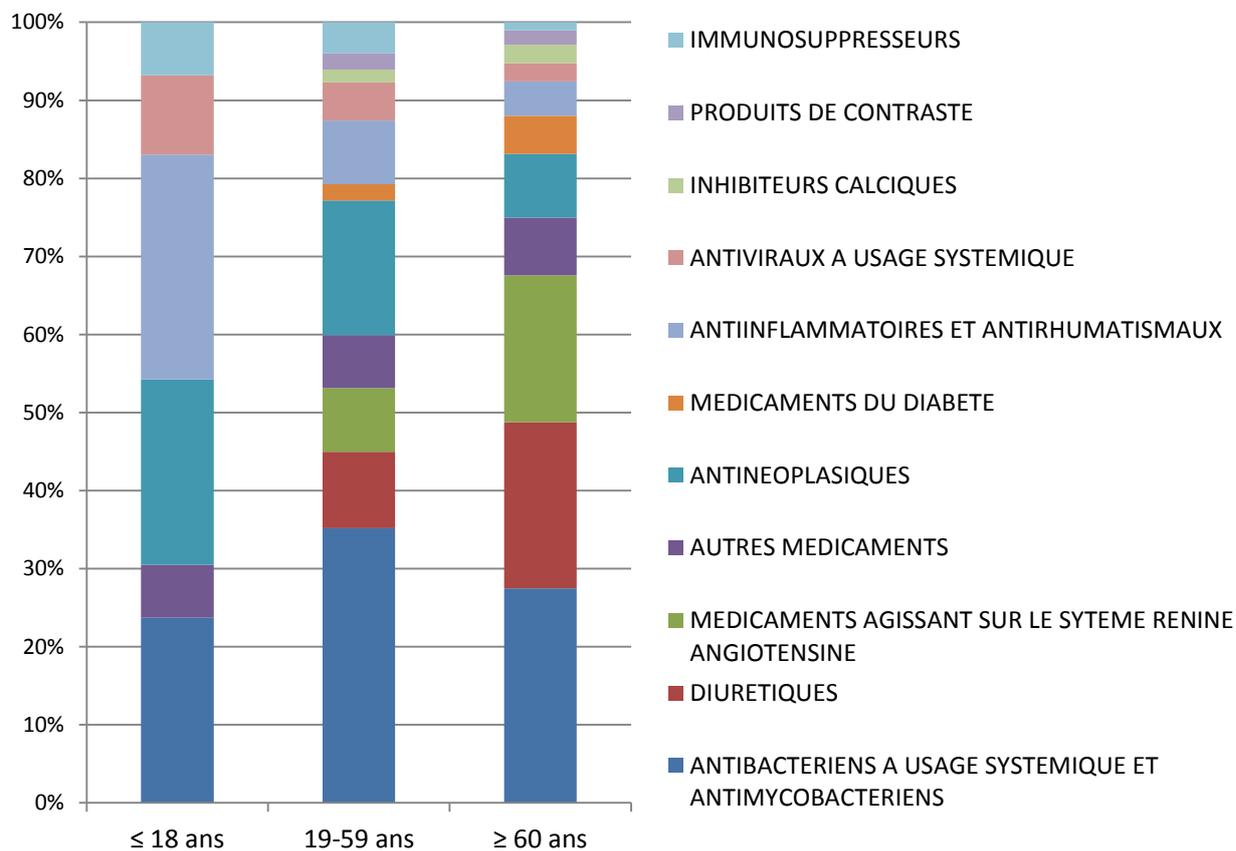
### Répartition des classes ATC en fonction de l'âge

Les substances actives suspectées dans la survenue de l'IRA différaient en fonction de l'âge des cas. La part des différentes classes ATC pour les tranches d'âge  $\leq 18$  ans, 19 à 59 ans et  $\geq 60$  ans est représentée en Figure 8.

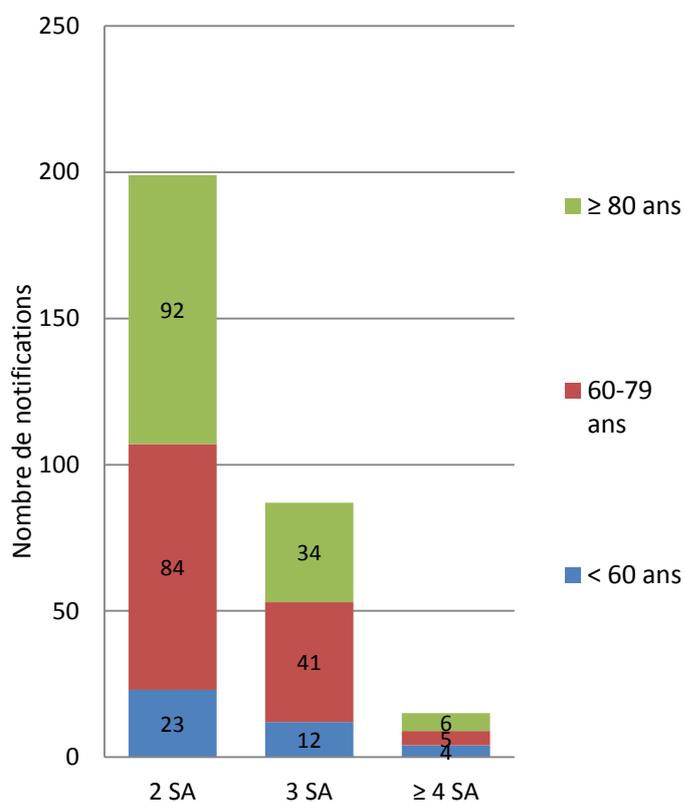
Pour les cas pédiatriques, 3 classes ATC prédominaient : les anti-inflammatoires représentant 28,8% des substances actives et les antibactériens à usage systémique et les antinéoplasiques comptant chacun pour 23,7 % des substances actives. Pour les 2 autres tranches d'âge, la proportion des différentes classes ATC des substances analysées était plus proche. Quatre différences principales étaient observées. La tranche d'âge des 19-59 ans avaient plus d'antineoplasiques et d'antibactériens que la tranche  $\geq 60$  ans (17,2% vs 8,1% et 35,2% vs 27,5%). Les sujets de plus de 60 ans avaient plus de diurétiques et de médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA) que les sujets âgés de 19 à 59 ans (21,3% vs 9,8% pour les diurétiques et 18,8% vs 8,2% pour les IEC/sartans).

