UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019 N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 27 mars 2019

par

MACE DE GASTINES Lucie

Née le 16 mai 1991 à Paris 15e

Pharmacovigilance des atteintes rénales : étude des pratiques au CRPV de Rouen

Président du jury : Mr BELLIEN Jérémy, Maître de conférences

Membres du jury : Mme MASSY Nathalie, Docteur en médecine

Mr MULDER Paul, Professeur

Mme RIFFAULT Marie-Pierre, Docteur en pharmacie

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier mon directeur de thèse, **Madame le Docteur Nathalie Massy**, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse, pour m'avoir aidé à trouver un sujet et donné des conseils tout au long de la rédaction, bien que celle-ci fût longue !

Je souhaite ensuite remercier **Monsieur Jérémy Bellien**, maître de conférences, de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury.

Je remercie également **Monsieur le Professeur Paul Mülder**, d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci enfin **Marie-Pierre** pour tous tes conseils prodigués lors de mes premières années d'études, c'est un plaisir maintenant pour moi de t'avoir parmi les membres de mon jury de thèse.

Je remercie également **l'ensemble des professeurs de l'Université de Pharmacie**, pour leur enseignement et pour m'avoir encore augmenté le goût de la biologie, de la pharmacologie et autres sciences pharmaceutiques.

Je remercie toutes **les personnes rencontrées pendant mes études**, même si nous avons parfois perdu contact, merci d'avoir contribué à faire de beaux souvenirs de ces années, et pour l'entraide en cours, en TPs…

Je remercie **Jean-Louis Houivet** et son équipe pour m'avoir accueillie pour mes stages officinaux, et pour le bon encadrement que j'y ai eu : j'ai pu ainsi découvrir le métier de pharmacien d'officine sous un angle très positif.

Je remercie **mes collègues** et en particulier mes **maîtres de stage en industrie** : Ségolène, Béatriz et Etty, pour m'avoir fait découvrir ce monde, et en particulier la pharmacovigilance. Vos conseils, les tâches que vous m'avez confiées et votre gentillesse m'ont permis de bien progresser et de choisir de continuer dans cette voie.

Je remercie enfin **ma famille**, en particulier mes parents, sans qui je n'aurais pu mener ces études, pour leur soutien et leur amour, et Claire, désolée d'avoir tant tardé pour cette thèse et de n'avoir pas réussi à la soutenir avant ton départ.

Mise en garde

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE

UNIVERSITAIRE

2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I – **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne

Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(disponibilité)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	HCN	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla **EL GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique

Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Hong **LU**	Biologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**	Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Marianne **LAINE**	UFR	Médecine générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie

Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Table des matières

Remerciements 2
Mise en garde 3
Table des matières 13
Liste des tableaux 15
Liste des figures 16
Abréviations 17
Introduction 18
I. Rein et atteintes médicamenteuses 20
I.1. Physiologie rénale 20
I.2. Physiopathologie des insuffisances rénales 26
I.3. Troubles de la miction iatrogènes 34
I.4. Rein et médicaments 35
II. La pharmacovigilance 44
II.1. Organisation de la pharmacovigilance 44
II.2. Analyse des cas de pharmacovigilance 51
III. Matériels et méthodes 54
III.1. Recueil et critères de sélection des cas 54
III.2. Analyse des données 55
IV. Résultats 57
IV.1. Démographie 57
IV.2. Analyse du contexte par type d'atteinte rénale 62
IV.3. Evitabilité 73
IV.4. Informativité 75
V. Discussion 76
V.1. Comparaison avec les données de la littérature 76
V.2. Evitabilité 77

V.3. Informativité 79
Conclusion 80
Bibliographie 82
Annexe 1 : Glossaire 87
Instances de pharmacovigilance nationales et européennes : 87
Définitions de termes couramment utilisés en pharmacovigilance : 89
Annexe 2 : Fiche mémo « documentation d'une notification d'atteinte rénale » 92
Serment de Galien 94

Liste des tableaux

Tableau 1 – Signes cliniques associés aux IRA parenchymateuses (CUEN, 2016c) 28

Tableau 2 - Principaux signes distinctifs entre insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique (CUEN, 2016c) 34

Tableau 3 - Médicaments néphrotoxiques (liste non-exhaustive) 38

Tableau 4 – Nombre de cas associés à une classe thérapeutique donnée pour chaque type d'atteinte rénale rapportée 63

Liste des figures

Figure 1 - Schéma simplifié de l'appareil urinaire (Hôpital Paris Saint Joseph, 2016) 20
Figure 2 - Structure du rein (Institut National Du Cancer, 2016).....21
Figure 3 - Structure d'un néphron (De Bruyne, 2003) 21
Figure 4 - Principales étapes de la miction 23
Figure 5 - Circuit de la pharmacovigilance, en France et au niveau international 46
Figure 6 - Nombre de patients en fonction de la classe d'âge et du sexe 57
Figure 7 - Nombre de cas rapportés en fonction du type d'atteinte rénale 57
Figure 8- Nombre de cas rapportés pour chaque classe thérapeutique contenant des produits suspects 58
Figure 9 - Répartition des cas en fonction de leur gravité 58
Figure 10 - Evolution des cas d'atteinte rénale reçus sur la période 2013-2015 59
Figure 11 - Nombre de patients en fonction de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque 59
Figure 12 - Nombre de cas associés à chaque facteur de risque identifié 60
Figure 13 - Proportion de patients traités ou non par diurétiques ou inhibiteurs du système rénine-angiotensine.....60
Figure 14 - Proportion de patients étant ou non sous diurétiques en fonction du type d'atteinte rénale rapportée 61
Figure 15 - Répartition des cas en fonction de l'évitabilité des effets indésirables 73
Figure 16 - Score attribué aux cas pour chaque item évalué.....73

Abréviations

ADH	Hormone antidiurétique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANF	Atrial Natriuretic Factor (facteur natriurétique auriculaire)
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARA II	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
CHMP	Comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CMDh	Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures – Human)
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CUEN	Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
eCrCl	Clairance estimée de la créatinine
eDFG	Estimation du Débit de Filtration Glomérulaire
EMA	Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency)
HLGT	High Level Group Terms (groupes de termes de haut niveau)
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IPP	Inhibiteurs de pompe à protons
IRA	Insuffisance Rénale Aigüe
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease.
NGA	Néphropathie Glomérulaire Aiguë
NIA	Néphrite Interstitielle Aiguë
NTA	Nécrose Tubulaire Aiguë
NVA	Néphropathie Vasculaire Aiguë
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SOC	System Organ Class (classification par discipline médicale)
UMC	Uppsala Monitoring Center

Introduction

L'incidence des atteintes rénales, en particulier des insuffisances rénales aiguës (IRA), a augmenté dans le monde ces dernières années. Or, cette perte abrupte de la fonction rénale est associée à une forte mortalité : il est estimé qu'environ 2 millions de personnes décèdent suite à une IRA chaque année. Les patients qui y survivent ont quant à eux un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale chronique (IRC) (Li et al., 2013).

Environ 20% des IRA acquises à l'hôpital sont causées par des médicaments. Les classes les plus concernées sont les antibiotiques, les analgésiques (en particulier les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)) et les produits de contraste. Les patients y sont d'autant plus vulnérables qu'ils présentent des facteurs de risque tels qu'un âge avancé, des comorbidités, une pathologie rénale préexistante, une situation de polymédication…) (Naughton, 2008).

Il est nécessaire de mettre en place une stratégie de prévention pour éviter les conséquences des atteintes rénales iatrogènes (prolongation d'hospitalisation, impact économique, surcroît de mortalité…) (De Broe et al., 2008; National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

La pharmacovigilance permet d'identifier dès le développement clinique du médicament ceux qui auraient un potentiel néphrotoxique. Une fois commercialisés, les informations reçues permettront de prendre les mesures appropriées en fonction des risques identifiés : ajout de précautions supplémentaires, limitation d'usage voire retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Par exemple, au début des années 2010, le nombre de cas de cristallurie sous amoxicilline sodique injectable rapportés en France a augmenté. Une enquête de pharmacovigilance a donc été réalisée. Les données recueillies ont permis de mettre en lumière les principaux facteurs de risque (fortes posologies, préparation non conforme, pH urinaire acide et faible diurèse) et d'adapter le résumé des caractéristiques du produit en conséquence (ANSM, 2018a).

Pour cela, il faut que les notifications d'effets indésirables soient les plus précises possibles, afin de pouvoir mesurer leur évitabilité (présence de facteurs de risque, respect des recommandations de prescription) et déterminer le lien de causalité entre un médicament et une réaction donnée (mécanisme physiopathologique possible, absence de facteurs confondants, chronologie suggestive). Il est en effet essentiel de pouvoir aujourd'hui déterminer rapidement le lien de cause à effet entre un médicament et un effet donné afin de pouvoir rapidement prendre les mesures appropriées. Or, si ces dernières décennies le délai

entre la commercialisation d'un produit et l'identification d'un signal a diminué, le délai de prise de décision est quant à lui resté stable (Onakpoya et al., 2016).

Nous avons souhaité évaluer si nous étions, au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rouen, en mesure de fournir des informations pertinentes de nature à participer à cette prise de décision.

Nous verrons d'abord la physiologie du rein, et les différents types d'atteintes pouvant être provoquées par les médicaments, puis l'organisation de la pharmacovigilance, et le processus de traitement d'un cas. Enfin, nous analyserons les cas d'atteinte rénale recueillis par le CRPV de Rouen, entre le 1er Janvier 2013 et le 31 Décembre 2015. Ils seront discutés quant à leur cohérence avec ce qui est connu dans la littérature scientifique et analysés sur le plan de leur informativité et de leur évitabilité.

I. Rein et atteintes médicamenteuses

Le rein est un organe qui permet d'éliminer les déchets circulants dans le sang (substances exogènes ou issues du métabolisme), et de participer au maintien de la pression artérielle et de l'équilibre acido-basique. C'est pourquoi, toute altération de ses fonctions peut avoir un impact important sur la santé.

Or, du fait de son anatomie, et de son rôle d'épuration des déchets, il est aussi très sensible à la présence de substances toxiques dans le sang, notamment les médicaments ou leurs métabolites.

I.1. Physiologie rénale

I.1.1. Anatomie

Les reins sont deux organes symétriques, en forme de haricot, d'environ 12 cm de hauteur. Ils sont situés dans l'abdomen, au niveau des dernières côtes et à proximité du dos (Institut National Du Cancer, 2016). Ils appartiennent l'appareil urinaire (cf. schéma ci-dessous), de même que les uretères, la vessie et l'urètre. La face interne concave du rein, nommée région du hile, est le point de départ des uretères, qui drainent l'urine formée jusqu'à la vessie. Enfin, l'urètre relie la vessie à l'extérieur, où l'urine est rejetée par le processus de miction (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009; Kamina, 2014).

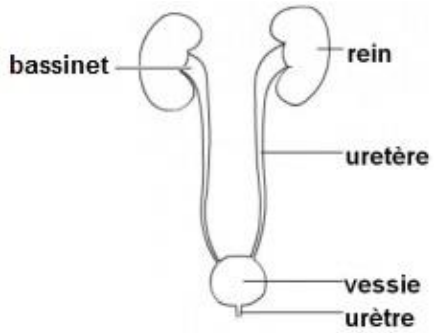


Figure 1 - Schéma simplifié de l'appareil urinaire (Hôpital Paris Saint Joseph, 2016)

La capsule est l'enveloppe fibreuse externe qui protège le rein. A l'intérieur, le parenchyme rénal est constitué de nombreux lobes rénaux juxtaposés. Ces lobes comportent deux zones : la plus externe est le cortex rénal, tandis que la partie interne, ou substance médullaire, correspond aux pyramides rénales (cf. schéma ci-dessous) (Kamina, 2014). L'urine formée dans les lobes rénaux se déverse dans des structures membraneuses en forme d'entonnoir : les calices, qui convergent eux-mêmes vers le pelvis rénal d'où partent les uretères (Gougoux, 2009).

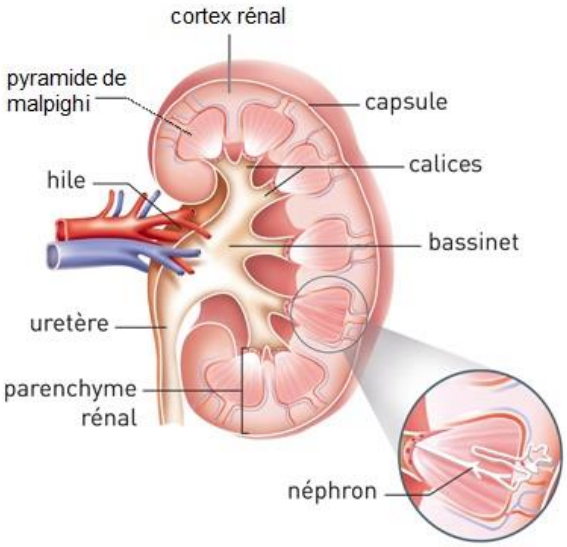


Figure 2 - Structure du rein (Institut National Du Cancer, 2016)

I.1.2. Unités fonctionnelles du rein : les néphrons

Les néphrons sont des structures allongées, qui remplissent les principales fonctions du rein. On en dénombre plus d'un million par rein (Kamina, 2014). Chaque unité fonctionnelle est constituée de plusieurs compartiments (cf. schéma ci-dessous).

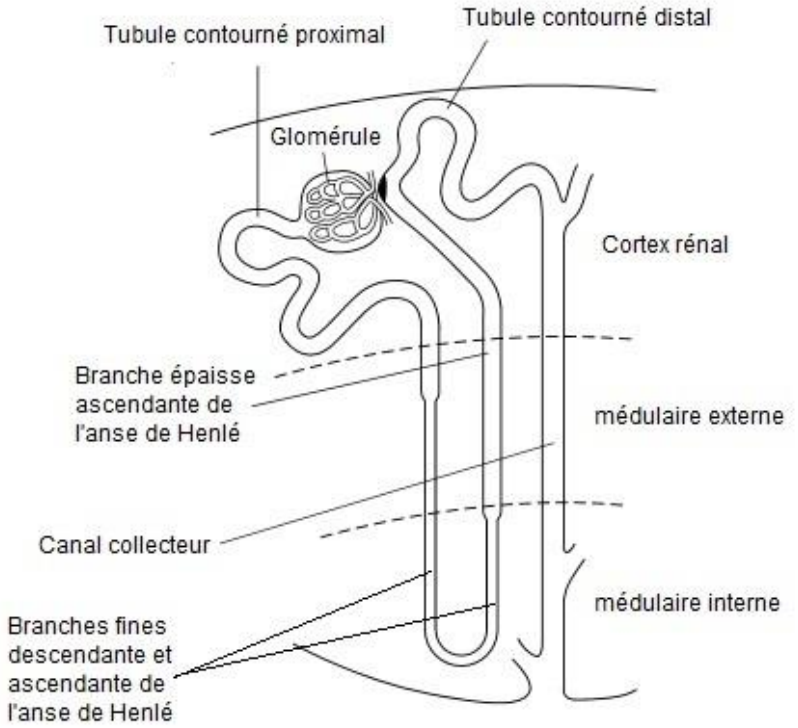


Figure 3 - Structure d'un néphron (De Bruyne, 2003)

I.1.2.1. Le glomérule

Le glomérule rénal est une structure sphérique, formée par l'invagination de capillaires sanguins dans la capsule glomérulaire (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009). L'ensemble

glomérule et capsule glomérulaire constitue le corpuscule rénal (Kamina, 2014). Le sang est apporté aux glomérules pour y être filtré. En effet, les capillaires glomérulaires possèdent des parois spécifiques, qui contiennent des podocytes (cellules émettant des prolongements dans le glomérule), laissant ainsi des espaces libres générant des fentes de filtration (Ganong et al., 2012).

I.1.2.2. Les tubules rénaux

Le néphron est composé de 3 principales sortes de tubules (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009; Kamina, 2014) :

- **Tubule contourné proximal** : il est sinueux. C'est dans la lumière de ce tubule que se trouve l'urine primitive. De nombreux composés sont résorbés à ce niveaux grâce à la présence de systèmes de transport.
- **Anse du néphron** : elle est en forme d'épingle à cheveux, descendant plus ou moins profondément dans la zone médullaire. Son calibre est plus étroit, mais s'épaissit en remontant vers le cortex.
- **Tubule contourné distal** : sinueux également, c'est la dernière partie du néphron. À ce niveau, le tube distal passe à proximité du glomérule, avec une structure modifiée : la macula densa. Cet ensemble constitue l'appareil juxtaglomérulaire, qui permet des échanges entre ces deux structures.

I.1.2.3. Le canal collecteur

Les différents néphrons se jettent enfin dans le canal collecteur qui va conduire l'urine formée jusqu'aux papilles rénales (pointes des pyramides rénales) (Gougoux, 2009). Ce tube est bordé de cellules épithéliales P, qui jouent un rôle dans la réabsorption du sodium et de l'eau et des cellules I permettant impliquées dans la sécrétion d'acide et le transport des ions HCO_3^- (Ganong et al., 2012).

I.1.3. Formation de l'urine (miction)

La formation de l'urine se fait en 3 principales étapes (cf. schéma ci-dessous).

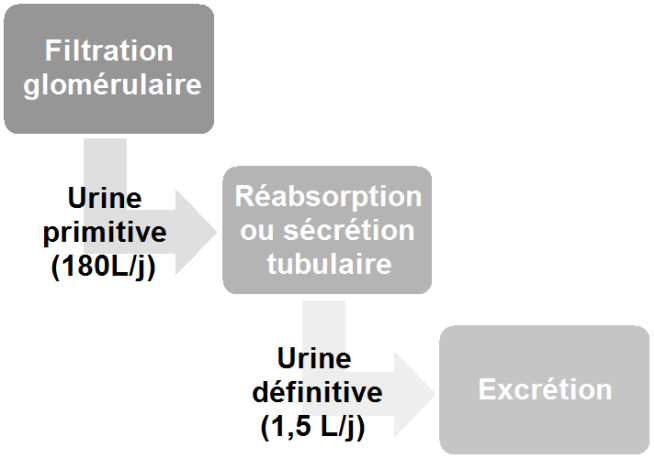


Figure 4 - Principales étapes de la miction

I.1.3.1. Filtration glomérulaire :

Au niveau du glomérule, les liquides et substances dissoutes passent de la paroi capillaire au compartiment tubulaire grâce à la pression hydrostatique.

C'est le lieu de formation de l'urine primitive : eau, glucose, ions, déchets azotés… Les petites molécules diffusent librement, les molécules de taille moyenne sont filtrées proportionnellement à leur taille et les grosses molécules (telles que les protéines) ne passent pas du tout. Ainsi, pour les molécules liées aux protéines (hormones ou médicaments par exemple), seule la fraction libre peut passer. La charge des molécules influence aussi la filtration (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009). Ainsi, sauf en cas d'atteinte de la membrane de filtration, les protéines ne peuvent normalement pas être éliminées directement dans les urines.

La filtration glomérulaire est régulée à différents niveaux : autorégulation locale par variation de la résistance vasculaire, rétroaction au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire, substances locales (vasoconstrictrices : thromboxanes, endothéline… ou vasodilatatrices : prostaglandine E2, monoxyde d'azote (NO), bradykinine…), système rénine-angiotensine (effet hypertenseur) et ANF (le facteur natriurétique auriculaire, une hormone libérée par les oreillettes cardiaques qui a pour effet d'augmenter la pression de filtration glomérulaire) (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009).

I.1.3.2. Réabsorption et sécrétion tubulaire :

- **Réabsorption tubulaire :**

L'urine primitive ainsi formée (180 L/j) est réabsorbée en grande majorité par l'organisme au niveau des tubules rénaux (Gougoux, 2009).

Les protéines de petite taille ainsi que certaines hormones sont réabsorbées au niveau du des tubules proximaux par diffusion ou par endocytose.

Les électrolytes peuvent être réabsorbés en fonction des gradients de concentration sang-urine primitive mais cette réabsorption peut aussi être active. Ainsi le transport du sodium au travers des membranes cellulaires peut être couplé avec le déplacement d'autres substances telles que les protons, les ions chlorures, le potassium, le glucose, les acides aminés… Il peut s'agir de systèmes d'échanges ou de cotransport. Par exemple, au niveau du tubule proximal, on trouve un échangeur sodium/protons qui permet la réabsorption du sodium dans l'espace extra-rénal et la sécrétion des protons dans l'urine (Ganong et al., 2012).

Ces échanges sont régulés par différents mécanismes : rétrocontrôle tubulo-glomérulaire, taux de sécrétion des protons et du potassium par les tubules ainsi que sécrétion d'aldostérone, d'hormones corticostéroïdes et minéralocorticoïdes ou d'ANF, sécrété par le cœur) (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009).

L'eau est également réabsorbée au niveau des différentes structures du néphron, en même temps que les autres solutés, grâce aux différents canaux. Cependant, la perméabilité dépend aussi des segments du néphron et des besoins en eau de l'organisme (Gougoux, 2009). C'est pourquoi l'urine peut donc être plus ou moins concentrée (Ganong et al., 2012). Elle est régulée principalement par la vasopressine (ou hormone antidiurétique (ADH), sécrétée par l'hypophyse postérieure), qui augmente la perméabilité des parois du canal collecteur. Le mécanisme de concentration des urines dépend du maintien d'un gradient d'osmolalité croissante, obtenu notamment grâce aux échanges à contre-courant, notamment au niveau de l'anse de Henlé (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009).

- **Sécrétion tubulaire :**

La sécrétion tubulaire permet d'augmenter l'excrétion d'une substance et donc d'éliminer des déchets réabsorbés passivement comme l'acide urique ou maintenir de l'homéostasie en jouant sur l'excrétion des protons et du potassium.

Ainsi, les produits du métabolisme (acides aminés, acides nucléiques, métabolites de médicaments…) sont filtrés au niveau glomérulaire puis secrétés au niveau du tube distal.

