



**HAL**  
open science

**Insuffisance rénale aiguë associée à fébuxostat et  
allopurinol : une étude de disproportionnalité dans la  
base de données mondiale de pharmacovigilance  
(VigiBase)**  
Amayelle Rey

► **To cite this version:**

Amayelle Rey. Insuffisance rénale aiguë associée à fébuxostat et allopurinol : une étude de disproportionnalité dans la base de données mondiale de pharmacovigilance (VigiBase). Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-03236009

**HAL Id: dumas-03236009**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03236009>**

Submitted on 26 May 2021

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

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

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE  
UFR DE PHARMACIE**

**MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE**

**Option INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE**

*Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de*

**THÈSE**

**Pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 2019

Par

**Amayelle Rey**

Née le 30 novembre 1991 à Paris

**Insuffisance rénale aigüe associée à fébuxostat et allopurinol :  
une étude de disproportionnalité dans la base de données  
mondiale de pharmacovigilance (VigiBase)**

Président du Jury : **Professeur Sophie Liabeuf**, Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Membres du Jury :

**Professeur Nicolas Simon**, Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Docteur Benjamin Batteux**, Médecin, Assistant Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Directeur de Thèse : **Docteur Valérie Gras-Champel**, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Thèse n° : 78**

## Remerciements

**Au Président du jury,**

**Madame le Professeur Sophie LIABEUF,**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Je vous en remercie sincèrement. Veuillez trouver dans ce mémoire l'expression de mon plus profond respect. Au-delà de cette thèse d'exercice, vous m'accompagnez depuis plus de deux ans dans mon parcours professionnel et avez su être à l'écoute afin de forger et d'adapter une thèse de science qui me correspond. Cela est pour moi la vraie définition de l'enseignement, et pour cela, je vous remercie.

**Aux membres du jury,**

**Madame le Docteur Valérie GRAS-CHAMPEL, ma directrice de thèse,**

Un immense merci pour m'avoir encadrée tout au long de ce travail. Merci de m'avoir ouvert les portes de la pharmacovigilance, me faisant découvrir un tout nouvel intérêt et, qui sait, une future carrière professionnelle. Merci pour m'avoir orientée vers ce sujet qui m'a beaucoup intéressée, pour votre grande disponibilité, vos relectures, vos remarques et précieux conseils qui ont fait évoluer ce travail. Ces derniers se ressentent également dans ma vie professionnelle, au-delà de cette thèse. Vous avez contribué à enrichir grandement mon internat.

**Monsieur le Docteur Benjamin BATTEUX,**

Je suis ravie de te compter parmi le jury de cette thèse et te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour ton encadrement, ton soutien, ta perspicacité, et ton sens critique méthodologique et statistique nécessaire à l'accomplissement de ce travail. Un merci sincère pour ta bonne humeur rafraîchissante qui m'aura aidée à être plus efficace dans mes heures de travail. Bien plus qu'un de mes seniors, j'espère te compter parmi ces relations professionnelles qui se transforment en amitié.

**Monsieur le Professeur Nicolas Simon,**

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

\*\*\*

**A la pharmacovigilance,**

**Au Docteur Kamel Masmoudi,**

Un grand merci pour m'avoir accueillie dans votre service, me permettant ainsi d'acquérir des connaissances et compétences nouvelles et enrichissantes, et de réaliser une intéressante thèse d'exercice. La pharmacovigilance a maintenant sa place dans mes choix de carrière, et pour cela je vous remercie.

**A toute l'équipe du CRPV d'Amiens,**

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux, votre formation, vos conseils, votre écoute, votre patience et votre présence. Vous formez une joyeuse équipe, et je vous souhaite de garder ces liens qui rendent les activités professionnelles si agréables.

**Au centre de surveillance d'Uppsala et aux centres régionaux de pharmacovigilance,**

Je vous remercie particulièrement pour avoir fourni et autorisé l'utilisation des données analysées dans cette étude. L'interprétation qui en est faite représente uniquement ma propre opinion, et celle de ceux qui ont encadré ce travail.

**A ma famille,**

**A mes parents,**

Merci est un mot trop court pour exprimer toute la gratitude que je vous porte. Ce travail, ces études, cette vie, remplis de rigueur, courage, complexité mais aussi déception parfois, combativité, joie, encouragements ne seraient rien sans l'éducation que vous m'avez apportée. Il paraît que chacun possède sa propre croix à porter, et pourtant, dans la chaleur familiale

dont vous m'avez toujours enveloppée, je ne ressens aucun fardeau. J'espère que vous retrouverez dans ce travail les valeurs que vous m'avez inculquées.

**A mes sœurs,**

Je vous remercie pour votre soutien inébranlable. Votre présence, votre folie, vos chamailleries et querelles témoignent toutes, à leur manière, de la foi que vous avez en moi. Mon enfance n'aurait pas été pareille sans vous, ma vie d'adulte encore moins. Merci d'avoir été mes premiers juges dans chaque étape de ma vie.

**A la « cousinerie »,**

« Cousines et cousins » ne sont que l'appellation commune qui vous caractérise, mais dans mon cœur c'est bien le mot « fratrie » qui vous définit. Nathalie, tu es bien sûr incluse dans cette définition, ainsi que toi, **J-M**, parti trop tôt. Merci de prouver encore et encore que les liens du sang sont les plus forts, dans la joie comme dans l'adversité.

**A mes tantes et oncles,**

Merci d'avoir fait de vos maisons mes maisons, de celles où on y est tant à l'aise qu'on y est soi-même, sans paraître, sans faux-semblant. Particulièrement tata **Cathy**, tata **Jacky** et tata **Anne-Marie**, mes deuxièmes mamans, mes « maisons secondaires ».

**A mes grands-mères,**

Merci d'être porteuses d'une si grande sagesse dont j'espère hériter un jour. La vie a parfois été une épreuve et pourtant, vous en avez fait une fête.

**A mes amis,**

**A Nathalie, Laëtitia et Lucie,**

Merci d'être là depuis...bien trop longtemps pour citer le nombre sans se sentir vieillir. De la marelle aux potins de la cour de récréation, chacune est entrée dans ma vie pour ne plus en sortir. Merci pour vos conseils dénués de jugement dans la vie de tous les jours.

**A la team du lycée Jeanne d'Arc,**

**Camille**, de la seconde à cette première année, et quelle première année, merci de m'avoir soutenue dans ces heures de révision et d'avoir supporté mes nerfs. Merci d'être encore là, par ton écoute, ta joie de vivre et tes conseils des années après, des kilomètres plus loin. Loin des yeux mais certainement pas loin du cœur. **Manon**, merci d'avoir été mon ancrage au lycée, cette période de doute et de recherche de soi dans cet océan d'inconnu. Je suis heureuse de m'être assise près de la blonde qui portait des requins lors de cette remise de manuels.

**A mes promotionnaires de Paris V,**

**Sophie**, je retiendrai que le cours de Santé Publique était très intéressant lorsqu'il était suivi à Disney Land Paris. **Sandra**, merci pour ces nuits finies dans les amphithéâtres du jardin du Luxembourg, faute de danse jusqu'au bout de la nuit. **Caroline et Scarlett**, merci pour ces heures de révisions qui m'ont permis, tant bien que mal, à réussir ce concours de l'internat. Merci pour votre présence sur les bancs de la faculté qui a permis de créer avec chacune une amitié forte et sincère.

**A Anne-Sophie, Laure, Laureen, Anaïs et Claire,** (par ordre de rencontre, pas de jalousie)

Merci d'avoir rendu Amiens si accueillante. Réussir le concours de l'internat n'était étrangement pas synonyme de joie pour moi. La ville et la spécialité me faisant défaut, j'appréhendais cette nouvelle étape de ma vie. Qui aurait cru que j'y trouverai une famille de cœur, de celle qui vous soutient contre vents et marées. Merci pour ces fidèles week-end de retrouvailles, tous plus remplis de rires les uns que les autres.

## Table des matières

<i>Liste des abréviations</i> .....	<b>8</b>
<i>Liste des figures</i> .....	<b>10</b>
<i>Liste des images</i> .....	<b>11</b>
<i>Liste des tableaux</i> .....	<b>12</b>
<b>I) Introduction</b> .....	<b>13</b>
<b>II) Contexte</b> .....	<b>15</b>
<b>A – La goutte</b> .....	<b>15</b>
1. Physiopathologie .....	15
2. Epidémiologie .....	18
3. Traitements des poussées .....	18
4. Traitements de la goutte chronique .....	21
<b>B – L’insuffisance rénale aigüe</b> .....	<b>27</b>
1. Définition et classification .....	27
2. Etiologies .....	28
3. Epidémiologie .....	30
4. IRA d’origine iatrogène .....	31
<b>III) Rationnel de l’étude</b> .....	<b>34</b>
<b>IV) Matériels et méthodes</b> .....	<b>35</b>
<b>A – La base de données</b> .....	<b>35</b>
1. La pharmacovigilance : un principe .....	35
2. VigiBase@.....	36
<b>B – Inclusion</b> .....	<b>37</b>
<b>C – Analyses statistiques</b> .....	<b>39</b>
1. Analyses descriptives .....	39
2. Analyse principale.....	39
3. Analyses secondaires .....	41
4. Analyses de sensibilité .....	41
<b>V) Résultats</b> .....	<b>44</b>
<b>A – La population</b> .....	<b>44</b>
<b>B – Analyses descriptives</b> .....	<b>45</b>
<b>C – Analyse principale</b> .....	<b>49</b>
<b>D – Analyses secondaires</b> .....	<b>50</b>
<b>E – Analyses de sensibilité</b> .....	<b>50</b>
<b>VI) Discussion</b> .....	<b>54</b>
<b>A – Point de vue global</b> .....	<b>54</b>
<b>B – Limites de l’étude</b> .....	<b>59</b>
<b>C – Forces de l’étude</b> .....	<b>61</b>
<b>VII) Conclusion</b> .....	<b>63</b>
<b>VIII) Bibliographie</b> .....	<b>64</b>

<b>IX) Annexe.....</b>	<b>74</b>
<b>Annexe 1 : Adaptation posologique de l’allopurinol en fonction de la clairance de la créatinine (22).....</b>	<b>74</b>
<b>Annexe 2 : Résumé de l’e-poster présenté au 32<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Rhumatologie.....</b>	<b>75</b>
<b>Annexe 3: Article original publié dans Arthritis Research and Therapy .....</b>	<b>77</b>

## Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANPV	Application nationale de pharmacovigilance
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA2	Antagoniste du système rénine-angiotensine 2
ASC	Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
ACR	Collège américain de rhumatologie
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM10	Classification internationale des maladies 10e révision
COX	Cyclo-oxygénase
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
DCI	Dénomination commune internationale
DDD	Defined Daily Dose
DJD	Dose Journalière Définie
EGB	Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EIG	Evènements indésirables graves
EIM	Effets indésirables médicamenteux
EMA	Agence européenne du médicament
EMIR	Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque
FDA	Food and Drug Administration
IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II
IL-1	Interleukine 1
IL-1RI	Récepteur de type I de l'IL-1
IRA	Insuffisance rénale aigüe
IRC	Insuffisance rénale chronique
EULAR	Ligue européenne contre le rhumatisme
MedDRA	Dictionnaire médical des activités de réglementation
MGPS	Multi-item gamma Poisson Shrinker
Mo	Molybdène

MSU	Urate de monosodium
NALP-3	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
Nf $\kappa$ B	Facteur nucléaire de transcription inflammatoire -kappa B
NTA	Nécrose tubulaire aigüe
OMS	Organisation mondiale de la santé
PG	Prostaglandine
PRR	Proportional reporting ratio
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROR	Reporting odds ratio
ROS	Espèces réactives à l'oxygène
SD	Ecart-type (standard deviation)
SMQ	Requêtes standardisées MedDRA
SNIIRAM	Système national d'information inter régimes de l'Assurance Maladie
TLR	Récepteur Toll-like
TNF- $\alpha$	Facteur de nécrose tumorale alpha
TGF- $\beta$	Facteur de croissance transformant $\beta$
THU	Traitement hypo-uricémiant
UMC	Uppsala monitoring center
XO	Xanthine oxydase

## Liste des figures

Figure 1	Métabolisme de l'acide urique	15
Figure 2	Mécanismes de l'inflammation médiée par les cristaux de MSU	17
Figure 3	Structure chimique de la xanthine oxydase et des THU inhibiteurs de la XO	23
Figure 4	Arbre décisionnel du traitement de la goutte chronique	27
Figure 5	Organigramme de la distribution des patients de l'étude, de l'évaluation initiale à l'analyse des données de l'étude	44
Figure 6A	ROR des IRA sous fébuxostat en analyse principale et secondaires	49
Figure 6B	ROR des IRA sous allopurinol en analyse principale et secondaires	49

## Liste des images

Image 1	Exemple de tophus du gros orteil	17
Image 2	Colchique d'automne	18

## Liste des tableaux

Tableau 1	Classification de l'IRA en grades de sévérité (KDIGO 2012)	28
Tableau 2	Détails des termes inclus dans la SMQ « insuffisance rénale aiguë » dite « large »	38
Tableau 3	Estimation du ROR relatif au risque d'IRA associée au fébuxostat ou à l'allopurinol	41
Tableau 4	Caractéristiques de base des cas avec fébuxostat ou allopurinol en médicament suspect	45
Tableau 5	Principaux autres médicaments suspects associés au fébuxostat et à l'allopurinol dans les notifications d'IRA	47
Tableau 6	ROR des IRA sous fébuxostat ou allopurinol selon l'année de déclaration	52
Tableau 7	ROR du risque d'IRA sous fébuxostat ou allopurinol après avoir retiré les médicaments néphrotoxiques connus (soit les diurétiques, les IEC, les ARA2 et les AINS)	53
Tableau 8	Biais et limites de l'étude cas/non cas et méthodes permettant de les mesurer ou de les éviter	62

## I) Introduction

La goutte est le type d'arthrite inflammatoire le plus fréquent, se traduisant par la formation de cristaux d'acide urique qui se déposent dans les tissus (1). La localisation la plus typique est la première articulation métatarsophalangienne (gros orteil). Cette arthropathie microcristalline évolue par poussées ; le dépôt de cristaux entraîne une inflammation et un tophus : c'est la crise de goutte. La traduction de cette maladie est essentiellement articulaire et rénale.

La prévalence de la goutte est élevée, surtout dans les pays développés, où elle dépasse les 1% (2). Cette pathologie est fréquemment associée à d'autres comorbidités qui aggravent le pronostic des patients et compliquent la prise en charge (3), telles que l'insuffisance rénale, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies artérielles périphériques, l'hyperlipidémie, l'hypertension ou encore le diabète.

L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à une destruction progressive et irréversible des reins. A l'inverse, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une altération rapide et habituellement réversible de la fonction rénale engageant le pronostic vital à court terme. Il existe une disparité dans les causes d'IRA dans le monde : alors qu'elle est principalement liée à une déshydratation ou à une infection dans les pays en voie de développement, un agent néphrotoxique ou un état de choc circulatoire sont les plus souvent responsables dans les pays développés (4). Qu'importe l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë, la iatrogénie médicamenteuse y a toujours sa place. Les médicaments constituent l'une des principales causes d'IRA (5). Moins étudiée que l'IRC, on sait aujourd'hui que les patients ayant développé une IRA gardent une mémoire de l'agression notamment en termes d'atteinte rénale aggravée (6). Inversement, les patients atteints d'IRC sont plus facilement sujets à l'IRA.

La goutte et l'IRC sont elles aussi interconnectées. En effet, l'accumulation d'acide urique provoquent des atteintes rénales et l'IRC conduit à une diminution d'élimination de l'acide urique et donc à une aggravation de la goutte.

Certains médicaments utilisés pour traiter la goutte ou ses comorbidités peuvent provoquer des IRA ; à savoir la colchicine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés en traitement de la crise de goutte mais aussi les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversions (IEC). Le traitement de fond de la goutte, récemment révisé par la Ligue européenne contre le rhumatisme (7) et le Collège américain de rhumatologie (8), réside principalement dans l'utilisation de deux hypouricémiants : l'allopurinol et le fébuxostat. Bien que les traitements hypouricémiants (THU) aient parfois été présentés comme néphroprotecteurs en ciblant l'hyperuricémie (9), les risques rénaux associés à l'allopurinol ou au fébuxostat ont rarement été évalués, en particulier dans les études post-commercialisation. Ces deux médicaments sont pourtant prescrits dans une population à risque de présenter une IRC, facteur prédisposant aux IRA. De plus, de nombreux médicaments néphrotoxiques connus (tels que les AINS, les diurétiques et les IEC) (10,11) peuvent être co-prescrits pour le traitement de la crise aiguë de la goutte ou de ses comorbidités (7) et sont des facteurs supplémentaires d'atteinte rénale dans cette population.

L'objectif principal de cette étude était d'étudier le risque rénal putatif associé à ces deux THU, le fébuxostat et l'allopurinol. Pour ce faire, une étude de disproportionnalité de type « cas/non-cas » a été réalisée sur la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase®.

Dans la première partie de cette thèse, une présentation du contexte ayant conduit à proposer la réalisation de l'étude cas non-cas sera établie, avant de détailler dans la deuxième partie la méthodologie utilisée. Les résultats feront l'objet d'une présentation dans la troisième partie puis d'une discussion dans la quatrième partie avant de conclure.

## II) Contexte

### A – La goutte

#### 1. Physiopathologie

##### 1.1 Métabolisme de l'acide urique (1)

La goutte est le type d'arthrite inflammatoire le plus fréquent. Elle est due à un déséquilibre dans la synthèse endogène des purines, dont l'acide urique est le catabolite ultime. À pH physiologique, l'acide urique est presque totalement ionisé et est présent dans le plasma sous la forme d'urate de sodium. Cet acide faible peut s'accumuler de manière excessive et lorsque sa concentration dépasse sa solubilité plasmatique (aux alentours de  $420\mu\text{mol/l}$ ), ou si le pH diminue, il précipite sous la forme des cristaux d'urate de monosodium (MSU) qui se déposent dans les tissus entraînant l'inflammation de la goutte.

La formation d'acide urique est due à l'action d'une enzyme : la xanthine oxydase (XO) (**Figure 1**). La XO est une enzyme homodimérique de grande taille, de poids moléculaire 290 kDa, composée de deux sous-unités comprenant (entre autre) un cofacteur de molybdène (Mo). Elle induit lors de son activité enzymatique la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS), responsables d'un stress oxydatif cellulaire.

Deux tiers de l'élimination de l'acide urique impliquent les voies urinaires et le tiers restant, la voie digestive.

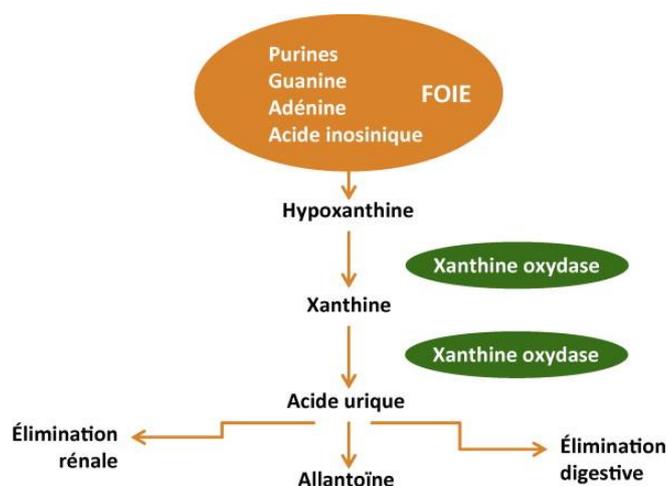


Figure 1 : Métabolisme de l'acide urique (12)

## *1.2 Relation entre acide urique et inflammation*

La relation entre MSU et inflammation est aujourd'hui bien appréhendée (**Figure 2**). La synoviale, touchée chez les patients atteints d'arthrite goutteuse aiguë, est infiltrée de neutrophiles, de phagocytes mononucléés et de lymphocytes, ce qui entraîne un gonflement marqué des tissus et une lésion vasculaire (13). L'acide urique stimule la production de cytokines au niveau local lors de la phagocytose des cristaux de MSU par ces médiateurs de l'inflammation, sécrétant ainsi des protéines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1) ou encore le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) (14,15). Après exposition aux cytokines inflammatoires, il y a une augmentation de l'expression endothéliale des molécules d'adhésion, les sélectines, qui sont responsables du recrutement des leucocytes au site de l'inflammation qui amplifient le processus.

Un autre mécanisme inflammatoire identifié est la liaison des cristaux de MSU à un récepteur sur la surface des leucocytes, appelé le récepteur Toll-like (TLR), élément clé de la défense immunitaire (16). Les TLR sont une famille de récepteurs transmembranaires présents sur les surfaces des phagocytes et autres leucocytes, activant la voie inflammatoire du facteur nucléaire de transcription inflammatoire- $\kappa$ B (Nf  $\kappa$ B). Les cristaux de MSU sont capables de se fixer à ces récepteurs et de provoquer la sécrétion d'IL-1 $\beta$  par les monocytes.

Les cristaux de MSU interagissent également directement avec la surface des cellules dendritiques par contact cristaux-lipides, sans l'intermédiaire de récepteurs de surface cellulaire spécifiques. Cette perturbation de la double couche lipidique peut déclencher une cascade de signalisation intracellulaire, entraînant une activation des voies « tyrosine kinase » Syk et des cellules dendritiques présentatrices d'antigène, et ainsi l'escalade de l'inflammation (17).

Enfin, les cristaux de MSU sont capables de provoquer la formation de l'inflammasome. L'inflammasome est un complexe cellulaire protéinique jouant un rôle majeur dans l'inflammation, formé par au moins trois composants identifiés : le NALP-3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3), l'ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) et le caspase-1. Une fois assemblé, il provoque une surproduction d'IL-1, responsable de l'inflammation (18).