### Répartition des notifications dans le cadre de l'association diurétiques, AINS et médicament du système rénine-angiotensine (« Triple Whammy »)

Parmi les 1046 cas ayant reçu au moins une des 71 substances présentées en Figure 7, 301 (28,8%) avaient eu moins 2 médicaments parmi les classes ATC des diurétiques, des médicaments agissant sur le SRA et des anti-inflammatoires et antirhumatismaux. Il s'agissait en grande majorité de sujets âgés : 87,0 % avaient 60 ans ou plus, 43,9% avaient 80 ans ou plus. Le nombre de notifications dans lesquelles étaient suspectées 2, 3 ou 4 substances et plus est présenté en fonction de l'âge en Figure 9. Chez 20 cas, au moins un médicament appartenant à chaque classe était retrouvé.



**Figure 8 : Part des différentes classes ATC dans les notifications d'IRA en fonction de l'âge (pour les SA analysées)**



**Figure 9 : Nombre de notifications par âge en fonction du nombre de substances actives des classes ATC du « Triple Whammy ».**

SA : substance active / ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

## Discussion

Cette étude a permis d'identifier les médicaments les plus souvent mis en cause dans la survenue des IRA à partir d'une analyse de disproportionnalité réalisée sur les données nationales des notifications spontanées d'EIM. L'extraction des données de la BNPV a fourni des informations sur les EIM, sur les médicaments suspectés ainsi que des variables sur les cas et leur évolution.

### Age et polymédication

Dans cette étude, 730 notifications (55,1%) comptaient plusieurs médicaments suspects. Ceci confirme les données de la littérature. En particulier, le risque d'induire une IRA est d'autant plus important en cas de polymédication et il augmente avec le nombre de médicaments prescrits (31). Une étude a montré que l'administration simultanée d'au moins 2 médicaments utilisés pour le traitement des pathologies cardiovasculaires (antihypertenseurs, anti-arythmiques, diurétiques, antiagrégants plaquettaire, nitrates, hypolipémiants et digoxine) était significativement associée à un risque accru d'IRA (34).

L'âge moyen des cas était de 66,4 ans. Plusieurs facteurs expliquent la répartition des cas en fonction de l'âge (35). La clairance de la créatinine baisse physiologiquement avec l'âge. De plus, les personnes âgées ont souvent plusieurs pathologies chroniques pouvant constituer des facteurs de risque d'IRA et entraînant une polymédication qui elle-aussi constitue un facteur de risque (36,37). C'est d'ailleurs ce qui ressortait de la description de l'association « Triple Whammy » où la combinaison de médicaments ayant des effets néfastes sur la fonction rénale était principalement prescrite chez les sujets âgés. Une étude sur l'incidence de l'IRA en fonction des différentes associations de ces classes médicamenteuses a montré que 78% des patients traités par ces médicaments et hospitalisés pour IRA avaient plus de 70 ans (38).

### Classes ATC

Les classes ATC les plus représentées comportent des médicaments fréquemment prescrits. Les résultats de cette étude étaient en accord avec les données de la littérature (39) et avec les connaissances actuelles : 64 des 71 médicaments analysés étaient connus pour entraîner une

atteinte rénale, cet effet étant décrit dans leur RCP ou dans la base d'information sur le médicament Micromedex®. A l'inverse, certains médicaments n'étaient pas réputés pour entraîner d'IRA.

Les mécanismes d'action des médicaments et l'analyse des informations des cas concernés permettent d'émettre des hypothèses pouvant expliquer les résultats.

#### *Antibactériens à usage systémique*

La néphrotoxicité des antibiotiques s'exerce par différents mécanismes : alors que les pénicillines et les glycopeptides sont responsables de NIA (40–43), les aminosides sont plutôt à l'origine de nécroses tubulaires aiguës (NTA) (44,45). Des néphropathies obstructives par formation de cristaux dans les tubules sont décrites avec les sulfamides (46). Certains antibiotiques comme les fluoroquinolones, la rifampicine et les antiviraux peuvent entraîner une atteinte rénale par plusieurs de ces mécanismes (47–53).

#### *Médicaments du diabète*

Concernant les antidiabétiques oraux, si des IRA ont été décrites avec la sitagliptine, l'effet n'est pas connu pour la metformine ni pour le gliclazide. La metformine a fait l'objet de notifications comme seul suspect dans 17 des 58 notifications où elle est mentionnée. Dans ces 17 notifications, l'IRA était toujours associée à une acidose lactique. Le gliclazide n'était jamais le seul médicament suspect. Le diabète est lui-même un facteur de risque d'insuffisance rénale, il existe donc un possible biais de confusion.

#### *Antiinflammatoires et antirhumatismaux*

Les antiinflammatoires sont considérés comme potentiellement dangereux et inappropriés chez les sujets à risque d'IRA fonctionnelle (sujets âgés, IRC, hypovolémique). Ceci s'explique par le blocage de la synthèse des prostaglandines responsable d'une inhibition de la vasodilatation de l'artériole afférente et donc d'une hypoperfusion glomérulaire. L'atteinte rénale due aux antiinflammatoires peut aussi être de type NIA immuno-allergique (54–56).

#### *Antinéoplasiques*

Quelques cas d'IRA ont été décrits avec les antinéoplasiques mais l'atteinte rénale causée par ces médicaments est en général chronique (57–59). La diminution de la fonction rénale expose les patients traités par ces médicaments à la survenue d'une IRA, patients déjà à risque de par leur pathologie cancéreuse. Deux médicaments de cette classe thérapeutique n'étaient

pas connus pour entraîner des atteintes rénales aiguës. L'étoposide était suspecté dans 13 notifications où il était toujours associé à d'autres antinéoplasiques pour lesquels l'effet indésirable est bien connu (melphalan, cytarabine, bendamustine, cisplatine, carboplatine, ifosfamide). Sa participation à l'effet indésirable pourrait néanmoins être liée à un effet hypotenseur.

L'exemple du vemurafenib est intéressant car il illustre probablement l'intérêt de la méthodologie cas/non-cas dans la détection de signaux de pharmacovigilance. Le vemurafénib était retrouvé dans 8 notifications dont 3 où il était le seul médicament suspect. Dans 3 autres notifications, il était administré avec des médicaments non connus pour donner des IRA (cobimetinib et méthylprednisolone). Le vemurafenib (Zelboraf®) a reçu l'AMM en 2012. Les premiers résultats de cette étude ont été obtenus en 2016. A ce moment, le RCP du vemurafénib ne comportait pas la notion d'IRA dans les effets indésirables. Une étude avait cependant montré des cas de néphrotoxicité sous vemurafénib (60). Depuis, d'autres études ont été réalisées et ont montré des effets néfastes sur le rein. Le RCP a été mis à jour au deuxième trimestre 2016 et inclut désormais de rares NIA et NTA. Le ROR retrouvé dans ce travail évoquait une association statistiquement significative entre la prise de vemurafénib et l'IRA. Malgré les faibles effectifs déclarés, ce résultat constituait un signal qui a été confirmé par d'autres études.