Les protons sont secrétés du sang vers le tubule via différents systèmes : échanges sodium/protons au niveau du tubule proximal, pompe ATP (adénosine triphosphate) dans l'anse rénale et tubule distal puis cellules intercalaires dans le canal collecteur, stimulées par l'aldostérone). Cette acidification de l'urine permet la régulation du pH sanguin (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009).

Après réabsorption d'une majeure partie dans le tube proximal, le potassium peut être sécrété au niveau du tubule distal avant d'être excrété dans l'urine. Ce phénomène est régulé par l'aldostérone (Gougoux, 2009).

Au final, ces phénomènes aboutissent à la formation d'urine définitive (1,5 L/j) qui va ensuite pouvoir être excrétée au niveau de l'urètre.

I.1.4. Fonctions des reins

L'un des principaux rôles du rein est le maintien de l'homéostasie de l'organisme, via la production d'urine (cf. processus ci-dessus). Mais il s'agit également d'un organe endocrinien (Ganong et al., 2012).

I.1.4.1. Maintien de l'homéostasie

La formation de l'urine est un processus essentiel au maintien de l'équilibre interne de l'organisme. En effet, celle-ci à plusieurs fonctions (Gougoux, 2009) :

- Epuration du sang : élimination des déchets sous forme dissoute.
- Maintien du volume et de l'osmolalité du liquide extracellulaire (dont plasma) via le contrôle de l'élimination du sel et de l'eau. En effet, ces phénomènes ont une répercussion sur le maintien de la pression artérielle.
- Maintien de l'équilibre acido-basique et régulation du pH sanguin : contrôle de l'élimination des protons et des ions bicarbonates.

I.1.4.2. Sécrétions endocrines

Le rein endocrine libère de nombreuses substances hormonales, et parmi elles, les 3 plus importantes sont : la rénine, l'érythropoïétine et le calcitriol (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009).

- **Le système rénine-angiotensine**

La rénine est une enzyme libérée par les cellules juxtaglomérulaires, en réponse à différents stimuli, notamment une diminution de la pression artérielle, une déshydratation, une déplétion en sodium…

Son activité consiste à cliver l'angiotensinogène circulant en angiotensine I, qui sera elle-même transformée en angiotensine II (forme la plus active) par l'angiotensine convertase (ou enzyme de conversion de l'angiotensine). L'angiotensine II a une action hypertensive : vasoconstriction, augmentation de la sécrétion d'aldostérone et donc de la réabsorption du sodium et de l'eau, sensation de soif. (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009).

Ce système est la cible de nombreux médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine II (ARA II), les inhibiteurs de la rénine…

- **L'érythropoïétine**

Chez l'adulte, cette hormone est libérée à 85% par le rein et à 15% par le foie. Elle peut notamment être stimulée lors d'une hypoxie ou d'une hémorragie. Elle induit une augmentation du nombre de cellules souches, et donc de la synthèse d'hémoglobine et des

hématies (Ganong et al., 2012). Une insuffisance rénale peut provoquer un déficit de cette hormone, et donc entraîner une anémie.

- **Calcitriol**

La vitamine D3 ou cholécalciférol provient de l'alimentation ou de la transformation de la provitamine D3 sous l'action des rayons ultraviolets lors de l'exposition de la peau au soleil. Toutefois, étant inerte, elle nécessite 2 hydroxylations, dans le foie et le rein afin de produire le 1,25-dihydroxycholécalciférol ou calcitriol. Ce métabolite actif joue un rôle important dans le métabolisme phosphocalcique. Cependant, la deuxième hydroxylation (et donc l'activité de la molécule) peut être fortement diminuée en cas d'insuffisance rénale sévère (Gougoux, 2009).

I.2. Physiopathologie des insuffisances rénales

Les atteintes rénales peuvent être de différents types :

- atteinte obstructive (ou post-rénale),
- atteinte fonctionnelle (ou pré-rénale),
- ou atteinte parenchymateuse.

En fonction du type d'atteinte, et de sa gravité, de nombreux tableaux cliniques sont observés, allant des simples anomalies urinaires (troubles de la miction, protéinurie…) à l'insuffisance rénale, aigüe ou chronique.

Or, le principal risque d'une insuffisance rénale est le risque d'une accumulation dangereuse de déchets dans le sang et les liquides de l'organisme.

I.2.1. Définitions (CUEN, 2016c) :

Insuffisance rénale : débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml/min/1,73 m²,

Insuffisance rénale aigüe : baisse brutale et importante de la filtration glomérulaire. La diurèse est habituellement conservée.

Insuffisance rénale chronique : diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire, suite à une atteinte rénale aiguë non guérie ou due à l'évolution d'une maladie rénale chronique, définie par l'existence depuis plus de 3 mois :

- d'un DFG inférieur à 60 ml/min/1,73 m²,
- et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique ayant un impact significatif sur le bon fonctionnement du rein,
- et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.

Troubles de la miction :

Dysurie : difficulté à uriner (augmentation du temps de miction, nécessité d'un effort pour expulser l'urine, sensation de vidange incomplète).

Pollakiurie : augmentation de la fréquence des mictions (>6 par jour ou délai entre deux mictions < 2 heures).

Nycturie : plusieurs mictions nocturnes

Anomalies du volume de la diurèse :

Anurie : diurèse inférieure à 100 ml/24h (arrêt de la formation d'urine par les reins)

Oligurie : diurèse inférieure à 300 ml/24h

Polyurie : diurèse supérieure à 3 l/24h (à différencier de la pollakiurie)

Rétention aiguë d'urine : arrêt de la diurèse lié à un défaut de vidange vésicale

I.2.2. Classification

I.2.2.1. Atteinte obstructive ou post-rénale

Elle est liée à un obstacle sur les voies urinaires, intra-rénales ou excrétrices. Ceci entraîne une augmentation de la pression dans les voies urinaires qui annule la pression de filtration au niveau des capillaires sanguins glomérulaires. Si l'obstruction est complète, elle peut être associée à une anurie voire une IRA (en particulier en cas d'obstacle bilatéral sur les voies excrétrices ou sur rein unique).

Différentes pathologies peuvent être mises en cause : lithiase urinaire, tumeur (adénome de la prostate, tumeur de la vessie…), inflammation (fibrose rétropéritonéale).

La lithiase urinaire (ou colique néphrétique) est due à la formation de calculs dans les reins. Un calcul est un amas compact d'une ou plusieurs substances cristallisées, peu solubles, qui précipitent en cristaux quand elles sont présentes en concentration excessive dans les urines.

Les principaux signes cliniques associés sont des douleurs lombaires, une hématurie, un globe vésical[*]. On peut observer à l'échographie rénale une dilatation des cavités pyélocalicielles ; quant à la radiographie, elle permet de repérer d'éventuels calculs rénaux.

I.2.2.2. Atteinte fonctionnelle ou pré-rénale

Il s'agit d'une altération de l'hémodynamique glomérulaire sans atteinte initiale du parenchyme rénal. La diminution du flux sanguin rénal, et donc de la pression de perfusion, entraînent en effet une baisse de la filtration glomérulaire. Cette hypoperfusion favorise également la sécrétion d'ADH via la stimulation du système rénine-angiotensine et du

[*]Gonflement de la vessie avec rétention d'urines

système sympathique périphérique d'où une augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium au niveau des tubules distal et proximal. On observe donc en général une oligurie.

Ce type d'insuffisance rénale est immédiatement réversible si le flux sanguin rénal est restauré, mais si l'hypoperfusion perdure, une ischémie peut survenir et provoquer des lésions de type nécrose tubulaire.

Les insuffisances rénales fonctionnelles surviennent souvent dans un contexte de déshydratation avec hypotension artérielle : pertes cutanées (brûlures…), digestives (vomissements, diarrhées…) ou rénales (traitement par diurétique, polyurie du diabète décompensé, néphrite interstitielle chronique…), cirrhose hépatique décompensée, insuffisance cardiaque congestive ou état de choc. Enfin certains médicaments peuvent causer des insuffisances rénales fonctionnelles ; tels que les diurétiques, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (IEC, ARA II), les AINS et les anticalcineurines.

I.2.2.3. Atteinte rénale intrinsèque / parenchymateuse

Selon la localisation initiale de la lésion au niveau du parenchyme rénal, différents types de néphropathies peuvent être distinguées : tubulaire, interstitielle, vasculaire ou glomérulaire.

Les différents signes cliniques et biologiques associés à la perte de la fonction rénale varient légèrement selon l'origine.

Tableau 1 – Signes cliniques associés aux IRA parenchymateuses (CUEN, 2016c)

Signes*	NTA	NIA	NGA	NVA
Hypertension	Non	Non	Oui	Oui
Œdèmes	Non	Non	Oui	Non
Protéinurie	< 2 g/j	< 2 g/j	> 2 g/j	Variable
Hématurie microscopique	Non	Non	Oui	Non
Hématurie macroscopique	Non	Possible	Possible	Possible
Leucocyturie	Non	Oui	Non	Non
Infection urinaire	Non	Possible	Non	Non

**NTA = nécrose tubulaire aiguë ; NIA = néphrite interstitielle aiguë ; NGA = néphropathie glomérulaire aiguë ; NVA = néphropathie vasculaire aiguë*

- **Néphropathies tubulaires aigües :**

La nécrose des cellules tubulaires est l'atteinte la plus fréquemment rencontrée (80% des IRA organiques). 2 principaux mécanismes sont à l'origine de ce type d'atteinte :

- Après un état de choc (allergique, hypovolémique, cardiogénique…), la baisse du flux sanguin rénal peut être à l'origine d'une **ischémie** qui va modifier le métabolisme des cellules épithéliales : activation de protéases, production de radicaux libres, activation de l'apoptose…

- Certains **toxiques** (dont de nombreux médicaments) peuvent également entraîner une nécrose directe des cellules tubulaires. La progression est en général plus lente.

L'altération des capacités de filtration du rein suite à ces lésions entraîne une augmentation de la pression intra rénale, les électrolytes n'étant plus réabsorbés.

Il n'y a pas de signes spécifiques. On peut toutefois retrouver une faible protéinurie liée à la dysfonction tubulaire. Les circonstances d'apparition et l'échographie rénale orientent le diagnostic. Une ponction biopsie rénale peut également être effectuée pour différencier une nécrose tubulaire d'une glomérulopathie ou d'une atteinte vasculaire.

Dans certains cas, l'insuffisance rénale peut également être consécutive à l'obstruction par précipitation intra tubulaire de myoglobine (rhabdomyolyse[*]), d'hémoglobine (hémolyse massive), ou de chaînes légères d'immunoglobulines (myélomes) ou encore lors d'un syndrome de lyse tumorale.

La récupération se fait progressivement après le traitement de l'état de choc ou l'arrêt des produits incriminés. Pour ce type de néphropathie, la prévention est donc le seul moyen d'en limiter l'impact sur les patients.

- **Néphropathies interstitielles aigües :**

Elles peuvent survenir suite à une infection (pyélonéphrite, septicémie…) ou à d'autres pathologies telles que la sarcoïdose, le syndrome de Sjögren… La prise de certains médicaments (notamment antibiotiques et AINS) peut aussi entraîner une néphropathie immuno-allergique (on parle alors de néphrite à cause de l'inflammation du tissu rénal).

Dans ce type de pathologie, il y a une atteinte prédominante du tissu interstitiel (soutenant les néphrons), avec en général un œdème et une infiltration cellulaire (leucocytes). L'œdème interstitiel augmente la pression intra rénale diminuant ainsi le flux sanguin et la pression de filtration glomérulaire.

En général, la diurèse est conservée, mais parfois les patients peuvent être anuriques. On peut également observer une légère protéinurie, une hématurie microscopique, une leucocyturie. Les principaux symptômes observables sont ceux dus à la pathologie sous-jacente (fièvre dans le cas d'une infection par exemple). Pour les néphropathies d'origine toxique on retrouve une hyper éosinophilie avec parfois fièvre, rash cutané ou cytolyse hépatique.

- **Néphropathies interstitielles chroniques :**

[*] La rhabdomyolyse est due à des lésions des cellules musculaires entraînant entre autres la libération de myoglobine, qui en précipitant dans les tubules rénaux conduit à une toxicité épithéliale. Elle peut être causée par un écrasement, une ischémie, certains médicaments (notamment les statines), une infection…

Les néphropathies tubulaires et interstitielles peuvent évoluer de façon chronique. Avec le temps, les néphropathies interstitielles s'accompagnent d'un retentissement au niveau tubulaire et vice-versa. On parle alors de néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

À l'échographie, on peut observer des reins de petite taille, bosselés, et asymétriques. Sur les coupes histologiques on observe des lésions des cellules tubulaires, et le développement d'une fibrose interstitielle. Si les lésions fibreuses sont étendues, le patient gardera des séquelles. Des lésions vasculaires et glomérulaires peuvent être observées à des stades plus évolués de la maladie.

Les signes associent les symptômes des néphropathies interstitielles et tubulaires (hématurie microscopique, leucocyturie, protéinurie de faible intensité…). L'évolution est généralement lente et peut conduire à une IRC. À un stade plus avancé, d'autres complications telles que l'hypertension peuvent être rencontrées.

En plus des causes déjà évoquée ci-dessus (lithiases, tumeurs rénales, malformations du tractus urinaire, maladies génétiques, myélome, infections…), de nombreux médicaments peuvent aussi être impliqués. On retrouve notamment les AINS et autres analgésiques, le lithium, les antinéoplasiques (en particulier le cisplatine), certains immunosuppresseurs (les anticalcineurines) ou d'autres toxiques comme le plomb, le cadmium, les irradiations…

- **Néphropathies vasculaires :**

Des atteintes des artères et capillaires (par occlusion, ischémie, lésions…) peuvent également provoquer des insuffisances rénales.

Les tableaux sont variés :

- Microangiopathie thrombotique : correspond à une occlusion des micro-vaisseaux par des thrombi fibrineux. Les principales causes sont un syndrome hémolytique et urémique, une maladie auto-immune, un cancer, une septicémie, certains médicaments, une hypertension artérielle maligne (hypertension sévère associée à des signes de retentissement viscéral) …
- Autres causes d'occlusion aigüe des vaisseaux sanguins : maladie des emboles de cristaux de cholestérol[*], thromboses athéromateuses, dissection[†] de l'artère rénale
- Obstruction des vaisseaux suite à un phénomène chronique : sténose des artères rénales (rétrécissement des vaisseaux, athéromateuse ou par fibrodysplasie), néphroangiosclérose (une hypertension ancienne et insuffisamment contrôlée peut

[*] Maladie des emboles de cristaux de cholestérol : rupture de plaques athéromateuses avec migration de cristaux de cholestérol dans tous les organes, notamment les reins et les membres inférieurs

[†] Dissection : saignement qui forme un hématome dans la paroi d'une artère

entraîner une oblitération progressive des petits vaisseaux par une endartérite fibreuse).

Les principaux signes cliniques sont des douleurs lombaires, une hématurie, une fièvre, une augmentation de la lactatémie, une poussée hypertensive (mais très variables selon la cause). Le diagnostic est confirmé grâce des examens permettant de visualiser l'état des vaisseaux : échodoppler, angioscanner ou angio-IRM (imagerie par résonance magnétique).

- **Néphropathies glomérulaires :**

Les néphropathies glomérulaires sont à l'origine d'une grande partie des insuffisances rénales terminales. Cependant, leur présentation clinique et leur pronostic sont hétérogènes.

Les syndromes glomérulaires se manifestent par une protéinurie et une hématurie, parfois associées à une hypertension artérielle, des œdèmes ou une insuffisance rénale. D'autres signes extra-rénaux peuvent également être observés : altération de l'état général, anorexie, myalgies, douleurs abdominales, dyspnée, signes neurologiques, uvéite…

Les causes peuvent être des glomérulonéphrites nécrosantes (vascularites, diabète…) ou glomérulonéphrites prolifératives (maladies inflammatoires/immuno-allergiques comme un lupus, une gammapathie monoclonale, une infection virale…).

Le pronostic et la gravité sont très variables en fonction du type de lésions : on peut observer des tableaux allant d'un simple syndrome néphrotique (anomalie de filtration glomérulaire) souvent réversible après prise en charge à des glomérulonéphrites évoluant rapidement à une insuffisance rénale terminale en quelques semaines.

I.2.2.4. Atteinte du système de régulation de la diurèse

La vasopressine est une hormone permettant de réguler l'excrétion de l'eau au niveau du tube collecteur. Un déficit voire l'absence complète de sécrétion de la vasopressine entraîne un diabète insipide central (diurèse supérieure à 3 litres par 24h) qui se manifeste par une polyurie et une polydipsie. La cause est une lésion hypothalamique ou une lésion des cellules produisant la vasopressine. Le diabète insipide néphrogénique apparaît quant à lui quand les cellules des tubes collecteurs ne répondent plus à la vasopressine (Ganong et al., 2012).

I.2.3. Diagnostic

Les insuffisances rénales sont détectées sur la base de signes cliniques tels qu'oligurie ou anurie, de symptômes de surdosage médicamenteux (car les médicaments sont alors moins bien éliminés par les reins…) ou bien à partir de valeurs biologiques anormales telles qu'une augmentation de la créatinine sérique ou bien une diminution du débit de filtration glomérulaire.

Pour affiner le diagnostic, on peut également faire appel à l'imagerie : échographie qui permet de mesurer la taille des reins et visualiser leur aspect extérieur, la ponction-biopsie rénale qui permet d'étudier la structure des tissus rénaux… On peut aussi s'appuyer sur les signes extrarénaux associés tels que : hypertension, œdèmes, protéinurie…

I.2.3.1. Débit de filtration glomérulaire

Il s'agit de la quantité de filtrat formé par minute au niveau des 2 reins (120 à 125 ml/mn soit 180l/j). Celle-ci dépend de plusieurs facteurs : débit sanguin rénal, pression hydrostatique des capillaires glomérulaires, tension artérielle, constriction des artérioles afférentes et efférentes, perméabilité des capillaires glomérulaires, surface efficace de filtration… (Ganong et al., 2012; Gougoux, 2009). Il faut donc une régulation étroite pour maintenir un débit optimal (120 à 125 ml/mn). Des situations d'hypotension, de déshydratation peuvent ainsi diminuer la filtration.

I.2.3.2. Clairance rénale

Il s'agit de la capacité d'épuration des reins (volume de plasma totalement épuré pour une substance donnée par unité de temps) : $C = \frac{U \times V}{P}$ (où C est la clairance d'une substance donnée, U sa concentration urinaire, P sa concentration plasmatique et V le débit urinaire par unité de temps) (Ganong et al., 2012).

Pour estimer la fonction rénale, on peut utiliser le DFG. On utilise alors la créatinine comme référence, car étant peu réabsorbée et peu excrétée, le DFG correspond approximativement à sa clairance rénale (Gougoux, 2009).

Plusieurs formules permettent d'estimer la clairance rénale, et donc le stade de l'insuffisance rénale, à partir de la valeur de la créatinémie :

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

$$\textbf{eDFG} = \textbf{186} \times \textbf{créatinémie}\ (\text{mg/dl})^{-1,154} \times \textbf{âge}\ (\text{ans})^{-0,203}$$

**Pour les femmes il faut multiplier le résultat obtenu par 0,742 pour prendre en compte la différence de masse musculaire.*

Cockcroft and Gault (chez les adultes)

$$\textbf{eCrCl} = \frac{[\textbf{140} - \textbf{âge}\ (\text{ans})] \times [\textbf{poids de forme}\ (\text{kg})]}{\textbf{créatinémie}\ (\text{mg/dL}) \times \textbf{72}}$$

**Pour les femmes il faut multiplier le résultat obtenu par 0,85 pour prendre en compte la différence de masse musculaire.*

Il existe une classification des stades d'insuffisance rénale en fonction de la clairance de la créatinine :

Table 1 - Stades de la Maladie Rénale Chronique (CUEN, 2016a)

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73 m²)
1	Maladie rénale chronique* avec fonction rénale normale	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec insuffisance rénale légère**	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

**Avec marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie), ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois.*

*** Un DFG compris entre 60 et 89 ml/min peut être normal chez un sujet âgé.*

I.2.3.3. Insuffisances rénales aigüe et chronique

L'insuffisance rénale aigüe est définie par une augmentation rapide (de l'ordre de 20%) de l'urée plasmatique et de la créatininémie en quelques jours ou semaines. Pour établir un diagnostic d'IRA, on ne se base pas sur le DFG mais seulement sur la valeur de la créatinine plasmatique (CUEN, 2016c; Naughton, 2008).

Une augmentation de la créatinémie suivant l'administration d'un médicament suggère la possibilité d'une atteinte rénale iatrogène (à l'exception de celle suivant la prise de cimétidine ou du triméthoprime car ils entrent en compétition avec la créatinine pour la sécrétion tubulaire et ne sont pas associés à des atteintes rénales)(Choudhury and Ahmed, 2006).

Il n'est pas toujours facile de différencier IRA et IRC, cependant certains signes peuvent orienter le diagnostic :

Tableau 2 - Principaux signes distinctifs entre insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale chronique (CUEN, 2016c)

Signes	IRA	IRC
Anémie	Habituellement absente	Souvent présente
Hypocalcémie	Absente	Présente
Atrophie rénale bilatérale	Le plus souvent absente	Souvent présente
Péricardite	Absente	Possible

I.3. Troubles de la miction iatrogènes

La miction comporte 2 grandes phases : le stockage d'urine dans la vessie et son expulsion vers l'urètre. Les troubles de la miction peuvent être divisés en 2 catégories :

- la rétention d'urine, qui correspond à une vidange incomplète de la vessie,
- et l'incontinence, qui survient quand la pression intra vésicale excède la résistance du sphincter.

La vessie est particulièrement vulnérable aux effets des médicaments, du fait du contrôle complexe de la miction par le système nerveux, et de l'excrétion fréquente de métabolites dans les urines. Une incontinence peut survenir sous antipsychotiques ou alpha-bloquants, qui affaiblissent le sphincter, en particulier chez les femmes.