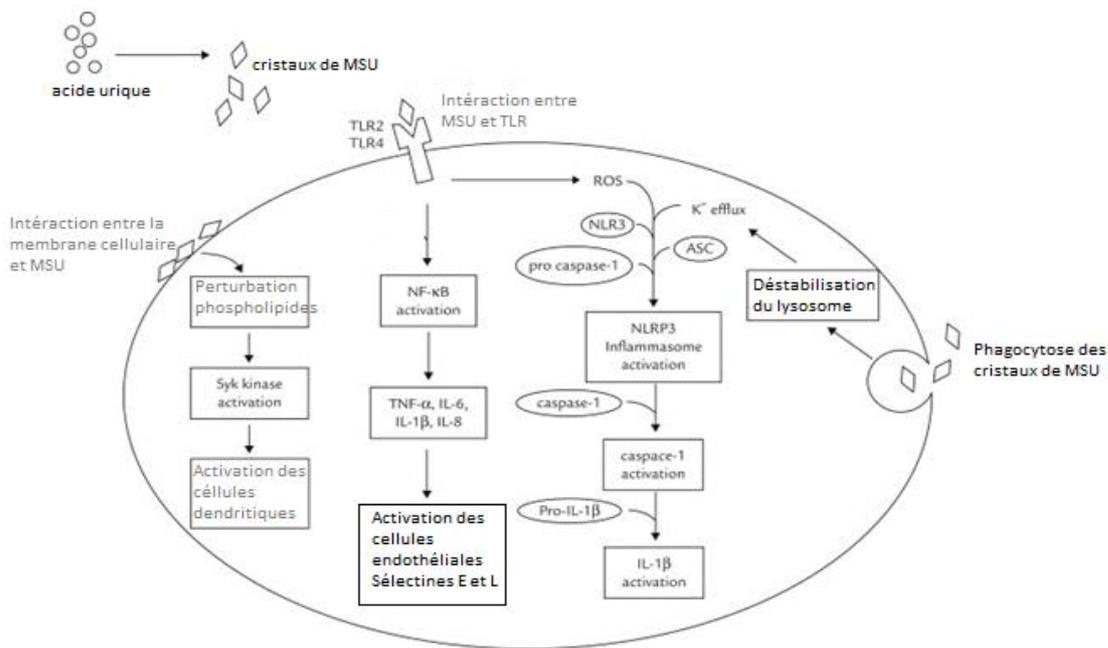


Figure 2 : Mécanismes de l'inflammation médiée par les cristaux de MSU (13)

La goutte est donc une arthropathie microcristalline évoluant par poussées, appelées accès de goutte, se caractérisant par les signes classiques de l'inflammation aiguë, typiquement dans une articulation comme la première métatarsophalangienne (gros orteil). Cette inflammation peut également surgir dans tout tissu où le MSU est déposé, comme c'est le cas dans la goutte tophacée, dont les dépôts ou tophi sont visibles sous la peau en différentes localisations, pieds, coudes, pulpes des doigts, tendons, pavillon oreille... (**Image 1**). La traduction de cette maladie est essentiellement articulaire et rénale.



Image 1 : Exemple de tophus du gros orteil

## 2. Epidémiologie

Bien que la prévalence de la goutte varie considérablement d'un pays à l'autre (0,1% à 10%), une valeur supérieure à 1% est observée en Amérique du Nord, en Europe et dans la plupart des pays développés (2). En Europe, la prévalence peut atteindre jusqu'à 2,5%. Elle augmente avec l'âge et le ratio homme : femme est généralement compris entre 3 : 1 et 4 : 1. La goutte est fréquemment associée à d'autres comorbidités nécessitant un dépistage rapide car elles aggravent le pronostic des patients et compliquent leur traitement (3). On note notamment l'insuffisance rénale, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies artérielles périphériques, l'hyperlipidémie, l'hypertension ou encore le diabète. Les facteurs de risques associés tels que l'obésité et la consommation de tabac ou d'alcool impliquent également une éducation hygiéno-diététique des patients pour une meilleure prise en charge.

Compte tenu de la prévalence élevée, du diagnostic erroné et du traitement sous-optimal, plusieurs sociétés savantes (telles que la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) (7) et le Collège américain de rhumatologie (ACR) (8) ont révisé leurs lignes directrices sur la prise en charge de la goutte chronique, comme décrit au paragraphe 4.4. En effet, selon l'étude populationnelle de Kuo et al, seulement un patient sur trois semble recevoir un traitement efficace pour la goutte chronique et seulement un patient sur quatre nouvellement diagnostiqué a reçu une première ligne de traitement un an après le diagnostic (19).

## 3. Traitements des poussées

### 3.1 La colchicine

La colchicine se révèle très efficace dans le traitement de l'accès goutteux (7,8). Il s'agit d'un alcaloïde extrait d'une plante, le colchique et appartient à la famille des « poisons du fuseau ».



Image 2 : le colchique d'automne

L'action anti-inflammatoire de la colchicine s'explique par son inhibition de la polymérisation des microtubules cellulaires indispensables à la phagocytose, à la dégranulation et au déplacement des leucocytes (20). Elle permet ainsi de diminuer la production de cytokines inflammatoires comme l'IL-1, mais aussi le maintien d'un pH local physiologique (13).

La posologie recommandée par les sociétés savantes ACR et EULAR est de 1mg en dose de charge dans les douze premières heures suivant la poussée, suivie de 0,5mg une heure plus tard (7,8). Après cela, la colchicine s'utilise aussi en prophylaxie pendant les 6 premiers mois de traitement de fond de la goutte, à une posologie de 0,5-1 mg / jour, dose qui devrait être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Deux spécialités sont actuellement commercialisées en France : Colchimax® (tiémonium, poudre d'opium, colchicine) et Colchicine Opocalcium® (colchicine). L'utilisation de Colchimax® est néanmoins au cœur de controverses (21). La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite dont il n'existe pas d'antidote. Toute variation de sa concentration, même légère, peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves, comme par exemple les diarrhées, nausées et vomissements, premiers signes d'un surdosage en colchicine (22). L'association avec le tiémonium et la poudre d'opium, possédant tous deux des propriétés antispasmodiques, limitent les effets indésirables à type de diarrhées et masquent de ce fait l'un des premiers symptômes du surdosage.

### *3.2 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens*

Seul ou en association avec la colchicine, on peut retrouver les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Leur inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) est responsable de leurs effets pharmacodynamiques (23). La COX2 est inductible (contrairement à la COX1 qui est constitutive) par les cytokines telles que l'IL1 ou encore le TNF $\alpha$  en cas d'inflammation et permet la synthèse des prostaglandines (PG). Les PG sont vasodilatatrices et augmentent la perméabilité des vaisseaux, facilitant l'arrivée des leucocytes sur le site de l'inflammation. Elles interviennent également dans la stimulation des nocicepteurs.

Ils peuvent également être utilisés en prophylaxie à faible dose, en particulier si la colchicine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée.

Plusieurs spécialités et génériques existent en France : Voltarene® et Flector® (diclofénac) ; Advil® et Nurofen® (ibuprofène) ; Indocid® (indométacine) ; Profenid® et Bi-profenid® (kétoprofène).

### *3.3 Les corticostéroïdes*

Les corticostéroïdes (oraux ou injection intra articulaire) sont également utilisés dans l'accès goutteux pour leur action anti inflammatoire par contrôle (activation ou inhibition) de la transcription de certains gènes cibles (24). Par ce biais, les corticostéroïdes induisent une augmentation de production de protéines anti-inflammatoires comme l'interleukine 10 et l'inhibition de la voie pro inflammatoire Nf kB.

Cortancyl® (prednisone), par voie orale, et Kenacort Retard® (triamcinolone acétonide) en injection intra articulaire sont les spécialités couramment utilisées.

### *3.4 Les inhibiteurs d'interleukine 1*

Enfin, lors de poussées récurrentes ou de contre-indication aux molécules précédemment décrites, il est possible d'avoir recours aux inhibiteurs de l'IL-1. Quelques molécules existent sur le marché.

L'anakinra neutralise l'activité biologique de l'IL-1 $\alpha$  et  $\beta$  par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI) (25). Il est commercialisé sous le nom de Kineret® et est indiqué actuellement dans la polyarthrite rhumatoïde. Il n'a pas d'indication dans la goutte, bien que la Société Française de Rhumatologie relève son intérêt dans les formes graves de crises de goutte (26).

Le canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'IL-1 $\beta$  (27). En France, il est le seul à posséder l'indication dans l'arthrite goutteuse. Il est commercialisé sous le nom d'Ilaris®.

Le riloncept est une protéine artificielle comprenant une partie du récepteur à l'interleukine 1 et se fixant donc à cette dernière, l'empêchant d'activer IL-1RI (27). Anciennement commercialisé sous le nom d'Acarlyst dans l'indication des formes sévères de syndromes périodiques associés à la cryopyrine, il n'est aujourd'hui plus commercialisé en France.

Le gévokizumab, anticorps monoclonal humain dirigé contre l'IL-1 $\beta$ , est une molécule en développement pour d'autres pathologies inflammatoires telles que la sclérite antérieure active non infectieuse non nécrosante. Des études de phase I et II ont déjà été réalisées (28).

La fréquence de leurs effets indésirables, en particulier le sepsis, leur coût et l'absence d'AMM restreignent néanmoins la prescription de ces molécules dans l'indication de la goutte.

## 4. Traitements de la goutte chronique

### 4.1 Les inhibiteurs de xanthine oxydase

Pour les patients présentant des poussées récurrentes de goutte, de tophi, d'arthropathie cristalline à l'urate et de calculs rénaux, les traitements hypouricémiant (THU) restent le traitement de première intention (7,8). Leur initiation est recommandée dès le diagnostic chez les patients de moins de 40 ans, et/ou avec un taux d'acide urique supérieur à 480  $\mu\text{mol/L}$  (pour une norme allant de 180 à 420  $\mu\text{mol/L}$ ), et/ou avec des comorbidités. La cible biologique à atteindre lors d'un traitement par THU est une uricémie inférieure à 360 $\mu\text{mol/L}$  (qui doit être maintenue à vie), voire 300 $\mu\text{mol/L}$  selon les patients. Tous les THU doivent être initiés à faible dose puis titrés vers le haut jusqu'à ce que la cible d'acide urique soit atteinte tout en respectant les contre-indications et les restrictions de posologies.

L'allopurinol, le plus ancien et le plus fréquemment prescrit des hypouricémiants, est commercialisé pour la première fois en 1966. Cette molécule ([4-hydroxypyrazolo (3,4-d) pyrimidine], **figure 3**), a été découverte dans les années 1940 par des scientifiques américains, les lauréats du prix Nobel, Gertrude Elion et George Hitchings (29,30). L'allopurinol est un substrat de la XO, analogue de la purine. Après hydrolyse par la XO, il donne l'oxypurinol,

son métabolite principal et également inhibiteur de la XO. L'oxypurinol est principalement responsable de l'action thérapeutique de l'allopurinol par liaison étroite à l'ion molybdène réduit, Mo (IV) (**figure 3**).

L'estimation de la Dose Journalière Définie (DJD) ou Defined Daily Dose (DDD) est de 400mg/j selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (31).

Aux Etats-Unis, son utilisation concernerait plus d'1,2 million de patients (32). En France, en 2018, on compte plus de 930 000 patients traités par allopurinol, soit pratiquement 9 millions de boîtes délivrées en ville (33). Cela représente 0,38% de la délivrance totale de médicaments cette année-là et plus de 10 millions d'Euros remboursés par l'assurance maladie.

La spécialité princeps commercialisée en France est le Zyloric®. Des génériques sont également disponibles.

Le deuxième médicament le plus fréquemment prescrit est le fébuxostat, autorisé en France depuis 2008.

Le fébuxostat - [acide 2- (3-cyano-4-isobutoxyphényl) -4-méthyl-1,3-thiazole-5 carboxylique] - est un puissant inhibiteur sélectif non purine de la XO et n'influence pas l'activité d'autres enzymes impliquées dans les voies de la purine ou de la pyrimidine (29). Il a été découvert par des scientifiques de la compagnie pharmaceutique japonaise Teijin en 1998. Le fébuxostat est structurellement distinct de l'allopurinol et est capable d'inhiber à la fois les formes oxydées (VI) et réduites (IV) de Mo, ce qui permet un blocage plus efficace de la production d'acide urique et des ROS (**figure 3**).

L'estimation de la Dose Journalière Définie (DJD) ou Defined Daily Dose (DDD) est de 80mg/j selon l'OMS (31).

En France, en 2018, on compte plus de 360 000 patients traités par fébuxostat, soit pratiquement 3 millions de boîtes de fébuxostat délivrées en ville (soit 3 fois moins que pour l'allopurinol) (33). Cela représente 0,12% de la délivrance totale de médicaments cette année-là et plus de 60 millions d'Euros remboursés par l'assurance maladie (soit 6 fois plus que l'allopurinol).

La spécialité princeps commercialisée en France est l'Adenuric®. Des génériques sont également disponibles.

Bien que cliniquement le fébuxostat présente une activité hypouricémique supérieure et une toxicité inférieure à celle de l'allopurinol (34), les études médico-économiques placent l'allopurinol en première ligne de traitement (35).

Un troisième THU inhibiteur de la XO est disponible seulement au Japon depuis 2013, le topiroxostat, molécule hybride de type non purine (29).

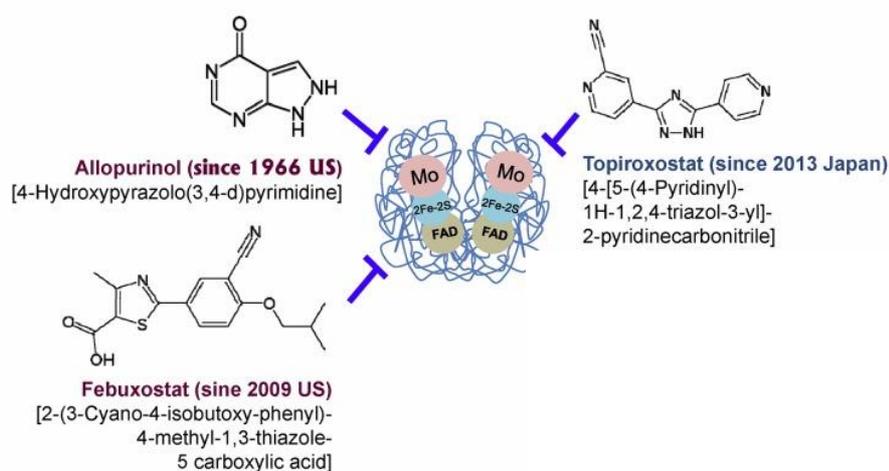


Figure 3 : Structure chimique de la xanthine oxydase et des THU inhibiteurs de la XO (29)

#### 4.2 Alternatives aux inhibiteurs de XO

D'autres traitements sont disponibles en cas d'intolérance ou contre-indication aux inhibiteurs de XO, seuls ou en association avec l'allopurinol : les traitements uricosuriques. Trois molécules sont commercialisées dans le monde: le benzbromarone, le probenecid et le lesinurad. Ils agissent par augmentation de l'excrétion tubulaire de l'acide urique, principalement en inhibant le transporteur URAT-1. Ce dernier appartient à la famille des transporteurs d'anions organiques (OAT), localisés au niveau des cellules de l'épithélium tubulaire du néphron, et joue un rôle important dans l'excrétion rénale de métabolites et de certains médicaments (36). En effet, l'acide urique est à la fois sécrété et réabsorbé au niveau du tube proximal. L'inhibition d'URAT-1 entraîne une inhibition de la réabsorption de l'acide urique et donc une augmentation de son élimination (37).

Le benzbromarone (Desuric®) n'est plus commercialisé en France depuis 2003 devant des cas d'atteintes hépatiques cytolytiques graves, d'évolution parfois fatale. Le probenecid Biokanol, médicament importé d'Allemagne, est mis à disposition à titre exceptionnel et transitoire dans le cadre de l'arrêt de commercialisation de Benemide® (probenecid) en France. Le lesinurad (Zurampic®) n'est pas encore commercialisé en France, bien qu'il possède une autorisation de mise sur le marché (AMM).

La dernière alternative en cas d'échec thérapeutique est l'utilisation de la pégloticase, Krystexxa®, traitement émergent de la goutte réfractaire. Chez la plupart des animaux, l'acide urique est métabolisé en allantoïne par l'action d'une enzyme, l'uricase, absente chez l'Homme. La pégloticase est une uricase pégylée produite par une souche génétiquement modifiée d'*Escherichia coli* qui catalyse l'oxydation de l'acide urique en allantoïne, produit final dix fois plus soluble que l'acide urique et facilement éliminé dans les urines (38). Anciennement disponible en autorisation temporaire d'utilisation nominative en France, Krystexxa® a été retirée du marché européen le 30 juin 2016 sur demande du titulaire de l'AMM, Crealta Pharmaceuticals Ireland Limited, pour raisons commerciales.

#### *4.3 Décision thérapeutique entre fébuxostat et allopurinol*

Les deux principaux traitements de fond de la goutte restent l'allopurinol puis le fébuxostat. Le choix entre ces deux médicaments dépend soit d'une intolérance en particulier à l'allopurinol, soit du statut rénal du patient. En effet, l'allopurinol est principalement excrété par les reins (39). Une insuffisance rénale peut entraîner la rétention de l'allopurinol et de ses métabolites, ce qui prolonge leur demi-vie plasmatique et augmente le risque d'effets indésirables graves du médicament, tels que le syndrome de Stevens-Johnson induit par l'allopurinol et la nécrose épidermique toxique (40,41). En revanche, le fébuxostat est principalement excrété par le foie et un ajustement de la posologie n'est donc pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (42). Cependant, l'efficacité et la sécurité de fébuxostat n'ont pas fait l'objet d'une évaluation approfondie dans les études cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire un taux de clairance de la créatinine inférieur à 30 mL / min) (43–46). Les études publiées sur cette population ont été réalisées sur un petit nombre de patients -par exemple, seulement 36

patients atteints d'insuffisance rénale chronique au stade avancé 4 dans l'étude de Saag et al dont 19 recevaient le fébuxostat en traitement,- et sur une courte période de douze mois (47). De plus, une néphrite interstitielle et une toxicité rénale dues à une perturbation du métabolisme des pyrimidines sont observées avec l'allopurinol (29). Ces effets indésirables apparaissent aussi dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de fébuxostat (22).

#### *4.4 Actualisation des lignes directrices de prise en charge de la goutte*

Depuis les recommandations EULAR de 2006 (48), une meilleure compréhension de la physiopathologie de la goutte a permis une révision de sa prise en charge (7).

L'éducation thérapeutique du patient est maintenant un point clef de celle-ci puisqu'il a été montré qu'une bonne information sur la pathologie, des traitements efficaces à la cible d'uricémie à atteindre en passant par les comorbidités et les facteurs de risque, s'accompagnait d'un taux de 92% d'adhérence aux traitements hypouricémiants par le patient (49).

En plus des comorbidités cardiovasculaires, ces nouvelles recommandations accentuent l'importance du dépistage des insuffisances rénales chroniques, compliquant clairement la prise en charge de la goutte. La clairance de la créatinine doit être calculée à chaque diagnostic de goutte.

Le traitement de la crise de goutte doit être aussi précoce que possible tout en tenant compte des contre-indications des molécules, qui doivent être systématiquement recherchées. Il est maintenant reconnu que la colchicine doit s'utiliser le plus tôt possible, dans les douze premières heures de la crise, suivant une approche dite de « comprimé dans la poche » ou « *pill in the pocket* ». Ces nouvelles recommandations insistent sur l'absence de hiérarchie entre la colchicine, les AINS et les corticostéroïdes et sur l'intérêt de les associer en fonction des contre-indications de chacun et des autres traitements des patients souffrant de goutte sévère.

En seconde ligne de traitement de la crise apparaissent maintenant les anti-IL1.

Le traitement de prophylaxie de la crise de goutte de première intention est la colchicine, à une posologie de 0,5 à 1mg par jour, selon la fonction rénale. Son utilisation est recommandée pendant les six premiers mois d'un traitement par un THU et cette notion doit être bien expliquée aux patients. En cas de contre-indication à la colchicine, la prescription d'AINS faible dose doit être considérée, si elle est possible.

L'initiation d'un THU est désormais recommandée dès la première manifestation de la pathologie, lorsque celle-ci repose sur un diagnostic défini, et n'est plus restreinte aux présentations cliniques sévères. La **figure 4** reprend l'arbre décisionnel proposé par EULAR pour le traitement de la goutte chronique.

Comme en 2006, la cible à atteindre est toujours une uricémie inférieure à 360 $\mu$ mol/L (6mg/dL) mais doit être supérieure à 180 $\mu$ mol/L (3mg/dL) du fait de l'effet potentiellement protecteur de l'acide urique sur certaines pathologies neurodégénératives (50,51).

Depuis 2006, la supériorité de l'allopurinol est devenue une évidence en combinant abaissement de l'uricémie et son moindre coût. Il s'agit donc du traitement de première intention. Il s'initie à la faible dose de 100mg/jour, puis la posologie peut être progressivement augmentée en fonction de l'uricémie cible à atteindre, de la créatinémie et de la tolérance du patient, en suivant la stratégie « commencer lentement, avancer lentement » ou « *start slow, go slow* ». Le fébuxostat, dont l'efficacité thérapeutique a été démontrée par rapport à l'allopurinol, est le traitement de seconde ligne du fait de son coût plus élevé. Un antécédent d'allergie à l'allopurinol ne contre-indique pas l'utilisation du fébuxostat devant l'absence de réaction croisée malgré les manifestations cutanées décrites dans les études pivots de ce dernier. Les uricosuriques sont également recommandés en association avec l'allopurinol ou seul en cas de contre-indication de ce THU.

La pégloticase est une molécule émergente, maintenant proposée aux Etats-Unis chez les patients présentant une goutte chronique réfractaire et sévère lorsque les autres traitements ne permettent pas d'atteindre l'uricémie cible.