#### *Immunosuppresseurs*

L'atteinte rénale engendrée par les immunosuppresseurs est multiple : NTA, néphrite et fibrose interstitielle et vacuolisation (61–64).

#### *Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine*

Les IEC et les sartans, en supprimant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II sur l'artériole efférente du glomérule, entraînent une diminution de la filtration glomérulaire (65,66). Si ce mécanisme a montré son efficacité dans la protection à long terme de la fonction rénale et dans la réduction de la protéinurie, notamment chez les patients diabétiques (67), ce même effet hémodynamique est à risque d'entraîner une IRA dans des situations où le débit sanguin est diminué.

#### *Produits de contraste iodés*

L'administration de produits de contraste iodés suit des recommandations particulières de prévention de l'IRA (68). Leur action néfaste sur le rein est multifactorielle : altération de

l'hémodynamique, rôle de facteurs endocrine et paracrine, hyperosmolarité et hyperviscosité intra-tubulaire et toxicité directe sur les cellules tubulaires (69). Dans cette étude, ils étaient mentionnés seulement 34 fois dont 13 fois où ils étaient le seul médicament suspect. Ce faible effectif pourrait être le reflet de l'application de ces recommandations par les professionnels de santé.

#### *Autres médicaments*

Les 5 cas impliquant l'atropine ont présenté des tableaux cliniques particuliers (choc, période post-opératoire) où de nombreux autres médicaments étaient administrés. Son rôle dans l'IRA peut donc difficilement être établi. Le bisoprolol, l'amlodipine, la nicardipine et la rilmenidine mentionnés respectivement dans 17, 35, 6 et 5 notifications, étaient eux aussi toujours associés à d'autres médicaments suspects ayant une imputabilité plus importante (principalement diurétiques et/ou médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine), ou dans des situations à risque (hypovolémie, rétention aiguë d'urine sous loxapine). Cependant, leur rôle ne peut pas être totalement exclu. Des rares études évoquent une atteinte rénale sous bisoprolol et sous amlodipine (70,71). De plus, tous les médicaments induisant une baisse de la pression artérielle ou du débit sanguin rénal peuvent être responsables d'une baisse du débit de filtration glomérulaire par la diminution de perfusion du néphron. Cette diminution est obtenue soit par action directe du médicament (inhibiteurs calciques,  $\beta$ -bloquants), soit par hypovolémie secondaire à une déshydratation comme pour les diurétiques. Les fibrates ont été associés à des IRA dont le mécanisme suspecté serait lié à des perturbations hémodynamiques par diminution des prostaglandines (72,73). Pour les immunoglobulines, l'atteinte rénale s'explique par la présence de sucre dans l'excipient (saccharose, maltose et glucose) responsable d'une néphrose osmotique (74,75).

#### *Classes ATC des cas pédiatriques*

L'inclusion des cas d'IRA pédiatriques a permis de décrire les médicaments les plus souvent suspectés dans cette population spécifique, ce qui est intéressant puisqu'ils diffèrent de ceux retrouvés chez l'adulte. Les 3 principales classes médicamenteuses identifiées dans cette étude sont également décrites dans la littérature (76,77).

## Forces de l'étude

Cette étude a permis d'établir une vue d'ensemble des IRA susceptibles d'être médicamenteuses, déclarées à l'ensemble des CRPV pendant un an. Elle a donc inclus un nombre intéressant de cas. Il s'agit de la première étude cas/non-cas ayant pour objet l'IRA et une des rares études visant à identifier les médicaments les plus souvent en cause dans la survenue des IRA, la première en France.

Cette méthodologie relativement récente a donné des résultats en accord avec les données actuelles : la grande majorité des médicaments ayant un ROR significatif comptait l'IRA parmi leurs EIM connus. De plus, les classes les plus souvent représentées sont les mêmes que celles retrouvées dans les études traitant du même sujet (31,39).

La méthodologie cas/non-cas présente l'avantage d'être rapide et économique puisqu'elle est basée sur l'exploitation d'une base de données.

Il existe d'autres bases de données sur les EIM. En particulier VigiBase, administrée par l'OMS, donne accès aux données de pharmacovigilance recueillies à l'échelle mondiale. VigiBase couvre environ 90% de la planète et collecte les données des centres nationaux de pharmacovigilance depuis 1978. Comme dans la BNPV, les EIM sont codés en termes MedDRA. Cependant, l'analyse sur la BNPV semblait plus intéressante à plusieurs niveaux. Premièrement, les résultats sont plus représentatifs des pratiques françaises concernant la prescription puisque les EIM enregistrés dans la BNPV sont survenues exclusivement en France. De plus, VigiBase souffre d'un manque de qualité et d'exhaustivité des données et ne donne pas la possibilité de consulter les dossiers, contrairement à la BNPV pour laquelle les fiches denses sont accessibles par les CRPV et peuvent fournir des informations supplémentaires. La consultation des fiches denses a d'ailleurs été effectuée pour ce travail pour l'inclusion même des cas ainsi que pour la recherche des cas dialysés.

## Limites de l'étude

### *Facteurs de confusion*

Les notifications spontanées couvrent une grande variété de médicaments, utilisés dans des conditions variables et dans une population hétérogène de patients. Certains médicaments identifiés dans cette étude sont prescrits pour le traitement de pathologies aiguës ou chroniques, pouvant elles-mêmes favoriser la survenue d'une IRA : IRC, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, diabète, infection, cancer, déshydratation... Il existe donc

un possible biais de confusion. La simple analyse de disproportionnalité ne tient pas compte de cette diversité et des potentiels facteurs de confusion qui peuvent masquer de vrais signaux ou au contraire générer des fausses associations. Une solution aurait été d'effectuer un ajustement sur les facteurs de risque d'IRA non médicamenteux. Il était initialement prévu de relever les antécédents des cas, notamment les facteurs de prédisposition à l'IRA. Malheureusement, la variabilité des pratiques de saisie des notifications par les différents CRPV n'a pas permis de recueillir ces informations importantes. La non-connaissance des antécédents entraîne un biais dans l'interprétation des résultats puisqu'il est, de ce fait, impossible de connaître les autres causes non médicamenteuses ayant pu participé à la survenue de l'IRA.