Les produits ayant une activité anticholinergique (antipsychotiques, antidépresseurs…), les opioïdes et anesthésiques, les agonistes alpha-adrénergiques, les benzodiazépines, les AINS, et les inhibiteurs des canaux calciques peuvent quant à eux causer une rétention urinaire due à un défaut de contraction de la vessie. Les patients âgés sont plus à risque (hypertrophie

bénigne de la prostate, association de médicaments à risque). La rétention se corrige après retrait du médicament incriminé et cathétérisme urinaire.

Certains médicaments, comme le cyclophosphamide ou les AINS peuvent causer une irritation des voies urinaires, parfois accompagnée d'hématurie (Drake et al., 1998; Verhamme et al., 2008).

I.4. Rein et médicaments

I.4.1. Néphrotoxicité-Mécanismes

Le rein est un organe particulièrement sensible à la toxicité des substances exogènes : il reçoit une part significative du sang envoyé par le cœur, et est donc généralement très exposé aux médicaments et à leurs métabolites.

Les médicaments peuvent exercer au niveau rénal une toxicité directe (par exemple, les chimiothérapies, qui ont pour but de détruire les cellules cancéreuses en bloquant le cycle cellulaire vont aussi toucher les cellules saines dont celles du parenchyme rénal) ou indirecte (par exemple, dans le cadre d'une réaction allergique à un antibiotique).

Les effets nocifs varient d'un individu à l'autre. En effet, certains médicaments ne peuvent pénétrer dans les néphrons que via des transporteurs d'où des différences de susceptibilité pouvant s'expliquer par le polymorphisme génétique. L'environnement du parenchyme rénal peut également favoriser la toxicité : par exemple, une urine acide va contribuer à la cristallisation du méthotrexate (Pazhayattil and Shirali, 2014).

On peut décrire 5 principaux mécanismes d'action toxiques mis en jeu : altération de l'hémodynamique glomérulaire, toxicité tubulaire directe, atteinte interstitielle, obstruction tubulaire, et microangiopathie thrombotique.

Cependant, le diagnostic n'est pas facilité pour autant : une classe de médicaments donnée peut donner lieu à plusieurs types d'atteintes rénales, avec des mécanismes parfois très différents, et une atteinte rénale donnée a souvent des causes multiples (De Broe et al., 2008; Naughton, 2008).

De plus, les reins ont une forte capacité à compenser les atteintes rénales, ainsi une nécrose tubulaire débutante peut passer inaperçue lors des explorations fonctionnelles, en particulier chez les sujets jeunes. Mais, avec l'âge, la capacité à régénérer le cortex rénal diminue, et les personnes âgées sont donc plus sensibles aux néphrotoxiques (Mingeot-Leclercq and Tulkens, 1999).

I.4.1.1. Altération de l'hémodynamique glomérulaire

Le débit de filtration glomérulaire est maintenu par le tonus des artérioles afférentes et efférentes, régulé par les prostaglandines. Ainsi, les médicaments avec une activité anti-

prostaglandines (AINS, IEC, ARA II) peuvent interférer avec l'autorégulation de la pression intra glomérulaire et diminuer le DFG. D'autres molécules, telles que les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) peuvent entraîner une vasoconstriction des artérioles efférentes d'où l'apparition d'une insuffisance rénale chez les patients à risque (Naughton, 2008).

I.4.1.2. Toxicité tubulaire directe

Les cellules des tubules rénaux sont particulièrement vulnérables aux effets des médicaments car leur rôle de concentration des urines via le phénomène de réabsorption les expose à de hautes concentrations de toxiques. De plus, il règne une forte activité métabolique à ce niveau au sein des néphrons.

Les médicaments portent atteinte aux cellules tubulaires via l'altération de la fonction mitochondriale, des interférences avec le transport tubulaire, l'augmentation du stress oxydatif ou la formation de radicaux libres. Les principaux médicaments associés à ce mécanisme pathogénique sont : les aminosides, l'amphotéricine B, les antirétroviraux, le cisplatine, les produits de contraste, le foscarnet, le zolédronate… (Naughton, 2008; Pazhayattil and Shirali, 2014).

I.4.1.3. Atteinte interstitielle

Les médicaments peuvent entraîner une réaction inflammatoire au niveau du glomérule, des cellules tubulaires rénales, ou dans l'interstitium conduisant à une fibrose rénale.

La glomérulonéphrite est une pathologie causée par des mécanismes inflammatoires au niveau du glomérule, qui est souvent associée à une protéinurie. Des médicaments tels que les sels d'or, l'hydralazine, l'interféron-alfa, le lithium, les AINS, ou le propylthiouracil ont été reportés en tant qu'agents causals (Naughton, 2008).

Les néphropathies interstitielles aigües, qui peuvent résulter d'une réaction allergique à un médicament suspect, se développent de manière idiosyncratique, non dose-dépendante. On suppose que les médicaments causant des néphropathies interstitielles se lient à des antigènes dans le rein ou agissent eux-mêmes comme des antigènes qui sont ensuite déposés dans le tissu interstitiel induisant une réaction immunitaire. Cependant, les symptômes classiques d'une réaction d'hypersensibilité (c'est à dire fièvre, rash et éosinophilie) ne sont pas toujours observés. De nombreux médicaments sont impliqués, dont l'allopurinol, les antibiotiques (en particulier les β-lactamines, les quinolones, la rifampicine, les sulfamides et la vancomycine), les antiviraux (en particulier l'aciclovir et l'indinavir), les diurétiques (diurétiques de l'anse, thiazidiques), les AINS, la phénytoïne, les inhibiteurs de pompe à protons (IPP) et la ranitidine (Naughton, 2008).

La néphropathie interstitielle chronique est rencontrée moins fréquemment avec les médicaments. Son installation est plus insidieuse, et les signes d'hypersensibilité sont souvent absents. Les médicaments associés avec ce mécanisme de toxicité incluent les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus), certains agents de chimiothérapie, les herbes chinoises contenant de l'acide aristocholique, et le lithium. La néphropathie interstitielle chronique a aussi été rapportée avec des analgésiques tels que le paracétamol, l'aspirine et les AINS utilisés au long cours à de fortes doses (plus d'un gramme par jour pendant plus de 2 ans) ou bien chez des patients ayant une insuffisance rénale préexistante. La détection précoce est importante car la néphropathie interstitielle chronique peut évoluer jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale. (Naughton, 2008).

I.4.1.4. Obstruction tubulaire

Une insuffisance rénale peut résulter de l'utilisation de médicaments produisant des cristaux insolubles dans l'urine. Les cristaux précipitent généralement dans la lumière du tubule distal, bloquant le flux urinaire et suscitant une réaction interstitielle. Les médicaments communément associés à la production de cristaux incluent les antibiotiques (ampicilline, ciprofloxacine, sulfamides), les antiviraux (aciclovir, foscarnet, ganciclovir), l'indinavir, le méthotrexate et le triamtérène. La probabilité d'une précipitation de cristaux dépend de la concentration du médicament dans l'urine et du pH urinaire. Les patients les plus à risque de développer une néphropathie cristalline sont ceux ayant une hypovolémie et une insuffisance rénale sous-jacente. Les chimiothérapies pour les maladies lymphoprolifératives conduisant à des syndromes de lyse tumorale avec dépôt d'acide urique et de cristaux de phosphate de calcium ont aussi été associées à des cas d'insuffisance rénale (Naughton, 2008).

I.4.1.5. Microangiopathie thrombotique

Dans la microangiopathie thrombotique, les atteintes des organes sont causées par des thrombus plaquettaires dans la microcirculation, comme pour le purpura thrombotique thrombocytopénique. Les mécanismes de l'atteinte rénale secondaire à une microangiopathie thrombotique iatrogène incluent une réaction immunitaire ou une toxicité endothéliale directe (Naughton, 2008). Les médicaments les plus souvent associés avec ce mécanisme pathogénique de néphrotoxicité sont les agents antiplaquettaires (clopidogrel, ticlopidine), la ciclosporine, la mitomycine-C et la quinine.

I.4.2. Principales familles de médicaments concernés

Tableau 3 - Médicaments néphrotoxiques (liste non-exhaustive)

Classes de médicaments Médicaments	**Mécanisme physiopathologique de l'atteinte rénale**
Antibiotiques	
Aminoglycosides **(Lopez-Novoa et al., 2011; Mingeot-Leclercq and Tulkens, 1999)**	Toxicité tubulaire directe (nécrose tubulaire aigüe)
Glycopeptides **(Bamgbola, 2016; Gupta et al., 2011; Pazhayattil and Shirali, 2014)**	Néphrite interstitielle, nécrose tubulaire aigüe
Bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) **(Seale and Rennert, 1982; Singh et al., 2003; Barza, 1978)**	Néphropathie interstitielle aigüe (immunoallergique), toxicité tubulaire directe pour les céphalosporines
Amphotéricine B **(Perazella and Luciano, 2015; Singh et al., 2003)**	Altération de l'hémodynamique glomérulaire, toxicité tubulaire directe (nécrose tubulaire aigüe)
Sulfamides **(Naughton, 2008; Suki and Massry, 1990)**	Néphropathie interstitielle aigüe, néphropathie cristalline
Quinolones, Rifampicine **(De Broe et al., 2008; Naughton, 2008)**	Néphropathie interstitielle aigüe
Antiviraux (De Broe et al., 2008; Naughton, 2008; Neto et al., 2007)	
Aciclovir	Nécrose tubulaire aigüe, néphropathie interstitielle aigüe, néphropathie cristalline
Foscarnet	Néphropathie cristalline, toxicité tubulaire directe, glomérulopathie
Ganciclovir	Néphropathie cristalline
Valaciclovir	Microangiopathie thrombotique
Antirétroviraux (Berns and Kasbekar, 2006; Neto et al., 2007)	
Adéfovir, cidofovir, ténofovir	Toxicité tubulaire directe
Indinavir	Néphropathie interstitielle aigüe, néphropathie cristalline
Analgésiques (Naughton, 2008; Pazhayattil and Shirali, 2014; Singh et al., 2003)	
Paracétamol, aspirine	Néphropathie interstitielle aigüe

AINS	Néphropathie interstitielle aigüe/chronique, altération de l'hémodynamique glomérulaire, glomérulonéphrite
Antigoutteux	
Colchicine **(Elshama et al., 2014)**	Altération des tubules rénaux
Allopurinol **(Naughton, 2008; Singh et al., 2003)**	Néphrite interstitielle aigüe
Diurétiques (De Broe et al., 2008; Naughton, 2008)	
Diurétiques de l'anse, thiazidiques	Altération de l'hémodynamique glomérulaire, néphropathie interstitielle aigüe
Triamtérène	Néphropathie cristalline
Agents cardiovasculaires (De Broe et al., 2008; Naughton, 2008)	
Clopidogrel, ticlopidine	Microangiopathie thrombotique
Statines	Rhabdomyolyse
Anti-cancéreux (American Society of Nephrology, 2016; Izzedine and Perazella, 2017; Lameire, 2014; Perazella, 2012)	
Carmustine, Cisplatine	Néphropathie interstitielle chronique, toxicité tubulaire
Ifosfamide	Toxicité tubulaire directe
Méthotrexate	Néphropathie cristalline, toxicité tubulaire directe
Mitomycine-C, gemcitabine	Microangiopathie thrombotique
Thérapies ciblées, anti-angiogéniques	Néphropathies interstitielles aigües, microangiopathies thrombotiques
Inhibiteurs de la calcineurine (Kemper and Kniska, 2014; Naesens et al., 2009; Naughton, 2008)	Altération de l'hémodynamique glomérulaire, néphropathie tubulo-interstitielle chronique, microangiopathie thrombotique, glomérulosclérose
Ciclosporine, Tacrolimus	
Immunomodulateurs (De Broe et al., 2008; Lameire, 2014; Perazella, 2012)	Nécrose tubulaire aigüe, néphrites tubulo-interstitielles ou troubles auto-immuns (vasculites, glomérulonéphrites…), microangiopathie thrombotique
Interférons, inhibiteurs de cytokines (anakinra, infliximab, etanercept…), **r**ituximab	
Agents de contraste (Geenen et al.,	Toxicité tubulaire directe

2013; Naughton, 2008)	
Inhibiteurs de la pompe à protons (Antoniou et al., 2015; Sierra et al., 2007)	Néphropathie interstitielle aigüe
Bisphosphonates (40,41)	Nécrose tubulaire aigue, glomérulosclérose
Benzodiazépines	Rhabdomyolyse
Thymorégulateurs (De Broe et al., 2008; Naughton, 2008)	
Amitriptyline, doxépine, haloperidol, benzodiazépines	Rhabdomyolyse
Lithium **(Azab et al., 2015; CUEN, 2016b; Presne et al., 2003)**	Néphropathie interstitielle chronique, glomérulonéphrite
Autres (De Broe et al., 2008; Naughton, 2008)	
Phénytoïne, ranitidine	Néphropathie interstitielle aigüe
Sels d'or	Glomérulonéphrite (GEM)
Quinine	Microangiopathie thrombotique

- **IEC et ARA II**

Les bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC, ARA II, inhibiteurs directs de la rénine) ne sont pas néphrotoxiques en eux-mêmes mais peuvent précipiter une IRA chez des patients à risque : sténose rénale, rein unique, déplétion volumique, association aux AINS, ciclosporine ou tacrolimus. Cette IRA est ensuite rapidement réversible après arrêt du traitement et réhydratation (CUEN, 2016c; Pazhayattil and Shirali, 2014).

- **Autres causes toxiques**

D'autres produits peuvent être responsables de pathologies rénale :

- l'acide aristocholique présent dans les herbes chinoises consommées dans un but d'amaigrissement peut entraîner des néphropathies rapidement progressives (CUEN, 2016b) ;
- l'abus de substances illicites (opioïdes, cocaïne, amphétamines…)
- toxiques présents dans l'environnement : plomb, mercure, solvants, pesticides… (De Broe et al., 2008)

I.4.3. Facteurs de risque

Certaines situations cliniques ou conditions des patients peuvent favoriser la survenue d'atteintes rénales. Ils dépendent des médicaments incriminés, cependant certains sont communs à tous (Naughton, 2008; Neto et al., 2007) :

- **Facteurs de risque liés au patient**
  - Âge > 60 ans
  - Insuffisance rénale sous-jacente (DFG < 60 ml/mn/1,73 m²)
  - Déplétion volumique (gastroentérite, diarrhée chronique, diurèse agressive, pauvre apport oral)
  - Diminution du volume intracellulaire effectif : volume de sang perçu par les barorécepteurs localisés dans l'oreillette droite et le rein. Sa diminution peut résulter de la séquestration de fluide dans le 3ème espace suite à un sepsis, une insuffisance cardiaque, une ascite ou une pancréatite.
  - Exposition à de multiples néphrotoxiques
  - Diabète
  - Troubles électrolytiques, acidose

L'influence des facteurs génétiques et ethniques, ainsi que le surcroît de risque chez les individus de sexe masculin sont controversés.

Ces patients sont plus susceptibles de développer une insuffisance rénale aigüe et sont plus sensibles aux effets toxiques de certains médicaments. Les patients ayant une insuffisance hépatique ont un risque particulièrement important d'insuffisance rénale iatrogène car les patients cirrhotiques ont tendance à avoir une masse musculaire réduite et une hypoalbuminémie ce qui augmente leur chance d'être exposés à un surdosage médicamenteux (Pazhayattil and Shirali, 2014).

Ces facteurs de risque s'additionnent, et les patients présentant 2 facteurs de risque ou plus doivent être placés sous surveillance accrue de la fonction rénale.

On peut noter que les femmes et les personnes âgées, ayant moins de muscle et d'eau, ont une créatinémie plus basse d'où un risque de surestimation du GFR et donc d'une mauvaise adaptation des doses de médicaments. De plus, les concentrations sériques des médicaments sont également plus élevées (Pazhayattil and Shirali, 2014).

- **Facteurs de risque liés aux médicaments**

Certains médicaments sont néphrotoxiques par nature comme les aminosides, l'amphotéricine B, le cisplatine, les produits de contraste et la ciclosporine. Pour les autres, tels que ceux associés aux néphropathies interstitielles chroniques et les dépôts de cristaux, la néphrotoxicité est dose dépendante ou liée à une durée de traitement prolongée. La toxicité rénale des médicaments peut s'additionner de manière synergique, augmentant ainsi le risque d'atteinte rénale (Naughton, 2008).

I.4.4. Prévention des atteintes rénales médicamenteuses

Certaines mesures permettent de prévenir la survenue d'une atteinte rénale iatrogène :

- Utilisation d'alternatives médicamenteuses d'efficacité comparable efficaces et non néphrotoxiques
- Prise en compte des facteurs de risque lors de la prescription, et correction dans la mesure du possible
- Hydratation abondante des patients avant et pendant le traitement afin de maintenir une perfusion rénale suffisante (notamment pour les patients traités par IEC, ARA II et/ou AINS, qui entraînent des altérations hémodynamiques au niveau rénal chez les patients ayant une hypovolémie significative —se manifestant par une hypotension, une diminution de l'élasticité de la peau ou une perte de poids importante et rapide).
- Mesure de la fonction rénale de base avant initiation du traitement (estimation du DFG par équation MDRD ou Cockcroft-Gault chez l'adulte et Schwartz chez les enfants) (cf. section 0).
- Pour les médicaments majoritairement éliminés dans les urines, ajustement du dosage selon l'état de la fonction rénale. La plupart d'entre eux ne requièrent pas d'ajustement de dose tant que la clairance rénale reste supérieure à 50 ml/mn.
- Administration lente pour les médicaments administrés par voie intraveineuse.
- Surveillance de la fonction rénale et des signes vitaux (clairance rénale, tension artérielle, protéinurie), surtout si traitement au long cours
- Eviter les associations de médicaments néphrotoxiques (Lopez-Novoa et al., 2011; Naughton, 2008; Neto et al., 2007)

La prévention des lithiases passe par une diurèse élevée, une alcalinisation des urines ou un régime approprié (normo salé, diminution des aliments riches en purine tels que les abats…).

I.4.5. Traitement des atteintes rénales médicamenteuses

Les insuffisances rénales sont en général réversibles si elles diagnostiquées assez tôt et si le médicament incriminé est arrêté à temps. Il faut également arrêter temporairement les autres néphrotoxiques dans la mesure du possible. La prise en charge repose avant tout sur une hydratation abondante, permettant le maintien de la pression artérielle et évitant de potentielles complications. Pour les formes immuno-allergiques, un traitement par corticoïdes est parfois recommandé. Dans certains cas plus sévères, une dialyse peut être nécessaire (Choudhury and Ahmed, 2006; Naughton, 2008).

II. La pharmacovigilance

Comme vu précédemment, le rein est un organe très sensible aux atteintes médicamenteuses, et ces dernières peuvent mettre en jeu la vie du patient. C'est pourquoi il est nécessaire d'identifier le plus rapidement possible les éventuels effets néphrotoxiques afin de pouvoir prévenir de telles complications chez les futurs patients.

La pharmacovigilance a pour but de détecter les risques liés aux médicaments via le recueil des réactions indésirables rapportées par des patients ou professionnels de santé. Comme nous allons le voir ci-dessous, l'existence de réseaux de surveillance à différents niveaux (localisés ou globalisés) permet d'avoir une vision plus exhaustive des effets liés aux produits de santé. L'analyse des cas, sur la base des informations rapportées, permet de préciser le type d'atteinte associé à un médicament donné, et de déterminer la force de cette association (chronologie suggestive ou présence de facteurs confondants…).

Les différentes instances de pharmacovigilance et les termes couramment utilisés dans ce domaine sont définis en Annexe 1, sur la base des définitions données dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance (ANSM, 2018b).

II.1. Organisation de la pharmacovigilance

Les essais cliniques permettent d'évaluer l'efficacité d'un médicament, mais restent insuffisants quant à l'étude de la sécurité. En effet, ils incluent un faible nombre de malades et se déroulent sur des périodes relativement courtes. Une fois l'autorisation de mise sur le marché déposée, de nouveaux risques non-détectés jusque-là peuvent alors survenir : sensibilité particulière pour certaines populations à risque, effets rares et inattendus, effets sur le long terme… D'où la nécessité d'un suivi après la commercialisation afin de bien préciser le profil de sécurité des médicaments et donc le rapport bénéfice/risque.

D'après l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la pharmacovigilance est la « science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des réactions indésirables ou tout autre problème lié aux médicaments ». En effet, elle ne s'intéresse pas seulement aux effets secondaires, mais aussi aux contrefaçons, aux erreurs médicamenteuses, aux rapports d'inefficacité, aux cas d'abus et de mésusage, aux interactions médicamenteuses…

Au-delà des médicaments conventionnels, son champ d'action s'étend à la phytothérapie, aux compléments alimentaires, aux produits de médecine traditionnelle, aux produits dérivés du plasma, aux médicaments biologiques, aux dispositifs médicaux (contenant un principe actif) et aux vaccins (UMC, 2019; WHO, 2002).

Les principaux buts de la pharmacovigilance sont :

- **Améliorer la prise en charge et la sécurité des patients** (notamment au niveau du traitement médicamenteux)
- **Améliorer la santé publique** (en ce qui concerne l'usage des médicaments)
- **Contribuer à la réévaluation continue du rapport bénéfice/risque des médicaments**, afin d'encourager un usage plus sécuritaire et rationnel de ces produits
- Et promouvoir la compréhension, l'éducation et la formation clinique en pharmacovigilance et sa communication effective au public (WHO, 2002).

De nombreux acteurs contribuent au système de pharmacovigilance : organisations mondiales, coordonnant les activités entre les différents pays ; agences nationales, qui gèrent les systèmes d'alertes sur leurs territoires respectifs, les réseaux hospitaliers ; les laboratoires pharmaceutiques, les médecins et autres professionnels de santé incités à rapporter les effets indésirables dont ils ont connaissance, et enfin, les patients eux-mêmes (WHO, 2002).