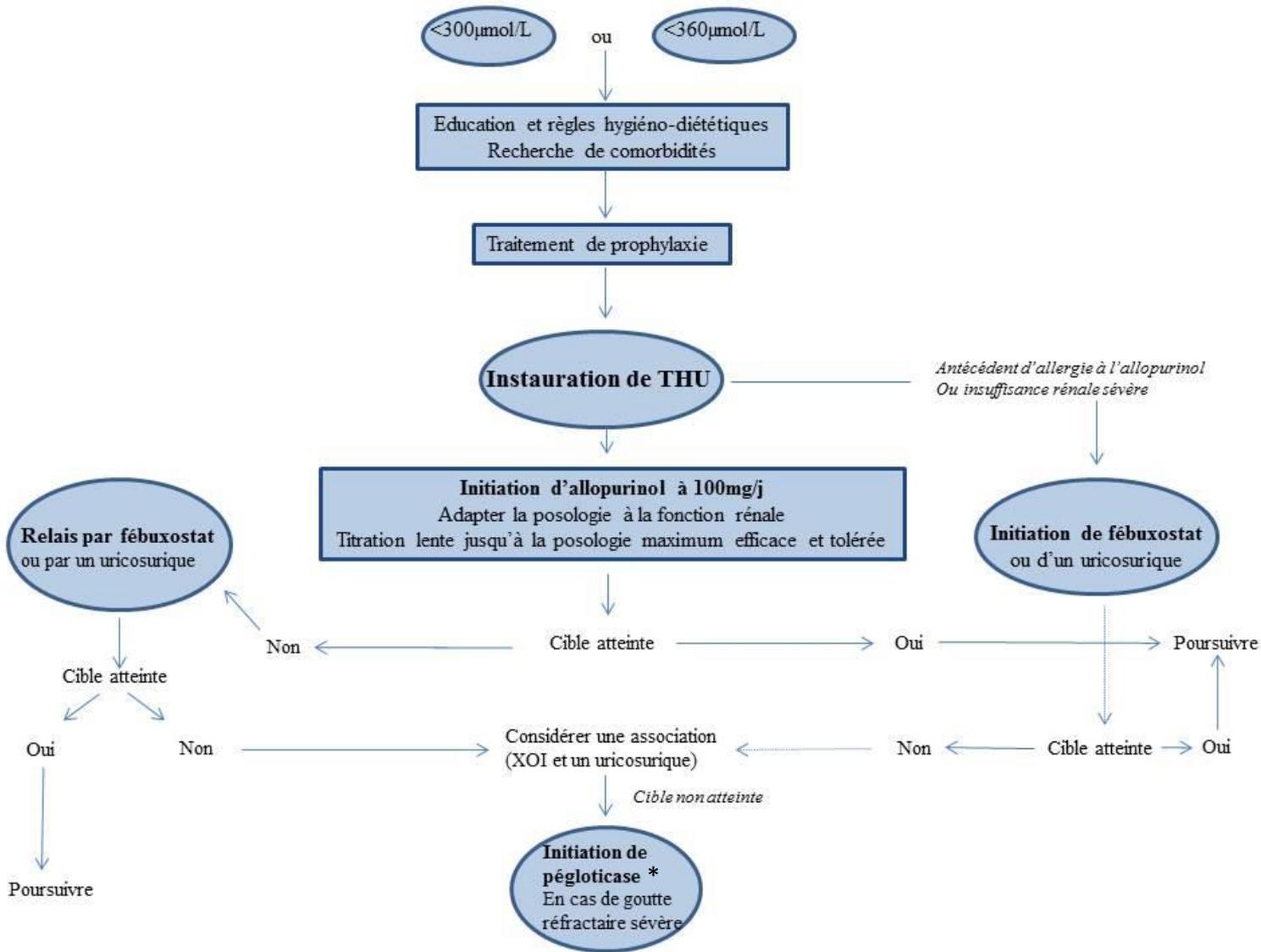


Figure 4 : Arbre décisionnel du traitement de la goutte chronique (7)

\*plus commercialisée en Europe, disponible aux Etats-Unis

## B – L'insuffisance rénale aiguë

### 1. Définition et classification

L'insuffisance rénale chronique (IRC) correspond à une destruction progressive et irréversible des reins. A l'inverse, l'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une altération rapide et habituellement réversible de la fonction rénale engageant le pronostic vital à court terme. L'IRA est le reflet d'une diminution brusque de l'épuration rénale avec accumulation des

produits azotés (urée, créatinine, acide urique) et plus d'une centaine de toxines, dites « urémiques », avec des effets délétères pléiotropes sur les différentes fonctions de l'organisme (52).

Jusqu'à la fin des années 2000, deux définitions de l'IRA existaient : AKIN et RIFLE (53,54). De ces 2 classifications complémentaires, largement utilisées en clinique et en épidémiologie, a émergé une nouvelle définition en 2012 à l'occasion de la révision des recommandations « Kidney Disease : Improving Global Outcomes – KDIGO » (55).

Cette définition prend en compte la créatininémie et la diurèse, et classe l'IRA en 3 stades de sévérité, reflétant un gradient de risque de mortalité précoce et d'altération à long terme de la fonction rénale (**Tableau 1**).

Tableau 1. Classification de l'IRA en grades de sévérité (KDIGO 2012)

Grade de sévérité	Critère sur la créatininémie	Critère sur la diurèse
<b>IRA Grade 1</b>	Augmentation de la créatininémie $\geq$ 26 mmol/L en 48h <b>OU</b> Augmentation de la créatininémie $\geq$ 1,5-2 fois le niveau de référence en 7 jours	Volume de diurèse $<$ 0,5 mL/kg/h pendant 6 heures consécutives
<b>IRA Grade 2</b>	Augmentation de la créatininémie $\geq$ 2-3 fois le niveau de référence en 7 jours	Volume de diurèse $<$ 0,5 mL/kg/h pendant 12 heures consécutives
<b>IRA Grade 3</b>	Augmentation de la créatininémie $\geq$ 3 fois le niveau de référence en 7 jours <b>OU</b> Augmentation de la créatininémie $\geq$ 354 $\mu$ mol/L <b>OU</b> Initiation de l'épuration extra-rénale	Volume de diurèse $<$ 0,3 mL/kg/h pendant 24 heures consécutives <b>OU</b> Anurie pendant 12 heures

## 2. Etiologies

On distingue trois étiologies : l'IRA fonctionnelle ou pré rénale (25% des cas) détectée par le biais de l'ionogramme urinaire ; l'IRA obstructive ou post rénale (10% des cas) devant être évoquée systématiquement en première intention et détectée par une échographie de l'arbre urinaire ; et l'IRA organique (65% des cas) détectée par un examen cyto bactériologique des urines, protéinurie des 24H et électrophorèse des protéines urinaires (56).

## *2.1 IRA fonctionnelle*

Plusieurs situations peuvent conduire à une IRA fonctionnelle. Une hypovolémie secondaire à un choc ou à une vasodilatation systémique (dans un contexte d'anaphylaxie par exemple), une hyperhydratation extracellulaire secondaire à une hypovolémie efficace, une insuffisance cardiaque ou hépatocellulaire, un syndrome néphrotique ou une hypo albuminémie en sont des étiologies courantes. Enfin, la iatrogénie peut également induire une IRA fonctionnelle ; c'est notamment le cas avec les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA2) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (56).

## *2.2 IRA obstructive*

L'IRA obstructive peut être due à un obstacle sous-vésical lors d'une hypertrophie bénigne de prostate, prostatite, un cancer de la prostate, une sténose de l'urètre, une maladie du col vésical, un phimosis serré, de valves de l'urètre postérieur, une vessie neurologique, une prise d'anticholinergiques ou encore lors d'une tumeur pelvienne vésicale, utérine ou rectale. Il faut également évoquer un obstacle intra vésical et notamment un caillottage, une tumeur ou un calcul. Enfin, un obstacle urétéral bilatéral ou unilatéral sur rein unique, intraluminal (calcul, nécrose papillaire aiguë), pariétal (tumeur urothéliale, tuberculose urogénitale, sténose radique, endométriose) ou extra-pariétal est plus rare (fibrose rétro péritonéale, tumeur pelvienne localement avancée, adénopathies lombo-aortiques compressives) (56).

## *2.3 IRA organique*

L'IRA organique peut résulter d'une cause vasculaire (hypertension artérielle maligne ou micro angiopathie thrombotique tels qu'un syndrome hémolytique et urémique ou un purpura thrombotique thrombocytopénique), d'une maladie des emboles de cholestérol, d'une vascularite et d'une cause glomérulaire (syndrome néphrotique aigu, glomérulonéphrite rapidement progressive) ou tubulaire (choc ou toxique avec les produits de contraste iodé, les aminosides ou le cisplatine ; rhabdomyolyse ; obstruction intra tubulaire lors d'un myélome ou de médicaments formant des cristaux : aciclovir, méthotrexate, ciclosporine, sulfamides, indinavir) (56). Enfin, elle peut être interstitielle lors d'une infection ou de phénomènes

immunoallergiques (pénicillines, AINS associés à un syndrome néphrotique, furosémide, sulfamides, infiltration cellulaire (hémopathies et sarcoïdose)).

### 3. Epidémiologie

Il existe une disparité dans les causes d'IRA dans le monde : alors qu'elle est principalement liée à une déshydratation ou à une infection dans les pays en voie de développement, un agent néphrotoxique ou un état de choc circulatoire sont les plus souvent responsables dans les pays développés (4).

Selon une méta-analyse conduite entre 2004 et 2012, l'IRA toucherait, dans le monde, plus d'un adulte sur cinq à l'occasion d'une hospitalisation, avec un taux de mortalité associée supérieur à 20% (57). Moins étudiée que l'IRC, on sait aujourd'hui que les patients ayant développé une IRA gardent une mémoire de l'agression notamment en termes d'atteinte rénale aggravée (6). De plus, l'IRA constitue une part non négligeable des hospitalisations lorsqu'elle est acquise de manière communautaire, et occasionne également des prolongations d'hospitalisations. La prévalence de l'IRA en milieu hospitalier varie entre 1,9 et 7,2% et des séances de dialyse extrarénale sont nécessaires chez plus d'un patient sur vingt en milieu de soins intensifs (58), ce qui augmente la mortalité des patients jusqu'à 50% (52).

Une revue de la littérature effectuée par Jacobs et Brivet montre qu'après une augmentation très importante dans les années 1950–1980, puis une certaine stabilité de 1980 à 1995, la mortalité liée aux IRA à l'hôpital semble diminuer (59). Ceci pourrait s'expliquer par une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'IRA, des diagnostics plus précoces et une meilleure prise en charge des IRA sévères. Les données retrouvées dans cette revue démontrent que les IRA d'origine médicale représentent maintenant 55 à 75 % des IRA admises en réanimation. Une cause toxique est retrouvée dans 20 à 30 % des cas.

## 4. IRA d'origine iatrogène

### 4.1 Généralités

De plus en plus d'études traitent d'évènements et d'effet indésirables, deux notions bien distinctes. Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (60), un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique. Un évènement indésirable regroupe toute manifestation indésirable survenant chez une personne pendant un traitement, qu'elle soit considérée ou non comme liée à un médicament.

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont responsables de 0,5 à 2 % des consultations en médecine ambulatoire et sont impliqués dans 4 à 10 % des admissions à l'hôpital (61). En France, l'étude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque) objective une incidence d'hospitalisations liées aux EIM de 3,6% dont la moitié serait évitable ou potentiellement évitable (62). Les travaux ENEIS ont montré l'importance des séjours causés par des évènements indésirables graves (EIG), soit 4,5% dont plus de la moitié étaient évitables (63). Parmi ces EIG ayant conduit à une hospitalisation, 42% étaient des EIM et 58% de ces EIM étaient évitables. La iatrogénie médicamenteuse serait impliquée dans 2 à 12 % de la mortalité hospitalière (64). Une étude rétrospective espagnole de 2018 a, quant à elle, retrouvée 22% de mortalité due aux médicaments au sein du service de médecine interne de l'Hôpital universitaire San Cecilio de Granade (65). En France, la iatrogénie serait responsable de 7500 décès par an (66).

Concernant plus spécifiquement l'IRA, la part médicamenteuse constitue l'une de ses principales causes (5). La prévalence d'IRA d'origine iatrogène a augmenté ces dernières années (10,67), notamment dans les unités de soins intensifs. Cette prévalence varie entre 8 à 60% selon les études (68), avec un recours à la dialyse dans 20% des cas et un taux de mortalité jusqu'à 25%. Selon la méta-analyse réalisée par Cartin-Ceba et al, chaque médicament néphrotoxique supplémentaire augmenterait le risque de développer une IRA de 53% (69). Plusieurs études récentes ont étudié les médicaments néphrotoxiques, parmi lesquels on peut retrouver les antiinfectieux (particulièrement les aminoglycosides, l'amphotéricine et les glycopeptides), les immunosuppresseurs (comme la ciclosporine), les

IEC et ARA2, les produits de contraste, les AINS et les diurétiques (5,68,70,71). Ces IRA d'origine iatrogène sont favorisées par la polymédication ; l'association d'AINS, IEC et diurétiques est même qualifiée de «triple coup dur» ou « *triple whammy* » pour le rein (10,72).

#### *4.2 Mécanismes de toxicité des principaux médicaments néphrotoxiques*

##### **IEC et ARA2**

Lors d'un traitement par IEC et ARA2, la diminution de la synthèse de l'angiotensine II induit une vasodilatation de l'artériole efférente. Cela réduit la résistance à l'écoulement du glomérule, la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires, et le débit de filtration glomérulaire (DFG) (73). La conséquence est souvent une néphrotoxicité due à un désordre hémodynamique, en particulier en cas de diminution du débit sanguin rénal. Par exemple, lorsque le débit sanguin artériolaire afférent glomérulaire est réduit, l'artériole efférente est vasoconstricte pour maintenir une pression hydrostatique capillaire glomérulaire suffisante pour une bonne ultrafiltration. Les IEC et ARA2 empêchent ce phénomène.

##### **Les diurétiques**

On distingue plusieurs classes de diurétiques, différentes par leur action pharmacodynamique : les diurétiques de l'anse, inhibant la réabsorption hydro sodée au niveau de l'anse de Henlé ; les thiazidiques, inhibant la réabsorption de sodium au niveau de la partie initiale du tube contourné distale, et les épargneurs potassiques, antagonistes compétitifs des récepteurs à l'aldostérone au niveau du tube contourné distale. Tous les diurétiques peuvent induire une IRA fonctionnelle par augmentation trop importante de la diurèse, causant ainsi une déshydratation (74).

##### **AINS**

Les AINS font partis des médicaments les plus utilisés en automédication. Une IRA peut survenir après quelques jours de traitement au vu de leur délai d'action très rapide (75).

Les prostaglandines rénales ont une action principalement locale en entraînant une vasodilatation de l'artère rénale afférente, particulièrement lorsque le débit sanguin rénal est diminué pour protéger le rein d'une ischémie et d'une hypoxie. Les AINS, en inhibant la

COX2, induisent une diminution de la synthèse de prostaglandines et donc une vasoconstriction de l'artère rénale afférente.

Ils pourraient également induire une IRA par néphrite interstitielle d'origine immunoallergique de par leur propriété anti-inflammatoire qui provoquerait l'infiltration des éosinophiles (73).

### **Les antiinfectieux**

Les antiinfectieux peuvent induire une IRA organique par nécrose tubulaire aigüe (NTA). C'est notamment le cas des aminoglycosides (responsables de 5 à 15% des NTA (76,77)) ou de l'amphotéricine B. Ceci serait le résultat de lésions des cellules épithéliales tubulaires proximales conduisant à une obstruction de la lumière tubulaire et à une fuite du filtrat glomérulaire sur la zone endommagée de l'épithélium tubulaire. La liaison des aminosides aux cellules épithéliales tubulaires serait facilitée par leur charge cationique (75). L'amphotéricine B provoquerait, en plus de cette toxicité, une vasoconstriction artérielle et des lésions ischémiques rénales (78).

Les bêta-lactamines et les glycopeptides pourraient induire, quant à eux, des néphrites interstitielles d'origine immunoallergique, phénomène particulièrement observé avec la méticilline (79,80). Ceci s'expliquerait par une réaction à médiation immunitaire des cellules T, car l'infiltrat interstitiel est principalement composé de lymphocytes, monocytes et éosinophiles.

### **III) Rationnel de l'étude**

L'interrogation qui s'est alors posée est l'existence d'une relation potentielle entre l'IRA et le fébuxostat ou l'allopurinol. En effet, la goutte et l'insuffisance rénale sont étroitement liées, les THU sont souvent prescrits aux patients susceptibles de faire une IRA, soit les insuffisants rénaux chroniques, et pourtant l'IRA n'est pas clairement étudiée avec ces deux traitements.

Afin d'étudier le risque rénal putatif associé à ces deux THU, une étude de disproportionnalité de type « cas/non-cas » a été réalisée sur la base mondiale de pharmacovigilance, *VigiBase*®.

## IV) Matériels et méthodes

### A – La base de données

#### 1. La pharmacovigilance : un principe

La pharmacovigilance est un système de surveillance des médicaments et de prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré (81,82). En France et en Europe, elle repose sur :

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

- ◆ l'enregistrement et l'évaluation de ces informations

- ◆ la mise en place d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, puis mettre en place et suivre des plans de gestion des risques

- ◆ l'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies

- ◆ la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit) et la communication vers les professionnels de santé et le public

- ◆ la communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament

- ◆ la participation à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse

La pharmacovigilance s'appuie sur une base réglementaire nationale et européenne composée de lois, décrets, directives et bonnes pratiques de pharmacovigilance publiées par arrêté. Le système de pharmacovigilance français comprend un échelon national via l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), et un échelon régional via les CRPV. Les professionnels de santé, les patients et/ou les associations de patients et les industries pharmaceutiques peuvent ou doivent (médecins, pharmaciens, sages-femmes et chirurgiens-dentistes) déclarer les EIM en tant qu'autres acteurs primordiaux de ce système. Les notifications sont, après

analyse, toutes saisies de manière anonyme dans l'application nationale de pharmacovigilance (ANPV) et transmises à l'ANSM.

A l'échelon européen, l'agence européenne du médicament (EMA) dispose d'une base de données rassemblant l'ensemble des effets indésirables suspectés des médicaments signalés au cours des phases à la fois avant et après autorisation de mise sur le marché, EudraVigilance®. Enfin, au niveau mondial, l'OMS dispose d'un réseau mondial de centres de pharmacovigilance et gère une base de données sur les observations individuelles de pharmacovigilance, VigiBase®. Le système français de pharmacovigilance échange régulièrement avec ces deux institutions en transmettant notamment les cas notifiés en France pour alimenter leurs bases de données.

## 2. VigiBase®

VigiBase® a été créée en 1968 et est gérée par le centre de surveillance d'Uppsala (83) depuis 1978. Il s'agit de la plus grande base de données de ce type au monde. Elle contient plus de 20 millions de rapports de sécurité intrinsèque sur les EIM présumés, soumis par plus de 150 pays dans le programme de surveillance internationale des médicaments de l'OMS. Les notifications de pharmacovigilance anonymisées sont diversement déclarées par des professionnels de la santé, des patients et des industries pharmaceutiques des pays membres. VigiBase® est continuellement mise à jour avec les notifications d'EIM entrantes.

Chaque notification comprend des données administratives (le pays et la qualification du déclarant), des informations sur le patient (âge et sexe), sur le médicament (dénomination commune internationale (DCI) ou nom commercial ; classification anatomique, thérapeutique, et chimique (ATC) ; indication ; date de début et d'arrêt ; posologie et voie d'administration) et des informations sur l'(les)effet(s) indésirable(s) suspecté(s) – codé(s) conformément au Dictionnaire médical des activités de réglementation (MedDRA)). La hiérarchie MedDRA comprend cinq niveaux, allant du très général au très spécifique (84). MedDRA inclut également des requêtes standardisées MedDRA (SMQ) qui sont une collection de termes MedDRA cohérents avec la description d'un syndrome clinique associé à un EIM (85). En tant que telles, les SMQ sont utiles pour des recherches de grande envergure.

Si un médicament est considéré comme au moins probablement responsable de l'événement

indésirable, il est défini comme « suspect » ou « en interaction » dans la notification. Sinon, il est défini comme « concomitant ». Les échelles de probabilité reposent toujours sur l'association de critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques, bien que la méthode d'imputabilité puisse différer d'un pays à l'autre (86–89).

Un effet indésirable est considéré comme « grave » s'il entraîne, du moins grave au plus grave (quelle que soit la dose) : une hospitalisation initiale ou prolongée, une invalidité / incapacité persistante ou importante, une mise en jeu du pronostic vital, ou un décès (60).

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude faisant l'objet de ce travail de thèse (c'est-à-dire étudier le risque rénal associé au fébuxostat et à l'allopurinol), une étude de disproportionnalité, communément appelée « étude cas/non-cas », a été réalisée sur la base Vigibase®. Le principe de ce type d'étude sera expliqué au paragraphe C.2.2.

## **B – Inclusion**

La période d'inclusion concernait tous les EIM enregistrés dans Vigibase® entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2018. Cette période a été sélectionnée en fonction de l'année d'AMM du fébuxostat, soit 2008. Les patients de moins de 18 ans et ceux dont l'âge ou le sexe étaient inconnus étaient exclus.

L'analyse principale incluait toutes les notifications de Vigibase® avec comme SMQ « insuffisance rénale aiguë ». Cette SMQ dite « large » (à l'inverse d'« étroite ») a été choisie de manière à ne pas exclure les cas d'IRA codées avec un autre terme MedDRA (**Tableau 2**). Cette SMQ se concentre sur l'insuffisance rénale aiguë (c'est-à-dire soudaine) potentiellement réversible, et les termes de MedDRA pour l'insuffisance rénale chronique (IRC) ont été exclus. L'étude de Pierson-Marchandise et al, a déjà démontré que cette SMQ identifiait correctement les cas d'IRA (5).