Cependant, l'IRA est souvent multifactorielle. Les antécédents des cas étant insuffisamment renseignés dans la BNPV, les facteurs de risques des cas n'ont pas pu être analysés. Bien que la part attribuable au médicament ne puisse pas être évaluée avec précision à cause de ce biais, le médicament doit néanmoins être considéré comme événement déclencheur ou favorisant.

#### *Biais liés à la non-représentativité des notifications*

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution. D'une part, même si le seuil de 5 notifications par SA a été retenu comme préconisé par l'EMA, les effectifs de certains médicaments sont faibles et les intervalles de confiance sont larges.

D'autre part, la BNPV est basée en grande partie sur la notification spontanée. Même si la déclaration des effets indésirables graves susceptibles d'être dus à un médicament est une obligation pour les professionnels de santé, la sous-notification est importante. Les bases de données telles que la BNPV ne permettent pas d'évaluer l'incidence d'un EIM. De plus, les effets indésirables enregistrés dans ces bases ne peuvent pas être considérés comme représentatifs : il est probable que la déclaration des EIM soit liée à leur notoriété. Cet effet s'est récemment illustré lors du changement de formule du Levothyrox® qui a entraîné une augmentation considérable de notifications concernant ce médicament : près de 15.000 notifications reçues entre mars et septembre 2017 (78).

#### *Biais liés à la méthodologie*

La méthodologie même des études cas/non-cas est source de biais : le ROR est fonction du nombre d'IRA et du nombre d'autres EIM mentionnés pour le même médicament. La valeur

du ROR et sa significativité statistique dépendent donc de l'EIM le plus fréquent du médicament analysé. Par exemple, la fluindione, fréquemment prescrite en France et pour laquelle le RCP décrit des atteintes glomérulaires et des néphrites interstitielles, n'apparaît pas dans cette étude comme significativement associée à la survenue d'une IRA. Ce résultat s'explique par le fait que sa complication la plus fréquente et la plus largement notifiée est l'hémorragie. La fluindione était mentionnée dans 34 dossiers d'IRA dont 20 où elle était le seul médicament suspect ou associée à des médicaments non connus pour donner des IRA. Le nombre d'autres EIM dépassait les 1800 notifications. Dans cet exemple, le nombre d'IRA est trop faible comparé au nombre des autres EIM (probablement une majorité d'hémorragies).



## Conclusion

Les IRA sont des affections potentiellement graves et pouvant entraîner des séquelles sur la fonction rénale. Parmi les causes évitables des IRA, nous nous sommes intéressés aux effets indésirables médicamenteux.

Du fait de la méthodologie utilisée, cette étude ne permet pas d'incriminer avec certitude les médicaments dans l'apparition de l'IRA. Elle permet néanmoins de faire ressortir les médicaments les plus souvent mis en cause dans la survenue de cette pathologie et confirme les données déjà connues et décrites dans la littérature. De plus, l'exemple du vemurafenib montre l'intérêt de cette méthodologie dans la mise en évidence des EIM non encore connus. Les analyses de disproportionnalité trouvent leur intérêt dans la détection précoce de signaux concernant les médicaments récemment mis sur le marché.

Si la cause iatrogène ne peut être la seule étiologie retenue avec certitude, sa participation dans l'atteinte rénale est très probable, d'autant plus quand les mécanismes d'action des médicaments sont compatibles avec la physiopathologie.

Les connaissances sur les mécanismes d'action des médicaments et sur les facteurs de risque peuvent permettre d'anticiper les effets néfastes des médicaments sur le rein. Les études sur les EIM, les rappels réguliers sur ces effets et sur les recommandations de bonne prescription permettent d'éviter l'administration de ces médicaments aux personnes à risque. L'identification d'une situation à risque doit faire discuter la suspension des traitements néphrotoxiques ou l'adaptation de posologie, le but étant d'atténuer la symptomatologie de l'IRA, d'en diminuer la gravité, voire de l'éviter. Cela passe par la surveillance et la réactivité des professionnels de santé face à une situation à risque et par l'éducation des patients traités par ces médicaments.

Une partie de ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique dans le journal à comité de lecture *British Journal of Clinical Pharmacology* (79).



## Références

1. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int.* oct 2004;66(4):1613- 21.
2. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, et al. Incidence and Outcomes in Acute Kidney Injury: A Comprehensive Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol.* 4 janv 2007;18(4):1292- 8.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA.* 17 août 2005;294(7):813- 8.
4. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* mars 2012;81(5):442- 8.
5. Jones J, Holmen J, De Graauw J, Jovanovich A, Thornton S, Chonchol M. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* sept 2012;60(3):402- 8.
6. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, et al. Incidence and Mortality of Acute Renal Failure in Medicare Beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol.* 4 janv 2006;17(4):1135- 42.
7. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol.* 11 janv 2005;16(11):3365- 70.
8. KDIGO. ACUTE KIDNEY INJURY | KDIGO [Internet]. 2016 [cité 28 avr 2016]. Disponible sur: <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/>
9. Ponte B, Saudan P. L'insuffisance rénale aiguë en 2008 [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-147/L-insuffisance-renale-aigue-en-2008>
10. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17(1):204.
11. Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 janv 2009;4(7):1275- 83.
12. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments. /data/revues/1773035X/00430455/75/ [Internet]. 4 oct 2013 [cité 28 avr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/842305>
13. Bentley M, McDaniel B. The role of medications and their management in acute kidney injury [Internet]. *Integrated Pharmacy Research and Practice.* 2015 [cité 28 avr 2016].