En France, le système de pharmacovigilance comprend un échelon national avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et un échelon régional avec les CRPV. Ce système est intégré dans une organisation européenne de la pharmacovigilance, coordonnée par l'agence européenne du médicament (EMA). L'ANSM échange également avec des institutions internationales telles que l'UMC (Uppsala Monitoring Center), centre de référence en pharmacovigilance de l'OMS ou les autorités de santé des autres pays.

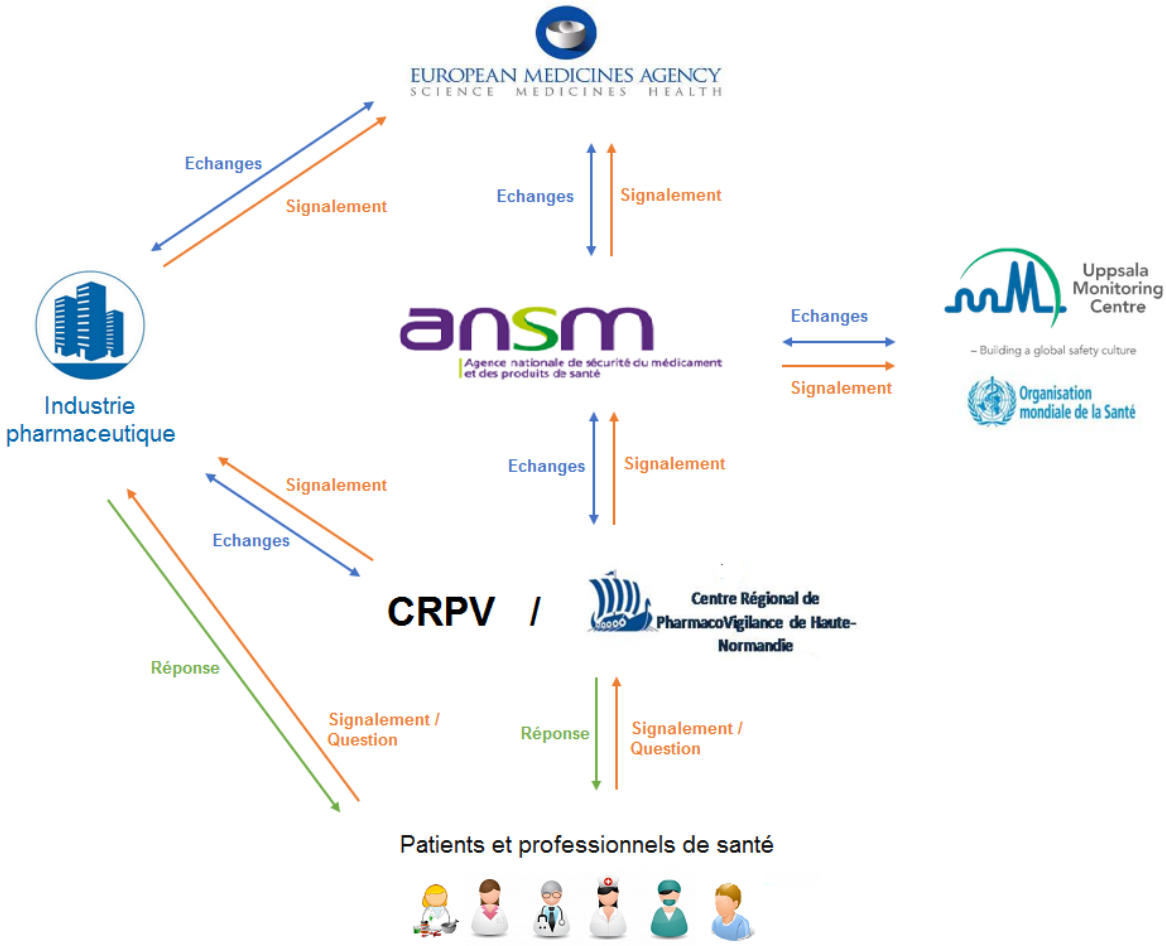


Figure 5 - Circuit de la pharmacovigilance, en France et au niveau international

Les activités relatives à la pharmacovigilance sont réglementées au niveau national et européen par des lois, décrets et directives ainsi que par les bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté (ANSM, 2018c).

II.1.1. Echelon régional : les CRPV

En France, il existe 31 centres régionaux de pharmacovigilance, répartis sur tout le territoire. Ils permettent des échanges de proximité avec les professionnels de santé et les patients, et sont généralement inclus dans des groupes hospitaliers. Leur mission consiste à surveiller et prévenir les risques liés au médicament et promouvoir son bon usage (ANSM, 2018c).

Le CRPV de Rouen a été créé en 1978. Il fonctionne en réseau avec l'ANSM et les autres centres régionaux de pharmacovigilance. Il est situé au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, sur le site de l'hôpital Charles Nicolle.

Une équipe constituée de médecins et de pharmaciens est chargée :

- du recueil, de l'enregistrement et de l'évaluation des effets indésirables (notifications spontanées ou suivi des demandes de renseignements), transmis ensuite à l'ANSM

- du suivi de toute prise de médicaments lors de la grossesse ou de l'allaitement
- de la mise en place d'enquêtes de pharmacovigilance,
- de renseigner les professionnels de santé, les patients ou associations de patients sur des questions relatives à l'emploi et la sécurité des produits de santé (CHU de Rouen, 2018).

II.1.2. Echelon national : l'ANSM

Les centres nationaux de pharmacovigilance jouent un rôle important en matière de santé publique. En collaboration avec l'UMC, ils coordonnent la surveillance des médicaments commercialisés. Ils collectent les rapports d'effets indésirables, prennent des décisions quant aux signaux détectés et alertent les prescripteurs, les fabricants et le public sur tout risque lié aux produits de santé (WHO, 2002).

En France, l'ANSM est l'autorité compétente en matière de pharmacovigilance et veille sanitaire. Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Il s'agit d'un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé.

Son champ de compétences comprend les médicaments (autorisés ou non), les stupéfiants, les vaccins, les produits homéopathiques, les préparations magistrales, les produits biologiques, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques et de tatouage, les biocides…

L'agence coordonne le système national de pharmacovigilance, et notamment l'activité des CRPV. Elle travaille en collaboration avec différentes institutions : Assurance Maladie, sociétés savantes, associations de patients… Ce système national s'intègre dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments.

Ses missions :

- Evaluer sur les plans technique et scientifique la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments et produits biologiques, notamment via la mise en place d'études et enquêtes de pharmacovigilance
- Participer aux décisions de police sanitaire : attribution, retrait ou suspension d'AMM, autorisation d'essais cliniques, retraits de produit ou de lots, interdiction de dispositifs médicaux sur le marché français, contrôle de la publicité…
- Garantir la sécurité des produits de santé tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après autorisation de mise sur le marché grâce à :
    - la surveillance et l'évaluation des effets indésirables prévisibles ou inattendus des produits de santé -l'ANSM gère notamment la base nationale de pharmacovigilance (BNPV),

- l'inspection des établissements exerçant des activités de fabrication, d'importation, de distribution des médicaments et ou conduisant des essais cliniques

- Promouvoir le bon usage du médicament : élaboration de recommandations, information des professionnels de santé et patients sur les sujets relatifs à la sécurité d'emploi du médicament, mise en place de groupes de réflexion scientifique et méthodologique (ANSM, 2018c).

En France, tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme ayant eu connaissance d'un effet indésirable (grave ou non, inattendu ou non) suspecté être dû à un médicament doit le déclarer auprès du laboratoire concerné, d'un CRPV ou de l'ANSM. Il en est de même pour toute situation à risque : mésusage, erreur médicamenteuse, utilisation hors AMM, suspicion de défaut qualité… Les patients et associations de patients peuvent déclarer directement un effet indésirable lié à un médicament, sans passer par un professionnel de santé (Code de la santé publique, art L5121-25).

II.1.3. Echelon européen

Les autorités réglementaires de différents pays en Europe ont développé des liens privilégiés afin d'élaborer une politique de santé commune : harmonisation des recommandations, évaluation des médicaments (notamment en matière de sécurité)…

Cette structure reproduit l'organisation française : le recueil des données est décentralisé au niveau de chaque état membre (agences nationales), l'évaluation et la décision sont centralisées au niveau européen.

La directive 2001/83/EC et le règlement 726/2004 ont permis d'établir des règles communes pour la surveillance des différents produits placés sur le marché européen. Pour respecter leurs obligations en matière de pharmacovigilance, les Etats-Membres doivent mettre en place un système de collection des données afin de rassembler les informations utiles à la surveillance des médicaments. Celles-ci incluent les déclarations d'effets indésirables, que le médicament ait été utilisé ou non dans le cadre défini par l'AMM (overdose, mésusage, abus, erreurs médicamenteuses…). Les Etats-Membres doivent également prendre des mesures afin d'encourager les patients, médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé à rapporter les réactions indésirables dont ils ont connaissance.

Pour simplifier le recueil des réactions indésirables, les détenteurs d'AMM et les agences nationales de pharmacovigilance doivent déclarer tous les cas dans la base de données de l'Union Européenne (Eudravigilance) qui les retransmet ensuite aux laboratoires

commercialisant le produit en question, ou bien à l'Etat-Membre dans lequel l'évènement a eu lieu (Official Journal of the European Union, 2004).

L'EMA est l'institution responsable de la coordination du système de pharmacovigilance européen en relation avec la commission européenne et les Etats Membres. Ses principales responsabilités sont :

- L'élaboration de recommandations indépendantes quant à la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments qui sont sous sa responsabilité
- Un rôle de conseil auprès de la commission européenne qui octroie les autorisations de mise sur le marché
- La publication d'informations impartiales sur les médicaments et leur usage et la mise à disposition du public des rapports, résumés des caractéristiques du produit (RCP), étiquettes, emballages ou notices de ces produits
- La coordination de la surveillance des produits de santé à usage humain autorisés au sein de l'union européenne : mise en place des systèmes et obligations de pharmacovigilance, surveillance de leur mise en œuvre
- La collection et la diffusion de l'information sur les effets indésirables liés à ces médicaments via une base accessible en permanence par tous les Etats-Membres (EudraVigilance)
- Le développement des bonnes pratiques d'évaluation et de surveillance en Europe, ainsi que l'harmonisation de la législation et standards réglementaires au niveau international
- La vérification de la compliance avec bonnes pratiques de fabrication, de laboratoire, d'essais cliniques et de pharmacovigilance (European Medicines Agency, 2016; Official Journal of the European Union, 2001).

L'EMA est assistée par différents comités scientifiques, dont notamment le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) : il évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques. Il se réunit une fois par mois et ses recommandations sont examinées par :

- le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM centralisée ou dans le cadre des procédures d'arbitrage européen,
- le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées pour les médicaments à usage humain (CMDh) lorsqu'elles concernent des médicaments avec une AMM nationale.

II.1.4. Echelon mondial

L'OMS et l'UMC sont les acteurs majeurs de la pharmacovigilance au niveau mondial.

En 1968, l'OMS a mis en place un programme de surveillance internationale des médicaments suite au scandale provoqué par la thalidomide. Celui-ci a pour buts de promouvoir un meilleur usage du médicament et d'aider les cliniciens à prendre la meilleure décision thérapeutique.

En 1971, une base internationale rassemblant les déclarations d'effets indésirables est créée, connue aujourd'hui sous le nom de VigiBase. Depuis 1978, cette base est gérée par l'UMC, un centre de recherches en pharmacovigilance indépendant qui assiste l'OMS sur les aspects techniques et scientifiques du réseau mondial (collecte des informations auprès depuis toutes les sources disponibles, détection de signal au sein de VigiBase, développement des activités de pharmacovigilance au sein des pays membres…).

Actuellement, 125 pays sont membres à part entière du programme de l'OMS et 28 sont membres associés. Ils collaborent pour surveiller et identifier les effets indésirables des médicaments, pour réduire le risque pour les patients et pour établir des standards et un système international (UMC, 2019).

II.1.5. Au niveau des laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques sont les premiers responsables de la sécurité des médicaments qu'ils mettent sur le marché, du fait de leur place privilégiée dans le développement et la commercialisation des produits de santé. Ils sont donc tenus d'établir un système de pharmacovigilance pour assurer la surveillance et le contrôle de leurs produits. La description du système de pharmacovigilance mis en place doit obligatoirement accompagner une demande d'AMM, et peut être inspecté par les autorités compétentes à tout moment.

Ce système de pharmacovigilance a pour but d'assurer le recueil, l'enregistrement et l'évaluation scientifique des informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques et au besoin prendre des mesures appropriées. Ce service est placé en permanence sous la responsabilité d'une personne qualifiée justifiant d'une expérience en matière de pharmacovigilance. De plus, les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché doivent informer les autorités de tout changement pouvant affecter le rapport bénéfice-risque des produits qu'ils commercialisent et s'assurer que l'information disponible sur leurs médicaments est toujours à jour. Toute réaction indésirable portée à la connaissance d'un laboratoire commercialisant le médicament en question doit être enregistrée, quelle que soit sa source : déclaration spontanée d'un patient ou professionnel de santé, ou relevée au cours d'un essai clinique. Les cas sont

ensuite soumis dans la base Eudravigilance (cf. section II.1.3) (Official Journal of the European Union, 2001; WHO, 2002).

II.2. Analyse des cas de pharmacovigilance

Le champ d'application de la pharmacovigilance s'étend uniquement aux médicaments et produits à usage humain : spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'une AMM, médicaments traditionnels à base de plantes, médicaments homéopathiques, médicaments dérivés du sang, préparations officinales… La pharmacovigilance des médicaments utilisés dans le cadre des essais cliniques est soumise à un autre dispositif décrit dans des textes réglementaires nationaux et européens distincts.

La pharmacovigilance repose avant tout sur le signalement, par les professionnels de santé, des effets indésirables susceptibles d'être dus aux médicaments ou produits. Un effet indésirable est une réaction nocive et non désirée liée à un médicament que ce soit dans le cadre d'une utilisation conforme ou non aux termes de l'autorisation de mise sur le marché (y compris le mésusage, l'abus, le surdosage et l'exposition professionnelle[*]).

Ce dispositif permet aussi de recueillir les effets indésirables résultant d'une utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement, d'une interaction médicamenteuse, d'une perte d'efficacité, d'une erreur médicamenteuse ou d'un défaut de qualité (qui peut toutefois être signalé en dehors de la survenue d'un effet indésirable).

Ces déclarations sont ensuite validées, évaluées et enregistrées par les CRPV dans une base informatique située à l'ANSM qui coordonne l'ensemble du système.

Ces trois activités -signalement, évaluation, et transmission des effets indésirables- permettent d'identifier les risques médicamenteux. Si nécessaire, des études complémentaires sont réalisées et le cas échéant des mesures correctives sont mises en place afin de réduire ces risques (ANSM, 2018c; UMC, 2019).

En France, les déclarations de pharmacovigilance peuvent être effectuées par internet, par fax, téléphone ou courrier auprès du CRPV dont dépend le déclarant (professionnel de santé ou patient) ou auprès du laboratoire commercialisant le médicament incriminé.

Dans le cadre de suivis de pharmacovigilance particuliers (étude sur un médicament ou un effet indésirable particulier par exemple), des outils spécifiques (formulaire spécial, numéro d'appel téléphonique) peuvent être proposés pour faciliter le signalement.

[*] Cependant en cas d'abus de médicament contenant des substances psychoactives, la surveillance est effectuée par le système national de pharmacodépendance (addictovigilance).

II.2.1. Documentation des déclarations

Pour être valide, une notification de pharmacovigilance doit comporter au minimum les 4 éléments suivants : un déclarant et un patient identifiables, au moins un médicament suspect, une réaction indésirable ou une situation particulière (surdosage, mésusage, interaction médicamenteuse…).

Pour mieux évaluer la déclaration et suivre son évolution, les informations fournies doivent être aussi précises et complètes que possible, en incluant notamment : les coordonnées du déclarant, des informations sur le patient (âge, sexe, antécédents…), les numéros de lots incriminés pour les médicaments, le critère de gravité de l'effet indésirable, la date de survenue de l'effet indésirable et son évolution, la chronologie des signes cliniques ou biologiques et des éventuels traitements concomitants , ainsi que le diagnostic retenu. Le déclarant ou les autres professionnels de santé intervenus dans la prise en charge d'un patient peuvent être recontactés dans le cadre de l'évaluation d'un cas.

Quand l'effet indésirable est rapporté par un patient, les professionnels de santé à qui il a eu affaire peuvent être contactés après son accord pour documenter cette déclaration. La notification et tous les dossiers sources fournis (comptes-rendus d'hospitalisation…) sont gardés et traités de manière confidentielle.

Toute déclaration d'effet indésirable est instruite (analyse clinique, biologique et pharmacologique) et transmise à l'ANSM (si cela vient d'un CRPV) ou à l'EMA (si cela vient d'un laboratoire) sous forme anonymisée (ANSM, 2018b).

II.2.2. Imputabilité des évènements

Pour chaque effet indésirable rapporté, son imputabilité va être déterminée, soit l'estimation de la probabilité d'une relation entre la prise du médicament et la survenue de l'effet rapporté. Cette analyse est réalisée pour un cas donné et n'évalue donc pas le risque induit par le médicament dans la population générale.

La méthode française, utilisée dans les CRPV, permet de calculer un score d'imputabilité de façon standardisée, en prenant en compte des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques :

- Le score chronologique prend en compte le délai d'apparition de l'évènement, sa résolution et la notion de rechallenge : positif si le patient développe à nouveau le même effet après réintroduction du médicament
- Le score sémiologique prend en compte la plausibilité clinique de la survenue de la réaction en fonction des propriétés pharmacologiques du médicament, les éventuels facteurs de risque, les autres causes possibles,

- Le score bibliographique est basé sur les données présentes dans la littérature scientifique : effet indésirable renseigné dans le résumé des caractéristiques du produit, mentionné dans plusieurs journaux ou bases de données, ou bien non publié du tout (Arimone et al., 2013).

II.2.3. Evitabilité des effets indésirables

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier l'incidence ou la prévalence des effets indésirables dans différentes populations : patients âgés, hospitalisés… ainsi que leur impact sur la qualité de vie des patients ou le coût pour la société par exemple. Les auteurs ont relevé au cours de ces études que la plupart des cas auraient pu être évités, par un meilleur respect des recommandations en vigueur notamment. Mais l'analyse de l'évitabilité des effets indésirables varie beaucoup d'une étude à l'autre et reste assez subjective (Elder and Dovey, 2002; Thomas and Brennan, 2000; Vincent et al., 2001).

En France, un groupe d'experts issus de différents CRPV a tenté d'établir une échelle permettant de standardiser l'analyse de l'évitabilité des cas, en prenant en compte les éventuelles erreurs dans le circuit de prescription et administration du médicament, le respect des recommandations sur le médicament, les facteurs de risque présents chez le patient, et la pertinence de la prescription (Olivier et al., 2005).

La prévalence des effets secondaires est particulièrement importante dans la population gériatrique : les personnes âgées étant souvent fragiles et polymédiquées. Un autre consensus d'experts a établi une liste des médicaments à éviter chez les personnes âgées afin de limiter les situations de iatrogénie médicamenteuse (Laroche et al., 2009).

III. Matériels et méthodes

Comme nous l'avons vu ci-dessus, les atteintes rénales peuvent mettre en danger la vie du patient (IRA) ou altérer leur pronostic à plus long terme. Or les médicaments sont l'une des principales causes d'insuffisance rénale. Il est donc nécessaire de connaître leur potentiel néphrotoxique pour prendre les mesures de prévention appropriées (ajout de précautions supplémentaires, limitation d'usage voire retrait de l'AMM…).

La notification des effets indésirables rénaux par les différents réseaux de pharmacovigilance est un moyen de détecter les médicaments à risque. La majorité des retraits de médicaments du marché se sont basés sur les informations remontées par les cas de pharmacovigilance. L'amélioration de ce système a permis ces dernières années de raccourcir le délai entre la commercialisation d'un médicament et les premières déclarations d'effets indésirables graves associés. Cependant, ce n'est pas pour autant que les produits dangereux sont retirés du marché plus rapidement (Onakpoya et al., 2016). En effet, pour pouvoir prendre de telles décisions, il faut pouvoir démontrer un lien de causalité suffisant entre un médicament et une réaction donnée. Cela nécessite des déclarations suffisamment documentées pour déterminer la force de cette association (suggestivité de la chronologie, présence éventuelle de facteurs confondants…).

C'est pourquoi nous proposons maintenant d'étudier les pratiques au CRPV de Rouen, afin de voir si nous sommes capables de fournir ces informations, et donc de contribuer à l'identification des médicaments néphrotoxiques.

III.1. Recueil et critères de sélection des cas

L'analyse ci-après a été réalisée sur une extraction de cas dans la BNPV regroupant tous les cas d'atteinte rénale reçus par le CRPV de Rouen, entre le 1er Janvier 2013 et le 31 Décembre 2015.

Le MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) est un dictionnaire de terminologie médicale validé au niveau international et utilisé par les autorités réglementaires, les laboratoires pharmaceutiques et les organisations internationales en matière de pharmacovigilance pour classifier les effets indésirables. Il est organisé par disciplines médicales (SOC pour System Organ Class) subdivisées en sous-groupes de termes de haut niveau (HLGT pour High-Level Group Terms), eux-mêmes réparties en catégories de termes de haut niveau (HLT pour High-Level Terms) regroupant différents termes dits « préférentiels » (PT pour Preferred Terms), qui décrivent un concept médical particulier se

rapportant à un symptôme, une maladie, ou un diagnostic de manière aussi spécifique que possible.

Les cas d'atteinte rénale enregistrés dans la base ont été identifiés en se basant sur la présence d'au moins un PT appartenant au SOC « Affections du rein et des voies urinaires » ou au HLGT « Explorations et analyses des voies rénales et urinaires ».

III.2. Analyse des données

La démographie des cas a d'abord été revue de manière globale : répartition par âge, sexe, facteurs de risques tels que décrits dans la section 0, gravité et évolution. Le nombre de cas pour chaque classe thérapeutique incriminée a également été comptabilisé.