Tableau 2 : Détails des termes inclus dans la SMQ « insuffisance rénale aiguë » dite « large »

<b>Termes MedDRA inclus dans la SMQ 'large' "Insuffisance rénale aiguë »</b>	
Insuffisance rénale aiguë	Hypercréatinémie
Néphropathie au phosphate aiguë	Hyponatriurie
Albuminurie	Nutrition parentérale intradialytique
Anurie	Lésion rénale
Azotémie	Anurie néonatale
Créatinémie anormale	Néphrite
Augmentation de la créatinémie	Néphropathie toxique
Urémie anormale	Oedème due à une maladie rénale
Augmentation de l'urémie	Oligurie
Augmentation du ratio urée plasmatique/créatinine plasmatique	Dialyse péritonéale
Hémofiltration continue	Insuffisance pré-rénale
Clairance de la créatinine anormale	Présence de protéines urinaires
Clairance de la créatinine diminuée	Protéinurie
Créatinurie anormale	Insuffisance rénale
Créatinurie diminuée	Insuffisance rénale néonatale
Néphropathie cristalline	Anomalie des tests de la fonction rénale
Dialyse	Déficience rénale
Déficience rénale fœtale ("étroite")	Déficience rénale néonatale
Excrétion fractionnée de sodium	Transplantation rénale
Débit de filtration glomérulaire anormal	Troubles tubulaires rénaux
Débit de filtration glomérulaire diminué	Dysfonction tubulaire rénale
Hémodialyse	Insuffisance tubulaire rénale
Hémofiltration	Nécrose tubulaire aiguë
Néphrite tubulointerstitielle	Clairance de l'urée diminuée
Diminution de la diurèse	

## C – Analyses statistiques

### 1. Analyses descriptives

Des analyses descriptives ont été utilisées pour résumer les caractéristiques initiales de notre population de cas d'IRA sous fébuxostat et allopurinol. Les variables catégorielles sont exprimées sous forme de nombres et de pourcentages et les variables continues sont exprimées en tant que moyenne et écart type (SD).

### 2. Analyse principale

#### *2.1 Les études cas/non cas*

Les études cas/non-cas appartiennent aux études dites de disproportionnalité qui concernent spécifiquement l'analyse des bases de données de notifications spontanées d'EIM, dont le but est de générer le plus précocement possible après la commercialisation des signaux de pharmacovigilance concernant des EIM non connus ou sous-estimés (90). Leur essor date des années 90, en même temps que l'expansion de l'utilisation et de la disponibilité des bases de données de pharmacovigilance. Un signal est un nombre de notifications de l'effet indésirable d'intérêt supérieur à celui attendu, soit un taux de notification « disproportionné » d'un effet indésirable précis associé à un médicament d'intérêt par rapport aux autres effets notifiés. Ces études sont souvent utilisées pour investiguer une hypothèse issue de l'analyse pharmacologique ou de l'analyse de données observées chez des patients exposés et faisant suspecter un risque médicamenteux.

Différentes méthodes existent afin de réaliser ce type d'études : les études fréquentistes comme les études cas—non cas ou les études du « proportional reporting ratio » (PRR) et des méthodes bayésiennes telles que la méthode multi-item gamma Poisson Shrinker (MGPS) (91) utilisée plus spécifiquement par la FDA ou la méthode « Bayesian confidence propagation neural network » (BCPNN) (92) utilisée par l'OMS.

Le principe de l'étude cas/non cas est basé sur l'analyse d'un tableau de contingence à double entrée décrivant le nombre de notifications dans la base de données selon l'effet indésirable d'intérêt et selon l'exposition au médicament d'intérêt (**Tableau 3**). Les notifications de

l'effet indésirable d'intérêt sont appelées « cas » et les autres notifications sont appelées « non-cas ». Cette méthode ne doit pas être confondue avec celle des « cas témoins », plus connue. En effet, ici tous les « non-cas » ont été exposés à au moins un médicament et ont eu au moins un EIM. En l'absence de signal, la distribution des cas et des non-cas est similaire qu'importe l'exposition au médicament d'intérêt. Une différence de cette distribution statistique, soit une « disproportionnalité », correspond à un signal.

La démonstration de la disproportionnalité repose sur le calcul d'un rapport de côtes de notification, appelé « reporting odds ratio » (ROR). Il mesure la force de la disproportionnalité. Si le ROR et la limite inférieure de son intervalle de confiance (IC) à 95% sont supérieurs à 1, les effets indésirables associés aux médicaments sont rapportés plus fréquemment avec le médicament concerné qu'avec tous les autres médicaments. De plus, il a été suggéré qu'un ROR supérieur à 4,0 correspond à une relation plus importante (93). Chen et al, ont montré que l'utilisation de la méthode du ROR avait une meilleure sensibilité et permettait une détection plus précoce des signaux de pharmacovigilance comparativement au PRR et à la MGPS (94). L'étude réalisée par le réseau de pharmacovigilance des Pays-Bas montre une similitude de sensibilité et de spécificité entre les méthodes, mais le ROR a l'avantage d'être une méthode transparente, simple à programmer et à interpréter, et offre la possibilité d'ajuster les résultats sur les covariables choisis (95).

## *2.2 IRA associée à fébuxostat ou allopurinol*

L'analyse principale de ce cas/ non-cas consistait en une mesure de disproportionnalité entre l'IRA et tous les autres EIM.

Cette disproportionnalité était exprimée en tant que ROR [IC 95%] pour le fébuxostat et l'allopurinol par rapport à tous les autres médicaments (**Tableau 3**). Dans cette étude de cas / non-cas, **les cas** sont identifiés comme étant les médicaments dont les effets indésirables correspondent à la SMQ large « insuffisance rénale aiguë » sur la période d'étude. Ils sont dits exposés lorsqu'ils concernent le médicament d'intérêt (ici, fébuxostat (code ATC: M04AA03) ou allopurinol (code ATC: M04AA01)) ; ils sont dits non exposés lorsqu'ils concernent un autre médicament.

**Les non-cas** correspondent à tous les médicaments qui ont d'autres effets indésirables notifiés que ceux de la SMQ « insuffisance rénale aiguë » sur la même période que celle des cas. Ils

sont dits exposés lorsqu'ils concernent l'un des deux médicaments d'intérêt et non exposés lorsqu'ils ne les concernent pas (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Estimation du ROR relatif au risque d'IRA associée au fébuxostat ou à l'allopurinol

	IRA ou cas	Autres EIM ou non cas	Total
Médicament d'intérêt	a	b	a + b
Autres médicaments	c	d	c + d

a: le nombre de cas exposés (IRA avec le médicament d'intérêt, c'est-à-dire le fébuxostat ou l'allopurinol); b: le nombre de non-cas exposés (tous les EIM autres que l'IRA déclarés pour le médicament d'intérêt); c: le nombre de cas non exposés (IRA avec tous les autres médicaments); d: le nombre de non-cas non exposés (tous les effets indésirables autres que l'IRA, avec d'autres médicaments). Le nombre total d'effets indésirables déclarés entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2018 était de : a + b + c + d. Le ROR est défini comme  $(a / c) / (b / d) = ad /$

bc ; et son IC95% comme  $ROR * e^{1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$ .

### 3. Analyses secondaires

Des analyses secondaires ont été effectuées en calculant le ROR par région, catégorie d'âge, sexe et indication de la goutte.

### 4. Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées.

L'analyse principale a tout d'abord été reproduite en ne gardant que les notifications de pharmacovigilance soumises uniquement par des professionnels de la santé. Cette analyse a été utilisée pour contrôler les erreurs potentielles de classifications erronées dans les déclarations qui n'avaient pas été confirmées médicalement (soit un biais d'information (90)).

Un autre biais courant dans les études de disproportionnalité est le biais de temporalité, se traduisant notamment par l'effet Weber (96,97). Il s'agit d'une variation de la notification dans le temps qui se traduit par l'augmentation des notifications juste après la commercialisation d'un médicament (en raison du profil de sécurité mal connu et d'une exposition croissante), en général pendant les deux premières années, avec une grande part d'effets non graves et suivie d'un déclin (diminution de l'enthousiasme devant des EIM de mieux en mieux connus). Il peut également s'observer lors d'une modification de l'AMM ou si une communication a été faite sur un médicament de la même classe concernant l'EIM d'intérêt. La conséquence potentielle est une sous-estimation du ROR (90).

Pour anticiper un éventuel biais dû à un effet Weber, un ROR par année de notification à partir de 2011 a été effectué (soit plus de deux ans après l'AMM du fébuxostat, autorisé en 2008).

Lorsque l'effet indésirable étudié est également fréquemment notifié avec un ou plusieurs autre(s) médicament(s) que le médicament d'intérêt, un biais de compétition apparaît et induit également une sous-estimation du ROR par augmentation des faux positifs (90,98,99). La sensibilité de détection du signal est donc diminuée. Afin de minimiser ce biais, les médicaments réputés d'induire fréquemment une IRA (à savoir les AINS, les diurétiques, les IEC et les ARA2 (100)) ont été exclus de tous les cas signalés d'IRA et de toutes les notifications d'EIM.

Une analyse de sensibilité a également été réalisée sur les cas où le médicament d'intérêt était le seul suspect.

Afin de réduire le biais d'indication (101) (c'est-à-dire la possibilité que le médicament d'intérêt soit utilisé préférentiellement chez les patients atteints d'IRC et donc à risque de présenter plus fréquemment un épisode d'IRA), le fébuxostat et l'allopurinol ont été directement comparés à d'autres médicaments de la même classe, soit les antigoutteux (code ATC M04AA).

Pour évaluer la stabilité des résultats et s'assurer de l'absence de biais non détectés, des analyses ont été effectuées en sélectionnant l'ibuprofène comme contrôle positif (car ce médicament est connu pour induire des IRA) et l'alprazolam comme contrôle négatif (90).

L'utilisation de témoins permet de contrôler la présence d'un signal pour le témoin positif et l'absence de signal pour le témoin négatif.

## V) Résultats

### A – La population

Parmi les 9 066 403 déclarations de pharmacovigilance chez des patients adultes de plus de 18 ans notifiés dans VigiBase® entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2018, 3 509 concernaient le fébuxostat et 18 730, l'allopurinol. Respectivement, 317 et 1 008 déclarations pour le fébuxostat et l'allopurinol correspondaient à la SMQ large « insuffisance rénale aiguë » (**Figure 5**).

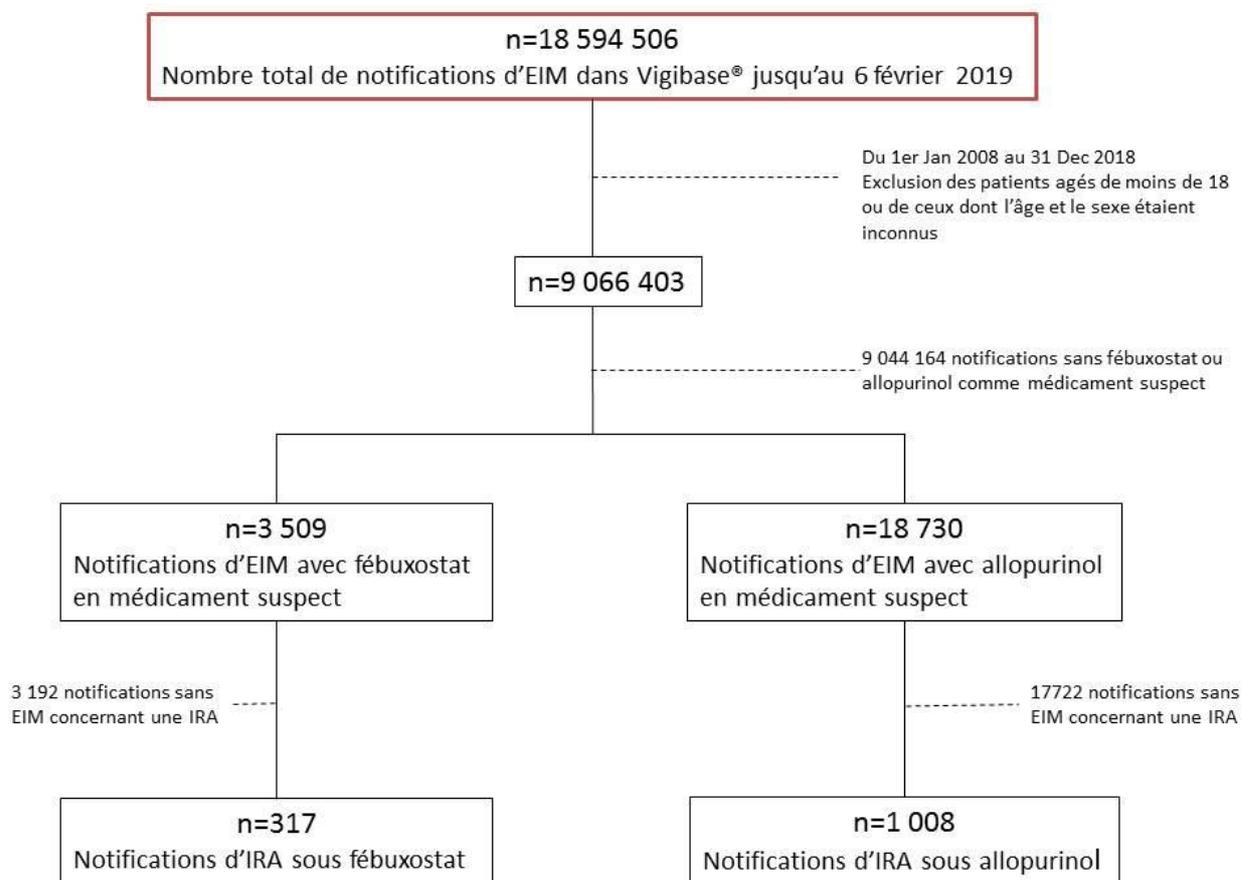


Figure 5 : Organigramme de la distribution des patients de l'étude, de l'évaluation initiale à l'analyse des données de l'étude

## B – Analyses descriptives

Le **tableau 4** résume les caractéristiques de base de la population étudiée présentant une IRA avec les deux médicaments d'intérêt.

Les professionnels de santé ont notifié la plupart des cas d'IRA due au fébuxostat ou à l'allopurinol (88,6% et 85,6%, respectivement). Les cas concernaient principalement les hommes (54,3% pour le fébuxostat et 57,2% pour l'allopurinol). La moyenne d'âge  $\pm$  écart type était de  $68,0 \pm 15,0$  pour les cas d'IRA liés au fébuxostat et de  $67,0 \pm 14,5$  pour ceux liés à l'allopurinol. En ce qui concerne l'évolution des patients, le taux de mortalité était de 6,9% et 9,6% pour les cas rapportés avec le fébuxostat et avec l'allopurinol, respectivement. La plupart des cas d'IRA notifiés provenaient d'Europe et d'Amérique du Nord pour le fébuxostat et d'Europe pour l'allopurinol. Le fébuxostat était le seul médicament « suspect » dans 58,0% des déclarations d'IRA chez les patients traités par fébuxostat. La valeur correspondante pour l'allopurinol était de 44,3%.

Tableau 4 : Caractéristiques de base des cas avec fébuxostat ou allopurinol en médicament suspect

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>IRA avec fébuxostat comme médicament suspect (n=317)</b>	<b>IRA avec allopurinol comme médicament suspect (n=1 008)</b>
<b>Age, années, moyenne (SD)</b>	68,0 (15,0)	67,0 (14,5)
<b>Classe d'âge, années, n (%)</b>		
19-44	27 (8,5)	79 (7,8)
45-64	83 (26,2)	306 (30,4)
65-74	81 (25,6)	270 (26,8)
$\geq 75$	126 (39,7)	353 (35,0)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Homme	172 (54,3)	577 (57,2)
Femme	145 (45,7)	431 (42,8)
<b>Qualification du</b>		

<b>notificateur, n (%)</b>		
Professionnel de santé	281 (88,6)	863 (85,6)
Non professionnel de santé	17 (5,4)	41 (4,1)
Inconnu	19 (6,0)	104 (10,3)
<hr/>		
<b>Seul médicament suspect, n (%)</b>	184 (58,0)	447 (44,3)
<hr/>		
<b>Continent, n (%)</b>		
Amérique du Nord	115 (36,3)	233 (23,1)
Europe	115 (36,3)	489 (48,5)
Asie	82 (25,9)	237 (23,5)
Autres regions*	5 (1,6)	49 (4,9)
<hr/>		
<b>Gravité de l'IRA, n (%)</b>		
Décès	22 (6,9)	97 (9,6)
Mise en jeu du pronostic vital	32 (10,1)	111 (11,0)
Incapacité/invalidité	18 (5,7)	13 (1,3)
Hospitalisation (ou prolongation)	115 (36,3)	482 (47,8)
Autre	70 (22,1)	111 (11,0)
Inconnu	60 (18,9)	194 (19,2)

\*Afrique et Océanie

Dans les autres déclarations d'IRA, les autres médicaments « co-suspects » chez les patients traités par fébuxostat étaient les antianémiques ou les antihémorragiques (11,4%), les diurétiques (10,3%), les hypolipémiants (6,9%), les traitements immunosuppresseurs (6,6%), les inhibiteurs de canaux calciques (ICA) (5,9%), les médicaments antigoutteux (5,5%) et les AINS (3,0%) (**Tableau 5**). Les autres médicaments « co-suspects » chez les patients traités par allopurinol étaient les diurétiques (11,3%), les antibiotiques (10,7%), les

traitements immunosuppresseurs (7,5%), les IEC (5,1%), les médicaments antigoutteux (4,6%), les ARA2 (4,6%), et les AINS (4,0%) (**Tableau 5**).

L'indication « goutte » était précisée dans 47,0% des déclarations d'IRA associée au fébuxostat et 28,8% avec l'allopurinol. Pour les autres indications, des données manquantes et une hyperuricémie non spécifiée ont été respectivement rapportées dans 20,8% et 30,0% des déclarations d'IRA associée au fébuxostat et dans 45,3% et 18,0% pour l'allopurinol.

Tableau 5 : Principaux autres médicaments co-suspects associés au fébuxostat et à l'allopurinol dans les notifications d'IRA

	N	%
<b>FEBUXOSTAT</b>		
<i>Antianémique/antihémorragiques</i>	64	11,4
darbépoetine alfa	43	7,7
<i>Diurétiques</i>	58	10,3
furosémide	25	4,4
hydrochlorothiazide	8	1,4
<i>Hypolipémiants</i>	39	6,9
rosuvastatine	9	1,6
simvastatine	7	1,2
<i>Immunosuppresseurs</i>	37	6,6
tocilizumab	15	2,7
<i>Inhibiteurs calciques</i>	33	5,9
amlodipine	16	2,8
nifedipine	7	1,2
<i>Antigoutteux</i>	31	5,5
colchicine	15	2,7
allopurinol	14	2,5

<i>AINS</i>	17	3,0
diclofenac	5	0,9
kétoprofène	3	0,5
<b>ALLOPURINOL</b>		
<i>Diurétiques</i>	247	11,3
furosémide	107	4,9
hydrochlorothiazide	52	2,4
spironolactone	37	1,7
<i>Antibiotiques</i>	234	10,7
amoxicillin	27	1,2
sulfaméthoxazole/triméthoprim	20	0,9
<i>Immunosuppresseurs</i>	163	7,5
tocilizumab	15	0,7
cyclosporine	11	0,5
lénalidomide	11	0,5
<i>IEC</i>	112	5,1
perindopril	31	1,4
ramipril	26	1,2
<i>Antigoutteux</i>	101	4,6
colchicine	75	3,4
fébuxostat	14	0,6
<i>ARA2</i>	100	4,6
valsartan	28	1,3
irbésartan	19	0,9
<i>AINS</i>	87	4,0
ibuprofen	21	1,0
diclofenac	15	0,7

## C – Analyse principale

Les ROR [IC à 95%] pour les IRA dues au fébuxostat et à l'allopurinol étaient respectivement de 5,67 [5,05-6,36] et 3,25 [3,05-3,47] (**figures 6A / 6B**).