Disponible sur: <https://www.dovepress.com/the-role-of-medications-and-their-management-in-acute-kidney-injury-peer-reviewed-fulltext-article-IPRP>

14. Prieto-García L, Pericacho M, Sancho-Martínez SM, Sánchez Á, Martínez-Salgado C, López-Novoa JM, et al. Mechanisms of triple whammy acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* nov 2016;167:132- 45.
15. Fournier J-P, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain J-C, Montastruc J-L. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PloS One.* 2012;7(3):e34187.
16. Code de la santé publique - Article R5121-151. Code de la santé publique.
17. Lapeyre-Mestre M, Sapède C, Moore N, Bilbault P, Blin P, Choppy D, et al. Études pharmaco-épidémiologiques : quels niveaux de preuve et comment les atteindre ? *Thérapie.* 68(4):241- 6.
18. Assurance Maladie. Médicaments - Biologie : Les études de l'Assurance Maladie sur le médicament : données générales, prescription, consommation, bon usage. [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-medico-economiques-1998-2005/medicaments-biologie/rapport-des-francais-et-europeens-a-l-ordonnance.php>
19. Exercer. Consultations sans prescription médicamenteuse : ressentis des médecins et des patients [Internet]. *exercer, la revue francophone de Médecine Générale.* [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.exercer.fr>
20. Afipa. Baromètre AFIPA 2016 des produits du selfcare [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.afipa.org/reports>
21. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapports/Synthèses - Médicaments - Analyse de vente des médicaments en France 2013 [Internet]. [cité 28 déc 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Medicaments>
22. Ministère des Solidarités et de la Santé. Soins et maladies - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 15 janv 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>
23. Noize P, Bagheri H, Durrieu G, Haramburu F, Moore N, Giraud P, et al. Life-threatening drug-associated hyperkalemia: a retrospective study from laboratory signals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2011;20(7):747- 53.
24. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie.* avr 1985;40(2):111- 8.
25. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 1 déc 2011;72(6):905- 8.

26. EMA - European Medicines Agency. Screening for adverse reactions in EudraVigilance [Internet]. yumpu.com. [cité 19 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/en/document/view/56704811/screening-for-adverse-reactions-in-eudravigilance>
27. Robert E, Rosa F. Valproate and birth defects. *The Lancet*. 12 nov 1983;322(8359):1142.
28. Stricker BH, Tijssen JG. Serum sickness-like reactions to cefaclor. *J Clin Epidemiol*. oct 1992;45(10):1177- 84.
29. Sommet A, Grolleau S, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Was the thrombotic risk of rofecoxib predictable from the French Pharmacovigilance Database before 30 September 2004? *Eur J Clin Pharmacol*. août 2008;64(8):829- 34.
30. Piccinni C, Motola D, Marchesini G, Poluzzi E. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care*. juin 2011;34(6):1369- 71.
31. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions Among Older Veterans. *J Am Geriatr Soc*. janv 2012;60(1):34- 41.
32. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int*. 1 janv 2006;69(1):184- 9.
33. Woolf B. On Estimating the Relation Between Blood Group and Disease. *Ann Hum Genet*. 1 mai 1955;19(4):251- 3.
34. Chao C-T, Tsai H-B, Wu C-Y, Lin Y-F, Hsu N-C, Chen J-S, et al. Cumulative Cardiovascular Polypharmacy Is Associated With the Risk of Acute Kidney Injury in Elderly Patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 7 août 2015 [cité 28 avr 2016];94(31). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616610/>
35. Hain D, Paixao R. The perfect storm: older adults and acute kidney injury. *Crit Care Nurs Q*. sept 2015;38(3):271- 9.
36. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ*. 20 févr 1993;306(6876):481- 3.
37. Rosner MH. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med*. août 2013;29(3):565- 78.
38. Camin RMG, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, et al. Acute kidney injury secondary to a combination of renin-angiotensin system inhibitors, diuretics and NSAIDs: « The Triple Whammy ». *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol*. 2015;35(2):197- 206.

39. Handler SM, Cheung PW, Culley CM, Perera S, Kane-Gill SL, Kellum JA, et al. Determining the incidence of drug-associated acute kidney injury in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc*. oct 2014;15(10):719- 24.
40. Walker RJ, Bailey RR, Lynn KL, Swainson CP. Amoxicillin-induced acute interstitial nephritis. *N Z Med J*. 9 oct 1985;98(788):866.
41. Soto J, Bosch JM, Alsar Ortiz MJ, Moreno MJ, Gonzalez JD, Diaz JM. Piperacillin-induced acute interstitial nephritis. *Nephron*. 1993;65(1):154- 5.
42. Bakker SJ, Luik AJ, Leunissen KM. Flucloxacillin-induced acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;10(4):579.
43. Wai AO, Lo AM, Abdo A, Marra F. Vancomycin-induced acute interstitial nephritis. *Ann Pharmacother*. nov 1998;32(11):1160- 4.
44. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int*. janv 2011;79(1):33- 45.
45. Kahlmeter G, Dahlager JJ. Aminoglycoside toxicity – a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother*. 1 janv 1984;13(suppl A):9- 22.
46. Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother*. 5 janv 2012;67(5):1271- 7.
47. Bald M, Ratjen F, Nikolaizik W, Wingen AM. Ciprofloxacin-induced acute renal failure in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. mars 2001;20(3):320- 1.
48. Lo WK, Rolston KI, Rubenstein EB, Bodey GP. Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity in patients with cancer. *Arch Intern Med*. 24 mai 1993;153(10):1258- 62.
49. Badal S, Her YF, Maher LJ, III. Nonantibiotic Effects of Fluoroquinolones in Mammalian Cells. *J Biol Chem*. 4 sept 2015;290(36):22287.
50. Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, Ito E, Inase N. Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(21):2457- 60.
51. Mauri JM, Fort J, Bartolome J, Camps J, Capdevila L, Morlans M, et al. Antirifampicin antibodies in acute rifampicin-associated renal failure. *Nephron*. 1982;31(2):177- 9.
52. Giustina A, Romanelli G, Cimino A, Brunori G. Low-dose acyclovir and acute renal failure. *Ann Intern Med*. févr 1988;108(2):312.
53. Becker BN, Fall P, Hall C, Milam D, Leonard J, Glick A, et al. Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. oct 1993;22(4):611- 5.

54. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1 mars 1984;310(9):563- 72.
55. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mars 2005;45(3):531- 9.
56. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. nov 2009;8(6):669- 81.
57. Kashimura M, Kondo M, Abe T, Shinohara M, Baba S. [A case report of acute renal failure induced by melphalan in a patient with ovarian cancer]. *Gan No Rinsho Jpn J Cancer Clin*. nov 1988;34(14):2015- 8.
58. Tanaka M, Kanamori H, Yamaji S, Mishima A, Fujita H, Fujisawa S, et al. Low-dose cytarabine-induced hepatic and renal dysfunction in a patient with myelodysplastic syndrome. *Anticancer Drugs*. mars 1999;10(3):289- 91.
59. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 12 avr 2016;
60. Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. NEphrotoxicity of the braf inhibitors vemurafenib and dabrafenib. *JAMA Oncol*. 1 nov 2015;1(8):1133- 4.
61. Cattaneo D, Perico N, Gaspari F, Remuzzi G. Nephrotoxic aspects of cyclosporine. *Transplant Proc*. mars 2004;36(2 Suppl):234S- 239S.
62. de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. févr 2000;35(2):333- 46.
63. Ruggerenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int*. 1 mars 1993;43(3):706- 11.
64. Chen JS, Li LS, Cheng DR, Ji SM, Sun QQ, Cheng Z, et al. Effect of CYP3A5 genotype on renal allograft recipients treated with tacrolimus. *Transplant Proc*. juin 2009;41(5):1557- 61.
65. Cooke HM, De Besse A. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction: recommendations for prevention. *Int J Clin Pharmacol Ther*. févr 1994;32(2):65- 70.
66. Jackson B, Matthews PG, McGrath BP, Johnston CI. Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. *Lancet Lond Engl*. 28 janv 1984;1(8370):225- 6.
67. Lasaridis AN, Sarafidis PA. Diabetic nephropathy and antihypertensive treatment: what are the lessons from clinical trials? *Am J Hypertens*. août 2003;16(8):689- 97.