Enfin les cas ont été répartis en 11 grandes catégories :

Atteinte interstitielle Atteinte tubulo-interstitielle Atteinte tubulaire Atteinte glomérulaire Atteinte organique non spécifiée Insuffisance rénale aigüe fonctionnelle Insuffisance rénale aigüe, d'origine non spécifiée Cristaux (voire lithiase)	Répartition en fonction des détails disponibles dans les cas selon les différents mécanismes de néphrotoxicité décrits en section I.4.1.
Trouble de la miction	Cas correspondants aux atteintes rénales ou urinaire décrites en section I.3.
Hématurie	Une vingtaine de cas d'hématurie ont également été rapporté sans insuffisance rénale associée.
Divers	Autres cas ne rentrant pas dans les catégories ci-contre (incluant les cas de microangiopathie thrombotique).

Pour chaque cas, un score d'évitabilité a ensuite été déterminé en utilisant l'échelle proposée par Pascale Olivier et son équipe (Olivier et al., 2005). De plus, chez les patients de

plus de 75 ans, ont été identifiés parmi les médicaments suspects ceux considérés comme étant à éviter d'après la liste établie par Laroche et son équipe (Laroche et al., 2009).

Enfin, il n'existe pas d'échelle établie pour évaluer l'informativité des cas. Il a donc été procédé à un état des lieux de la présence ou non dans les cas des informations utiles à leur analyse :

- Sexe, âge et poids
- Antécédents (tels qu'une infection ou une fièvre récente, des troubles cardiocirculatoires… ayant pu favoriser une atteinte rénale, cf. section 0).
- Traitement concomitant (certains médicaments sont connus pour induire ou favoriser une néphrotoxicité)
- Posologie, dates d'initiation du traitement : la dose administrée peut jouer un rôle dans la survenue d'une néphrotoxicité, et le délai entre l'évènement indésirable et l'initiation du traitement est une information importante pour évaluer le lien de cause à effet
- Bilan biologique / imagerie / bilan inflammatoire (taux d'éosinophiles, recherche d'anticorps…) : si ces examens ont été réalisés, ils peuvent permettre d'orienter le diagnostic ou de trouver des facteurs confondants.

IV. Résultats

IV.1. Démographie

La recherche dans la base nationale de pharmacovigilance a permis de retrouver 206 cas répondant aux critères définis ci-dessus (*cf. section* III.1).

Parmi ces patients, il y avait 115 hommes et 89 femmes, âgés de 12 à 95 ans (moyenne d'âge : 65 ans). 2 patients n'ont pas été pris en compte dans le calcul ci-dessus : un dossier portait sur un patient de 85 ans de sexe inconnu et un autre dossier concernait un bébé exposé durant la grossesse.

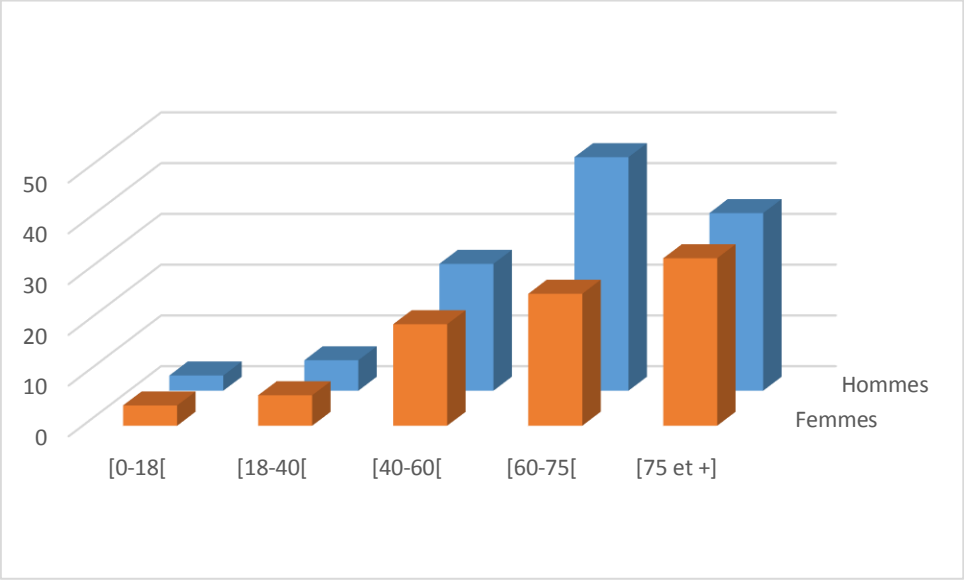


Figure 6 - Nombre de patients en fonction de la classe d'âge et du sexe

Les cas ont pu être regroupés en fonction du type d'atteinte rénale rapportée :

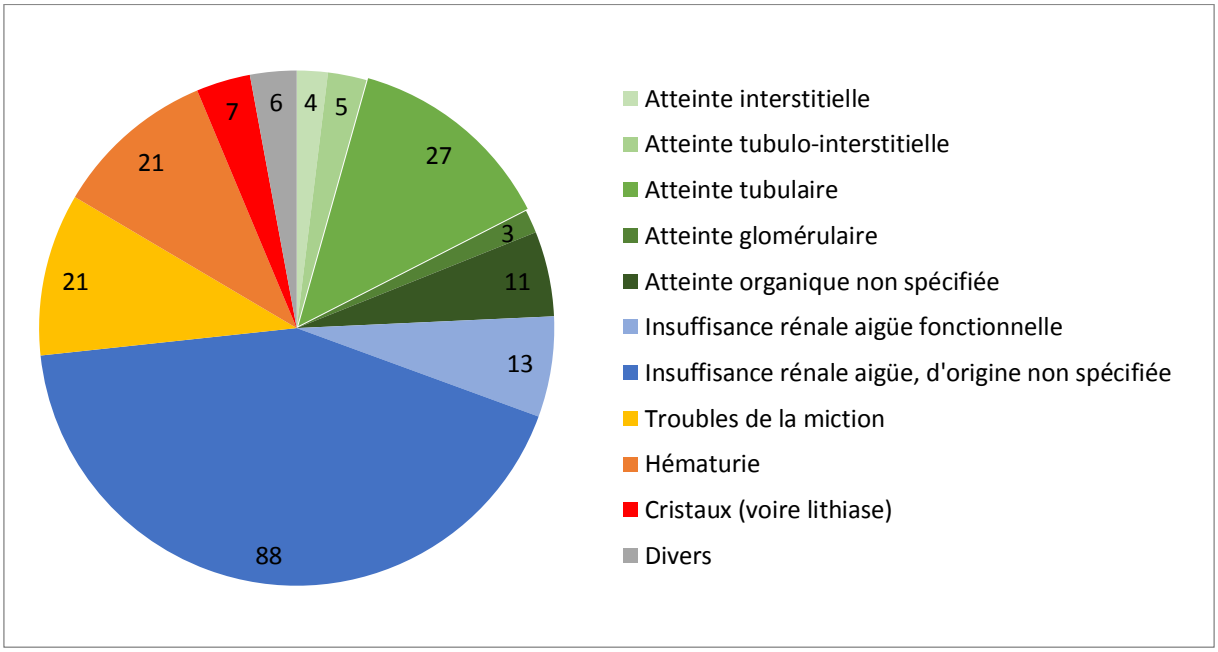


Figure 7 - Nombre de cas rapportés en fonction du type d'atteinte rénale

Les atteintes rénales surviennent majoritairement chez des patients polymédiqués, et souvent plusieurs agents sont en cause.

Les médicaments mis en cause dans ces cas d'atteinte rénale appartiennent à des classes thérapeutiques variées.

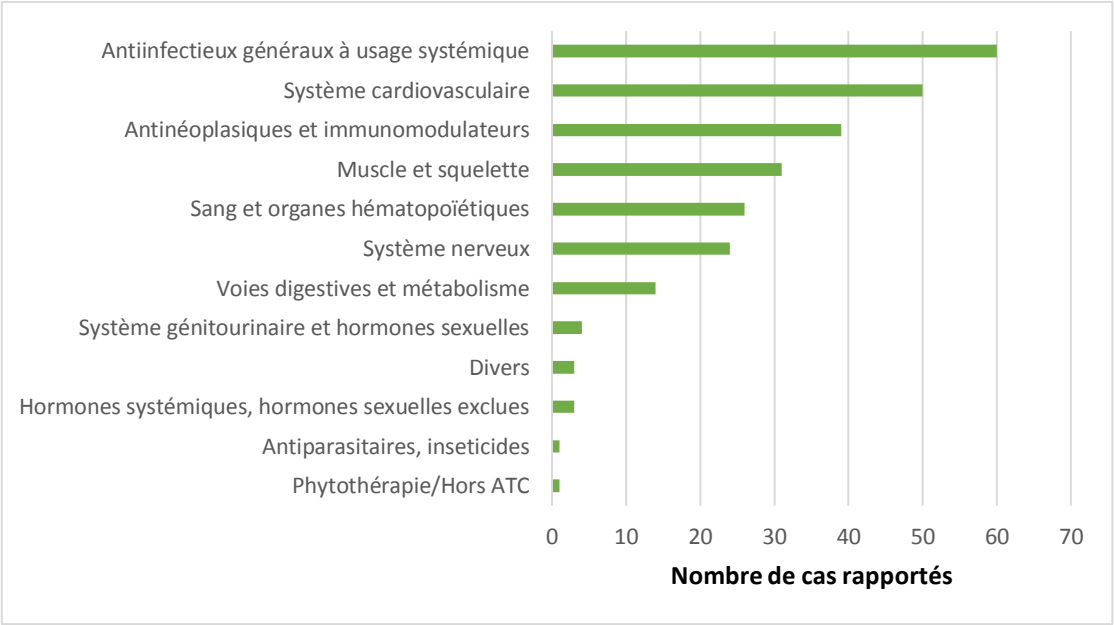


Figure 8- Nombre de cas rapportés pour chaque classe thérapeutique contenant des produits suspects*

La gravité des cas a été déterminée en fonction de l'impact des effets indésirables sur la santé du patient.

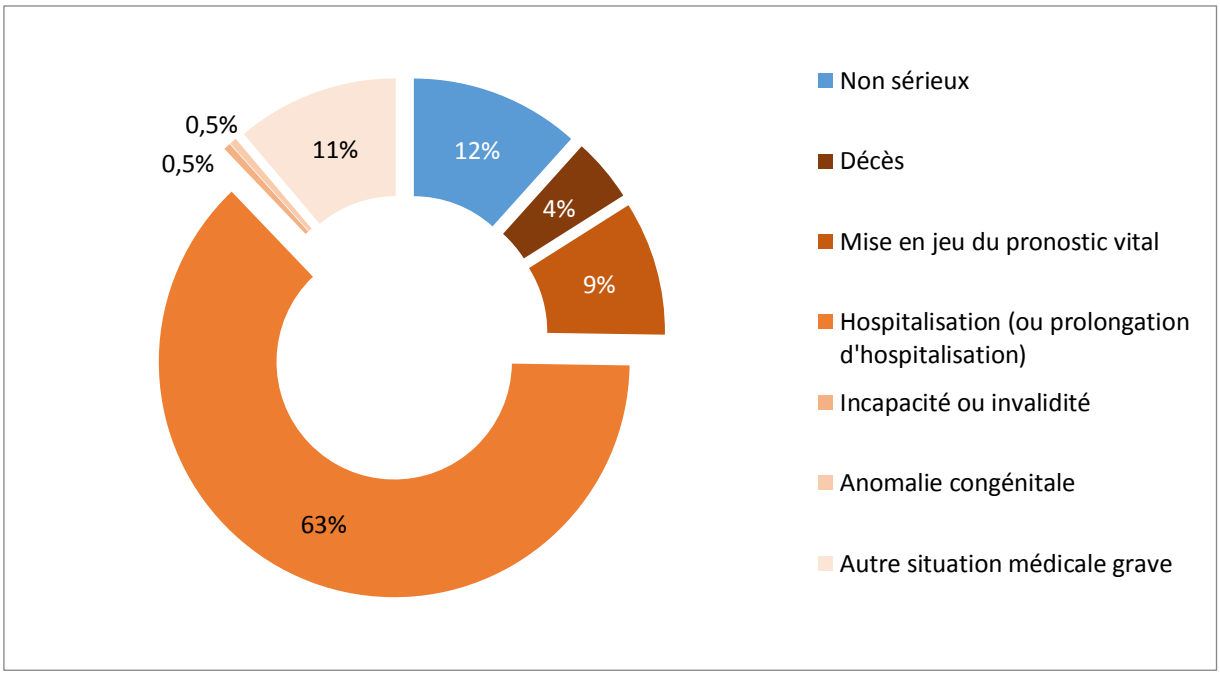


Figure 9 - Répartition des cas en fonction de leur gravité*

* Un cas peut être associé à plusieurs médicaments appartenant à des classes thérapeutiques différentes

Dans leur grande majorité (74,3%), les patients ont pu récupérer ou étaient en cours de récupération de leur fonction rénale. Cependant, certains cas n'étaient pas résolus à la date de la dernière information reçue et d'autres ont entraîné le décès du patient.

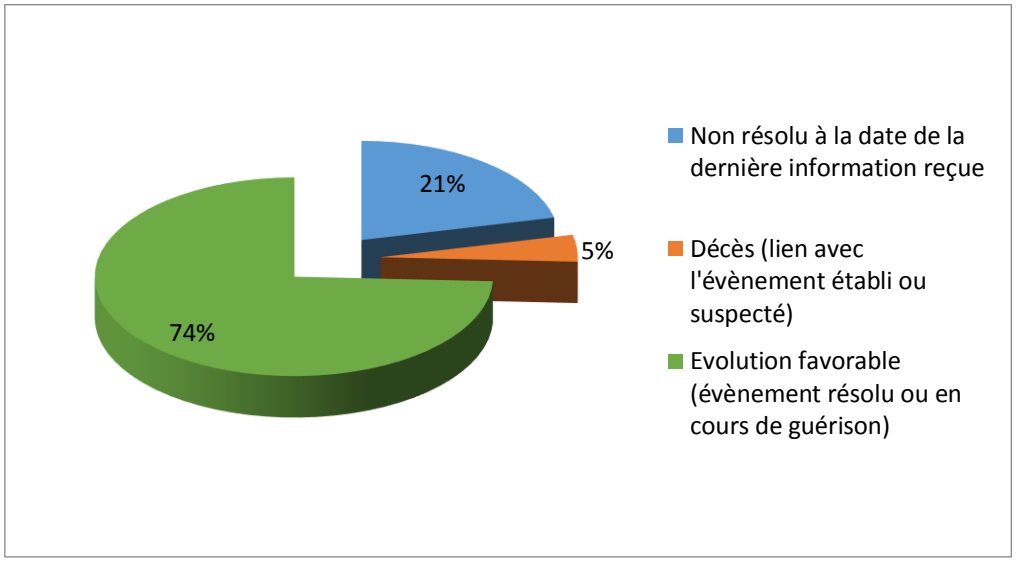


Figure 10 - Evolution des cas d'atteinte rénale reçus sur la période 2013-2015

IV.1.1. Facteurs de risque

La majorité des patients présentaient entre 1 et 3 facteurs de risque d'atteinte rénale.

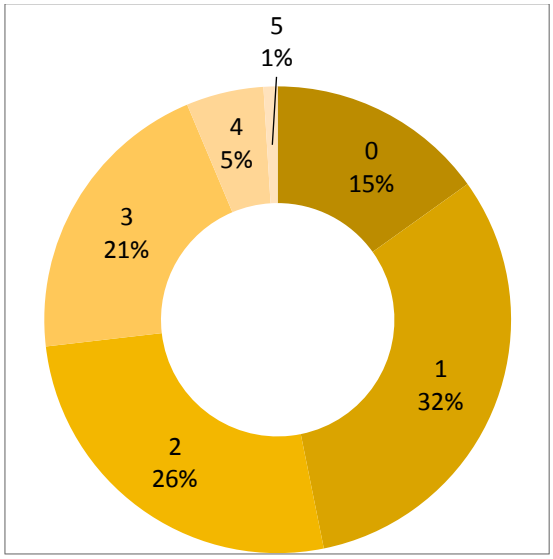


Figure 11 - Nombre de patients en fonction de la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque

[*] Pour les cas auxquels ont été attribués plusieurs critères de gravité, seul le plus significatif a été retenu pour ce graphique selon l'ordre suivant (décès > mise en jeu du pronostic vital > anomalie congénitale > incapacité ou invalidité > hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation > autre situation médicale grave).

Les différents types facteurs de risque comptabilisés sont présentés ci-dessous (*cf. section* 0) :

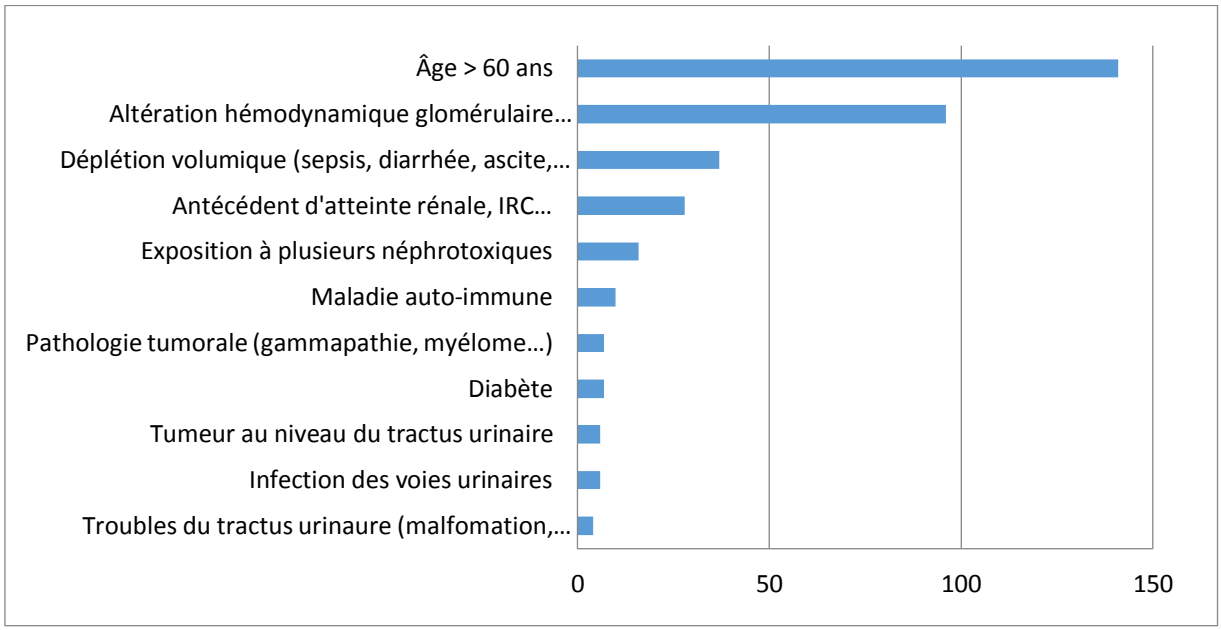


Figure 12 - Nombre de cas associés à chaque facteur de risque identifié

Près de la moitié des patients concernés par ces atteintes rénales étaient traités par diurétiques :

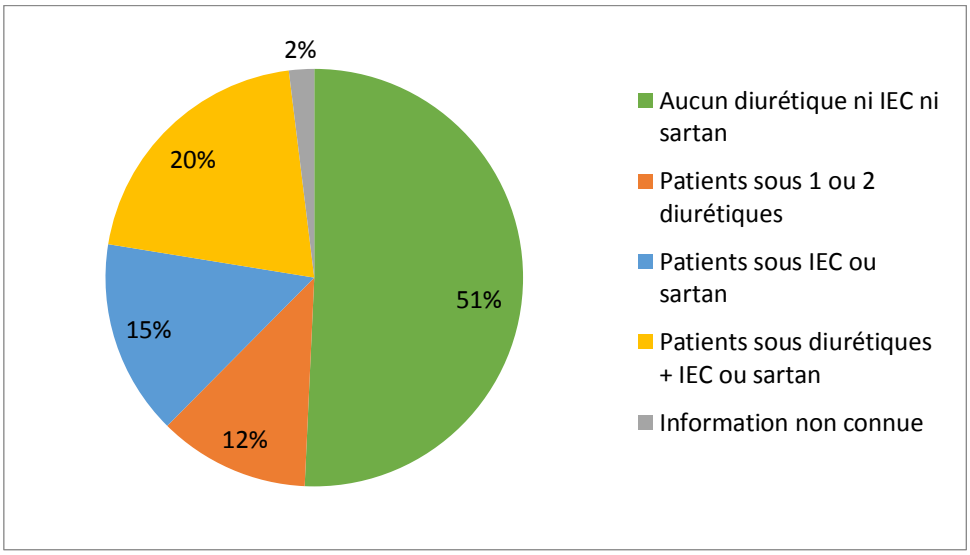


Figure 13 - Proportion de patients traités ou non par diurétiques ou inhibiteurs du système rénine-angiotensine

En détaillant cette information par catégorie d'atteinte rénale, on peut observer que plus de la moitié des cas d'insuffisance rénale fonctionnelle ou d'allure fonctionnelle, les patients étaient sous diurétiques.