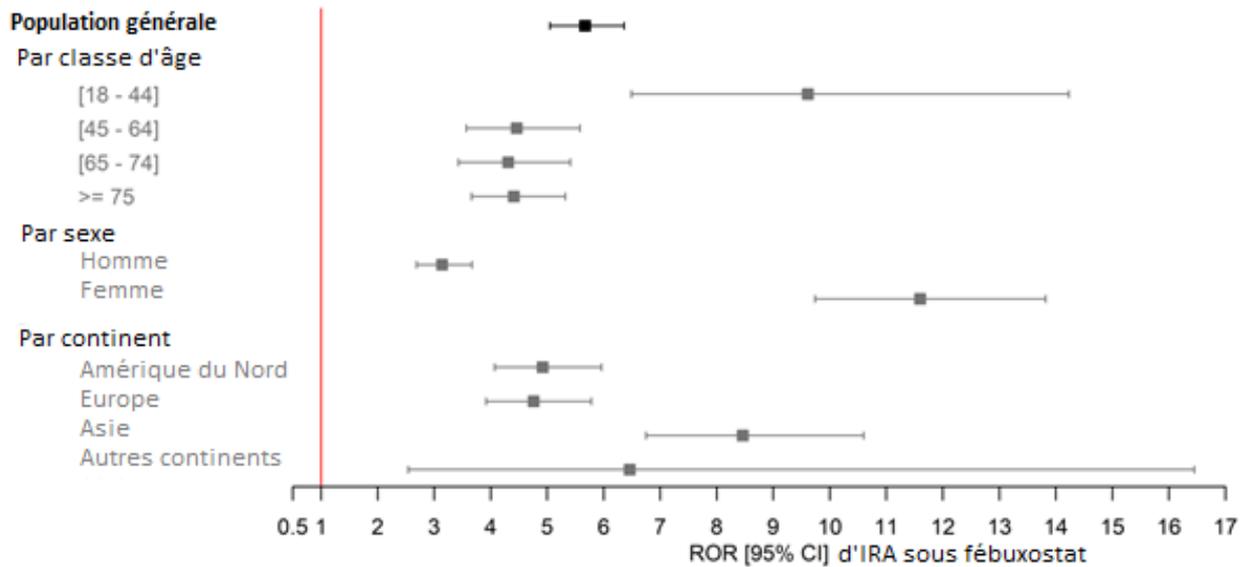


Figure 6A : ROR des IRA sous fébuxostat en analyses principale et secondaires

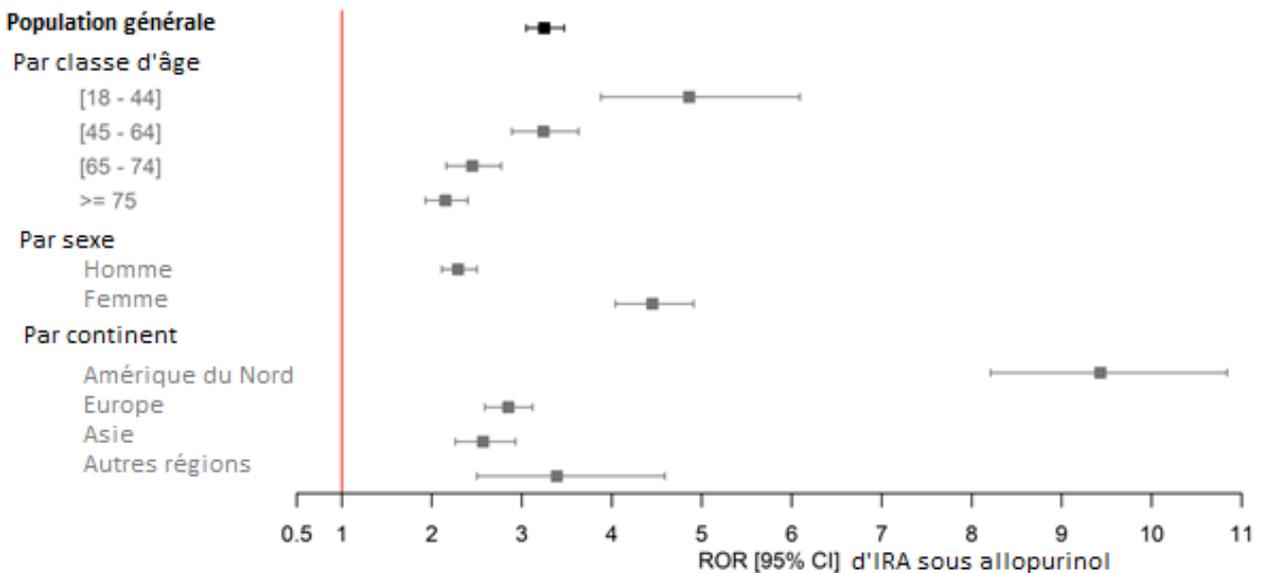


Figure 6B : ROR des IRA sous allopurinol en analyses principale et secondaires

## D – Analyses secondaires

Les analyses secondaires étaient conformes à l'analyse principale et ont également mis en évidence une disproportionnalité (**figure 6A / 6B**).

Les ROR les plus élevés selon le continent déclarant ont été observés en Asie (8,46 [6,75-10,60]) pour le fébuxostat, et en Amérique du Nord (9,43 [8,21-10,84]) pour l'allopurinol.

Pour les deux médicaments, le ROR était plus élevé chez les femmes que chez les hommes : respectivement 11,60 [9,74-13,82] contre 3,14 [2,69-3,67] pour le fébuxostat et 4,45 [4,04-4,91] contre 2,29 [2,11-2,50] pour l'allopurinol.

En considérant les différentes classes d'âge, le ROR le plus élevé était observé dans la classe des [18-44] ans pour les deux médicaments.

L'analyse limitée à l'indication précise « goutte » a retrouvé des ROR, respectivement pour le fébuxostat et l'allopurinol, de 2,53 [2,14-2,98] et 0,90 [0,80-1,01].

## E – Analyses de sensibilité

L'analyse de sensibilité portant exclusivement sur les déclarations d'IRA rapportées par des professionnels de santé a donné des résultats similaires à ceux de l'analyse principale. Respectivement pour le fébuxostat et l'allopurinol, les ROR [IC 95%] étaient de 4,87 [4,39-5,61] et 2,76 [2,58-2,96].

Les ROR selon l'année de déclaration étaient significatifs et stables (**Tableau 6**), à l'exception d'un pic de déclarations pour le fébuxostat entre 2011 et 2013 (par exemple, 14,81 [9,82-22,34] en 2011).

Lorsque le fébuxostat ou l'allopurinol était le seul médicament suspecté, le ROR était toujours significatif (3,15 [2,72-3,66] et 1,39 [1,27-1,53], respectivement). Il était même encore plus

élevé lorsque les déclarations d'IRA impliquant des médicaments néphrotoxiques connus (à savoir les diurétiques, les IEC, les ARA2 et les AINS) étaient exclues. Les ROR étaient de 6,34 [5,65 à 7,11] pour le fébuxostat et de 3,64 [3,42 à 3,88] pour l'allopurinol (**Tableau 7**).

Lorsque le groupe de référence des non-cas a été redéfini en ne prenant que les médicaments antigoutteux (code ATC M04AA), le ROR pour le fébuxostat était de 1,74 [1,53-1,99]. Pour l'allopurinol, le ROR n'était plus pertinent : 0,57 [0,52-0,62].

Le ROR était de 26,93 [25,49-28,44] pour le contrôle positif (ibuprofène) et de 0,40 [0,34-0,47] pour le contrôle négatif (alprazolam).

Tableau 6 : ROR des IRA sous fébuxostat ou allopurinol selon l'année de déclaration

<b>Exposition</b>	<b>IRA</b>	<b>Autres EIM</b>	<b>ROR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Fébuxostat</b>				
Par année				
2011	30	95	14,81	9,82-22,34
2012	22	112	10,72	6,79-16,95
2013	33	191	8,42	5,82-12,19
2014	39	371	6,14	4,41-8,54
2015	94	1 147	5,42	4,39-6,70
2016	38	407	6,14	4,40-8,56
2017	34	427	5,02	3,34-7,12
2018	19	377	3,46	2,18-5,49
<b>Allopurinol</b>				
Par année				
2008	72	765	3,47	2,72-4,42
2009	46	1 034	1,73	1,29-2,33
2010	66	787	3,64	2,83-4,69
2011	114	1958	2,74	2,21-3,31
2012	16	1 150	3,05	2,37-3,92
2013	82	1 190	3,37	2,69-4,22
2014	164	2 544	3,78	3,23-4,43
2015	117	2 029	3,82	3,17-4,60
2016	95	2 841	2,20	1,79-2,70
2017	102	1 823	3,54	2,89-4,32
2018	86	1 601	3,70	2,97-4,60

Tableau 7 : ROR du risque d'IRA sous fébuxostat ou allopurinol après avoir retiré les médicaments néphrotoxiques connus (soit les diurétiques, les IEC, les ARA2 et les AINS)

Médicament d'intérêt	IRA	Autres EIM	ROR	95%CI
<b>Fébuxostat</b>	317	3,192	<b>6.34</b>	<b>5.65-7.11</b>
<b>Allopurinol</b>	1,008	17,722	<b>3.64</b>	<b>3.42-3.88</b>

## VI) Discussion

### A – Point de vue global

Cette étude a permis la détection d'un signal de disproportionnalité associant IRA et le fébuxostat ou l'allopurinol. La présence de ce signal a été confirmée par diverses analyses de sensibilité ; c'est-à-dire lorsque le fébuxostat et l'allopurinol étaient les seuls médicaments suspectés, lorsque les médicaments néphrotoxiques connus étaient exclus et lorsque d'autres antigoutteux constituaient le groupe comparateur pour le fébuxostat (**Tableau 8**).

Le but des études de disproportionnalité des notifications spontanées d'EIM est de générer le plus précocement possible des alertes de pharmacovigilance concernant des effets indésirables inconnus ou sous-estimés (90). Jusqu'à cette étude cas / non-cas, le risque d'IRA associée au fébuxostat et à l'allopurinol avait été sous-estimé. En effet, des troubles rénaux et des voies urinaires ont été rapportés (sans plus de détail) au cours d'un seul essai clinique prolongé de phase III sur le fébuxostat (44). Cependant, l'IRA n'a pas été mentionnée dans d'autres essais de phase III (43,45,46).

De plus, l'analyse du RCP de fébuxostat retrouve à la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » la mention suivante : « *L'efficacité et la tolérance n'ont pas été totalement évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) [...]. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.* » (22).

La rubrique 4.8 « Effets indésirables » mentionne des affections du rein et des voies urinaires telles que l'insuffisance rénale, la lithiase rénale, l'hématurie, la pollakiurie, la protéinurie, la néphrite tubulo-interstitielle ou la miction impérieuse.

En ce qui concerne l'allopurinol, une adaptation de la posologie est recommandée à la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration » du RCP selon la clairance de la créatinine (22) (**Annexe 1**), en particulier quant aux risques accrus d'effets indésirables lors de la rétention de l'allopurinol et de ses métabolites avec comme conséquence un allongement des demies-vies plasmatiques. La rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » soulève l'importance de la surveillance des patients présentant une IRC et co-traités par un IEC ou un diurétique (22). Cette situation concerne donc souvent les patients atteints de goutte présentant plusieurs comorbidités. Aucune insuffisance rénale n'est décrite

à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » ; seulement une hématurie, une urémie et une oligurie la rubrique 4.9 « Surdosage ». L'oligurie est pourtant un mauvais facteur pronostic de l'IRA, augmentant incontestablement les risques de décès et la nécessité de recours à la dialyse (59). Le RCP constitue le cadre réglementaire auquel se fient les prescripteurs. L'absence d'étude de grand effectif sur l'insuffisance rénale sévère devrait faire redoubler de prudence sur la prescription du fébuxostat dans cette population à risque de développer une IRA, surtout si des effets indésirables rénaux sont déjà décrits et connus avec cette molécule. Il en va de même pour la prescription d'allopurinol dans cette population à risque, bien que l'insuffisance rénale aiguë ne soit pas mentionnée dans les effets indésirables de l'allopurinol. Enfin, à notre connaissance, aucune étude de phase IV n'a abordé ce sujet pour les deux hypouricémiants étudiés. A noter que les données de sécurité des médicaments sont périodiquement réévaluées en post-AMM au regard des notifications faites aux CRPV et aux laboratoires ainsi que sur les données de la littérature, ce qui permet de mettre à jour les RCP.

Les principaux facteurs de risque connus d'IRA sont les maladies rénales sous-jacentes qui peuvent augmenter par dix fois le risque d'IRA (102), le diabète, les maladies cardiovasculaires et les situations aiguës telles que la déshydratation (3). Les EIM sont également une cause fréquente d'IRA; de nombreuses molécules peuvent induire ou aggraver la maladie (10). Cette alerte de pharmacovigilance présente un intérêt particulier pour les populations les plus susceptibles de développer une IRA, telles que les personnes âgées ou les patients atteints d'IRC.

Plusieurs études ont déjà mis en évidence la relation entre IRC et IRA (102,103). D'une part, l'IRA peut contribuer au développement et à la progression de l'IRC, en particulier lorsqu'elle est d'origine organique. Lorsque l'IRA est sévère, et surtout lors d'antécédents de plusieurs épisodes d'IRA, elle peut s'accompagner d'une perte de la masse des reins avec comme conséquences au long terme une hypertension glomérulaire, une glomérulosclérose et une fibrose tubulo-interstitielle pouvant mener à une IRC (103). Les mécanismes physiopathologiques chez l'Homme restent peu compris, mais des pistes sont approchées grâce aux études sur l'animal. Certains processus pathologiques qui persistent après une IRA sont similaires à ceux associées à la progression de la maladie rénale chronique (104). C'est notamment le cas des lésions endothéliales lors de néphrite tubulo-interstitielle ou des lésions vasculaires qui engendrent une hypoxie et une ischémie tissulaire, affectant à leur tour la

fonction cellulaire rénale. L'insuffisance vasculaire, l'hypertension glomérulaire et la fibrose interstitielle sont des mécanismes qui perpétuent les lésions rénales et causent des lésions tissulaires progressives (105). L'épigénétique ainsi que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et le facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) pourraient également être impliqués par activation de médiateurs de fibrose progressive.

D'autre part, on sait que les maladies rénales chroniques prédisposent ou sensibilisent les patients à l'IRA et ralentissent la capacité de récupération des reins (106). Les mécanismes par lesquels cette prédisposition pourrait se produire incluent l'échec d'autorégulation, une vasodilatation anormale, une sensibilité aux antihypertenseurs et une addition d'EIM.

La néphropathie chronique peut induire une hyperuricémie car l'acide urique (principal biomarqueur de la goutte) est principalement excrété par les reins (107). Un défaut d'élimination entraîne donc une concentration trop élevée d'acide urique, provoquant la cascade physiopathologique inflammatoire retrouvée dans la goutte. Parallèlement, il a été démontré que l'acide urique activait la phospholipase A2 cytoplasmique et le NF- $\kappa$ B, entraînant l'inhibition de la prolifération cellulaire tubulaire proximale in vitro (108). Une augmentation des taux d'acide urique pourrait provoquer un stress oxydatif et un dysfonctionnement endothélial, entraînant l'apparition d'une hypertension tant systémique que glomérulaire, associée à une résistance vasculaire rénale élevée et à un débit sanguin rénal réduit (109), et donc mener à une IRC. Étant donné que les hypouricémiants sont fréquemment prescrits aux patients atteints de néphropathie chronique prédisposés à l'hyperuricémie (110), et que le risque d'IRA est élevé chez ces patients, nos résultats actuels seront certainement utiles aux médecins confrontés aux patients insuffisants rénaux.

La prescription d'hypouricémiants (en particulier d'allopurinol) aux patients atteints d'IRC est sujette à de nombreuses discussions. Bien que certains chercheurs considèrent qu'un ajustement de posologie est une solution efficace pour réduire l'incidence des effets indésirables induits par l'allopurinol (tels que ceux d'ordre dermatologique), d'autres chercheurs alimentent la polémique par leur divergence d'opinion (110–113). Commencer un traitement par allopurinol à faible dose diminuerait le risque de réactions sévères d'hypersensibilité et autoriserait l'augmentation des posologies d'allopurinol en fonction de la cible d'uricémie recommandée. Cette approche permettrait de s'affranchir des limites de posologie imposées par la clairance de la créatinine. Ainsi la dose maximale d'allopurinol

dépendrait moins de la créatinémie que de la cible d'uricémie et de la tolérance au traitement (111,112). Laville et al, par une étude portant sur l'inadéquation des prescriptions chez les insuffisants rénaux, ont montré que la moitié des prescriptions d'allopurinol n'étaient pas appropriées dans cette population et rappellent l'existence de ces graves effets indésirables dermatologiques en cas d'inadaptation à la fonction rénale (110). De plus, les recommandations EULAR soulignent le manque de puissance de ces études dans la détection d'une association potentielle entre l'absence de réactions cutanées à l'allopurinol et l'escalade de dose au-dessus de la limite autorisée par la clairance de la créatinine, du fait du faible effectif de ces études et de l'incidence très rare des réactions cutanées sévères à l'allopurinol (7).

L'analyse de disproportionnalité actuelle associant IRA et fébuxostat ou allopurinol devrait en outre inciter les médecins à revoir ou mieux peser le rapport bénéfice /risque de la prescription de ces médicaments chez les patients prédisposés à l'IRA (tels que pour les patients atteints d'IRC).

Deux études récentes ont mis en évidence l'effet néphroprotecteur du fébuxostat (114,115) et l'hyperuricémie asymptomatique a été présentée comme une cible thérapeutique potentielle chez les patients atteints de néphropathie chronique (9). Bien que les données de Vigibase® ne permettent pas l'identification spécifique des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, l'IRA a été 5,67 et 3,3 fois plus fréquemment rapportée, respectivement avec le fébuxostat et l'allopurinol qu'avec d'autres médicaments. Ce signal a persisté lors de l'analyse de sensibilité limitée à l'indication de la goutte pour le fébuxostat. Il doit être pris en compte avant d'étendre l'utilisation du fébuxostat à l'hyperuricémie asymptomatique chez les patients atteints d'IRC. De plus, selon les recommandations officielles (7,8,22), ceci ne constitue pas une indication au traitement par les hypouricémiants bien qu'ils soient souvent prescrits dans ces cas-là. Deux études ont montré que pratiquement la moitié des prescriptions d'allopurinol n'avait pas d'indication appropriée (110,116). Parmi celles qui avaient l'indication « goutte », 42% des patients n'avaient pas été diagnostiqués selon les recommandations officielles d'après Athisakul et al (116). L'hyperuricémie asymptomatique est une indication fréquemment retrouvée par d'autres études ou opinions d'experts (117,118). L'utilisation de l'allopurinol ou fébuxostat dans ce cas-là est fortement discutée. D'une part, l'hyperuricémie est associée aux pathologies cardiovasculaires et rénales et l'usage d'inhibiteurs de la XO a été suggérée protectrice (119). D'autre part, ce mésusage entraîne de nombreux effets

indésirables, notamment dermatologiques en ce qui concerne l'allopurinol (117,119) mais également cardiologiques pour le fébuxostat comme le montre l'étude de phase IV CARES (120). Le risque de décès de causes cardiovasculaires était accru chez les patients traités par fébuxostat. Ceci a mené à un communiqué de la part de l'ANSM, de l'EMA et de l'agence américaine « Food and Drug Administration » (FDA). Cette étude s'aligne avec ses découvertes : le mésusage expose une part importante de la population à des médicaments potentiellement pourvoyeur d'IRA et qui n'ont pas démontré leur preuve d'efficacité dans une population à risque, telle que les insuffisants rénaux sévères.

Des études pharmacologiques et randomisées sont nécessaires pour comprendre la physiopathologie et le caractère causal de l'IRA induite par le fébuxostat et l'allopurinol.

La question de la balance « bénéfice-risque » est ici légitime compte tenu du petit nombre de notifications d'IRA dans VigiBase®, suggérant que cette réaction est rare. Cependant, tout EIM, aussi rare soit-il, devrait être rapporté aux prescripteurs d'allopurinol et de fébuxostat - en particulier lorsqu'ils traitent des patients à risque (c'est à dire des femmes et des patients atteints d'IRC).

Un ROR significatif a été trouvé pour chaque sous-groupe étudié dans nos analyses secondaires. Les femmes avaient un ROR plus élevé que les hommes - en particulier pour le fébuxostat. Un certain nombre de résultats récents de la littérature sont controversés sur ce point. Bien que la plupart des études cliniques incluent principalement des patients de sexe masculin (121–123), des découvertes récentes indiquent que des caractéristiques physiologiques spécifiques aux femmes pourraient avoir une incidence sur la réaction aux affections et / ou au traitement (122). Selon la situation, les femmes pourraient donc être moins protégées (123). Les résultats de cette étude suggèrent que la prescription de fébuxostat et d'allopurinol chez les femmes présentant un risque d'IRA doit être prudente.

En comparant les notifications d'IRA avec ces deux médicaments dans différentes régions du monde, le ROR le plus élevé a été noté en Asie (8,5 [6,8-10,6]) pour le fébuxostat et en Amérique du Nord (9,43 [8,2-10,8]) pour l'allopurinol. Cela pourrait être dû à des différences entre les pays en ce qui concerne les méthodes de notification et / ou à des différences ethniques en termes de sensibilité à des effets indésirables médicamenteux spécifiques (48,49). Par exemple, le risque de syndrome de Lyell, de DRESS syndrome ou encore de

nécrose épidermique toxique est associé à un allèle HLA particulier en fonction du médicament suspect. Le risque de DRESS syndrome avec l'allopurinol est plus élevé avec l'allèle HLA-B\*5801, particulièrement dans l'ethnie chinoise des Hans (124).

Il convient de noter que l'ampleur du ROR était relativement constante au fil du temps, bien que des valeurs plus élevées aient été observées de 2011 à 2013 pour le fébuxostat; cela pourrait être dû à un effet de Weber (96,97).

Les patients atteints de goutte sont souvent traités avec des médicaments connus pour induire une IRA, tels que les diurétiques, les IEC, les ARA2 et les AINS. Pour évaluer la stabilité des résultats, une analyse de sensibilité a été effectuée dans laquelle ces médicaments étaient exclus. Les ROR étaient toujours significatifs pour les deux médicaments et étaient même plus élevés que dans l'analyse principale.

## **B – Limites de l'étude**

Cette étude souffre des limites inhérentes à toutes les études de pharmacovigilance (90,98) et à tous les modèles de cas-témoins (**Tableau 8**). La sous-notification en fait partie. Seulement 5 à 10% des EIM seraient notifiés (125). Aucune donnée sur le nombre de patients exposés à un médicament en particulier n'était disponible, ce qui empêchait de calculer la fréquence absolue de l'IRA sur la base des notifications (126). De plus, la collecte des données différait d'un pays à l'autre pour des raisons législatives et réglementaires. Cependant, une sous-déclaration généralisée n'affecterait pas les résultats de ce type d'étude (98). Il est également connu que la sous-déclaration est similaire pour les médicaments d'une classe donnée (127), de sorte qu'une comparaison entre le fébuxostat et l'allopurinol est possible. En outre, les bases de données de pharmacovigilance sont conçues pour détecter les signaux et non pour enregistrer de manière exhaustive tous les effets indésirables (90,98).

Aucune information sur l'utilisation des médicaments en vente libre ou sur l'automédication n'était disponible. Ce manque d'informations pourrait avoir conduit à une sous-estimation de l'utilisation de médicaments associés connus pour induire une IRA (tels que les AINS).

Certaines données sur les médicaments, telles que les dates d'instauration et d'arrêt ou la posologie, ne sont pas enregistrées de manière exhaustive dans VigiBase® (128). La proportion de données manquantes était élevée pour certains paramètres (l'indication, en particulier) ; cette limitation - induisant un manque de puissance - pourrait expliquer pourquoi le ROR n'était plus significatif avec l'allopurinol lorsque l'analyse était limitée à l'indication de la goutte. En effet, concernant cette dernière molécule, les données manquantes et les indications d'hyperuricémie non spécifiée représentaient respectivement 45,3% et 18,0% des indications. La goutte ne figurait seulement que dans 28,8% des indications. Ceci a empêché la réalisation d'une analyse secondaire portant sur la prescription hors AMM de l'allopurinol, en particulier l'hyperuricémie asymptomatique, tout en suggérant fortement sa part importante.