68. Liotier J, Cassagnes L, Moustafa F, Boyer L, Schmidt J. Injections de produits iodés : les complications, les préventions possibles. *Médecine Thérapeutique*. 1 mars 2008;14(2):67- 76.
69. Stratta P, Bozzola C, Quaglia M. Pitfall in nephrology: contrast nephropathy has to be differentiated from renal damage due to atheroembolic disease. *J Nephrol*. juin 2012;25(3):282- 9.
70. Glück Z, Reubi FC. Acute changes in renal function induced by bisoprolol, a new cardioselective beta-blocking agent. *Eur J Clin Pharmacol*. 1986;31(1):107- 11.
71. Ejaz AA, Fitzpatrick PM, Haley WE, Wasiluk A, Durkin AJ, Zachariah PK. Amlodipine Besylate Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron*. 28 juill 2000;85(4):354- 6.
72. Attridge RL, Linn WD, Ryan L, Koeller J, Frei CR. Evaluation of the incidence and risk factors for development of fenofibrate-associated nephrotoxicity. *J Clin Lipidol*. févr 2012;6(1):19- 26.
73. Attridge RL, Frei CR, Ryan L, Koeller J, Linn WD. Fenofibrate-associated nephrotoxicity: a review of current evidence. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 juill 2013;70(14):1219- 25.
74. Chapman SA, Gilkerson KL, Davin TD, Pritzker MR. Acute renal failure and intravenous immune globulin: occurs with sucrose-stabilized, but not with D-sorbitol-stabilized, formulation. *Ann Pharmacother*. déc 2004;38(12):2059- 67.
75. Haskin JA, Warner DJ, Blank DU. Acute renal failure after large doses of intravenous immune globulin. *Ann Pharmacother*. août 1999;33(7- 8):800- 3.
76. Faught LN, Greff MJE, Rieder MJ, Koren G. Drug-induced acute kidney injury in children. *Br J Clin Pharmacol*. oct 2015;80(4):901- 9.
77. Oni L, Hawcutt DB, Turner MA, Beresford MW, McWilliam S, Barton C, et al. Optimising the use of medicines to reduce acute kidney injury in children and babies. *Pharmacol Ther*. juin 2017;174:55- 62.
78. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 19 janv 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique>
79. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 1 juin 2017;83(6):1341- 9.

# **Annexes**

# Annexe 1 : Fiche de notification des effets indésirables médicamenteux



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

## DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ETRE DU A UN MEDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNE A L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique



N° 1001106

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 35 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux bases, le CRPV veillera à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

DECLARATION A ADRESSER AU  
CRPV, DONT VOUS DEPENDEZ  
GEOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

<b>Patient traité</b> Nom (3 premières lettres) [ ][ ][ ] Prénom (première lettre) [ ] Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Poids [ ] kg Taille [ ] m Date de Naissance Jour mois année Ou Age [ ] ans	Si la déclaration concerne un nouveau-né, les médicaments ont été reçus : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> directement <input type="checkbox"/> via l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant la grossesse lors du [ ] trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles <input type="checkbox"/> par le père	Identification du professionnel de santé et coordonnées (code postal)
--	--	---

### Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Médicament	Voie d'administration	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication <small>(Préciser si ATU ou RTU le cas échéant)</small>
1					
2					
3					
4					
5					
6					

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple médicament dérivé du sang ou vasoin, indiquer leurs numéros de lot  
 Service hospitalier dans lequel le produit a été administré \_\_\_\_\_ Pharmacie qui a délivré le produit \_\_\_\_\_

En cas d'administration associée de produits sanguins labiles \_\_\_\_\_ préciser leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot  
 Déclaration d'hémovigilance : oui  non

<b>Effet</b> Département de survenue [ ][ ] Date de survenue Jour mois année Durée de l'effet [ ] ans Nature et description de l'effet : Utiliser le cadre ci-après	<b>Gravité</b> <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/> Autre situation médicale grave <input type="checkbox"/> Non grave	<b>Evolution</b> <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles <input type="checkbox"/> en cours <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> dû à l'effet <input type="checkbox"/> auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Inconnue
---	---	---

### Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :  
 - après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)  
 - s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)  
 - si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.

Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examen biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

Le cas échéant, préciser les conditions de survenue de l'eff et indésirable (conditions normales d'utilisation, erreur médicamenteuse, surdosage, mésusage, abus, effet indésirable lié à une exposition professionnelle).

Les 31 Centres régionaux de pharmacovigilance sont à votre disposition pour toutes informations complémentaires sur le médicament, ses effets indésirables, son utilisation et son bon usage.



### Annexe 3 : Méthode d'imputabilité française

Source : Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments  
Actualisation de la méthode utilisée en France (24)

TABLEAU I. – Table de décision combinant les critères chronologiques (C).  
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

ADMINISTRATION du médicament :	Délai d'apparition de l'événement						incompatible
	très suggestif			compatible			
ARRÊT du médicament	READMINISTRATION du médicament (R)						
	R <sub>(+)</sub>	R <sub>(0)</sub>	R <sub>(-)</sub>	R <sub>(+)</sub>	R <sub>(0)</sub>	R <sub>(-)</sub>	
Evolution suggestive : régression de l'événement coïncidant bien avec cet arrêt	C <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plutôt spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles, ou évolution inconnue, ou recul insuffisant ou lésions de type irréversible (ou médicament non arrêté)	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament)	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>0</sub>

R<sub>(+)</sub> : positive, l'événement récidive; R<sub>(0)</sub> : non faite ou non évaluable; R<sub>(-)</sub> : négative, l'événement ne récidive pas.  
C<sub>3</sub> : chronologie vraisemblable; C<sub>2</sub> : plausible; C<sub>1</sub> : douteuse; C<sub>0</sub> : paraissant exclure le rôle du médicament.