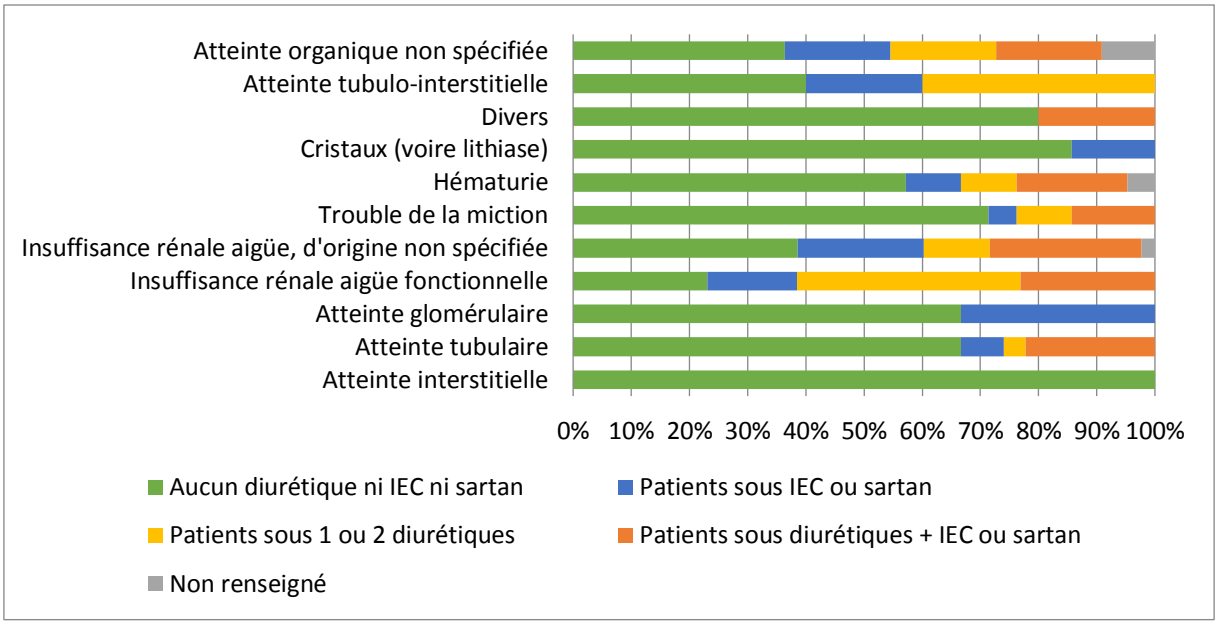


Figure 14 - Proportion de patients étant ou non sous diurétiques en fonction du type d'atteinte rénale rapportée

IV.1.2. Score bibliographique (caractère inattendu)

Dix-huit (18) cas sur les 206 étudiés (8,74%) comportaient au moins un médicament pour lequel l'atteinte rénale rapportée n'était pas décrite dans la littérature ou l'information produit (score B1 selon la méthode de Bégaud (Arimone et al., 2013)). Et seuls 6 cas (2,91%) mettaient en cause uniquement de tels médicaments.

IV.2. Analyse du contexte par type d'atteinte rénale

Parmi les 206 cas reçus sur la période 2013-2015, ceux-ci ont pu être classés en 11 catégories en fonction du type d'atteinte rénale rapportée :

- Atteinte interstitielle
- Atteinte tubulo-interstitielle
- Atteinte tubulaire
- Atteinte glomérulaire
- Atteinte organique non spécifiée
- Insuffisance rénale aigüe fonctionnelle
- Insuffisance rénale, origine non spécifiée
- Trouble de la miction
- Hématurie
- Néphropathie cristalline
- Divers (vascularites avec atteinte rénale, hématome rénal, infarctus rénal, malformation congénitale, urines foncées dans un contexte d'ictère).

Différentes classes de médicaments ont été mises en jeu, présentées ci-dessous en fonction du type d'atteinte rénale.

Seuls les médicaments rapportés comme suspects sont considérés ci-dessous :

Tableau 4 – Nombre de cas associés à une classe thérapeutique donnée pour chaque type d'atteinte rénale rapportée

Nombre de cas rapportés *(% par rapport au total des cas par ligne)*	Antiinfectieux généraux à usage systémique	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	Antiparasitaires, insecticides	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	Muscle et squelette	Phytothérapie/ Hors ATC	Sang et organes hématopoïétiques	Système cardiovasculaire	Système génito-urinaire et hormones sexuelles	Système nerveux	Voies digestives et métabolisme	Divers	Nombre total de cas*
Atteinte interstitielle	1 *(25%)*	-	-	-	-	-	3 *(75%)*	-	-	-	-	-	**4**
Atteinte tubulo-interstitielle	2 *(40%)*	2 *(40%)*	-	-	1 *(20%)*	1 *(20%)*	-	-	-	1 *(20%)*	-	-	**5**
Atteinte tubulaire	20 *(74.1%)*	6 *(22.2%)*	-	-	4 *(14.8%)*	-	-	2 *(7.4%)*	-	2 *(7.4%)*	3 *(11.1%)*	1 *(3.7%)*	**27**
Atteinte glomérulaire	-	2 *(66,7%)*	-	-	1 *(33,3%)*	-	-	-	-	-	-	-	**3**
Atteinte organique non spécifiée	7 *(63,6%)*	-	-	-	1 *(9,1%)*	-	1 *(9,1%)*	2 *(18,2%)*	-	2 *(18,2%)*	2 *(18,2%)*	-	**11**
IRA fonctionnelle	2 *(15,4%)*	2 *(15,4%)*	-	-	1 *(7,7%)*	-	-	9 *(69,2%)*	-	1 *(7,7%)*	1 *(7,7%)*	-	**13**
Insuffisance rénale, origine non spécifiée	24 *(27.3%)*	15 *(17%)*	1 *(1,1%)*	1 *(1,1%)*	21 *(23.9%)*	-	1 *(1,1%)*	32 *(36,4%)*	1 *(1,1%)*	8 *(9,1%)*	6 *(6,8%)*	2 *(2,3%)*	**88**
Trouble de la miction	1 *(4,8%)*	6 *(28,6%)*	-	1 *(4,8%)*	2 *(9,5%)*	-	1 *(4,8%)*	4 *(19%)*	2 *(9,5%)*	8 *(38,1%)*	1 *(4,8%)*	-	**21**
Hématurie	-	3 *(14,3%)*	-	-	-	-	18 *(85,7%)*	-	-	-	-	-	**21**
Néphropathies cristallines	3 *(42,9%)*	1 *(14,3%)*	-	1 *(14,3%)*	-	-	-	1 *(14,3%)*	-	1 *(14,3%)*	1 *(14,3%)*	-	**7**
Autres types d'atteinte rénale	-	2 *(33,3%)*	-	-	-	-	2 *(33,3%)*	-	2 *(33,3%)*	1 *(16,7%)*	-	-	**6**

** Un même patient peut être traité par différents médicaments à la fois appartenant à plusieurs classes thérapeutiques*

Le profil des différents cas étudiés est détaillé ci-dessous, pour chaque catégorie d'atteinte rénale.

IV.2.1. Atteinte interstitielle

Parmi les 4 cas de néphropathies interstitielles rapportés, 3 sont survenues sous fluindione (anti-vitamine K) et la dernière est survenue suite à l'introduction d'un traitement par l'association amoxicilline et acide clavulanique. Tous ont connu une évolution favorable après l'arrêt du traitement incriminé sauf un cas où le patient avait déjà une insuffisance rénale chronique en antécédent.

IV.2.2. Atteinte tubulo-interstitielle

Parmi les 5 cas reçus, il y a eu :

- Un cas de néphropathie sous tacrolimus, après une première atteinte de la fonction rénale sous un autre immunosuppresseur chez ce patient.
- 2 cas d'insuffisance rénale chronique, secondaires à une chimiothérapie pour l'un et à un traitement au lithium pour l'autre.
- Un cas de néphropathie dans un contexte de syndrome de DRESS* sous antibiotique et antigoutteux
- Un dernier cas de néphropathie tubulo-interstitielle aigüe, sous antibiotique et phytothérapie.

Ces 2 derniers cas ont montré une évolution favorable après retrait du médicament incriminé et introduction d'une corticothérapie. Le cas de néphropathie sous antinéoplasiques a également évolué favorablement, malgré une insuffisance rénale chronique subsistant. Les 2 cas restants n'étaient pas résolus à la date de la dernière information reçue, malgré l'arrêt des traitements suspects.

IV.2.3. Atteinte tubulaire

Sur les 27 cas d'atteintes tubulaires rapportés, la majorité (74.1%) a été provoquée par des antiinfectieux (aminosides, antirétroviraux et bêta-lactamines principalement). Dans les autres cas on retrouve des antihypertenseurs, des antinéoplasiques, des AINS, des IPP, des psychotropes, un agent de contraste, un antidiabétique et un antiépileptique.

- Parmi les 14 patients traités par antibiothérapie, 12 recevaient une association de 2 ou plusieurs médicaments néphrotoxiques, dont 5 avec un surdosage en aminosides.

* DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Il s'agit d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse entraîne une éruption cutanée généralisée, une fièvre élevée, des troubles hématologiques (éosinophilie, lymphocytose), voire une atteinte viscérale (hépatite, pneumonie…).

Il y a également eu un 6ème cas de surdosage où le patient recevait la gentamicine seule et un cas où une atteinte immuno-allergique a été suspectée.

- Parmi les 4 cas de patients traités par antirétroviraux, 2 d'entre eux présentaient une hypophosphorémie associée. Pour les 2 autres cas, l'un était également traité par des neuroleptiques, l'autre avait un traitement antibiotique associé.
- Le patient traité par voriconazole a eu une IRA accompagnée de troubles électrolytiques.
- Le patient traité par foscarnet a présenté une IRA associée à une hypokaliémie profonde sur tubulopathie.
- Le patient traité par ibuprofène a présenté une IRA sur déshydratation avec évolution vers une nécrose tubulaire
- Il y a eu un cas d'insuffisance rénale aigüe suite à un traitement prolongé par acéclofénac dans un contexte de toxicomanie.
- Une patiente a présenté une insuffisance rénale aigüe suite à une injection d'anticorps monoclonal, elle était traitée par de nombreux médicaments néphrotoxiques associés (agent de contraste, diurétiques, AINS, ARA II, antidiabétique).
- Les 2 patients traités par cisplatine ont présenté un tableau de nécrose tubulaire aigüe, pour l'un d'eux dans un contexte de réaction allergique ; et les 2 patients traités par carboplatine, une IRA sur tubulopathie dans le cadre de leur chimiothérapie (plusieurs antinéoplasiques associés, ainsi que des antibiotiques néphrotoxiques pour l'un d'entre eux –cf. ci-dessus).
- Le dernier cas est survenu dans un contexte de tentative d'autolyse avec overdose de diurétiques entraînant un choc cardiogénique et vasoplégique.

Pour la majorité des cas (19/27), l'évolution était favorable après arrêt des médicaments néphrotoxiques et un traitement symptomatique (réhydratation, épuration extra-rénale). Il y a également eu 3 cas de décès à la suite d'un syndrome de défaillance multiviscérale. Enfin, pour les 5 derniers cas, l'évolution n'était pas connue à la date de la dernière information (dont 1 cas où le patient est décédé d'une cause non liée à l'IRA avant son rétablissement).

IV.2.4. Atteinte glomérulaire

Pour les cas d'atteinte glomérulaire, les médicaments suspectés sont des antinéoplasiques pour 2 cas et un AINS pour le 3ème.

Pour 2 d'entre eux, les patients ont été mis sous dialyse et inscrits sur une liste d'attente de greffe. Pour le 3ème, l'évolution n'est pas connue.

IV.2.5. Atteinte organique non spécifiée

Pour les 11 derniers cas d'atteinte organique, où la structure atteinte n'est pas connue, on retrouve également majoritairement des antiinfectieux (63,6%), notamment les pénicillines.

- Pour 6 patients, une atteinte immuno-allergique a été suspectée, suite à un traitement par antibiotiques (sulfaméthoxazole-triméthoprime, cloxacilline, rifampicine), ou antiépileptique (lévétiracétam) ou anti-vitamines K (fluindione)
- Dans 4 cas, les patients recevaient plusieurs médicaments néphrotoxiques (associations d'antibiotiques ou d'un biphosphonate avec des IEC)
- Pour le dernier cas, une femme très âgée traitée par IEC a présenté une IRA 2 jours après administration d'un lavage colique.

Pour 8 cas, l'évolution était favorable après arrêt des médicaments suspects. Pour les 3 derniers, l'évolution n'était pas connue (dont 1 cas où le patient est décédé par pneumopathie d'inhalation avant récupération de sa fonction rénale).

IV.2.6. Insuffisance rénale aigüe fonctionnelle

Parmi les 13 cas d'insuffisance rénale aigüe fonctionnelle rapportés, la grande majorité (69,2%) des cas étaient associés à des médicaments du système cardiovasculaire (antihypertenseurs tels que diurétiques, IEC et ARA II, seuls ou en association). Pour 4 d'entre eux, les patients étaient en déplétion volumique (diarrhées et vomissements, cirrhose, sepsis). Pour les autres cas, l'insuffisance rénale était associée à des troubles hydroélectrolytiques (hyperkaliémies) et/ou des troubles vasculaires (hypotension, syncope).

Cependant, des médicaments appartenant à d'autres classes thérapeutiques (antiinfectieux, antigoutteux, antinéoplasiques…) ont également été rapportés comme suspects pour la plupart de ces cas.

Pour 2 de ces cas, l'altération de la fonction rénale a été diagnostiquée suite à une déshydratation sur diarrhée, respectivement sous chimiothérapie pour l'un, et traitement par colchicine par l'autre (cependant, sans notion de surdosage).

Dans un autre cas, une insuffisance rénale fonctionnelle est survenue chez une patiente âgée, dans un contexte de surdosage en digoxine.

Enfin, 2 cas d'atteinte pré rénale ont été rapportés avec un contexte plus particulier :

- Patient ayant fait un DRESS suite à une administration d'amoxicilline (allergie connue aux pénicillines)
- Patient traité par immunoglobulines pour une polyradiculonévrite

Dans la majorité des cas (11/13), l'évolution était favorable après arrêt des médicaments suspects ou favorisants et un traitement symptomatique (réhydratation, correction des troubles hydroélectrolytiques, hémodialyse…). Pour deux cas, l'évènement était non résolu aux dernières informations reçues malgré les traitements symptomatiques et l'arrêt des médicaments en cause.

IV.2.7. Insuffisance rénale, origine non spécifiée

Pour les 88 cas d'insuffisance rénale sans autre précision quant au niveau de l'atteinte, la répartition par classe thérapeutique est similaire à la répartition pour l'ensemble des cas.

- Dix-sept de ces cas avaient un contexte évocateur d'insuffisance rénale fonctionnelle : contexte de déplétion volumique pour 11 d'entre eux (diarrhée et vomissements, insuffisance cardiaque, cirrhose, déshydratation), dont 4 avec des antécédents d'atteinte rénale. Tous les patients ayant plus de 60 ans sauf 2 et tous étant hypertendus sauf 3. Pour 14 de ces cas, des traitements par antihypertenseurs étaient impliqués (diurétiques, IEC, ARAII…). Les autres médicaments suspects appartenaient aux classes suivantes : suppléments minéraux (potassium), antigoutteux, antinéoplasique, AINS, antidiabétique, antibiotique.

Ces cas avaient pour la majorité d'entre eux (13/17) une évolution favorable après arrêt des médicaments suspects et traitement symptomatique (réhydratation, correction des troubles hydroélectrolytiques…). Il y a eu 2 cas fatals : l'un suite à un choc hypovolémique dans un contexte de dénutrition sévère et l'autre suite à un syndrome de défaillance avec choc septique. Enfin, pour les 2 derniers, il n'y a pas eu d'évolution favorable malgré l'arrêt des médicaments suspects.

- Neuf autres cas avaient un contexte évocateur de néphropathie immunoallergique : toxidermie, éosinophilie… associées à une atteinte de la fonction rénale. Pour 6 d'entre eux, au moins un antibiotique était impliqué : 2 cas de poly-antibiothérapie, 1 cas où un antihypertenseur et des antigoutteux étaient aussi impliqués et 3 cas où seul le sulfaméthoxazole-trimétoprime était suspecté. Pour les 3 derniers cas étaient impliqués dans l'un des antihypertenseurs (diurétiques et IEC), dans l'autre une chimiothérapie associée à un anti-inflammatoire et un médicament antiviral et dans le dernier un AINS.

Six d'entre eux ont évolué favorablement suite à l'arrêt des médicaments incriminés et une réhydratation voire dialyse. Les 3 autres n'étaient pas résolus à la date de réception des dernières informations.

- Pour les 62 cas restants, on retrouve :
  - Onze (11) cas d'IRA lors d'un programme de cures de chimiothérapie (dont 2 avec atteinte rénale préexistante)
  - Deux (2) cas d'IRA sous ciclosporine, dont un avec surdosage de l'immunosuppresseur
  - Onze (11) cas d'IRA sous antibiotiques : 6 dans un contexte de traitement d'infections sévères (sepsis notamment) par des associations d'antibiotiques et antifongiques néphrotoxiques (dont 1 surajouté à un choc cardiogénique dû à un surdosage par amiodarone et bêta-bloquants et 1 associé à un taux en gentamicine élevé) ; et 5 cas avec un seul antibiotique suspect (dont 1 consécutif à l'introduction d'un traitement par ofloxacine chez un patient avec IRC, traité pour prostatite avec rétention aigüe d'urines).
  - Trois (3) autres cas d'IRA sous antiinfectieux : un patient traité par antirétroviraux, un traité par une association d'antiviraux et antiparasitaires, et un traité par du valaciclovir et de la prégabaline.
  - Neuf (9) cas d'IRA chez des patients sous AINS : 5 en association avec diurétiques et/ou IEC ou sartans (dont 4 avec d'autres facteurs de risque associés : ascite, IRC, insuffisance hépatorénale, déshydratation chez patiente âgée) ; 1 dans un contexte d'encéphalopathie postérieure réversible du post partum, 1 cas chez une patiente âgée (≥75 ans) en automédication ; 1 chez une patiente avec rein unique dans un contexte de pyélonéphrite, et 1 chez une patiente jeune sans facteurs de risque particulier
  - Cinq (5) cas d'IRA chez des patients sous colchicine : 3 cas de surdosage (2 avec diarrhées et vomissements, dont une tentative d'autolyse et 1 cas dans un contexte de polymédication -10 co-suspects, sur antécédent d'IRC), 1 cas où le patient a présenté une diarrhée sans information sur un éventuel surdosage en colchicine et 1 cas où la colchicine était associée à de l'amoxicilline en co-suspect
  - Deux (2) autres cas sous analgésiques : 1 cas de rétention aigüe d'urine sous hydroxyzine et tramadol chez un patient de 79 ans et déshydraté, compliquée d'une IRA et d'une pyélonéphrite et un cas d'IRA suite à l'introduction de floctafénine chez un patient avec IRC et oligurie depuis 10 jours

- Un (1) cas d'IRA chez un patient âgé (>75 ans) avec antécédent d'IRC, traité pour hypertrophie bénigne de la prostate, ainsi que par un IEC et des médicaments du système nerveux.
- Trois (3) cas d'IRA sous lithium : l'un avec une lithémie élevée (dans un contexte de suspicion de surconsommation de psychotropes), l'autre en association avec des antihypertenseurs dont un ARA II, (avec suspicion d'interaction) et le dernier cas où le lithium est seul suspect, sans information sur la lithémie.
- Quinze (15) cas d'IRA sous antihypertenseurs, dont 8 associés à d'autres traitements, et détaillés ci-dessus. Pour les 7 autres, il y a 1 cas de tentative d'autolyse (médicaments impliqués : losartan et rosuvastatine), 2 cas associé à des troubles métaboliques et/ou électrolytiques (un associé à des vomissements et un avec une metforminémie élevée), 1 cas d'IRA sur IRC préexistante, 1 cas d'anurie déclenchée par la prise de paracétamol peu de temps après l'introduction d'un nouveau diurétique, 1 cas dans un contexte d'état de choc et défaillance hémodynamique consécutifs à l'introduction d'un IEC, et 1 cas sans contexte particulier.
- Un (1) cas d'IRA chez un patient traité par immunoglobulines intraveineuses, ayant pu être favorisée par des atteintes rénales préalables sous antibiotiques
- Un (1) cas d'IRA suite à une augmentation de la posologie du Déférasirox (le patient était aussi traité par ciclosporine)
- Un (1) cas d'IRA chez un patient traité par vitamine D3 en hypercalcémie suite à une surconsommation de produits laitiers les jours précédents
- Un (1) cas d'IRA anurique avec acidose lactique chez un patient traité par metformine (retrouvée en concentration élevée dans le sang) suite à un traitement antibiotique.
- Cas sans facteur de risque ou contexte particulier : 3 consécutifs à l'introduction de nouveaux traitements (prégabaline, dabigatran et ésoméprazole) et 1 survenu chez un patient traité au long cours par fénofibrate

Pour la majorité des cas (48/62), l'évolution était favorable après arrêt des médicaments suspects et traitement symptomatique si nécessaire (réhydratation, correction des troubles hydroélectrolytiques). Pour 9 cas, l'IRA n'était pas résolue à la date de réception des dernières informations malgré l'arrêt des traitements incriminés. Dans 2 cas, l'IRA a évolué jusqu'au décès. Pour les 3 derniers cas, l'évolution n'est pas connue.

IV.2.8. Troubles de la miction

Les 21 cas de troubles de la miction rapportés sont associés à des classes thérapeutiques variées, dont notamment les antinéoplasiques et les analgésiques (type anilides ou opioïdes). On retrouve :

- Cinq cas d'incontinence urinaire, liés à une syncope sous thalidomide, une confusion mentale sous nébivolol, une encéphalopathie sous ifosfamide, une lipothymie dans le cadre d'une réaction allergique au golimumab ou des tremblements généralisés avec vertiges sous acide zolédronique
- Trois cas de polyurie, dont 2 dans un contexte de diabète insipide iatrogène (1 sous antinéoplasiques et antibiotiques et 1 sous antalgiques et IPP), le dernier étant associé à un surdosage en furosémide chez un patient avec IRC
- Cinq de rétention d'urine : 1 suite à une augmentation de posologie d'un traitement pour l'incontinence (associé à des analgésiques), 2 sous analgésiques opioïdes (dont 1 dans un contexte de syndrome confusionnel chez un patient âgé), 1 associé à une prostatite aigüe sous antidépresseur et 1 secondaire à un fécalome durant une cure de chimiothérapie
- Un cas d'oligurie sous furosémide sans contexte particulier
- Deux cas de pollakiurie, un survenu sous antalgiques dans un contexte de confusion de médicaments, et un dans un contexte d'effets indésirables multiples à l'introduction d'une nouvelle chimiothérapie
- Un cas de nycturie concomitante à l'administration d'agomélatine
- Un cas de dysurie sous tramadol, 2 jours après une rétention aigüe d'urines sous paracétamol codéiné
- Un cas de fréquence de miction diminuée suite à une erreur médicamenteuse (dispensation d'oxybutinine au lieu de Di-hydan)
- Un cas de diminution de la miction dans un contexte d'effets indésirables multiples à l'introduction d'un nouveau traitement par fénofibrate
- Un cas de troubles urinaires non spécifiés chez un patient traité par rivaroxaban.

Pour 18 cas, l'évolution était favorable après arrêt des médicaments suspects. Pour les 3 autres cas, l'évolution n'est pas connue malgré l'arrêt des traitements incriminés.

IV.2.9. Hématurie

Les cas d'hématurie sont essentiellement liés à la prise d'anticoagulants (17/21 soit 85,7% des cas) :

- Onze (11) cas d'hématurie sous anti vitamines K, dont 5 avec INR augmenté et 6 avec INR normal ou inconnu. Parmi ces 6 derniers cas, 1 était favorisé par une lésion vésicale, 1 par une intervention urétrale, 1 était associé à une IRA avec rétention aigüe d'urines et 1 était associé à une colique néphrétique.
- Six (6) cas d'hématurie sous nouveaux anticoagulants oraux, dont 2 favorisés par des interventions rénales ou rectales.

Il y a également eu un cas d'hématurie sous clopidogrel, associé à une masse vésicale.

Cependant, quelques cas ont également été rapportés avec des antinéoplasiques :

- Un (1) d'hématurie sous gemcitabine et cisplatine, associé à une thrombopénie
- Deux (2) cas d'hématurie, respectivement sous enzalutamide et sous cyclophosphamide, sans facteur de risque particulier.

5 de ces cas d'hématuries étaient associés à une anémie, dont 1 où l'opération en était la cause, pour les autres, l'hématurie a entraîné la déglobulisation.

Dans la majorité des cas (17/21), l'évolution était favorable après arrêt –temporaire pour les AVK– des médicaments suspects et traitement symptomatique si nécessaire (lavage vésical…). Il y a eu 1 cas où le patient est décédé après un choc cardiogénique. Enfin, pour les 3 derniers cas, l'évolution n'est pas connue (dont 1 cas où le patient a eu une prise en charge palliative).

IV.2.10. Néphropathie cristalline

Les cas de néphropathies cristallines ont été rapportés comme étant associés principalement à des antirétroviraux (3/7 cas) : 2 cas de colique néphrétique (dont un avec un calcul retrouvé dans les urines par le patient) et 1 cas d'IRA sur lithiase (avec antécédents de calculs).

Cependant d'autres médicaments ont aussi été impliqués dans les dossiers suivants :

- Deux (2) cas de formation de microcristaux ayant entraîné une néphropathie tubulo-interstitielle (avec comme médicaments suspects respectivement l'oméprazole pour l'un et amlodipine et lévothyroxine pour l'autre)
- Un (1) cas d'infection urinaire avec hématurie, cristaux de phosphate et IRA sous aspirine
- Un (1) cas de lithiase avec hématurie sous adalimumab et méthotrexate

Pour 2 cas, l'évolution était favorable, pour l'un après arrêt du médicament suspect, pour l'autre après traitement par AINS. Pour les 5 autres cas, l'évolution n'est pas connue.

IV.2.11. Autres types d'atteinte rénale

Pour les 6 derniers dossiers, on retrouve entre autres des cas de néphropathie vasculaire :

- Un cas de vascularite nécrosante dans un contexte de lésions nécrotiques dans les membres inférieurs et supérieurs sous panitumumab en tant que traitement d'un cancer colorectal
- Un cas de vasculite rénale dans un contexte de vascularites généralisées d'origine immune sous traitement par Adalimumab pour une spondylarthrite
- Un cas d'infarctus rénal dans un contexte de syndrome des anti-phospholipides non diagnostiqué, sous contraception orale par lévonorgestrel.

Pour 2 d'entre eux, les évènements se sont résolus avec séquelles (hypertension et protéinurie résiduelle pour l'un, séquelles ischémiques des reins pour l'autre). Le 3ème a entraîné le décès du patient.

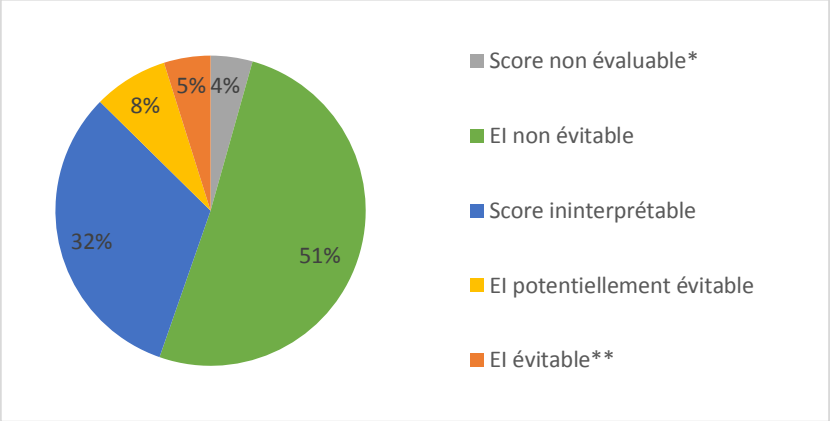
Ont également été rapportés :

- Un cas d'urines foncées sous rivaroxaban, associées à une hyperbilirubinémie et autres troubles des enzymes hépatiques.
- Un cas de reflux vésico-urétéral chez un nourrisson exposé à la lamotrigine durant la grossesse
- Un cas d'IRA consécutif à un hématome rénal, associé à une anémie sous fondaparinux

Ces cas ont eu une issue favorable, sauf le cas de malformation congénitale pour lequel l'évolution n'est pas connue.

IV.3. Evitabilité

En prenant en compte différents paramètres tels que le circuit du médicament, le respect des recommandations, les facteurs de risque du patient… l'évitabilité des cas a pu être déterminée selon l'échelle établie par Olivier & al. (Olivier et al., 2005).



** Effet indésirable non décrit dans le RCP du médicament concerné*
*** Dont 5 dus à des erreurs dans circuit du médicament*

Figure 15 - Répartition des cas en fonction de l'évitabilité des effets indésirables

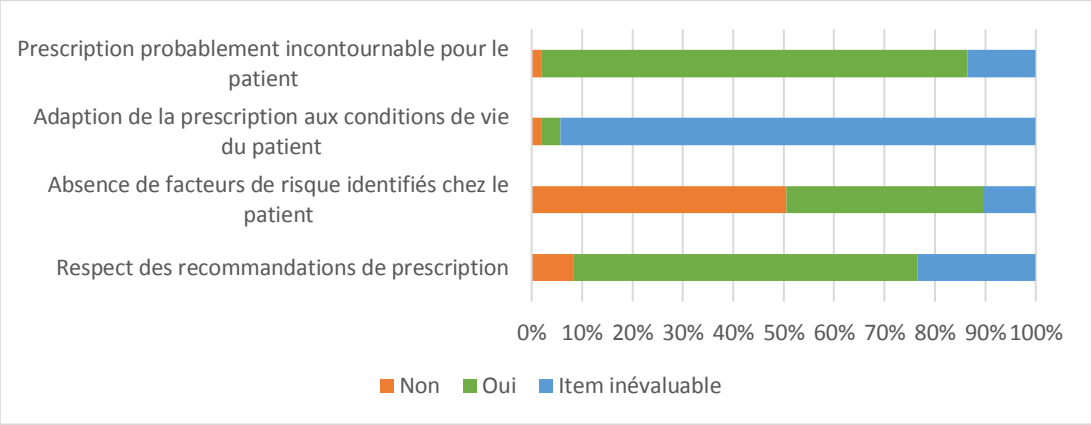


Figure 16 - Score attribué aux cas pour chaque item évalué[*]

Parmi les 10 cas évitables, 5 étaient la conséquence d'erreurs dans le circuit du médicament (confusion de 2 médicaments, administration d'une dose trop élevée…). Les autres étaient dus à des traitements inadaptés chez des patients ayant des facteurs de risque (AINS en automédication chez un patient ayant une IRC sévère traité par diurétiques et triméthoprime, prise d'AINS au long cours par un patient malgré les tentatives d'arrêt par le médecin, association d'IEC avec d'autres antihypertenseurs majorant l'effet hypotenseur chez une patiente très âgée, inobservance d'un laxatif chez un patient cirrhotique traité par diurétiques).

[*] A l'exclusion des 6 cas non évaluables car score non connu, des 5 cas d'erreur médicamenteuse et des 3 cas de tentative de suicide

Les 16 cas potentiellement évitables impliquaient pour la plupart des patients traités par diurétiques et IEC ou ARA II, ou encore ayant présenté une IRA suite à l'introduction de colchicine (le patient ayant présenté une diarrhée et des vomissements évoquant un possible surdosage). Il y a également eu des cas d'IRA dans des contextes :

- de surdosage en ciclosporine (prescription de doses élevées par rapport aux recommandations) ;
- d'acidose lactique due à un surdosage en metformine associée à un blocage du système rénine-angiotensine due à une association d'un diurétique avec un IEC et un ARA II ;
- et d'hypercalcémie possiblement due à une surconsommation de produits laitiers.

Il y a eu également 2 cas d'IRA chez des patients âgés de plus de 75 ans, traités par de nombreux médicaments (>5) et ayant des antécédents d'insuffisance rénale.

Il y a enfin eu un cas de rétention urinaire chez un patient de 86 ans traité par la solifénacine (déconseillé chez les patients de plus 75 ans selon Laroche à cause de ses effets anticholinergiques (Laroche et al., 2009)) et un cas d'hématurie chez un patient traité par antivitamine K et aspirine et ayant récemment subi une résection de polypes vésicaux.

Près de la moitié des cas étaient non évitables : les conditions de prescription avaient été respectées sur la base des informations disponibles, et les patients n'avaient pas de facteurs de risque particuliers ou bien alors le traitement était incontournable.

Près d'un tiers des cas avaient un score d'évitabilité ininterprétable : soit il manquait d'informations dans le cas pour l'évaluer (par exemple, posologie non renseignée), soit certains patients présentaient des facteurs de risque, mais cependant le traitement était nécessaire et/ou les conditions de prescription respectées, d'où un score nul.

Pour l'ensemble des cas, évitables ou non, l'effet était attendu pour au moins un des médicaments pris par le patient à l'exception de 9 cas, ayant donc un score d'évitabilité inévaluable (score B1 selon la méthode d'imputabilité de Bégaud) :

- 3 cas de tentative de suicide
- Un cas reflux vésico-urétéral survenu chez un bébé exposé à la lamotrigine pendant la grossesse mais antécédent chez un cousin germain
- Un cas de néphropathie tubulo-interstitielle avec microcristaux sous amlodipine et lévothyroxine. Pas de cause retrouvée autre que médicamenteuse mais imputabilité douteuse.

- Un cas de syndrome polyuro-polydipsique sur diabète insipide néphrogénique sous kétoprofène, oméprazole et paracétamol codéiné. Pas de cause retrouvée autre que médicamenteuse mais imputabilité douteuse.
- Un cas de néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA sous infliximab, chez un patient ayant une maladie auto-immune (spondylarthrite ankylosante) et imputabilité douteuse.
- Un cas de nycturie sous agomélatine, chez un patient sans facteur de risque et avec une imputabilité plausible.
- Un cas d'IRA et trouble des tubes urinifères sous fosfomycine et phytothérapie chez une patiente sujette à des cystites chroniques et imputabilité douteuse.

L'évitabilité des cas a également été analysée selon l'échelle de Laroche (Laroche et al., 2009) : pour 3 cas parmi les 68 rapportés chez des patients de plus de 75 ans, les médicaments suspects étaient considérés comme inappropriés chez les personnes âgées.

IV.4. Informativité

Dans 65 cas parmi les 206 analysés (soit 31,5%), le sexe, l'âge et le poids étaient rapportés. Pour 139 (67,5%) d'entre eux, le poids manquait. Pour les 2 derniers, dans l'un le sexe n'était pas rapporté, dans l'autre l'information sur l'âge n'était pas disponible (nouveau-né exposé pendant la grossesse).

Parmi les 206 cas, les antécédents et traitements concomitants étaient rapportés pour 189 d'entre eux (soit 91,7%). Dans les cas restants, 3 n'avaient que les antécédents de rapportés, 2 seulement les traitements concomitants et 12 ni l'un ni l'autre.

Concernant la posologie et les dates de traitement, les informations étaient disponibles pour 36 cas sur 206 (17,5%) et imprécises ou incomplètes pour 164 cas (79,6%), dont 144 cas pour lesquels il ne manquait que les posologies. Enfin, pour 3 cas, ni posologie ni date n'étaient rapportés. Les 3 derniers cas rapportaient des tentatives de suicide, mais pour seul l'un d'eux la quantité de médicaments ayant été ingérée a pu être déterminée.

À noter, parmi les 16 cas rapportant des surdosages ou des suspicions de surdosage (à l'exclusion des tentatives de suicide), la posologie n'était pas renseignée pour 12 d'entre eux (soit 75%).

Parmi 151 cas d'insuffisance rénale (tous les cas donc à l'exclusion des lithiases, des hématuries, des troubles de la miction et autres pathologies rénale diverses), un bilan biologique (avec notamment créatininémie et/ou clairance de la créatinine, plus ou moins urée) était rapporté pour 129 d'entre eux (85,4%). Dans 28 cas, un bilan hydroélectrolytique complet était disponible, pour un autre cas, il n'y avait aucune valeur.

Pour les 22 cas restants (14,6%), ce bilan n'était pas renseigné. De plus 37 / 151 cas (24,5%) rapportaient des résultats d'imagerie ou biopsie rénale et 15 / 151 cas (9,9%) rapportaient des résultats de bilan inflammatoire (éosinophiles, immunoglobulines, recherche d'anticorps…).

Parmi les 7 cas de néphropathies cristallines, des résultats d'imagerie et les valeurs biologiques étaient rapportées pour 4 d'entre eux, pour un autre seulement des données d'imagerie, le suivant uniquement les valeurs biologiques et pour les derniers, aucun examen complémentaire n'était disponible.

Parmi les 11 cas d'hématurie rapportés sous anti-vitamines K, la valeur de l'INR était rapportée pour 6 d'entre eux (54,5%). Sur le total des 21 cas d'hématurie (pas tous imputés à des anticoagulants), des résultats d'imagerie étaient rapportés pour 5 d'entre eux.

Le diagnostic des 21 cas de troubles de la miction rapportés était basé essentiellement sur un examen clinique. Il n'y a pas eu de résultats d'examens complémentaires rapportés.

Pour les 6 derniers cas rapportant diverses affections touchant le rein, des informations sur des examens complémentaires effectués étaient disponibles pour tous les cas (imagerie ou bilan biologique).

V. Discussion

V.1. Comparaison avec les données de la littérature

La démographie de l'ensemble des cas est cohérente avec les facteurs de risque connus (*cf. section* 0) :

- Plus de la moitié des cas ont été rapportés chez des patients de plus de 60 ans,
- 28 patients avaient des antécédents d'atteinte rénale ou une IRC sous-jacente,
- 37 patients étaient en situation ou à risque de déshydratation (diarrhée, sepsis, ascite, insuffisance cardiaque, pancréatite …)
- 16 patients ont été exposés à de multiples néphrotoxiques
- 7 patients étaient diabétiques.

Il a y plus de cas de cas impliquant des sujets masculins que féminins (115 vs 89) mais le format de l'étude ne permet pas d'en tirer des conclusions quant à un surcroît de risque d'atteinte rénale chez les hommes, en l'absence de population témoin comparable.

Les cas ont été regroupés en fonction du type d'atteinte rénale rapportée, en effet, les mécanismes, les médicaments impliqués, les facteurs de risque… ne sont pas toujours les mêmes. Il a été assez facile de distinguer les cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, mais pour les insuffisances rénales organiques, étant donné que souvent plusieurs structures du

rein étaient atteintes (tubules, interstitium, glomérule), il n'a pas été possible de les séparer en seulement 2 catégories -nécrose tubulaire et néphropathie interstitielle comme décrit dans la section I.2.2.3. En fonction des informations disponibles, les cas ont donc été répartis dans les 4 catégories suivantes : atteintes interstitielles, tubulo-interstitielles, tubulaires et glomérulaires. Enfin, pour environ la moitié des cas, les informations disponibles étaient insuffisantes pour pouvoir les classer dans une catégorie ou l'autre, ils ont donc été rassemblés dans le groupe insuffisance rénale aigüe d'origine non spécifiée ou insuffisance rénale organique de type non spécifié quand on avait la notion d'une altération du rein, mais pas la localisation précise. Les cas de néphropathies cristallines, d'hématurie et de troubles de la miction ont été également regroupés en 3 autres catégories. Enfin, les derniers cas restants n'ont pu être classés nulle part (catégorie « divers ») : vascularite nécrosante, néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A, malformation rénale congénitale, hématome du rein, infarctus rénal, urines foncées dans un contexte d'ictère.

Pour chaque type d'atteinte rénale bien définie (à l'exclusion donc des insuffisances rénales d'origine non spécifiée), le profil des différents médicaments impliqués et l'évolution des cas était en cohérence avec les informations disponibles dans la littérature (cf. section 0 décrivant les mécanismes physiopathologiques associés aux principales classes de médicaments néphrotoxiques).

V.2. Evitabilité

Au total, 4,9% des cas étaient évitables, et 7,8% potentiellement évitables selon l'échelle d'Olivier et al. soit une préventabilité globale de 12.7%. Il s'agit d'une proportion plus faible que celle déterminée dans la plupart des études sur la préventabilité des effets indésirables réalisées en France ces 30 dernières années et relevées par Pascale Olivier-Abbal en 2015 (entre 1,5% et 83%, moyenne : 49.8%) (Olivier-Abbal, 2016).

Différents facteurs peuvent expliquer ces variations :

- Les populations étudiées ne sont pas les mêmes : différents types d'environnements (milieux hospitaliers, service d'urgence, base nationale de pharmacovigilance…), de pathologies ou de médicaments sont impliqués (étude chez des patients traités par anti-vitamines K ou inhibiteurs de protéine kinase). Cependant, la plupart de ces études ne se concentrent pas sur un type de médicament ou d'évènement particulier.

- Les méthodes utilisées ne sont pas les mêmes : évaluation implicite (consensus d'un groupe d'experts) ou explicite (score selon une échelle préalablement définie), avec recueil de données prospectives ou rétrospectives.

Dans ce cas particulier (patients ayant expérimenté des effets rénaux), ce score relativement bas de préventabilité peut s'expliquer par le fait que la majorité des patients concernés avaient au moins un facteur de risque d'atteinte rénale préexistant et que les principales classes de médicaments impliquées (anti-infectieux, médicaments du système cardiovasculaire et antinéoplasiques/immunomodulateurs) sont souvent incontournables pour les patients traités par ces produits.

Cependant, cette proportion de cas évitables à 12,7% est à considérer avec précaution. En effet, les scores ont été calculés par une seule personne. Or, il a été montré que même en se basant une échelle préétablie, les scores attribués peuvent varier en fonction de l'opérateur (Olivier et al., 2002). Enfin, un tiers des cas ont un score ininterprétable, pouvant s'expliquer par les facteurs suivants :

- Sur 101 cas ayant un score négatif pour au moins l'un des 3 premiers critères (respect des recommandations du médicament, facteurs de risque identifiés, adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient), 83 d'entre eux ont été rapportés chez des patients pour lesquels les prescriptions étaient probablement incontournables.
- Certains critères n'ont pu être scoré par manque d'informations : sur 192 cas (à l'exclusion des cas avec des effets non décrits dans le RCP des médicaments, des tentatives d'autolyse et des erreurs dans le circuit du médicament), 183 (95%) avaient au moins un critère scoré à 0 :
    - Respect des recommandations du médicament : pour 45 cas, il manquait des informations pour évaluer les conditions de prescription, notamment les posologies pour les cas de suspicion de surdosage, ou pour les cas impliquant des traitements pour lesquels une adaptation posologique est nécessaire du fait de l'âge ou des facteurs de risque.
    - Facteurs de risque identifiés : dans 20 cas, les antécédents du patient n'étaient pas rapportés.
    - Adaptation de la prescription aux conditions de vie et à l'environnement du patient : 181 cas avec un score égal à 0. Il est quasi impossible avec les informations rapportées dans la BNPV d'évaluer si la prescription est adaptée aux conditions de vie du patient.

- Utilité de la prescription : pour 26 cas, l'indication n'était pas connue ou trop imprécise pour évaluer son caractère inévitable

V.3. Informativité

Pour plus de la moitié des cas, le poids manquait. Or il s'agit d'une information importante dans les cas où la posologie d'un médicament dépend du poids. De plus, un éventuel surpoids peut être un facteur de risque pour de nombreuses pathologies.

Dans une grosse majorité de cas, les informations sur la posologie manquaient, ce qui, en particulier dans les cas de surdosage/suspicion de surdosage, ne permet pas de vérifier que les recommandations ont par exemple été respectées, et donc ne permet pas de savoir si l'effet était évitable.

En ce qui concerne la recherche de facteurs confondants, les antécédents et traitements concomitants étaient disponibles pour la majorité des cas. Pour les 151 cas d'insuffisance rénale, si un bilan biologique plus ou moins complet était rapporté pour la majorité des cas (129 soit 85,4%), très peu de cas rapportaient des résultats d'imagerie ou biopsie rénale (37 soit 24,5%) ou de bilan inflammatoire (15 soit 9,9%). Or dans la plupart des cas, il est essentiel d'éliminer les éventuelles étiologies autres que médicamenteuses avant de pouvoir assurer qu'un effet indésirable donné est associé à un produit de santé.