Les données manquantes sont fréquentes dans les bases de pharmacovigilance mais n'empêchent généralement pas de mener à bien les études de disproportionnalité. Les analyses complémentaires sont, elles, limitées. Pour s'affranchir de certaines de ces limitations, les notifications où le sexe et l'âge n'étaient pas connus étaient exclues, une analyse de sensibilité a été restreinte aux notifications médicalement confirmées et l'analyse principale était restreinte aux notifications pour lesquelles le médicament était jugé « suspect » (**Tableau 8**).

L'analyse de sensibilité restreinte au groupe de référence des antigoutteux n'était pas pertinente pour l'allopurinol. Ceci peut s'expliquer par la part conséquente, comme on l'observe en France, que représente l'allopurinol dans les prescriptions de traitements antigoutteux. En effet, le groupe de référence des antigoutteux (code ATC M04AA) issu de VigiBase® comprend essentiellement cette molécule, et le nombre de cas exposés au médicament d'intérêt devient alors supérieur au nombre de cas exposés aux autres médicaments, induisant une diminution du ROR qui n'autorise aucune interprétation.

Enfin, VigiBase® ne contient pas d'informations complètes sur les antécédents médicaux du patient, ce qui a empêché d'analyser d'autres facteurs de risque éventuellement associés à l'IRA tels que les maladies rénales préexistantes, l'hypertension artérielle, les antécédents de cancers. De même, VigiBase® ne contient pas d'informations détaillées sur l'état clinique du patient, telles que la gravité ou l'étiologie de l'IRA ou de l'IRC antérieure.

## C – Forces de l'étude

Plusieurs points forts, importants, liés à la méthodologie de l'étude ressortent (90,98).

Tout d'abord, l'étude porte sur la plus grande base de données de pharmacovigilance au monde. Plus de 150 pays participent au programme international de surveillance du médicament de l'OMS, représentant plus de 90% de la population mondiale. Les données sont donc exhaustives et reflètent l'utilisation « réelle » des médicaments.

Deuxièmement, les études cas / non-cas sont une méthode validée d'enquête sur la disproportionnalité entre les déclarations d'effets indésirables et les médicaments. Il a déjà été démontré que ce type d'étude permet de détecter des signaux d'effets indésirables rares (90,98). L'emploi du ROR comme mesure de la disproportionnalité est également réfléchi et justifié. Une étude des indices de disproportionnalité dans la base de données des notifications de pharmacovigilance de la FDA a conclu que le ROR donne les meilleurs résultats tandis qu'une autre réalisée par le réseau hollandais de pharmacovigilance a démontré sa praticité (94,95).

De plus, la cohérence des résultats a été vérifiée en utilisant des contrôles positifs et négatifs.

Le biais de compétition a été contrôlé en excluant les notifications d'IRA avec des médicaments connus comme étant néphrotoxiques, puisqu'ils risquaient de conduire à des résultats faussement négatifs, et donc à une sous-estimation du ROR (**Tableau 8**). Tant pour le fébuxostat que pour l'allopurinol, le signal dans la dernière analyse était encore plus fort que dans l'analyse primaire, ce qui renforce l'implication présumée de ces médicaments dans l'apparition de l'IRA.

Tableau 8 : Biais et limites de l'étude cas/non cas et méthodes permettant de les mesurer ou de les éviter (90)

<b>Biais/limite</b>	<b>Conséquences</b>	<b>Solutions apportées dans l'étude</b>
<b>Sous-notification</b>	Absence de mesure de l'incidence réelle et du risque par rapport aux non exposés. Manque de puissance statistique. Diminution de la sensibilité de détection du signal.	Limite inhérente aux cas/non-cas ; pas de solution possible
<b>Déclaration sélective</b>	ROR sur ou sous-estimé	Restriction et ajustement sur des facteurs influençant la notification : analyses secondaires sur l'âge, le sexe et la région/ analyse de sensibilité sur le type de notificateur
<b>Effet Weber</b>	Variabilité du ROR dans le temps. ROR sur ou sous-estimé	Analyse temporelle du ROR
<b>Données manquantes</b>	Contrainte pour les analyses complémentaires et les ajustements sur les cofacteurs	Analyse restreinte aux données renseignées sur au moins l'âge et le sexe
<b>Biais d'information</b>	ROR erroné	Restriction de l'exposition aux notifications pour lesquelles le médicament est jugé "suspect". Analyse de sensibilité restreinte aux notifications confirmées médicalement. Utilisation d'une SMQ "large" "Insuffisance rénale aigüe" standardisée et identifiant précisément l'EIM d'intérêt (5)
<b>Biais de sélection/choix du groupe de référence</b>	ROR erroné. Mauvaise spécificité	Groupe de référence constitué de médicaments de même classe pharmacologique : les antigoutteux, code ATC M04AA
<b>Biais de compétition entre médicament</b>	ROR sous-estimé	Analyse de sensibilité avec exclusion des médicaments néphrotoxiques connus
<b>Tous biais</b>	ROR erroné	Exploration des biais via des analyses de sensibilité. Résultats concordants pour le témoin positif, l'ibuprofène, et le témoin négatif, l'alprazolam

## VII) Conclusion

Le signal observé ici indique que les IRA sous fébuxostat et allopurinol étaient respectivement 5,7 et 3,3 plus fréquentes qu'avec les autres médicaments. En raison des conséquences potentielles de l'IRA sur le plan de la mortalité et de l'insuffisance rénale chronique (103,129), les médecins devraient tenir compte et être informé de ce signal actuel avant de prescrire le fébuxostat ou l'allopurinol.

Les bases de données de pharmacovigilance sont des outils très précieux pour la surveillance post commercialisation des médicaments et peuvent également être utilisées pour contrôler l'efficacité du traitement dans les études cliniques de phase IV (130). Nos résultats actuels ouvrent la voie à des essais de phase IV randomisés conçus pour évaluer la relation de cause à effet probable entre l'IRA et le fébuxostat ou l'allopurinol.

Cette étude s'inscrit dans un projet de plus grande ampleur dans le cadre d'une thèse de sciences centrée sur l'IRA, plus particulièrement d'origine iatrogène, et l'utilisation des bases de données de l'assurance maladie française.

Ce travail de thèse d'exercice a fait l'objet d'un *e-poster* au 32<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Rhumatologie (8-10 décembre 2019, Paris), ainsi que d'un article original dans *Arthritis Research and Rheumatology* accepté et en cours de publication. Le résumé de l'*e-poster* ainsi que l'article original sont respectivement disponibles en **Annexe 2 et 3**.

## VIII) Bibliographie

1. So A. Avancées récentes dans la physiopathologie de l'hyperuricémie et de la goutte. *Rev Med Suisse*. 2007;3:32128.
2. Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. nov 2015;11(11):649-62.
3. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. déc 2017;15(1):123.
4. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology Oby25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet Lond Engl*. 14 mai 2016;387(10032):2017-25.
5. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database: Drug-induced acute kidney injury. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2017;83(6):1341-9.
6. Insuffisance rénale [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renale>
7. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. janv 2017;76(1):29-42.
8. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. oct 2012;64(10):1431-46.
9. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. déc 2018;72(6):798-810.
10. Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. oct 2015;31(4):675-84.
11. Awdishu L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies. *Curr Opin Crit Care*. déc 2017;23(6):484-90.
12. Berthélémy S. Un patient se plaignant d'une crise de goutte. *Actual Pharm*. janv 2014;53(532):44-7.

13. Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clin Ther.* oct 2014;36(10):1465-79.
14. Chapman PT, Yarwood H, Harrison AA, Stocker CJ, Jamar F, Gundel RH, et al. Endothelial activation in monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. In vitro and in vivo studies on the roles of tumor necrosis factor  $\alpha$  and interleukin-1. *Arthritis Rheum.* mai 1997;40(5):955-65.
15. Noack M, Kolopp-Sarda M-N. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Rev Francoph Lab.* févr 2018;2018(499):28-37.
16. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. Innate immunity conferred by toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum.* sept 2005;52(9):2936-46.
17. Ng G, Sharma K, Ward SM, Desrosiers MD, Stephens LA, Schoel WM, et al. Receptor-independent, direct membrane binding leads to cell-surface lipid sorting and Syk kinase activation in dendritic cells. *Immunity.* 14 nov 2008;29(5):807-18.
18. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 9 mars 2006;440(7081):237-41.
19. Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis.* avr 2015;74(4):661-7.
20. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* mai 2013;14(5):454-60.
21. Colchicine + poudre d'opium + tiémonium (Colchimax<sup>o</sup>) - un médicament à écarter des soins [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/202/1837/55953/0/PositionDetails.aspx>
22. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
23. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin.* juill 2010;26(7):1715-31.
24. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 20 oct 2005;353(16):1711-23.
25. Balasubramaniam G, Parker T, Turner D, Parker M, Scales J, Harnett P, et al. Feasibility randomised multicentre, double-blind, double-dummy controlled trial of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist versus intramuscular methylprednisolone for acute gout attacks in patients with chronic kidney disease (ASGARD): protocol study. *BMJ Open.* sept 2017;7(9):e017121.

26. Efficacité de l'anakinra dans le traitement de la goutte réfractaire chez l'insuffisant rénal : à propos d'un cas [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie.asso.fr/data/ModuleProgramme/PageSite/2010-1/Resume/5560.asp>
27. Dubois EA, Rissmann R, Cohen AF. Rilonacept and canakinumab: New drug mechanisms. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2011;71(5):639-41.
28. Knickelbein JE, Tucker WR, Bhatt N, Armbrust K, Valent D, Obiyor D, et al. Gevokizumab in the Treatment of Autoimmune Non-necrotizing Anterior Scleritis: Results of a Phase I/II Clinical Trial. *Am J Ophthalmol.* déc 2016;172:104-10.
29. Chen C, Lü J-M, Yao Q. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Med Sci Monit.* 17 juill 2016;22:2501-12.
30. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors: Renaissance Half a Century after the Discovery of Allopurinol. *Pharmacol Rev.* mars 2006;58(1):87-114.
31. WHO | 3. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. WHO. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_ddd/en/](http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/)
32. Struthers A, Shearer F. Allopurinol: novel indications in cardiovascular disease. *Heart Br Card Soc.* nov 2012;98(21):1543-5.
33. ameli.fr - Open Data - Médicaments - Open Médic [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: [http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php#Open\\_Medic](http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php#Open_Medic)
34. Chohan S. Safety and Efficacy of Febuxostat Treatment in Subjects with Gout and Severe Allopurinol Adverse Reactions. *J Rheumatol.* sept 2011;38(9):1957-9.
35. Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. *Ann Intern Med.* 4 nov 2014;161(9):617.
36. Buclin T, Biollaz J. Transports rénaux de médicaments : mécanismes et potentiel d'interactions. *Rev Med Suisse.* 2004;0:23718.
37. Dong Y, Zhao T, Ai W, Zalloum WA, Kang D, Wu T, et al. Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2016–2019). *Expert Opin Ther Pat.* 14 oct 2019;1-9.
38. Sundy JS, Becker MA, Baraf HSB, Barkhuizen A, Moreland LW, Huang W, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: Results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2882-91.
39. Pea F. Pharmacology of Drugs for Hyperuricemia. In: Ronco C, Rodeghiero F, éditeurs. *Contributions to Nephrology* [Internet]. Basel: KARGER; 2004 [cité 3 sept 2019]. p. 35-46. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/82540>

40. Chung W-H, Chang W-C, Stocker SL, Juo C-G, Graham GG, Lee M-HH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis.* déc 2015;74(12):2157-64.
41. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. *Am J Med.* janv 1984;76(1):47-56.
42. Kamel B, Graham GG, Williams KM, Pile KD, Day RO. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat. *Clin Pharmacokinet.* mai 2017;56(5):459-75.
43. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.
44. Becker MA, Schumacher HR, MacDONALD PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical Efficacy and Safety of Successful Longterm Urate Lowering with Febuxostat or Allopurinol in Subjects with Gout. *J Rheumatol.* juin 2009;36(6):1273-82.
45. Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 15 nov 2008;59(11):1540-8.
46. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of Renal Function during Gout Treatment with Febuxostat: A Quantitative Study. *Postgrad Med.* janv 2013;125(1):106-14.
47. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment: FEBUXOSTAT IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT. *Arthritis Rheumatol.* août 2016;68(8):2035-43.
48. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* oct 2006;65(10):1312-24.
49. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):826-30.
50. Abraham A, Drory VE. Influence of serum uric acid levels on prognosis and survival in amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol.* juin 2014;261(6):1133-8.
51. Chen H, Mosley TH, Alonso A, Huang X. Plasma urate and Parkinson's disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol.* 1 mai 2009;169(9):1064-9.

52. de la Fuente V, Saudan P, Stucker F. Epidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë acquise dans la communauté. *Rev Med Suisse*. 2014;10(419):470-3.
53. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. mars 2008;73(5):538-46.
54. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
55. Acute Kidney Injury (AKI) – KDIGO [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/>
56. Perrouin-Verbe M-A, Phé V. Chapitre 21 - Insuffisance rénale aiguë – Anurie [Internet]. 2016 [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/congres-et-formation/formation-initiale/referentiel-du-college/insuffisance-renale-aigue-anurie.html>
57. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. sept 2013;8(9):1482-93.
58. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 17 août 2005;294(7):813-8.
59. Jacobs F, Brivet F. Épidémiologie et pronostic des insuffisances rénales aiguës en réanimation. *Réanimation*. oct 2005;14(6):472-82.
60. Actualisation des « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>
61. Labetoulle M. [Iatrogeny: how prevalent is it, why, and how can it be reduced?]. *J Fr Ophtalmol*. janv 2009;32(1):79-82.
62. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, the EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. févr 2015;29(1):106-11.
63. DRESS. ENEIS : étude nationale sur les événements indésirables graves liés aux soins. *Fasc Etudes Résultats*. mai 2005;(398).
64. Queneau P, Grandmottet P. Prévention de la iatrogénie évitable : le devoir de vigilance. *Presse Med*. 27<sup>e</sup> éd. 1998;1280-2.

65. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Del-Pozo E, Gómez-Jiménez FJ, Luna-Del Castillo JD, Puche-Cañas E. [Drug-related mortality among inpatients admitted in Internal Medicine]. *An Sist Sanit Navar*. 26 déc 2018;41(3):339-46.
66. Discours d'Agnès Buzyn - Journée du bon usage du médicament, le jeudi 22 mars 2018 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/discours/article/discours-d-agnes-buzyn-journee-du-bon-usage-du-medicament-le-jeudi-22-mars-2018>
67. Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world: *Curr Opin Crit Care*. déc 2006;12(6):538-43.
68. Khajavi Rad A, Mohebbati R, Hosseinian S. Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants. *Iran J Kidney Dis*. mai 2017;11(3):169-79.
69. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:1-15.
70. Handler SM, Cheung PW, Culley CM, Perera S, Kane-Gill SL, Kellum JA, et al. Determining the Incidence of Drug-Associated Acute Kidney Injury in Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc*. oct 2014;15(10):719-24.
71. Ghane Shahrabaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Ren Inj Prev*. 2015;4(3):57-60.
72. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function - the « triple whammy ». *Br J Clin Pharmacol*. févr 2005;59(2):239-43.
73. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*. juill 2005;4(4):689-706.
74. Ejaz AA, Mohandas R. Are diuretics harmful in the management of acute kidney injury?: *Curr Opin Nephrol Hypertens*. mars 2014;23(2):155-60.
75. Nolin TD, Himmelfarb J. Mechanisms of Drug-Induced Nephrotoxicity. In: Uetrecht J, éditeur. *Adverse Drug Reactions* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cité 23 oct 2019]. p. 111-30. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-00663-0\\_5](http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-00663-0_5)
76. Slaughter RL, Cappelletty DM. Economic impact of aminoglycoside toxicity and its prevention through therapeutic drug monitoring. *PharmacoEconomics*. oct 1998;14(4):385-94.
77. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino AS. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy*. avr 2001;21(4):443-51.
78. Fanos V, Cataldi L. Amphotericin B-induced nephrotoxicity: a review. *J Chemother Florence Italy*. déc 2000;12(6):463-70.

79. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* août 2001;60(2):804-17.
80. Wai AO, Lo AM, Abdo A, Marra F. Vancomycin-induced acute interstitial nephritis. *Ann Pharmacother.* nov 1998;32(11):1160-4.
81. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapies.* avr 2016;71(2):135-42.
82. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
83. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J.* sept 2008;42(5):409-19.
84. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA): *Drug Saf.* 1999;20(2):109-17.
85. Tieu C, Breder CD. A Critical Evaluation of Safety Signal Analysis Using Algorithmic Standardised MedDRA Queries. *Drug Saf.* 2018;41(12):1375-85.
86. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
87. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description, and instructions for use. *JAMA.* 17 août 1979;242(7):623-32.
88. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapies.* avr 2016;71(2):171-8.
89. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* août 1981;30(2):239-45.
90. Faillie J-L. Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Thérapies.* mai 2018;73(3):247-55.
91. Dumouchel W. Bayesian Data Mining in Large Frequency Tables, with an Application to the FDA Spontaneous Reporting System. *Am Stat.* août 1999;53(3):177-90.
92. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 1998;54(4):315-21.
93. Rosenthal JA. Qualitative Descriptors of Strength of Association and Effect Size. *J Soc Serv Res.* 11 oct 1996;21(4):37-59.

94. Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, Lin X, Buncher CR, Patel NC. Comparison of Sensitivity and Timing of Early Signal Detection of Four Frequently Used Signal Detection Methods: An Empirical Study Based on the US FDA Adverse Event Reporting System Database. *Pharm Med.* nov 2008;22(6):359-65.
95. van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* févr 2002;11(1):3-10.
96. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the Weber Effect Using Postmarketing Adverse Event Reports Voluntarily Submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy.* juin 2004;24(6):743-9.
97. Wallenstein EJ, Fife D. Temporal Patterns of NSAID Spontaneous Adverse Event Reports: The Weber Effect Revisited. *Drug Saf.* 2001;24(3):233-7.
98. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database: Commentary. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2011;72(6):905-8.
99. Pariente A, Didaiiller M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2010;19(11):1166-71.
100. Ghane ShahrbaF F. Drug-induced renal disorders. *Drug-Induc Ren Disord [Internet].* 1 juill 2015 [cité 2 juill 2019];(3). Disponible sur: <http://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>
101. Montastruc F, Benevent J, Rousseau V, Durrieu G, Sommet A, Montastruc J-L. Risk of diabetes with fibrates and statins: a pharmacoepidemiological study in VigiBase<sup>®</sup>. *Fundam Clin Pharmacol.* févr 2019;33(1):108-12.
102. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 3 juill 2014;371(1):58-66.
103. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol.* août 2015;26(8):1765-76.
104. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol.* nov 2001;281(5):F887-899.
105. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, Geng H, Saikumar P, Bidani AK. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* mai 2010;298(5):F1078-1094.

106. He L, Wei Q, Liu J, Yi M, Liu Y, Liu H, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney Int.* nov 2017;92(5):1071-83.
107. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Review. *Nephro-Urol Mon [Internet]*. 23 mai 2015 [cité 19 juin 2019];7(3). Disponible sur: <http://numonthly.com/en/articles/17199.html>
108. Piot P, Van Dyck E, Godts P, Vanderheyden J. The vaginal microbial flora in non-specific vaginitis. *Eur J Clin Microbiol.* oct 1982;1(5):301-6.
109. Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* oct 2008;295(4):F1134-1141.
110. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort: Adequacy of drug prescriptions in CKD patients. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2018;84(12):2811-23.
111. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: A proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2529-36.
112. Stamp LK, Wright DFB, Dalbeth N. Restricting maintenance allopurinol dose according to kidney function in patients with gout is inappropriate! *Br J Clin Pharmacol.* juin 2019;85(6):1378-9.
113. Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, Neogi T. Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment. *JAMA Intern Med.* 1 nov 2018;178(11):1526.
114. Kim S, Kim H-J, Ahn H-S, Oh SW, Han KH, Um T-H, et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract.* 30 sept 2017;36(3):274-81.
115. Saag KG, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Kisfalvi K, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat Extended and Immediate Release in Patients With Gout and Renal Impairment: A Phase III Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* janv 2019;71(1):143-53.
116. Athisakul S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Inappropriate prescription of allopurinol in a teaching hospital. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* mai 2007;90(5):889-94.
117. Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia: a teachable moment. *JAMA Intern Med.* juill 2014;174(7):1031-2.
118. Demange C, Ghionoiu I, Benhammadi D. Allopurinol : enquête de pratique dans un centre hospitalier. *Pharm Hosp Clin.* sept 2016;51(3):241-4.

119. Shin DH. To treat or not to treat asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease. *Kidney Res Clin Pract.* 30 sept 2019;38(3):257-9.
120. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 29 mars 2018;378(13):1200-10.
121. Boddu R, Fan C, Rangarajan S, Sunil B, Bolisetty S, Curtis LM. Unique sex- and age-dependent effects in protective pathways in acute kidney injury. *Am J Physiol-Ren Physiol.* sept 2017;313(3):F740-55.
122. Ikeda M, Swide T, Vayl A, Lahm T, Anderson S, Hutchens MP. Estrogen administered after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation ameliorates acute kidney injury in a sex- and age-specific manner. *Crit Care.* déc 2015;19(1):332.
123. Wei Q, Wang M-H, Dong Z. Differential Gender Differences in Ischemic and Nephrotoxic Acute Renal Failure. *Am J Nephrol.* 2005;25(5):491-9.
124. Phillips EJ, Chung W-H, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2011;127(3):S60-6.
125. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA.* 2 oct 2002;288(13):1588.
126. UMC | VigiBase [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
127. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385-96.
128. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol.* avr 2008;22(2):127-40.
129. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term Risk of Mortality and Other Adverse Outcomes After Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* juin 2009;53(6):961-73.
130. Iyngkaran P, Liew D, McDonald P, C. Thomas M, Reid C, Chew D, et al. Phase 4 Studies in Heart Failure - What is Done and What is Needed? *Curr Cardiol Rev.* 15 juill 2016;12(3):216-30.