TABLEAU II. – Table de décision combinant les critères sémiologiques (S).  
Chaque médicament pris par le malade doit être imputé successivement et de manière indépendante.

SÉMIOLOGIE (clinique ou paraclinique) :	Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)			Autres éventualités sémiologiques		
	AUTRE EXPLICATION NON MÉDICAMENTEUSE	EXAMEN COMPLÉMENTAIRE SPÉCIFIQUE FIABLE (L)				
L <sub>(+)</sub>		L <sub>(0)</sub>	L <sub>(-)</sub>	L <sub>(+)</sub>	L <sub>(0)</sub>	L <sub>(-)</sub>
absente (après bilan approprié)	S <sub>3</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>
possible (non recherchée ou présente)	S <sub>3</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>3</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>

L<sub>(+)</sub> : test de laboratoire positif; L<sub>(0)</sub> : test non disponible pour le couple événement-médicament considéré; L<sub>(-)</sub> : test négatif (ceci impose qu'il soit sensible).  
S<sub>3</sub> : sémiologie vraisemblable; S<sub>2</sub> : plausible; S<sub>1</sub> : douteuse.

TABLEAU III. – Table de décision de l'imputabilité intrinsèque (I).  
Cette imputabilité est établie par croisement des scores chronologiques (C) et sémiologiques (S) obtenus à partir des tableaux I et II.

Chronologie	Sémiologie		
	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
C <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>	I <sub>0</sub>
C <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>
C <sub>2</sub>	I <sub>1</sub>	I <sub>2</sub>	I <sub>3</sub>
C <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>4</sub>

I<sub>4</sub> : imputabilité intrinsèque très vraisemblable; I<sub>3</sub> : vraisemblable; I<sub>2</sub> : plausible; I<sub>1</sub> : douteuse; I<sub>0</sub> : paraissant exclue.

## Annexe 4 : Exemple de fiche dense

### SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

Fiche N°: AN20150557(1) N° Local: PL201510571 Centre de: ANGERS  
 Dossier: Complet Type: Interaction  
 Date de notification: 28/05/15 Date dernière information: 22/10/15

#### PATIENT

Age: 64 ans Sexe: F Taille: Poids: 77 kg  
 Antécédent(s):  
 Cause(s) de décès:

#### EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité: G(Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
19/05/15	10001041	Insuffisance rénale aiguë	En cours de rétablissement/résolution

#### MEDICAMENT(S)

KETOPROFENE														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Décali surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	200 mg	1 Jour(s)	Inconnue	19/05/15			arrêt - 2	3	C1	S2	B3	I1	Interac-tion
Indication(s)														

GENTAMICINE														
Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Décali surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	IV	420 mg	1 Jour(s)	16/05/15	18/05/15	3 j		arrêt - 2	3	C1	S3	B3	I2	Interac-tion
Indication(s)														

#### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

#### COMMENTAIRES

**Description du cas:**  
**HISTOIRE DE LA MALADIE :**  
 Patiente de 64 ans, traitée par Cisplatine (dernier cycle le 05/05/15) pour un carcinome au niveau buccal. La patiente est hospitalisée le 15 Mai pour infection à Staphylocoque sur son PAC. Il est mis en place une antibiothérapie par Gentamicine (420mg/J). De plus la patiente prend en automédication du Kétoprofène pour des douleurs.  
 Une dégradation de la fonction rénale avec insuffisance rénale aiguë est observée pendant l'hospitalisation à partir du 19 Mai.  
  
**EXAMEN CLINIQUE :**  
 Le 19 mai, la patiente ne présente pas de signe de surcharge hydrique, pas de globe (mais la patiente n'ayant pas uriné depuis le matin, mise en place d'un sondage). Il n'y a pas de signe de surcharge morphinique.  
 Le 20 mai, la patiente est toujours oligurique.  
  
**EXAMEN COMPLEMENTAIRE:**  
 15/05/15 : Créatinine : 79µmol/l (pas de dosage de créatinine le 16,17 et 18 Mai)  
 19/05: 372µmol/L clairance à 11ml/min 21/05: Créatinine à 570µmol/L 28/05: Créatinine: 780µmol/L

Gentamicinémie: 20/05: 9.8mg/L  
 19/05: Hb: 6.1g/dL K+: 3.2mmol/L Na: 129mmol/L.

Résultat de l'échographie rénale le 23/05: normale.

#### TRAITEMENT ET EVOLUTION :

Les traitements par Gentamicine et Ketoprofène sont arrêtés respectivement les 18 et 19 mai.  
 Traitement par Furosémide le 19/05 avec reprise de la diurèse le 21/05 sans amélioration de la fonction rénale.  
 Transfusion d'un culot globulaire le 19 mai. L'anémie étant probablement d'origine inflammatoire transfusion si Hb<7g/dL ou anémie mal tolérée.  
 Switch du DUROGESIC par de l'OXYNORM en si besoin.  
 Pas de prise en charge systématique en dialyse mais indication réévaluée au jour le jour.  
 Traitement antibiotique par CLOXACILLINE.  
 Hypocalcémie corrigée à 1.98mmol/L: traitement par Calcium per os.  
 Surveillance quotidienne de la créatinémie.

Dossier à suivre. Patiente actuellement toujours hospitalisée.

Mise à jour (nouveaux bilans reçus le 22/10/2015): évolution de la fonction rénale: 796µmol/L (29/05), 637µmol/L (01/06), 513 µmo/L (04/06), 319 µmol/L (07/06).  
 La patiente retourne à domicile le 8 Juin.

#### CONCLUSION

Insuffisance rénale aiguë chez une patiente de 64 ans actuellement traitée par chimiothérapie par Cisplatine et favorisée par l'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques avec une automédication par Kétoprofène, une antibiothérapie par Gentamicine et une hypoperfusion dans un contexte de sepsis.

#### SUMMARY

#### Commentaires du notificateur :

Antécédent du patient :

Résultats d'exams complémentaires non structurés :

**Annexe 5 : Termes MedDRA contenus dans la requête SMQ "Défaillance rénale aiguë" [20000003]**

Anurie	Créatinine sanguine augmentée
Anurie du nouveau-né	Créatinine urinaire anormale
Atteinte de la fonction rénale	Créatinine urinaire diminuée
Azotémie	Débit de filtration glomérulaire anormal
Dialyse	Débit de filtration glomérulaire diminué
Dialyse péritonéale	Excrétion fractionnée du sodium
Hémodiafiltration continue	Hypercréatininémie
Hémodialyse	Nécrose tubulaire rénale
Hémofiltration	Néphrite
Insuffisance rénale	Néphrite tubulo-interstitielle
Insuffisance rénale aiguë	Néphropathie cristalline
Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle	Nutrition parentérale intradialytique
Insuffisance rénale de cause prérénale	Œdème dû à une maladie rénale
Insuffisance rénale néonatale	Protéines urinaires présentes
Lésion rénale du nouveau-né	Protéinurie
Néphropathie aiguë par phosphates	Rapport azote uréique/créatinine sanguin augmenté
Néphropathie toxique	Tests de la fonction rénale anormaux
Oligurie	Transplantation rénale
Albuminurie	Trouble des tubes urinifères
Clairance de la créatinine diminuée	Urée sanguine anormale
Clairance de l'urée diminuée	Urée sanguine augmentée
Clairance rénale de la créatinine anormale	Volume urinaire diminué
Créatinine sanguine anormale	

## **Annexe 6 : Synopsis de l'étude, adressé aux 30 CRPV et à l'ANSM**

### **SYNOPSIS d'une étude basée sur une requête dans la BNPV**

**Date : 07/01/2016**

TITRE	<b>Insuffisance Rénale Aiguë médicamenteuse</b>
CRPV CONCERNE	Amiens
BUT DU TRAVAIL	Publication
RESPONSABLE DE L'ETUDE	Dr V. Gras, Dr S. Liabeuf, Dr J. Moragny
PERSONNES IMPLIQUEES	M. Pierson-Marchandise (interne en médecine)
DATE DE LA REQUETE	Janvier 2016
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	Insuffisance rénale aiguë (IRA)
MEDICAMENTS	Tous
JUSTIFICATION / CONTEXTE	L'IRA est une pathologie grave, souvent multifactorielle y compris médicamenteuse. Relativement peu d'études sont disponibles sur les médicaments plus fréquemment impliqués dans cette pathologie. La plupart des publications ne concerne qu'un seul médicament ou traite de la polymédication sans détailler les médicaments spécifiquement en cause.
TYPE D'ETUDE	Etude cas/non-cas sur la BNPV.
OBJECTIF PRINCIPAL	Identifier les médicaments les plus fréquemment en cause dans la survenue d'une IRA.
OBJECTIFS SECONDAIRES	Différence de type de médicaments entre la population adulte et pédiatrique.
CHAMPS INVESTIGUES	Age, sexe, antécédents, médicaments suspects, évolution, type d'IRA...
PERIODE INVESTIGUEE	Cas saisie dans la BNPV en 2015
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	Termes MedDRA 18.1 : SMQ « défaillance rénale aiguë » (n°20000003)
CRITERES DE NON-INCLUSION DES CAS	Diagnostic d'insuffisance rénale aiguë non retenu.
RETOMBEES ATTENDUES	Identification des médicaments les plus souvent impliqués



## **Insuffisance Rénale Aiguë et Iatrogénie Médicamenteuse : Etude sur la Base Nationale de Pharmacovigilance**

**Introduction :** Les effets indésirables médicamenteux (EIM) constituent l'un des facteurs modifiables majeurs des insuffisances rénales aiguës (IRA). L'objectif de cette étude était d'identifier les médicaments les plus souvent mis en cause dans la survenue des IRA par l'analyse des notifications spontanées d'EIM de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) française.

**Méthode :** Dans cette étude cas/non-cas, les cas correspondaient aux notifications d'IRA saisies dans la BNPV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2015. Les non-cas correspondaient à toutes les autres notifications d'EIM saisies sur la même période. Les résultats étaient exprimés sous la forme de Reporting Odds Ratios (ROR) et de leur intervalle de confiance à 95%.

**Résultats :** Sur les 38782 notifications saisies en 2015, 1325 (3,2%) cas ont été identifiés (femmes : 45,7%, âge moyen  $\pm$  écart type : 66,4  $\pm$  18,9 ans). La polymédication était retrouvée chez 55% des cas. Soixante et onze médicaments différents avaient un ROR significatif. Les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées étaient les antibactériens à usage systémique (29,0%), les diurétiques (17,8%), les agents agissant sur le système rénine-angiotensine (15,7%), les antinéoplasiques (10,7%) et les anti-inflammatoires (6,1%).

**Discussion :** Bien que la méthodologie utilisée n'ait pas permis d'ajustement sur les facteurs de risque des cas, cette étude a mis en évidence les médicaments les plus souvent impliqués dans la survenue des IRA.

**Conclusion :** La participation iatrogène doit être évoquée devant une IRA. Les médicaments identifiés dans cette étude doivent être administrés avec prudence, en particulier chez les sujets à risque.

Mots-clés (MeSH) : Insuffisance rénale aiguë, Iatrogénie, Pharmacovigilance, Effet indésirable médicamenteux, Etude d'observation

## **Acute Kidney Injury And Adverse-Drug Reactions: A Study Of The French Pharmacovigilance Database**

**Aims:** Adverse drug reactions (ADRs) constitute one of the most important modifiable factors in the context of AKI. The objective of this study was to establish a comprehensive overview of drug-induced AKI on the basis of spontaneously reported ADRs in the French national pharmacovigilance database (FPVD).

**Methods:** We performed a case/non-case study of drug-induced AKI. Cases corresponded to the reports of AKI recorded in the FPVD between January 1st, 2015, and December 31st, 2015. The non-cases corresponded to all other reports of ADRs recorded in the FPVD during the same period. Data were expressed as the Reporting Odds Ratios (ROR) and the 95% confidence interval.

**Results:** Of the 38782 ADRs recorded in the FPVD during the study period, 1325 cases (3.2%) were identified (female: 45.7%, mean age  $\pm$  standard deviation: 66.4  $\pm$  18.9). Two or more concomitantly administered drugs were involved in 55% of the cases of AKI. The most frequently implicated drug classes were antibacterials for systemic use (29.0%), diuretics (17.8%), agents acting on the renin-angiotensin system (15.7%), antineoplastic agents (10.7%), and anti-inflammatory agents (6.1%).

**Discussion:** Although the methodology used did not permit risk-factors adjustment, this study highlighted the drugs most often involved in the occurrence of AKI.

**Conclusion:** Iatrogenic risks should be kept in mind while prescribing and monitoring. The drugs identified in this study should be administered with caution, especially in at-risk patients.

**Keywords (MeSH Terms):** Acute Kidney Injury, Pharmacovigilance, Drug Related Side Effects and Adverse Reactions, Iatrogenic Disease, Observational Study