Conclusion

Les atteintes rénales, et en particulier les IRA, peuvent mettre en jeu la vie du patient. Outre les décès, elles entraînent des séquelles à plus ou moins long terme (infections nosocomiales, troubles cardio-vasculaires, maladie rénale chronique…), et ont également des conséquences économiques en termes de prise en charge des soins. Or, une proportion assez importante de ces IRA est d'origine médicamenteuse.

Nous avons tout d'abord rappelé quelques généralités sur la physiologie du rein, et les pathologies qui peuvent affecter son bon fonctionnement. Les différents mécanismes de néphrotoxicité identifiés dans la littérature ont été revus, ainsi que les facteurs favorisant ces phénomènes. Puis ensuite, nous avons abordé le système de pharmacovigilance, qui, via le recueil de notifications à différentes échelles (locale, nationale ou mondiale), permet de détecter rapidement les effets indésirables associés à un médicament donné.

Cependant, afin de bien caractériser ces risques, il est nécessaire d'obtenir des informations sur le contexte de leur survenue : chronologie, antécédents, traitements concomitants… En effet, avant de pouvoir prendre des mesures ayant un impact important telles qu'une modification ou un retrait d'une AMM, il convient d'avoir des preuves suffisantes pour démontrer un lien de causalité entre un médicament et une réaction donnée, par exemple, un effet néphrotoxique.

C'est pourquoi une analyse des cas d'atteinte rénale recueillis par le CRPV de Rouen a été conduite, afin d'évaluer si nous étions en mesure de fournir les informations requises pour une détection et une analyse de signal plus rapide et plus précise.

L'analyse des 206 cas d'atteintes rénales identifiés dans la BNPV pour la région de Haute-Normandie a montré une démographie cohérente avec ce qui est connu dans la littérature : la majorité des patients présentaient un ou plusieurs facteurs de risque déjà bien identifiés. Cependant la préventabilité globale de ces cas est assez faible (12.7% auraient pu être évités si les conditions de prescription avaient été respectées) par rapport à celle déterminée dans la plupart des études réalisées en France ces 30 dernières années (moyenne : 49.8%) (Olivier-Abbal, 2016). Une des explications à ce faible taux est le manque d'informativité des cas de pharmacovigilance sur certains facteurs ayant pu favoriser la survenue d'une atteinte rénale : posologie des traitements suspects, antécédents du patient...

Cependant, ce travail comporte certaines limites. Il n'a pas toujours été possible de catégoriser les cas d'IRA selon leur origine par manque d'informations sur l'étiologie

(examens non réalisés ou résultats non transmis), c'est pourquoi pour les catégories « Atteinte organique non spécifiée » et « Insuffisance rénale, origine non spécifiée », l'analyse du contexte ne peut pas démontrer de tendance particulière, ces groupes mélangeant divers types d'IRA. De plus, lors de l'analyse de l'évitabilité des évènements, une grande proportion de cas (32%) a obtenu un score ininterprétable par manque de détails permettant d'évaluer si la prescription correspondant aux dernières recommandations ou était adaptée aux conditions de vie du patient.

Les déclarants n'ont pas toujours le temps ou les moyens de donner beaucoup de détails lorsqu'ils déclarent un cas, cependant des cas mieux documentés pourraient au niveau des laboratoires pharmaceutiques permettre de fournir une information sur le médicament plus précise via le RCP, et mieux détailler au niveau des plans de gestion des risques (PGR) les mesures de prévention (Sommet et al., 2007).

En s'appuyant sur les données de ce travail, il a été élaboré un aide-mémoire pour le recueil des effets indésirables d'origine rénales, qui permettra de mieux documenter ces cas. Il viendra en complément de la fiche de recueil du CRPV, et permettra d'orienter les questions à poser au rapporteur afin d'obtenir des informations pertinentes pour l'évaluation des cas d'insuffisance rénale (cf. Annexe 2). L'impact de cette fiche sur la documentation des notifications d'effets indésirables pourra être étudié dans un second temps.

Bibliographie

American Society of Nephrology, éditeur. Onco-Nephrology Curriculum. Chapitre 11: Chemotherapy and Kidney Injury. 2016. Disponible sur : https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/

ANSM, éditeur. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. 2018. Disponible sur: www.ansm.sante.fr

ANSM. Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries - Point d'information. 2018. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-du-bon-usage-de-l-amoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries-Point-d-information

ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0

Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. CMAJ Open. 16 avr 2015;3(2):E166‑71.

Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Updating the French Method for the Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. Thérapie. mars 2013;68(2):69‑76.

Azab AN, Shnaider A, Osher Y, Wang D, Bersudsky Y, Belmaker RH. Lithium nephrotoxicity. Int J Bipolar Disord [Internet]. déc 2015 [cité 12 févr 2018];3(1). Disponible sur: http://www.journalbipolardisorders.com/content/3/1/13

Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016;7(3):136–147.

Barza M. The Nephrotoxicity of Cephalosporins: An Overview. J Infect Dis. mai 1978;137, supplement:S60‑73.

Berns JS, Kasbekar N. Highly Active Antiretroviral Therapy and the Kidney: An Update on Antiretroviral Medications for Nephrologists. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:117‑29.

Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. Nat Clin Pract Nephrol. févr 2006;2(2):80‑91.

CHU de Rouen. Les missions du Centre régional de pharmacovigilance [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: https://www.chu-rouen.fr/nos-missions/

Code de la santé publique. Art L5121-25. Créé par: LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 28. Version consolidée à la date du 15 janvier 2015.

CUEN - Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Chapitre 15 : Insuffisance rénale chronique et maladies rénales chroniques. In: Néphrologie. 7ème ed. ELLIPSES; 2016. p. 229‑48. (Réussir l'ECN).

CUEN - Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Chapitre 25 : Néphropathies interstitielles chroniques. In: Néphrologie. 7ème ed. ELLIPSES; 2016. p. 383‑6. (Réussir l'ECN).

CUEN - Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Chapitre 27 : Synthèse : classification des néphropathies. In: Néphrologie. 7ème ed. ELLIPSES; 2016. p. 413. (Réussir l'ECN).

De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, Deray G, éditeurs. Clinical Nephrotoxins: Renal Injury from Drugs and Chemicals. 3ème ed. Boston, MA: Springer US; 2008. XVII, 987.

De Bruyne LKM. Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure. Postgrad Med J. 5 janv 2003;79(931):268‑71.

Drake MJ, Nixon PM, Crew JP. Drug-induced bladder and urinary disorders. Incidence, prevention and management. Drug Saf. juill 1998;19(1):45‑55.

Elder NC, Dovey SM. Classification of medical errors and preventable adverse events in primary care: a synthesis of the literature. J Fam Pract. 2002;51(11):927–932.

Elshama SS, El-Kenawy AE-M, Osman HEH. Hepatotoxicity and nephrotoxicity of colchicine prolonged use in the rats. Int J. 2014;2(4):1012–1023.

European Medicines Agency. EMA pharmacovigilance system manual. 2016. 26 p.

Ganong WF, Barret K, Boitano S, Brooks H, Barman S. Physiologie médicale. 3ème édition. Bruxelles: De Boeck; 2012. 689 p.

Geenen RWF, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. Insights Imaging. déc 2013;4(6):811‑20.

Gougoux A. Physiologie des reins et des liquides corporels. 2ème édition. Québec (Québec): Éditions MultiMondes; 2009. 364 p.

Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. Neth J Med. sept 2011;69(9):379–383.

Hôpital Paris Saint Joseph. Chirurgie urologique - Urologie et prostate - L'appareil urinaire [Internet]. Site de l'Hôpital Paris Saint Joseph. [cité 27 sept 2016]. Disponible sur: http://www.hpsj.fr/nos-specialites/chirurgie/chirurgie-urologique/lurologie/

Institut National Du Cancer (INCA). Anatomie du rein - Cancer du rein [Internet]. Site de l'INCA. [cité 27 sept 2016]. Disponible sur: http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein

Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. Kidney Int Rep. juill 2017;2(4):504‑14.

Kamina P. Anatomie clinique Organes urinaires et génitaux, pelvis, coupes du tronc. 4ème. Vol. 4. MALOINE; 2014. 369 p.

Kemper J, Kniska K. Pathophysiology and treatment of calcineurin inhibitor nephrotoxicity [Internet]. 2014. Disponible sur: http://digitalcommons.wustl.edu/kidneycentric_all/2

Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. Clin Kidney J. 1 févr 2014;7(1):11‑22.

Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. Rev Médecine Interne. juill 2009;30(7):592‑601.

Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Acute Kidney Injury: a global alert. J Bras Nefrol. 2013;35(1):1‑5.

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.

Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. Antimicrob Agents Chemother. mai 1999;43(5):1003–1012.

Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:481–508.

National Institute for Health and Care Excellence. Acute kidney injury: prevention, detection and management. 2013.

Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician. 15 sept 2008;78(6):743‑50.

Neto R, Oliveira G, Pestana M. Nefrotoxicidade dos antivíricos. Acta Med Port. 2007;20:59‑63.

Official Journal of the European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to

medicinal products for human use amended by Directive 2010/84/EU of 15 December 2010 and Directive 2012/26/EU of 25 October 2012.

Official Journal of the European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency amended by Regulation (EU) No 1235/2010 of 15 December 2010 and by Regulation (EU) No 1027/2012 of 25 October 2012.

Olivier P, Boulbés O, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. Drug Saf. 2002;25(14):1035‑44.

Olivier P, Caron J, Haramburu F, Imbs JL, Jonville-Béra AP, Lagier G, et al. Validation of a measurement scale: example of a French Adverse Drug Reactions Preventability Scale. Therapie. 2005;60(1):39–45.

Olivier-Abbal P. Measuring the preventability of adverse drug reactions in France: A 2015 overview. Thérapie. avr 2016;71(2):195‑202.

Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Worldwide withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review and analysis. Crit Rev Toxicol. 2 juill 2016;46(6):477‑89.

Pazhayattil GS, Shirali AC. Drug-induced impairment of renal function. Int J Nephrol Renov Dis. 12 déc 2014;7:457‑68.

Perazella MA, Luciano RL. Review of select causes of drug-induced AKI. Expert Rev Clin Pharmacol. 4 juill 2015;8(4):367‑71.

Perazella MA. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. Clin J Am Soc Nephrol. 1 oct 2012;7(10):1713‑21.

Presne C, Fakhouri F, Noël L-H, Stengel B, Even C, Kreis H, et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. Kidney Int. 2003;64(2):585–592.

Seale TW, Rennert OM. Mechanisms of antibiotic-induced nephrotoxicity. Ann Clin Lab Sci. 1982;12(1):1–10.

Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther. 15 juin 2007;26(4):545‑53.

Singh NP, Ganguli A, Prakash A. Drug-induced kidney diseases. J Assoc Physicians India. oct 2003;51:970–979.

Sommet A, Bagheri H, Montastruc J-L. De la pharmacovigilance à la gestion des risques – From pharmacovigilance to risk management plans. Lett Pharmacol. 2007;21(1‑2):6.

Suki WN, Massry SG. Therapy of Renal Diseases and Related Disorders. Boston: Springer US; 1990.

Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of preventable adverse events in elderly patients: population based review of medical records. BMJ. 2000;320(7237):741–744.

UMC. UMC | Half a century of pharmacovigilance [Internet]. Updated on January 29, 2019. Disponible sur: https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/half-a-century-of-pharmacovigilance/

Verhamme KMC, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. Drug Saf. 2008;31(5):373‑88.

Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. BMJ. 2001;322(7285):517–519.

WHO (World Health Organization), éditeur. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva; 2002. 48 p.

Annexe 1 : Glossaire

Ci-après les définitions de quelques termes couramment utilisés en pharmacovigilance, selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (ANSM, 2018b).

Instances de pharmacovigilance nationales et européennes :

Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) : Structure de pharmacovigilance, membre des réseaux régionaux de vigilances et d'appui et dans le périmètre desquels ils sont constitués. Une convention tripartite ANSM-CRPV-ARS fixe leurs modalités de fonctionnement.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : Établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé, financé par une subvention de l'État, ayant un rôle d'évaluation, d'expertise, de contrôle, de décision et d'information dans le domaine de la régulation et de la sécurité sanitaire des produits de santé. Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Elle s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps), qui s'était substituée en 1999 à l'Agence du médicament créée en 1993.

Base nationale de pharmacovigilance (BNPV) : Base de données qui centralise, sous la responsabilité de l'ANSM, les cas anonymisés d'effets indésirables survenus en France et recueillis par les centres régionaux de pharmacovigilance.

Système de pharmacovigilance : Structure mise en place et utilisée par chaque État membre ainsi que par tout titulaire d'AMM et/ou d'exploitant afin de s'acquitter des obligations qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et visant à surveiller la sécurité des médicaments et à repérer toute modification du rapport entre les bénéfices et les risques.

Système national de pharmacovigilance : Dispositif comprenant en France un échelon national (ANSM), régional (les CRPV) et local (les établissements de santé, les professionnels de santé, les patients/associations agréées de patients/tout usager du système de santé). Les exploitants et titulaires de l'AMM font partie des acteurs du système. Ce dispositif permet aux différents acteurs de s'acquitter des obligations de pharmacovigilance en vigueur selon la règlementation nationale et européenne. La pharmacovigilance comprend l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments que ce risque soit potentiel ou avéré.

Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency : EMA) : Organisme décentralisé de l'Union européenne créé en 1995, siégeant à Londres et chargé de coordonner les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités compétentes des Etats membres en vue de fournir à ces derniers, ainsi qu'à la Commission européenne, des avis scientifiques sur toute question d'autorisation (qualité, efficacité et sécurité) et de surveillance des médicaments dans la Communauté européenne, qui lui est soumise conformément aux dispositions de la réglementation communautaire. L'EMA est également responsable de la coordination du système de pharmacovigilance.

Base européenne de pharmacovigilance (EudraVigilance : EV) : Base de données dénommée "EudraVigilance" sous la responsabilité de l'EMA qui centralise les cas anonymisés d'effets indésirables survenus dans l'Espace économique européen (EEE) ou dans d'autres pays pour tous les médicaments utilisés dans l'EEE.

Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC) : Instance d'expertise scientifique spécialisée en pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments composée notamment de représentants de chacun des États membres. Ce comité émet des recommandations ou avis sur tout aspect concernant la sécurité d'emploi des médicaments au CHMP ou au CMDh, instances compétentes selon les procédures d'enregistrement des médicaments concernés.

Comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use : CHMP) : Instance d'expertise de l'Agence européenne des médicaments composée notamment de représentants de chacun des États membres, chargée de fournir un avis scientifique sur les dossiers de demande d'autorisation de médicaments et de leurs mises à jour (renouvellement, modifications, réévaluation) en vue de les fournir à la Commission européenne.

Groupe de coordination des procédures de reconnaissances mutuelles et décentralisées (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures Human : CMDh) : Instance européenne multidisciplinaire composée uniquement de représentants de chaque État membre chargée d'examiner toute question relative à l'AMM et ses mises à jour (renouvellement, modifications, réévaluation, etc…) des médicaments à usage humain autorisés selon la procédure de reconnaissance mutuelle ou la procédure décentralisée.

Dossier permanent du système de pharmacovigilance (pharmacovigilance system master file : PSMF) : Ensemble des informations exposant avec précision le système de

pharmacovigilance mis en place par le titulaire d'AMM et/ou l'exploitant et qui contient les informations et les documents clés sur tous les aspects des activités de pharmacovigilance, notamment les informations sur les tâches sous traitées. Il vise à permettre aux autorités nationales compétentes de vérifier la conformité du système sous tous ses aspects.

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : Autorisation administrative préalable à la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique, délivrée par une autorité compétente au vu de critères de qualité de sécurité et d'efficacité. En France, elle peut être délivrée soit par la Commission européenne (au terme de la procédure centralisée d'AMM), soit par le Directeur général de l'ANSM (au terme d'une procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée d'AMM). Le dossier de demande d'autorisation est constitué par toute personne physique ou morale, établie dans l'Union européenne, dénommée « le demandeur », futur titulaire de cette AMM.

Titulaire de l'AMM (marketing authorisation holder : MAH) : Celui qui détient une autorisation de mise sur le marché d'un médicament (voir AMM). Ce titulaire peut assurer l'exploitation de ce médicament ou confier une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation (dont la pharmacovigilance) à une autre entreprise ou organisme.

Définitions de termes couramment utilisés en pharmacovigilance :

Abus (d'un médicament) : Usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

Cas/Observation individuelle d'effet indésirable : Ensemble des informations (format et contenu) relatives à la survenue d'un effet indésirable chez un patient.

Déclarant : Professionnel de santé ou usager (patient, proche, représentant ou tiers) qui transmet un cas d'effet indésirable ou tout autre question ou information relative à une exposition à un médicament au système de pharmacovigilance.

Déclaration ou notification ou signalement : Transmission d'un cas d'effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou de toute autre question ou information relative à une exposition au médicament au système de pharmacovigilance. Elle peut être spontanée ou sollicitée.

Effet indésirable (EI) : Réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage

hors-AMM de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle.

La suspicion d'une réaction indésirable à un médicament, signifiant qu'il y a au moins une possibilité raisonnable d'une relation entre le produit et l'évènement indésirable devrait être une raison suffisante pour rapporter ce cas.

Effet indésirable grave (EIG) : Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé.

Effet indésirable inattendu : Effet indésirable dont la nature, la sévérité, ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.

Erreur médicamenteuse : Omission ou réalisation non intentionnelle d'un acte au cours du processus de soins impliquant un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un évènement indésirable pour le patient. L'erreur médicamenteuse peut être avérée ou potentielle (interceptée avant l'administration au patient).

Évènement indésirable : Toute manifestation nocive et non recherchée survenant chez une personne traitée par un/des médicament(s), sans préjuger d'un lien avec le(s) médicament(s).

Mésusage : Usage non conforme aux termes de l'autorisation (AMM, ATU (autorisation temporaire d'utilisation)), de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié.

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) : Document destiné aux professionnels de santé, validé par les autorités lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou lors de leur enregistrement contenant les informations nécessaires au bon usage du médicament et mis à jour si besoin. Disponible sur le site de l'ANSM et dans la base de données publique du médicament.

Sévérité de l'effet indésirable : Traduit l'intensité clinique d'un effet indésirable et son retentissement sur la personne exposée.

Signal : Toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation.

Surdosage : Administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée, supérieure à la dose maximale recommandée par le RCP. En pratique, il s'agit d'une exposition aboutissant à des concentrations plasmatiques élevées. Il peut s'agir d'une prise excessive (intentionnelle ou accidentelle) d'un médicament.

Annexe 2 : Fiche mémo « documentation d'une notification d'atteinte rénale »

Mémo

Insuffisance rénale

Rappel des informations à rechercher pour pouvoir évaluer un cas de pharmacovigilance rapportant une insuffisance rénale

Taille et poids du patient

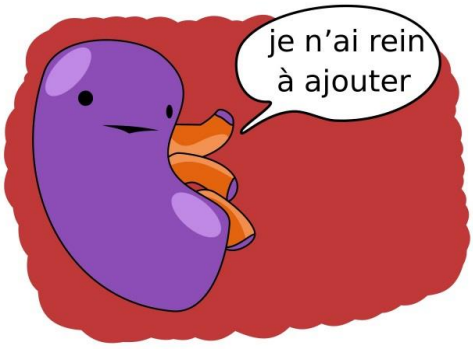
pour pouvoir évaluer correctement la posologie

Description de la réaction indésirable

- **Miction** : oligurie, anurie…
- **Signes locaux** : douleurs rénales, hématurie macroscopique…
- **Signes généraux** : œdèmes, hypertension, déshydratation, collapsus/choc, fièvre, éruption, arthralgies, ictère, purpura

Examens complémentaires

- Urée
- Ionogramme urinaire
- Résultats de l'échographie rénale



© Matthieu Riegler, CC-BY, Wikimedia

Serment de Galien

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



MACE DE GASTINES Lucie

Pharmacovigilance des atteintes rénales : étude des pratiques au CRPV de Rouen

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 63 p.

RESUME

Les insuffisances rénales ont de lourdes conséquences en termes de morbi-mortalité. Or, une grande proportion d'entre elles est d'origine médicamenteuse. En effet, de par son rôle d'élimination des déchets, le rein est très sensible à la présence de toxiques dans le sang.

La caractérisation de la néphrotoxicité des médicaments permet de prendre des mesures de prévention appropriées, voire de les retirer du marché si le risque est trop élevé. La pharmacovigilance, qui repose sur la déclaration des effets indésirables par les médecins et les patients, y contribue. Cependant cela nécessite une preuve suffisante de causalité entre une réaction et un produit, ce qui passe par des cas bien documentés (chronologie, éventuels facteurs confondants…).

Nous avons donc souhaité évaluer si les cas enregistrés par le centre de pharmacovigilance de Rouen étaient suffisamment documentés pour contribuer à ces analyses de sécurité : nous avons donc analysé tous les cas d'atteinte rénale recueillis entre le 1er Janvier 2013 et le 31 Décembre 2015 pour évaluer leur évitabilité et informativité.

Parmi les 206 cas analysés, 12.7% étaient évitables ou potentiellement évitables (erreur médicamenteuse, présence de facteurs de risque). Cependant, pour 32% des cas, le score était ininterprétable dû à un manque d'informations (posologie, antécédents, imagerie…).

Ce défaut d'information peut être lié à un manque de temps du côté du déclarant, ou une méconnaissance des données utiles à l'évaluation d'un cas. Suite à ce constat, il a été élaboré un aide-mémoire pour le recueil des effets indésirables d'origine rénale, afin d'orienter les questions à poser au rapporteur pour obtenir des informations plus pertinentes.

MOTS CLES : Pharmacovigilance - Atteintes rénales - Insuffisance rénale – Evitabilité - Informativité

JURY

Président : Mr BELLIEN Jérémy, Maître de conférences

Membres : Mme MASSY Nathalie, Docteur en médecine

Mr MULDER Paul, Professeur

Mme RIFFAULT Marie-Pierre, Docteur en pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 27 mars 2019