## IX) Annexe

Annexe 1 : Adaptation posologique de l'allopurinol en fonction de la clairance de la créatinine (22)

Clairance de la créatinine	Dose maximale préconisée
80 < Cl Cr < 100 ml/mn	300 mg/j
40 < Cl Cr < 80 ml/mn	200 mg/j
20 < Cl Cr < 40 ml/mn	100 mg/j
Cl Cr < 20 ml/mn	100 mg/1 jour sur 2

## **Annexe 2 : Résumé de l'e-poster présenté au 32<sup>ème</sup> congrès de la Société Française de Rhumatologie**

### **Insuffisance rénale aiguë associée au fébuxostat et à l'allopurinol : étude post-AMM**

B. Batteux (1) ; A. Rey (2) ; K. Masmoudi (2) ; V. Gras (2) ; S. Liabeuf (2)

(1) Rhumatologie, CHU Amiens, Amiens; (2) Pharmacologie, CHU Amiens-Picardie, Amiens

#### **Introduction**

Chez les patients présentant des poussées récurrentes de goutte ou une néphropathie goutteuse, les traitements hypouricémifiants (ULT, notamment allopurinol et fébuxostat) sont indiqués en première intention. En raison de l'utilisation répandue de ces ULT (en particulier chez les patients insuffisants rénaux), l'évaluation du risque rénal est essentielle. En conséquence, nous avons effectué une analyse de disproportionnalité de cas rapportés d'insuffisance rénale aiguë (IRA) associée à l'allopurinol et au fébuxostat.

#### **Matériels et méthodes**

Il s'agit d'une étude de cas / non-cas sur la base de données de pharmacovigilance VigiBase® de l'Organisation Mondiale de la Santé, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2018. Après requête en croisant successivement les termes « insuffisance rénale aiguë » et « fébuxostat » ou « allopurinol », la fréquence des déclarations d'IRA sous allopurinol d'une part et sous fébuxostat d'autre part a été comparée à celle de tous les autres médicaments et rapportée en termes de « reported odds ratio » (ROR) [intervalle de confiance à 95% (IC)].

La cohérence des résultats a été évaluée par plusieurs analyses de sensibilité (notamment après exclusion des médicaments connus pour induire des IRA).

#### **Résultats**

Parmi les 3 509 déclarations d'effets indésirables sous fébuxostat et 18 730 sous l'allopurinol (tous deux classés comme « médicaments suspects »), 317 et 1 008 cas d'IRA ont été identifiés. L'IRA était signalée plus fréquemment avec le fébuxostat et l'allopurinol comparativement à l'ensemble des autres médicaments, et ce de façon significative (5,67

[5,05-6,36] et 3,25 [3,05-3,47], respectivement). Dans le sous-groupe des femmes, les ROR étaient respectivement de 11,60 [9,74 - 13,82] et de 4,45 [4,04 - 4,91] respectivement pour fébuxostat et allopurinol. Les analyses de sensibilité ont confirmé ces résultats.

### **Conclusion**

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés 5,7 et 3,3 fois plus fréquemment avec le fébuxostat et l'allopurinol respectivement, qu'avec d'autres médicaments. En raison des conséquences potentielles de l'IRA, les prescripteurs d'ULT doivent tenir compte de ce signal de disproportionnalité.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Acute kidney injury associated with febuxostat and allopurinol: a post-marketing study



Amayelle Rey<sup>1,2†</sup>, Benjamin Batteux<sup>1,2†</sup>, Solène M. Laville<sup>3</sup>, Justine Marianne<sup>1</sup>, Kamel Masmoudi<sup>1</sup>, Valérie Gras-Champel<sup>1,2</sup> and Sophie Liabeuf<sup>1,2,4\*</sup>

## Abstract

**Background:** For patients with recurrent flares of gout, tophi, urate crystal arthropathy, and renal stones, urate-lowering therapies (ULTs, including allopurinol and febuxostat) are the first-line treatment. Due to the widespread use of these ULTs (especially in patients with impaired renal function), assessment of the associated renal risk is essential. Accordingly, we performed a disproportionality analysis of reported cases of acute renal failure (ARF) associated with allopurinol and febuxostat.

**Methods:** We carried out a case/non-case study of the World Health Organization's VigiBase® pharmacovigilance database between January 1, 2008, and December 31, 2018. The frequency of reports of ARF as a standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query for allopurinol and febuxostat was compared with that of all other reports for the two drugs and quoted as the reporting odds ratio (ROR) [95% confidence interval (CI)]. The results' stability was assessed in a series of sensitivity analyses (notably after the exclusion of putative competing drugs).

**Results:** Among 3509 "suspected drug" notifications for febuxostat and 18,730 for allopurinol, we identified respectively 317 and 1008 cases of ARF. Acute renal failure was reported significantly more frequently for febuxostat and allopurinol than for other drugs (ROR [95%CI] 5.67 [5.05–6.36] and 3.25 [3.05–3.47], respectively). For both drugs, the ROR was higher in women than in men, respectively 11.60 [9.74–13.82] vs. 3.14 [2.69–3.67] for febuxostat and 4.45 [4.04–4.91] vs. 2.29 [2.11–2.50] for allopurinol. The sensitivity analyses confirmed the disproportionality for these two ULTs.

**Conclusions:** Acute renal failure was reported respectively 5.7 and 3.3 times more frequently for febuxostat and for allopurinol than for other drugs. Due to the potential consequences of ARF, physicians should take account of this disproportionality signal when prescribing the ULTs febuxostat and allopurinol.

**Keywords:** Acute renal failure, Urate-lowering therapies, Pharmacovigilance, Post-marketing study

## Background

Gout is the most common type of inflammatory arthritis. Although the reported prevalence of gout varies greatly from one country to another (~0.1 to ~10%), a value above 1% is found in North America, Europe, and most

developed countries [1]. The prevalence of gout increases with age, and the male to female ratio is generally between 3:1 and 4:1. Gout is associated with a high frequency of comorbidities (especially renal and cardiovascular diseases), which worsens patients' prognosis and complicates their treatment [2]. In view of the elevated prevalence, misdiagnosis, and suboptimal treatment [3], several learned societies (such as the European League Against Rheumatism [4] and the American College of Rheumatology [5]) have revised their guidelines on the management of chronic gout. For patients with recurrent flares of gout,

\* Correspondence: liabeuf.sophie@chu-amiens.fr

<sup>†</sup>Amayelle Rey and Benjamin Batteux contributed equally to this work.

<sup>1</sup>Regional Pharmacovigilance Centre, Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Amiens, France

<sup>2</sup>MP3CV Laboratory, EA7517, University of Picardie Jules Verne, F-80000 Amiens, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

tophi, urate crystal arthropathy, and kidney stones, urate-lowering therapies (ULTs) are still the recommended first-line treatment.

The oldest and most frequently prescribed ULT is allopurinol, which was first marketed in 1966. The second most frequently prescribed ULT is febuxostat, which has been authorized in France since 2008. In both cases, the mechanism of action is based on xanthine oxidase (XO) inhibition [6]. The purine analog allopurinol is a substrate for XO. The main metabolite is oxypurinol—an XO inhibitor and predominantly responsible for allopurinol's therapeutic action. Febuxostat is a potent, selective non-purine inhibitor of XO and does not influence the activity of other enzymes involved in purine or pyrimidine pathways [6].

Choosing between these two drugs often depends on the patient's renal status because allopurinol is mostly excreted by kidneys [7]. Impaired renal function may cause the retention of allopurinol and its metabolites, which consequently prolongs their plasma half-lives and increases the risk of serious adverse drug reaction events, such as allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [8, 9]. In contrast, febuxostat is mostly excreted by the liver, and so, dose level adjustment is not required in patients with mild-to-moderate renal impairment [10]. However, febuxostat's efficacy and safety have not been extensively evaluated in patients with severe renal impairment (i.e., a creatinine clearance rate below 30 mL/min) [11–14]; the published studies were performed in small numbers of patients (e.g., only 36 patients with late-stage CKD) and over short periods [15].

Drugs constitute one of the leading causes of acute kidney injury (AKI) [16]. The prevalence of drug-induced AKI has increased in recent years [17, 18]—especially in intensive care units. According to the meta-analysis performed by Cartin-Ceba et al., each additional nephrotoxic drug increases the risk of developing AKI by 53% [19]. In fact, many known nephrotoxic drugs (such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), diuretics, and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) [17, 20] are prescribed for the treatment of acute gout flare or for comorbidities [4]. Although ULTs have sometimes been presented as renoprotective by targeting hyperuricemia [21], renal risks associated with allopurinol or febuxostat have rarely been evaluated, especially in post-marketing studies.

The primary objective of the present study was to investigate the putative renal risk associated with two ULTs (febuxostat and allopurinol). To this end, we searched for a disproportionality signal in a large international pharmacovigilance database.

## Materials and methods

### Data source

Individual case safety reports (ICSRs) from VigiBase® (the World Health Organization (WHO)'s global database of suspected adverse drug reactions (ADRs)) were analyzed in a case/non-case disproportionality study. VigiBase® was established in 1968 and has been managed by the Uppsala Monitoring Centre [22] since 1978. It is the largest data resource of its kind in the world and contains over 20 million ICSRs on suspected ADRs submitted by more than 150 countries participating in the WHO's Program for International Drug Monitoring. The anonymized ICSRs are variously submitted by health professionals, patients, and pharmaceutical companies in the member countries. VigiBase® is continuously updated with the incoming ICSRs.

Each ICSR includes anonymous administrative data (the country, and the reporter's qualification), patient information (age and gender), drug information (the international non-proprietary name or trade name, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, indication, start date, withdrawal date, dosage, and administration route), and information on the suspected ADR (coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) [23]. There are five levels to the MedDRA hierarchy, ranging from very general to very specific. MedDRA also includes standardized MedDRA queries (SMQs), which are collections of MedDRA terms consistent with a description of a clinical syndrome associated with ADR and drug exposure. As such, SMQs are useful for wide-ranging searches. If a drug is considered to be at least probably responsible for the adverse event, it is defined as “suspect” or “interacting” in the ICSR. If not, it is defined as “concomitant.” Probability scales are based on a variety of chronologic, semiologic, and/or bibliographic criteria [24]. Full information on ICSRs is given on the Uppsala Monitoring Centre's website [25].

An ADR is categorized as “serious” if it results (at any dose) in an untoward medical occurrence, such as (from the least serious to the worst serious) initial or prolonged hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, a life-threatening event, or death.

### Selection of cases and non-cases

We selected ADRs recorded in VigiBase® between January 1, 2008, and December 31, 2018, and excluded ADRs occurring in patients under the age of 18 and in those whose age or gender was not specified.

For cases, the primary analysis included all VigiBase® ICSRs detected with an SMQ of “acute renal failure” (ARF) and for which febuxostat (ATC code: M04AA03) or allopurinol (ATC code: M04AA01) was the “suspected” drug. This broad SMQ was chosen so as not to

exclude cases of ARF coded with another MedDRA term (Additional file 1: Table S1). The SMQ notably includes the MedDRA term “acute kidney injury,” which is the new consensus term for ARF [26]. It focuses on the acute (i.e., sudden) potentially reversible failure of kidney function, and MedDRA terms for prolonged renal failure were excluded. In addition, we previously demonstrated that this SMQ identifies correctly cases of AKI [16].

**Statistical analyses**

Descriptive statistics were used to summarize the baseline characteristics of the cases for febuxostat and allopurinol.

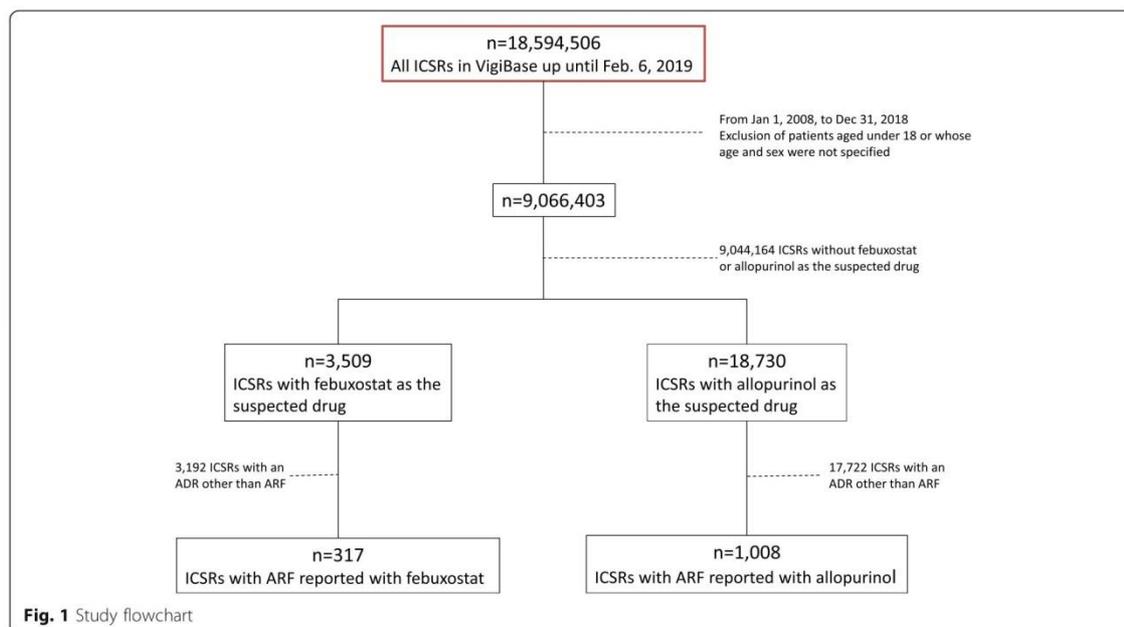
We performed a primary case/non-case analysis in which the disproportionality between ARF and all other ADRs was expressed as the reporting odds ratio (ROR) [95% confidence interval (CI)] for febuxostat and allopurinol vs. all other drugs (Additional file 1: Table S2). If the ROR and the lower boundary of the 95%CI are greater than 1, the ADR of interest is reported more frequently with the drug of interest than with all other drugs. Moreover, it has been suggested that an ROR greater than 4.0 corresponds to a “large” effect size [27]. In the present case/non-case study, non-cases corresponded to all cases of ARF due to another drug than febuxostat or allopurinol spontaneously reported to Vigibase® during the study period.

Secondary analyses were performed by calculating the ROR by region, age category, sex, and gout indication. To manage a possible bias due to a Weber

effect (i.e., a peak in ADR reporting in the two first years after approval) for febuxostat (authorized in 2008), we also performed a ROR by year of notification from 2011 onwards [28, 29]. We performed various sensitivity analyses. Firstly, we repeated the primary analysis for ICSRs submitted by healthcare professionals only. This analysis was used to control for potential misclassification errors in ICSRs that had not been medically confirmed. To minimize any competition bias and underestimation [30–32], we excluded drugs known to induce ARF (i.e., NSAIDs, diuretics, ACEIs, and angiotensin II receptor antagonists) from all reported ARF cases and from all ICSRs [33]. In order to reduce indication bias [30, 31, 34] (i.e., the possibility that febuxostat was used preferentially in CKD patients), we compared febuxostat directly with other drugs in the same class (i.e., other XO inhibitors). To assess the stability of our results, analyses were performed by selecting ibuprofen as a positive control (since this drug is known to be associated with ARF) and alprazolam as a negative control [31].

**Results**

Of the 9,066,403 ICSRs in adult patients of known age and gender reported to Vigibase® between January 1, 2008, and December 31, 2018, 3509 concerned febuxostat and 18,730 concerned allopurinol. Respectively 317 and 1008 ICSRs for febuxostat and allopurinol matched the SMQ for ARF (Fig. 1).



**Fig. 1** Study flowchart

The baseline characteristics of the study population specifically presenting ARF with the two drugs of interest are summarized in Table 1.

Most of the analyzed cases of ARF due to febuxostat or allopurinol had been notified by healthcare professionals (88.6% and 85.6%, respectively). The cases predominantly occurred in men (54.3% for febuxostat and 57.2% for allopurinol). The mean ± standard deviation age was 68.0 ± 15.0 for cases of ARF linked to febuxostat and 67.0 ± 14.5 for those linked to allopurinol. With regard to the outcome, the mortality rate was 6.9% and 9.6% for cases reported for febuxostat and allopurinol, respectively. Most of the notified cases of ARF came from Europe and North America for febuxostat and from Europe for allopurinol.

Febuxostat was the sole “suspected drug” in 58.0% of the ICSRs with ARF in febuxostat-treated patients. The

corresponding value for allopurinol was 44.3%. In the other ICSRs, the other “suspected drugs” in febuxostat-treated patients were anti-anemics or antihemorrhagics (11.4%), diuretics (10.3%), lipid-lowering agents (6.9%), immunosuppressive therapies (6.6%), calcium channel blockers (5.9%), antigout drugs (5.5%), and NSAIDs (3.0%) (Table 2). The other “suspected drugs” in allopurinol-treated patients were diuretics (11.3%), antibiotics (10.7%), immunosuppressive therapies (7.5%), ACEIs (5.1%), antigout drugs (4.6%), sartans (4.6%), and NSAIDs (4.0%) (Table 2). A gout indication was reported for 47.0% of febuxostat ICSRs and 28.8% for allopurinol ICSRs. However, in the other indications, missing data and non-specified hyperuricemia were respectively reported in 20.8% and 30.0% of febuxostat ICSRs and 45.3% and 18.0% of allopurinol ICSRs.

**Table 1** Baseline characteristics of study cases with febuxostat and allopurinol

Characteristics	Acute renal failure with febuxostat as the suspected drug (n = 317)	Acute renal failure with allopurinol as the suspected drug (n = 1008)
Age, years, mean (SD)	68.0 (15.0)	67.0 (14.5)
Age, n (%)		
19–44	27 (8.5)	79 (7.8)
45–64	83 (26.2)	306 (30.4)
65–74	81 (25.6)	270 (26.8)
≥ 75	126 (39.7)	353 (35.0)
Sex, n (%)		
Male	172 (54.3)	577 (57.2)
Female	145 (45.7)	431 (42.8)
Reporter qualification, n (%)		
Healthcare professional	281 (88.6)	863 (85.6)
Not a healthcare professional	17 (5.4)	41 (4.1)
Unknown	19 (6.0)	104 (10.3)
The only suspected drug, n (%)	184 (58.0)	447 (44.3)
Continent, n (%)		
North America	115 (36.3)	233 (23.1)
Europe	115 (36.3)	489 (48.5)
Asia	82 (25.9)	237 (23.5)
Other regions*	5 (1.6)	49 (4.9)
Seriousness of ARF		
Death	22 (6.9)	97 (9.6)
Life-threatening event	32 (10.1)	111 (11.0)
Disability/incapacity	18 (5.7)	13 (1.3)
Hospitalization (caused or prolonged)	115 (36.3)	482 (47.8)
Others	70 (22.1)	111 (11.0)
Unknown	60 (18.9)	194 (19.2)

\*Included Oceania and Africa

**Table 2** Main suspected drug classes and drugs associated with febuxostat/allopurinol in reported cases of ARF

	Number	Percent
<b>Febuxostat</b>		
Anti-anemics/antihemorrhagics	64	11.4
Darbepoetin alfa	43	7.7
Diuretics	58	10.3
Furosemide	25	4.4
Hydrochlorothiazide	8	1.4
Lipid-lowering agents	39	6.9
Rosuvastatin	9	1.6
Simvastatin	7	1.2
Immunosuppressive therapies	37	6.6
Tocilizumab	15	2.7
Calcium channel blockers	33	5.9
Amlodipine	16	2.8
Nifedipine	7	1.2
Antigout drugs	31	5.5
Colchicine	15	2.7
Allopurinol	14	2.5
NSAIDs	17	3.0
Diclofenac	5	0.9
Ketoprofen	3	0.5
<b>Allopurinol</b>		
Diuretics	247	11.3
Furosemide	107	4.9
Hydrochlorothiazide	52	2.4
Spironolactone	37	1.7
Antibiotics	234	10.7
Amoxicillin	27	1.2
Sulfamethoxazole/trimethoprim	20	0.9
Immunosuppressive therapies	163	7.5
Tocilizumab	15	0.7
Cyclosporine	11	0.5
Lenalidomide	11	0.5
ACEIs	112	5.1
Perindopril	31	1.4
Ramipril	26	1.2
Antigout drugs	101	4.6
Colchicine	75	3.4
Febuxostat	14	0.6
Sartans	100	4.6
Valsartan	28	1.3
Irbesartan	19	0.9
NSAIDs	87	4.0
Ibuprofen	21	1.0
Diclofenac	15	0.7

The RORs [95%CI] for ARF due to febuxostat and allopurinol were respectively 5.67 [5.05–6.36] and 3.25 [3.05–3.47] (Fig. 2a, b).

The secondary analyses were in line with the primary analysis and highlighted disproportionality (Fig. 2a, b). The highest RORs by region were found in Asia (8.46 [6.75–10.60] for febuxostat) and North America (9.43 [8.21–10.84] for allopurinol). For both drugs, the ROR was higher in women than in men, respectively 11.60 [9.74–13.82] vs. 3.14 [2.69–3.67] for febuxostat and 4.45 [4.04–4.91] vs. 2.29 [2.11–2.50] for allopurinol. When considering the various age classes, the highest ROR was in the 18–44 class for both drugs. When we limited the analysis to the indication of gout, the RORs for febuxostat and allopurinol were respectively 2.53 [2.14–2.98] and 0.90 [0.80–1.01]. The per-year RORs for both drugs were significant and stable (Additional file1: Table S3), with the exception of a peak in the ROR for febuxostat between 2011 and 2013 (e.g., 14.81 [9.82–22.34] in 2011).

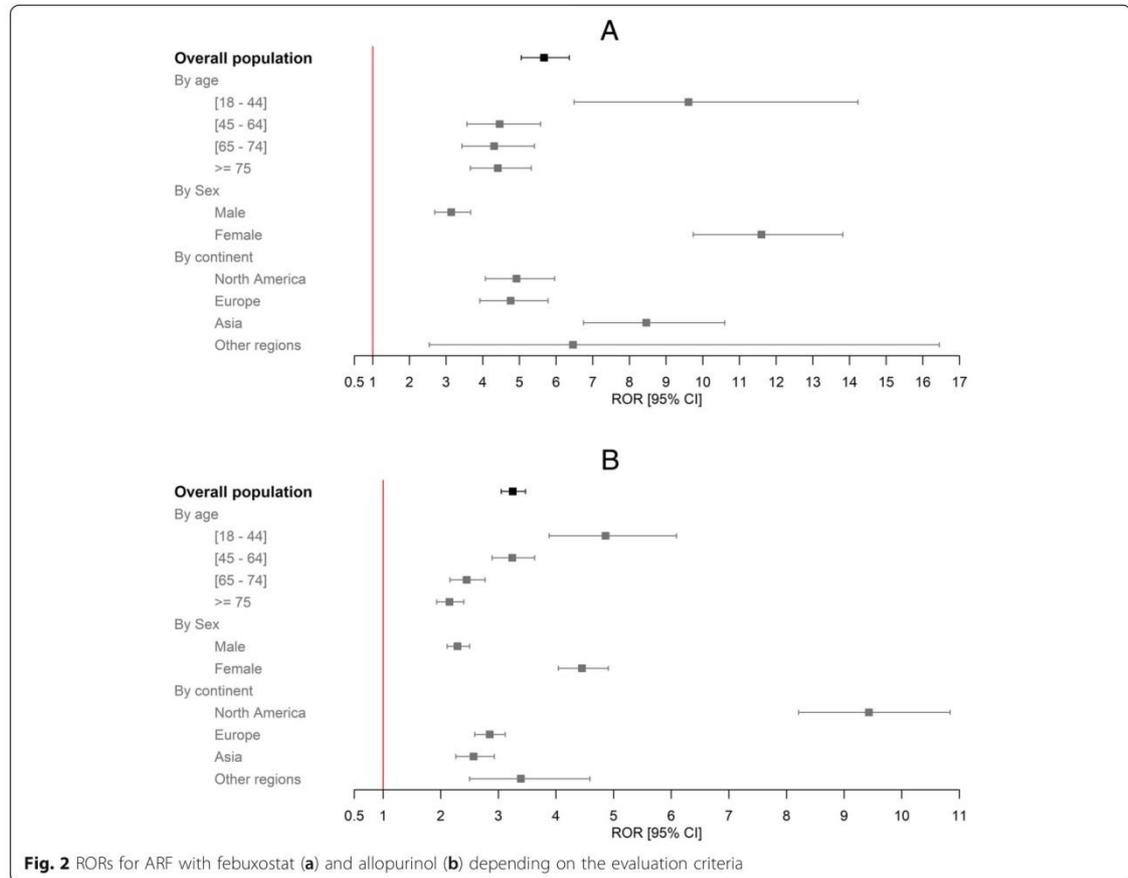
The sensitivity analyses of ICSRs reported by health professionals only gave the same results as the primary analysis. When febuxostat or allopurinol was the only suspected drug, the ROR was still significant (3.15 [2.72–3.66] and 1.39 [1.27–1.53], respectively). The ROR was even greater when we excluded ICSRs involving the drugs mostly associated with ARF; the values were 6.34 [5.65–7.11] for febuxostat and 3.64 [3.42–3.88] for allopurinol (Table 3). When we set the reference group to “other XO inhibitors,” the ROR for febuxostat was 1.74 [1.53–1.99].

The ROR was 26.93 [25.49–28.44] for the positive control (ibuprofen) and 0.40 [0.34–0.47] for the negative control (alprazolam).

**Discussion**

In the present study, we detected a disproportionality signal for ARF and the ULTs febuxostat and allopurinol. The presence of this signal was confirmed in a variety of sensitivity analyses (i.e., when febuxostat and allopurinol were the only suspected drugs, when we used other XO inhibitors as the comparator or when known nephrotoxic drugs were excluded).

The purpose of studying the disproportionality of spontaneous ICSRs is to generate pharmacovigilance alerts concerning unknown or underestimated ADRs. Until the present case/non-case study, the risk of AKI associated with allopurinol and febuxostat had been underestimated. In fact, renal and urinary tract disorders were reported (albeit not in detail) during an extended phase III febuxostat clinical trial [12]. However, AKI has not been mentioned for other phase III trials [11, 13, 14]. Moreover, to the best of our knowledge, no phase IV studies have addressed this topic for the two studied ULTs.



The main known risk factors for AKI are underlying kidney disease, diabetes, cardiovascular disease, and acute situations such as dehydration [2]. Adverse drug reactions are also a common cause of AKI; many compounds can induce or aggravate the condition [17]. The present pharmacovigilance alert is of particular interest for populations more prone to develop AKI, such as older adults or patients with chronic kidney disease (CKD). Several studies have already highlighted the relationship between CKD and acute kidney injury (AKI) [35, 36]. On one hand, AKI may contribute to the development and progression of CKD. On the other hand, CKD is known to predispose or sensitize patients to AKI and to slow down the kidneys' ability to recover [37].

**Table 3** RORs for risk of ARF with febuxostat/allopurinol, after excluding drugs frequently associated with ARF

Exposure	ARF	Non-ARF	ROR	95%CI
Febuxostat	317	3192	6.34	5.65–7.11
Allopurinol	1008	17,722	3.64	3.42–3.88

We now know that CKD can induce hyperuricemia, since uric acid (the main biomarker of gout) is excreted primarily by the kidney [38]. Given that (i) ULTs are frequently prescribed to CKD patients prone to hyperuricemia [39] and (ii) the risk of AKI is elevated in CKD patients, our present findings are of value for physicians who manage patients with impaired renal function. The prescription of ULTs (especially allopurinol) to patients with CKD is subject to much debate. Although some researchers consider that dose adjustment is a valid means of reducing the incidence of allopurinol-induced ADRs (such as dermatologic ADRs), other researchers disagree [40–42]. Our present finding of disproportionality for ARF and allopurinol should further prompt physicians to review their prescription of this drug in patients prone to AKI (such as patients with CKD). Furthermore, two recent reports have highlighted febuxostat's renoprotective effect [43, 44], and asymptomatic hyperuricemia has been presented as a potential therapeutic target in patients with CKD [21]. Even though the VigiBase® data do not enable the specific identification of patients

with CKD, ARF was more reported 5.67 times more frequently with febuxostat than with other drugs; this signal persisted in sensitivity analysis limited to the indication of gout. This signal needs to be taken into account before extending the use of febuxostat to asymptomatic hyperuricemia in patients with CKD. Pharmacological and randomized studies are necessary to understand the pathophysiology and causal nature of febuxostat- and allopurinol-induced AKI. Physicians might wonder whether this ADR is likely to occur in their patients. In fact, the small number of corresponding ICSRs in international databases suggests that this reaction is rare. However, we believe that it is important to inform allopurinol and febuxostat prescribers about this potential ADR—especially when they are treating at-risk patients (i.e., women and patients with CKD).

A significant ROR was found for each subgroup studied in our secondary analyses. Women had a higher ROR than men—especially for febuxostat. A number of recent literature results are controversial; although most clinical studies predominantly include male patients [45–47], recent findings indicate that specific physiologic features in women might impact the response to injury and/or treatment [45]. Depending on the situation, women might be less protected [47]. Our results suggest that caution is required when considering the prescription of febuxostat and allopurinol in women at risk of AKI. When comparing the two drugs in different regions of the world, the highest ROR was noted in North America (9.43 [8.2–10.8]) for allopurinol and in Asia (8.5 [6.8–10.6]) for febuxostat. These differences might be due to inter-country differences in notification methods and/or ethnic differences in susceptibility to specific ADRs [48, 49]. It is noteworthy that the magnitude of the ROR was relatively constant over time, although higher values were noted from 2011 to 2013 for febuxostat; this might have been due to a Weber effect [28, 29].

Patients with gout are often treated with drugs known to induce AKI, such as diuretics, ACEIs, angiotensin II receptor antagonists, and NSAIDs. To assess the stability of our results, we performed a sensitivity analysis in which these drugs were excluded. The RORs were still significant for both drugs and were even higher than in the primary analysis.

Our study suffers from the inherent limitations of all pharmacovigilance studies [30, 31] and case-control designs. We did not have any data on the number of patients exposed to a particular drug, which prevents one from calculating the absolute frequency of ARF on the basis of ICSRs (notably because of underreporting [50]). Moreover, the data collection differed from one country to another for legislative and regulatory reasons. However, widespread underreporting would not affect the results of this kind of study [30]. Furthermore, it is

known that underreporting is similar for drugs within a given class [51], and so, a comparison of allopurinol and febuxostat is possible. Also, pharmacovigilance databases are designed to detect signals, rather than to exhaustively record all ADRs [30, 31]. We did not have any information on over-the-counter medication use. This lack of information might have led to an underestimation of the use of associated drugs known to induce AKI (such as NSAIDs). Certain data on medications are not exhaustively recorded in Vigibase [52]. However, this information bias was anticipated and limited by analyzing only the cases in which sex and age were known. The proportion of missing data was high for some parameters (the indication, in particular); this limitation—inducing a lack of power—might explain why the ROR was no longer significant with allopurinol when the analysis was limited to the indication of gout. Lastly, Vigibase® does not contain comprehensive information on the patient's medical history, which prevented us from analyzing other risk factors possibly associated with AKI. Likewise, Vigibase® does not contain detailed information on the patient's clinical status, such as the seriousness or etiology of previous AKI or CKD.

In contrast, our study has several important strengths linked to its case/non-case design [30, 31]. Firstly, we studied the world's largest pharmacovigilance database. Second, more than 150 countries participate in the WHO Program for International Drug Monitoring, accounting for over 90% of the world's population. Hence, the data were exhaustive and reflected “real-life” medication use. Thirdly, the case/non-case study is a validated method of investigating disproportionality between reports and drugs. It has already been shown that this kind of study can detect signals for rare ADRs [30, 31]. We choose to calculate ROR as a measure of disproportionality; a study of disproportionality indices in the FDA reporting database concluded that the ROR gives the best results [53]. Furthermore, we checked the consistency of our results using positive and negative controls. We also managed competition bias by excluding ICSRs that involved drugs frequently associated with AKIs because they could distort the signal and lead to false-positive results. For both febuxostat and allopurinol, the signal in the latter analysis was even stronger than in the primary analysis, which reinforces the putative involvement of these drugs in the occurrence of AKI.

## Conclusion

We reported that ARF is respectively 5.7 and 3.3 more frequently reported with febuxostat and allopurinol than with other drugs. Due to the potential consequences of AKI in terms of mortality and renal impairment [36, 54], physicians should take the present signal into account when prescribing febuxostat or allopurinol.

Pharmacovigilance databases are very valuable tools for post-marketing surveillance and can be also used to monitor treatment effectiveness in phase IV clinical studies [55]. Our present results pave the way for randomized phase IV trials designed to assess the likely causal relationship between AKI and febuxostat or allopurinol.

### Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2011-y>.

**Additional file 1: Table S1.** MedDRA terms included in the standardized MedDRA query "acute renal failure". **Table S2.** Calculation of the ROR. **Table S3.** Reporting odds ratios for the risk of ARF induced by febuxostat and by allopurinol in the overall study population, by year.

### Abbreviations

ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; ADRs: Adverse drug reactions; AKI: Acute kidney injury; ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (France); ARF: Acute renal failure; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; CKD: Chronic kidney disease; CI: Confidence interval; ICSRs: Individual case safety reports; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; ROR: Reporting odds ratio; SMQ: Standardized MedDRA queries; ULT: Urate-lowering therapies; WHO: World Health Organization; XO: Xanthine oxydase

### Acknowledgements

The authors acknowledge the Uppsala Monitoring Centre (UMC) which provided and gave permission to use the data analyzed in this present study. The authors are also grateful to the National Pharmacovigilance Centers which contributed to data. It must be borne in mind that the interpretation of data in the present study represents the opinions of the authors only and not those of the WHO or ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, France).

### Authors' contributions

AR and BB was aware major contributor to the acquisition, analysis, and interpretation of data; drafted the article; and revised it critically for important intellectual content. JM and KM were the major contributors to the analysis and interpretation of the data, drafted the article, and revised it critically for important intellectual content. SML was a major contributor to the analysis and interpretation of the data and revised the article critically for important intellectual content. VG and SL were the major contributors to the study conception and design and acquisition, analysis, and interpretation of the data; drafted the article, and revised it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

### Funding

This research did not receive any specific funding from agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request, subject to obtaining the agreement of Uppsala Monitoring Centre.

### Ethics approval and consent to participate

Not applicable

### Consent for publication

Not applicable

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Regional Pharmacovigilance Centre, Division of Clinical Pharmacology, Amiens University Hospital, Amiens, France. <sup>2</sup>MP3CV Laboratory, EA7517, University of Picardie Jules Verne, F-80000 Amiens, France. <sup>3</sup>CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Université Paris-Saclay, Université Paris Sud, UVSQ, UMRS 1018, F-94807 Villejuif, France. <sup>4</sup>Clinical Pharmacology Division, Amiens University Medical Center, Avenue René Laennec, F-80000 Amiens, France.

Received: 18 July 2019 Accepted: 23 September 2019

### References

- Kuo C-F, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649–62.
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123.
- Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):661–7.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29–42.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res*. 2012;64(10):1431–46.
- Chen C, Lü J-M, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview. *Med Sci Monit*. 2016;22:2501–12.
- Pea F. Pharmacology of drugs for hyperuricemia. In: Ronco C, Rodeghiero F, éditeurs. *Contributions to nephrology* [Internet]. Basel: KARGER; 2004. p. 35–46. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/82540>.
- Chung W-H, Chang W-C, Stocker SL, Juo C-G, Graham GG, Lee M-HH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2157–64.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. *Am J Med*. 1984;76(1):47–56.
- Kamel B, Graham GG, Williams KM, Pile KD, Day RO. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):459–75.
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(2):R63.
- Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1273–82.
- Schumacher HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11): 1540–8.
- Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med*. 2013;125(1):106–14.
- Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment: febuxostat in patients with renal impairment. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):2035–43.
- Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database: drug-induced acute kidney injury. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(6):1341–9.
- Kane-Gill SL, Goldstein SL. Drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):675–84.
- Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(6):538–43.
- Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic

- review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:1–15.
20. Awdishu L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(6):484–90.
  21. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):798–810.
  22. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: basic facts. *Drug Inf J.* 2008;42(5):409–19.
  23. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf.* 1999;20(2):109–17.
  24. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239–45.
  25. [vigibase-the-vital-importance-of-quality-2017.pdf](https://www.who-umc.org/media/163807/vigibase-the-vital-importance-of-quality-2017.pdf) [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/media/163807/vigibase-the-vital-importance-of-quality-2017.pdf>.
  26. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8(4):R204.
  27. Rosenthal JA. Qualitative descriptors of strength of association and effect size. *J Soc Serv Res.* 1996;21(4):37–59.
  28. Hartnell NR, Wilson JP. Replication of the weber effect using postmarketing adverse event reports voluntarily submitted to the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy.* 2004;24(6):743–9.
  29. Wallenstein EJ, Fife D. Temporal patterns of NSAID spontaneous adverse event reports: the weber effect revisited. *Drug Saf.* 2001;24(3):233–7.
  30. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database: commentary. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72(6):905–8.
  31. Faillie J-L. Les études cas-non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Therapies.* 2018;73(3):247–55.
  32. Pariente A, Didailier M, Avillach P, Miremont-Salamé G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, et al. A potential competition bias in the detection of safety signals from spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(11):166–71.
  33. Ghane Shahrbaaf F. Drug-induced renal disorders. *Drug-Induc Ren Disord.* 2015;(3). [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12>.
  34. Montastruc F, Benevent J, Rousseau V, Durrieu G, Sommet A, Montastruc J-L. Risk of diabetes with fibrates and statins: a pharmacoepidemiological study in VigiBase®. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019;33(1):108–12.
  35. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58–66.
  36. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):1765–76.
  37. He L, Wei Q, Liu J, Yi M, Liu Y, Liu H, et al. AKI on CKD: heightened injury, suppressed repair, and the underlying mechanisms. *Kidney Int.* 2017;92(5):1071–83.
  38. Prasad Sah OS, Qing YX. Associations between hyperuricemia and chronic kidney disease: a review. *Nephro-Urol Mon.* 2015;7(3) [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <http://numonthly.com/en/articles/17199.html>.
  39. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort: adequacy of drug prescriptions in CKD patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2811–23.
  40. Stamp LK, Wright DFB, Dalbeth N. Restricting maintenance allopurinol dose according to kidney function in patients with gout is inappropriate! *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1378–9.
  41. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2529–36.
  42. Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, Neogi T. Association of chronic kidney disease with allopurinol use in gout treatment. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1526.
  43. Kim S, Kim H-J, Ahn H-S, Oh SW, Han KH, Um T-H, et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36(3):274–81.
  44. Saag KG, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Kisfalvi K, et al. Efficacy and safety of febuxostat extended and immediate release in patients with gout and renal impairment: a phase III placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):143–53.
  45. Ikeda M, Swide T, Vayl A, Lahm T, Anderson S, Hutchens MP. Estrogen administered after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation ameliorates acute kidney injury in a sex- and age-specific manner. *Crit Care.* 2015;19(1):332.
  46. Boddu R, Fan C, Rangarajan S, Sunil B, Bolisetty S, Curtis LM. Unique sex- and age-dependent effects in protective pathways in acute kidney injury. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2017;313(3):F740–55.
  47. Wei Q, Wang M-H, Dong Z. Differential gender differences in ischemic and nephrotoxic acute renal failure. *Am J Nephrol.* 2005;25(5):491–9.
  48. Phillips EJ, Chung W-H, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):560–6.
  49. Baehr A, Peña JC, Hu DJ. Racial and ethnic disparities in adverse drug events: a systematic review of the literature. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2015;2(4):527–36.
  50. UMC | VigiBase [Internet]. [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>.
  51. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
  52. Bate A, Lindquist M, Edwards IR. The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety: example of the WHO database. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(2):127–40.
  53. Chen Y, Guo JJ, Steinbuch M, Lin X, Buncher CR, Patel NC. Comparison of sensitivity and timing of early signal detection of four frequently used signal detection methods: an empirical study based on the US FDA adverse event reporting system database. *Pharm Med.* 2008;22(6):359–65.
  54. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):961–73.
  55. Iyngkaran P, Liew D, McDonald P, C. Thomas M, Reid C, Chew D, et al. Phase 4 studies in heart failure - what is done and what is needed? *Curr Cardiol Rev.* 2016;12(3):216–30.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



# **Insuffisance rénale aiguë associée à fébuxostat et allopurinol : une étude de disproportionnalité dans la base de données mondiale de pharmacovigilance (VigiBase)**

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2019

Mots clés : insuffisance rénale aiguë, traitements hypouricémiants, pharmacovigilance, étude de phase 4

**Contexte :** Pour les patients présentant des poussées récurrentes de goutte, des tophi, une arthropathie microcristalline et des calculs rénaux, les traitements de première intention sont les traitements hypouricémiants (THU), notamment l'allopurinol et le fébuxostat. En raison de l'utilisation répandue de ces THU (en particulier chez les patients insuffisants rénaux), l'évaluation du risque rénal associé est essentielle. En conséquence, une analyse de disproportionnalité a été effectuée sur les cas rapportés d'insuffisance rénale aiguë (IRA) associés à l'allopurinol et au fébuxostat.

**Méthodes :** Une étude de cas / non-cas a été menée sur la base de données mondiale de pharmacovigilance, VigiBase®, de l'Organisation mondiale de la santé entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2018. Une disproportionnalité a été recherchée par calcul d'un reporting odds ratio (ROR) avec son intervalle de confiance à 95% (IC). Si le ROR et la borne inférieure de son IC sont supérieurs à 1 alors l'effet indésirable d'intérêt, l'IRA, est plus déclaré avec les médicaments d'intérêt (fébuxostat et allopurinol) qu'avec les autres. La stabilité des résultats a été évaluée dans une série d'analyses de sensibilité (notamment après exclusion des médicaments concurrents putatifs). Les cas correspondent aux IRA et sont exposés s'ils sont déclarés avec le fébuxostat ou l'allopurinol. Les non cas sont tous les autres effets indésirables médicamenteux (EIM) déclarés sur la période d'étude et sont exposés s'ils concernent les deux THU d'intérêt.

**Résultats :** Parmi les 3 509 déclarations d'EIM concernant le fébuxostat et les 18 730 concernant l'allopurinol, 317 et 1 008 cas d'IRA ont été respectivement déclarés. L'IRA a été signalée significativement plus souvent avec le fébuxostat et l'allopurinol qu'avec d'autres médicaments ; ROR [IC 95%]: 5,67 [5,05-6,36] et 3,25 [3,05-3,47], respectivement. Les analyses de sensibilité ont confirmé la disproportionnalité de ces deux THU.

**Conclusion :** L'IRA a été rapportée respectivement 5,7 et 3,3 fois plus fréquemment avec le fébuxostat et l'allopurinol qu'avec d'autres médicaments. En raison des conséquences potentielles de l'IRA sur la prise en charge de la goutte et l'évolution en insuffisance rénale chronique, les médecins devraient tenir compte de ce signal de disproportionnalité lorsqu'ils prescrivent le fébuxostat et l'allopurinol à cette population à risque.

**Président du Jury :** **Professeur Sophie Liabeuf**, Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Membres du Jury :**

**Professeur Nicolas Simon**, Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Docteur Benjamin Batteux**, Médecin, Assistant Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Directeur de Thèse :** **Docteur Valérie Gras-Champel**, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens