



**HAL**  
open science

# Inhibiteurs de la pompe à protons et maladie rénale chronique : étude de disproportionnalité à partir des données de pharmacovigilance mondiales

Cécile Taddei

## ► To cite this version:

Cécile Taddei. Inhibiteurs de la pompe à protons et maladie rénale chronique : étude de disproportionnalité à partir des données de pharmacovigilance mondiales. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04424469

**HAL Id: dumas-04424469**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04424469>**

Submitted on 29 Jan 2024

**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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNÉE 2023

N°

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**par**

**Cécile TADDEÏ**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2023*

**Inhibiteurs de la pompe à protons et maladie rénale chronique :  
étude de disproportionnalité à partir des données de pharmacovigilance mondiales**

**Présidente du jury : Dr Élise VERRON**, Maître de conférences en toxicologie, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**Directeur de thèse : Dr Julien MAHÉ**, Praticien hospitalier, CRPV de Poitiers

**Membre du jury : Dr Catherine DEGUINES**, Médecin et cheffe du pôle *Psychiatrie, neurologie* de l'ANSM

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier tout particulièrement le Dr Julien MAHÉ de m'avoir fait découvrir ce qu'était la pharmacovigilance en pratique, lors de mon stage professionnalisant de cinquième année au CRPV de Nantes, puis par la suite lors de l'un de mes stages d'externat. Sa pédagogie m'a énormément appris et donné les outils ainsi que la rigueur nécessaire pour la suite de mon parcours dans le domaine de la pharmacovigilance. Je le remercie également pour sa grande aide au cours de la rédaction de cette thèse.

J'en profite pour remercier tous les membres de l'équipe du CRPV de Nantes présents en 2020, pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Je tiens à remercier le Dr Catherine DEGUINES, qui m'a accueillie en tant qu'apprentie au sein du pôle *Psychiatrie neurologie* de l'ANSM lors de mon année de master 2, et qui m'a ensuite permis de rester en tant qu'évaluatrice en pharmacovigilance dans ce même pôle. Je lui suis très reconnaissante de m'avoir offert la possibilité d'atteindre mon objectif d'exercer en tant que pharmacovigilante à l'ANSM.

Je remercie également mes collègues de l'ANSM, qui m'accompagnent au quotidien dans notre travail, toujours dans la bonne humeur.

Je remercie le Dr Élise VERRON pour sa sympathie et son encadrement bienveillant pendant les enseignements apportés lors des études de pharmacie à Nantes, ainsi que pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse en tant que Présidente.

Bien sûr, mes remerciements vont également à l'ensemble des professeurs de l'UFR de pharmacie, sans qui je n'aurais pas acquis les connaissances que j'ai aujourd'hui.

Je remercie Damien de m'avoir épaulée au cours de mes études et de la rédaction de cette thèse, ainsi que pour sa patience. Je remercie également ma famille de m'avoir toujours soutenue depuis le début. Enfin, je remercie mes amis, de la fac mais aussi d'ailleurs, pour tous ces moments passés à leurs côtés.

## Table des matières

Listes des abréviations .....	1
Liste des figures .....	2
Liste des tableaux .....	2
1. Introduction .....	3
1.1. Systèmes de pharmacovigilance .....	3
1.1.1. Débuts de la pharmacovigilance.....	3
1.1.2. Organisation mondiale de la pharmacovigilance .....	4
1.1.3. Organisation européenne de la pharmacovigilance.....	4
1.1.4. Organisation française de la pharmacovigilance.....	6
1.1.5. De l'identification du signal de pharmacovigilance à son traitement .....	9
1.2. Inhibiteurs de la pompe à protons.....	12
1.2.1. Pharmacologie des inhibiteurs de la pompe à protons .....	12
1.2.1.1. Pharmacocinétique des inhibiteurs de la pompe à protons .....	12
1.2.1.2. Pharmacodynamie des inhibiteurs de la pompe à protons .....	14
1.2.2. Indications et posologies des inhibiteurs de la pompe à protons .....	15
1.2.3. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons.....	17
1.2.4. Durée d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons .....	18
1.2.5. État de la consommation des inhibiteurs de la pompe à protons.....	18
1.3. Maladie rénale chronique.....	19
1.3.1. Épidémiologie de la maladie rénale chronique .....	19
1.3.2. Définition et diagnostic de la maladie rénale chronique .....	19
1.3.2.1. Insuffisance rénale chronique .....	20
1.3.2.1.1. Conséquences de l'insuffisance rénale chronique.....	20
1.3.2.1.2. Traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique.....	22
1.3.3. Étiologies de la maladie rénale chronique.....	23
1.3.3.1. Étiologies non médicamenteuses de la maladie rénale chronique .....	23
1.3.3.2. Étiologies médicamenteuses de la maladie rénale chronique .....	23
1.4. Question de recherche et objectif.....	25
2. Méthode.....	26
2.1. Extraction des données de pharmacovigilance mondiales.....	26
2.1.1. Exposition médicamenteuse .....	28
2.1.2. Événement d'intérêt .....	28
2.1.3. Méthodes de requêtes .....	29

2.2. Analyses statistiques des données.....	30
2.2.1. Analyse descriptive .....	30
2.2.2. Analyses de disproportionnalité .....	30
2.2.2.1. Principe des analyses de disproportionnalité : l'étude cas – non cas .....	30
2.2.2.2. Analyse primaire de disproportionnalité .....	31
2.2.2.3. Analyses secondaires de disproportionnalité .....	31
2.3. Aspects réglementaires .....	33
3. Résultats .....	33
3.1. Caractérisation du signal de pharmacovigilance .....	33
3.1.1. Résultats de l'analyse descriptive.....	33
3.1.2. Résultats des analyses de disproportionnalité .....	37
4. Discussion .....	38
4.1. Discussion sur l'analyse descriptive .....	38
4.2. Discussion sur les analyses de disproportionnalité.....	39
4.3. Discussion sur un éventuel mécanisme d'action .....	43
4.4. Forces et limites de l'étude .....	44
5. Conclusion.....	45
Références .....	47

## Liste des abréviations

<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>AMM</b>	Autorisation de mise sur le marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ATC</b>	Classification anatomique, thérapeutique et chimique
<b>BNPV</b>	Base nationale de pharmacovigilance
<b>CRPV</b>	Centre régional de pharmacovigilance
<b>DFG</b>	Débit de filtration glomérulaire
<b>EEE</b>	Espace économique européen
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i> (Agence européenne des médicaments)
<b>GVP</b>	<i>Good pharmacovigilance practices</i> (bonnes pratiques de pharmacovigilance)
<b>IC95%</b>	Intervalle de confiance à 95%
<b>ICSR</b>	<i>Individual case safety report</i> (rapport individuel de sécurité)
<b>IPP</b>	Inhibiteur de la pompe à protons
<b>IRC</b>	Insuffisance rénale chronique
<b>IRA</b>	Insuffisance rénale aiguë
<b>IRT</b>	Insuffisance rénale terminale
<b>MedDRA<sup>®</sup></b>	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (dictionnaire médical des affaires réglementaires)
<b>MRC</b>	Maladie rénale chronique
<b>OMS / WHO</b>	Organisation Mondiale de la Santé / <i>World Health Organization</i>
<b>PT</b>	<i>Preferred term</i> (terme préférentiel : niveau de termes MedDRA <sup>®</sup> )
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>ROR</b>	<i>Reporting odds ratio</i> (rapport de cotes de notification)
<b>SMQ</b>	<i>Standardised MedDRA<sup>®</sup> query</i> (question MedDRA <sup>®</sup> normalisée)

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> - Déclaration et suivi des effets indésirables d'un médicament.....	11
<b>Figure 2</b> - Structures chimiques des inhibiteurs de la pompe à protons.....	12
<b>Figure 3</b> - Tableau de contingence pour les études cas – non cas .....	31
<b>Figure 4</b> - Graphique de la répartition des cas mondiaux de maladie rénale chronique associée aux inhibiteurs de la pompe à protons, en fonction de l'année de notification.....	36

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> - Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de la pompe à protons .....	13
<b>Tableau 2</b> - Principales indications des inhibiteurs de la pompe à protons .....	15
<b>Tableau 3</b> - Posologies des inhibiteurs de la pompe à protons .....	16
<b>Tableau 4</b> - Principaux effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons .....	17
<b>Tableau 5</b> - Stades de maladie rénale chronique et risque de progression.....	20
<b>Tableau 6</b> - Principales substances néphrotoxiques et lésions rénales induites .....	24
<b>Tableau 7</b> - Molécules inhibitrices de la pompe à protons.....	28
<b>Tableau 8</b> - Termes PT appartenant à la SMQ étroite « Maladie rénale chronique ».....	29
<b>Tableau 9</b> - Analyse descriptive .....	34
<b>Tableau 10</b> - Analyses de disproportionnalité (études cas – non cas).....	37

# 1. Introduction

## 1.1. Systèmes de pharmacovigilance

### 1.1.1. Débuts de la pharmacovigilance

Le premier système de pharmacovigilance a été instauré au niveau mondial en 1968 grâce à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), suite au scandale du thalidomide (1), substance utilisée comme hypnotique et antiémétique à partir des années 50. En effet en 1961, l'obstétricien australien Dr William Griffith McBride a adressé une lettre à l'éditeur du journal *The Lancet* (2), dans laquelle il suggérait un lien entre la prise de thalidomide pendant la grossesse et la survenue de malformations congénitales chez les nourrissons exposés. Cette même année, le pédiatre et généticien allemand Dr Widukind Lenz a également soulevé cette hypothèse lors d'un congrès, qui fut publiée dans un journal allemand (3). L'OMS a alors élaboré son programme international de pharmacovigilance (*WHO Programme for international drug monitoring*), dont l'objectif est d'assurer l'identification rapide des problèmes de sécurité suspectés être dus aux médicaments, *via* la collecte systématique d'informations sur les effets indésirables (4,5). Cette collecte a été facilitée avec la mise en place en 1971 de VigiBase®, la base de données mondiale de pharmacovigilance. Depuis 1976, cette dernière est gérée par le Centre collaborateur de référence en pharmacovigilance de l'OMS (UMC - *Uppsala Monitoring Centre*).

En Europe, la création de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA - *European Medicines Evaluation Agency*) en 1995 et d'EudraVigilance® en 2001, la base de données européenne de pharmacovigilance, ont permis de structurer la surveillance des effets indésirables présumés des médicaments autorisés ou faisant l'objet d'essais cliniques au niveau européen (1,6). Ce système permet en outre l'alimentation des données de sécurité au niveau mondial.

C'est en 1973 que furent constitués les premiers organismes de pharmacovigilance en France, avec un Centre national de pharmacovigilance et six Centres hospitaliers de pharmacovigilance. Trois ans plus tard, le Ministère de la Santé officialisait ces structures dans l'arrêté du 2 décembre 1976, et créait la Commission technique de pharmacovigilance

qui avait pour rôles de coordonner les Centres hospitaliers de pharmacovigilance, désormais au nombre de quinze, et de proposer des mesures visant à assurer la sécurité d'emploi des médicaments (7). C'est le décret du 30 juillet 1982 qui mettra en place les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) que l'on connaît aujourd'hui. En 1985, les CRPV ont créé la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), qui regroupe les cas français d'effets indésirables médicamenteux (8).

### **1.1.2. Organisation mondiale de la pharmacovigilance**

La collecte des données de pharmacovigilance au niveau mondial est notamment possible par VigiBase<sup>®</sup>, la base de pharmacovigilance de l'OMS. Cette base de données recense les rapports individuels de sécurité (ICSR - *individual case safety report*) soumis par les États membres du programme international de pharmacovigilance de l'OMS, qui comprend actuellement plus de 150 États membres et 20 États associés (4). Au 31 décembre 2022, VigiBase<sup>®</sup> compte près de 34 millions de rapports sur des effets indésirables suspectés d'être liés à des médicaments, ce qui fait de cette base de données la plus importante concernant la sécurité d'emploi de ces derniers. En effet, elle couvre près de 99% de la population mondiale (9). Son objectif principal est d'assurer une identification rapide des effets indésirables liés aux médicaments à travers le monde.

### **1.1.3. Organisation européenne de la pharmacovigilance**

Au niveau européen, c'est l'Agence européenne des médicaments (EMA - *European Medicines Agency*), qui s'est substituée en 2005 à l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA - *European Medicines Evaluation Agency*), qui structure les activités de pharmacovigilance réalisées dans les 30 États membres de l'espace économique européen (EEE), en collaboration avec la Commission Européenne (10).

Afin d'harmoniser l'exécution de ces activités dans les différents pays, l'EMA a développé des lignes directrices sur les bonnes pratiques de pharmacovigilance (GVP - *good pharmacovigilance practices*). Les GVP sont divisées en plusieurs modules, qui traitent entre autres de la collecte des données de pharmacovigilance dans la base de données européenne EudraVigilance<sup>®</sup>, des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR - *periodic safety*

*update report*), des plans de gestion des risques (PGR), ou encore des études de sécurité post-autorisation (PASS - *post-authorisation safety study*). Les PSUR sont des documents structurés, rédigés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) des substances autorisées dans l'EEE, selon une fréquence définie pour chaque molécule. Ils sont destinés à fournir une évaluation périodique du rapport bénéfice/risque des médicaments, qui doit rester positif, et sont évalués par les autorités sanitaires des États membres de l'EEE (11). Les PGR ont pour objectif de documenter le système de gestion des risques jugé nécessaire pour identifier, caractériser et minimiser les risques importants d'un médicament. Ils contiennent : l'identification ou la caractérisation du profil de sécurité de la substance, avec un accent sur les préoccupations de sécurité qui doivent être traitées de manière proactive ou étudiées de manière approfondie ; la planification des activités de pharmacovigilance destinées à caractériser les risques et identifier les nouveaux effets indésirables ; la planification et la mise en œuvre des mesures de réduction des risques et l'évaluation de l'efficacité de ces mesures. Ces documents évoluent dans le temps, en fonction de l'avancée des connaissances sur le profil de sécurité des substances (12). Les PASS quant à elles sont des études menées dans le but d'identifier, caractériser ou quantifier un risque, de confirmer le profil de sécurité d'une substance, ou de mesurer l'efficacité des mesures de réduction des risques. Elles peuvent par exemple être exigées par le PGR d'un produit (13).

La coordination de la surveillance des effets indésirables des médicaments à usage humain est notamment permise par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC - *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de l'EMA. Ce comité, qui se réunit tous les mois sur plusieurs jours, est constitué : d'un Président ; d'un membre et d'un suppléant désignés par chacune des autorités sanitaires nationales de l'EEE ; de plusieurs membres nommés par la Commission Européenne afin de représenter les professionnels de santé et associations de patients (14). Suite à l'évaluation, entre autres, des PSUR, PGR et PASS, le PRAC est chargé d'émettre des recommandations sur des questions de pharmacovigilance, qui peuvent aboutir à la modification des informations contenues dans l'AMM des médicaments autorisés dans l'EEE.

#### 1.1.4. Organisation française de la pharmacovigilance

En France, le système de pharmacovigilance s'appuie sur : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui est l'autorité compétente au niveau national ; les CRPV, qui composent l'échelon régional ; les entreprises du médicament, qui doivent mettre en place un service de pharmacovigilance et répondre aux exigences réglementaires ; les professionnels de santé ainsi que les patients et associations de patients, qui assurent un rôle primordial pour la remontée des cas d'effets indésirables.

Le circuit de notification des cas d'effets indésirables débute au niveau des CRPV, qui se situent géographiquement dans les centres hospitaliers universitaires (CHU) et prennent en charge la pharmacovigilance sur leur territoire d'intervention. Il existe 30 CRPV en France, qui forment un réseau en contact étroit avec l'ANSM, les différents professionnels de santé et les patients.

Les médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes et sages-femmes ont pour obligation formelle de transmettre sans délai au CRPV dont ils dépendent géographiquement tous les effets indésirables observés par eux-mêmes ou rapportés par leurs patients, et ce même si le lien entre le médicament suspecté et l'effet n'est pas encore avéré. Les autres professionnels de santé, patients et associations de patients agréées n'ont pas cette obligation de déclaration mais y sont fortement encouragés (15). Ceci peut se faire par différents moyens, *via* une fiche de déclaration qui constitue une « notification spontanée ». Tout d'abord, cette notification peut se faire en passant par le site du Ministère des Solidarités et de la Santé<sup>1</sup>, où la signalisation se fait directement par la plateforme Internet. De même, en allant sur le site de l'ANSM<sup>2</sup>, il est possible de télécharger un formulaire de déclaration qui peut ensuite être complété et transmis par courrier électronique ou postal au CRPV. Enfin, il y a la possibilité de directement contacter le CRPV par téléphone ou fax.

---

<sup>1</sup> <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>

<sup>2</sup> <https://ansm.sante.fr/documents/referance/comment-declarer-si-vous-etes-professionnel-de-sante> ;  
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/comment-declarer-si-vous-etes-patient-ou-usager>

Selon les bonnes pratiques de pharmacovigilance (BPPV) de l'ANSM (15) : « fait l'objet d'une déclaration immédiate tout effet indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments qu'il soit grave ou non, listé ou non dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice patient, survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du ou des médicaments. Sont ainsi également concernés les effets indésirables résultant : d'un surdosage ; d'un mésusage ou d'un usage détourné ; d'un abus ; d'une erreur médicamenteuse ; d'une exposition professionnelle ; d'une interaction médicamenteuse ; d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ; d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou génération précédente ou *via* le sperme) ; d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ; d'une exposition au cours de l'allaitement ». À noter qu'il convient également de déclarer au CRPV : « toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée ou interceptée, en précisant la relation avec le médicament impliqué ainsi que tout risque d'erreur ; toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente, en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente ; toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit ; toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ; toute situation que le professionnel de santé juge pertinente de déclarer ».

Un effet indésirable est une « réaction nocive et non voulue suspectée d'être due à un médicament survenant dans les conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament y compris en cas d'usage hors-AMM, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'interaction, lors d'une prise pendant la grossesse, l'allaitement et lors d'une exposition professionnelle ». Un effet indésirable peut être grave, c'est-à-dire « létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ». Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme

tel par un professionnel de santé. De plus, toute transmission d'un agent infectieux *via* un médicament est aussi considérée comme un effet indésirable grave (15).

Chaque jour, les personnes travaillant au sein des CRPV reçoivent ces notifications provenant des professionnels de santé, patients et associations de patients. Elles les recueillent, les analysent, les documentent et les valident, puis informent le notificateur des suites données à sa déclaration. Pour cela, elles cherchent à évaluer médicalement, sur des arguments cliniques, biologiques et pharmacologiques, s'il existe un lien de causalité entre l'effet déclaré et le médicament en question, et si oui elles cherchent à définir pourquoi. Pour cela, il est nécessaire de procéder à un vrai travail d'enquête qui se fait avec peu de déplacements mais beaucoup de communication à distance. En effet, la récolte d'informations supplémentaires auprès des professionnels de santé, des entreprises du médicament ou même directement auprès des patients est souvent nécessaire. La chronologie avec le délai de survenue de l'effet indésirable, la notion d'arrêt, de poursuite ou de modification posologique du traitement ainsi que la sémiologie sont importants à définir. Les recherches dans la littérature sont également indispensables et peuvent apporter de précieuses informations.

Un score d'imputabilité, selon la méthode française officielle (Arimone *et al.*, Thérapie 2011) (16), est alors attribué au médicament pour l'effet indésirable mentionné. Si la déclaration est considérée comme valide, les informations analysées sont transmises à l'ANSM informatiquement *via* la BNPV, dans le respect des délais fixés par la réglementation : sans délai en cas d'urgence, le jour même si l'effet indésirable est lié à un médicament dérivé du sang, dans les 13 jours pour un effet indésirable grave, et dans les 85 jours pour un effet indésirable non grave. L'ANSM transmet ensuite la déclaration d'effet indésirable dans la base de données européenne EudraVigilance®, sous 15 jours suivant la déclaration pour les effets indésirables graves, et sous 90 jours pour les effets non graves (15).

Concernant les notifications non validées et par conséquent non inscrites dans la BNPV, leur traçabilité doit tout de même être assurée et leur rejet justifié. Dans tous les cas, la personne en charge de la déclaration au sein du CRPV se doit d'adresser un retour au déclarant (15).

En plus du recueil et de l'analyse des notifications d'effets indésirables, les CRPV ont également pour mission de mener à bien des enquêtes nationales de pharmacovigilance. Ces enquêtes sont réalisées sur demande de l'ANSM et ont pour objectif d'explorer un signal potentiel de pharmacovigilance, caractériser un signal avéré, ou encore surveiller le profil de risque d'une substance. Ceci se fait par la revue des données disponibles issues des cas remontés par les CRPV ou par les titulaires d'AMM, mais aussi par l'examen de la littérature scientifique sur le sujet d'intérêt (15). Selon le module IX des GVP de l'EMA (17), un signal est représenté par toute information provenant d'une ou plusieurs sources, suggérant une nouvelle association potentielle ou un nouvel aspect d'une association connue entre une intervention et un événement ou un ensemble d'événements, qu'ils soient indésirables ou bénéfiques et qui sont jugés suffisamment probables pour justifier une exploration. Un signal de pharmacovigilance est donc toute information mentionnant un risque, quelle qu'en soit la source, dont le caractère nouveau ou inhabituel, qualitatif et/ou quantitatif nécessite une investigation (15).

#### **1.1.5. De l'identification du signal de pharmacovigilance à son traitement**

L'origine d'un signal peut notamment provenir de cas marquants remontés par les CRPV (un cas de pharmacovigilance est considéré comme « marquant » lorsque l'effet indésirable rapporté est inattendu ou qu'il survient chez des personnes à risque), de la veille documentaire scientifique et médicale (18), mais aussi de la détection automatisée ou non des signaux *via* les bases de pharmacovigilance. La BNPV est utilisée par les CRPV pour identifier les éventuels signaux, notamment en réalisant des calculs de comparaison entre les cas observés et les cas attendus et en utilisant des facteurs correctifs pour prendre en compte la sous-notification. Une très grande prudence s'impose dans l'utilisation directe des données de cette base, qui contient tous les cas déclarés quelle que soit leur imputabilité, et ne peut en aucun cas être utilisée sans retraitement pour calculer un taux d'incidence de risque. Il en va de même pour l'ensemble des bases de données de pharmacovigilance telles qu'EudraVigilance® ou VigiBase®.

Le traitement d'un signal repose sur une analyse de risque réalisée par l'ANSM, qui prend en compte des critères médicaux, scientifiques, de santé publique, socio-démographiques, sociétaux et environnementaux. Cette analyse permet de déterminer cinq

niveaux de risque : faible, moyen, important, haut, et élevé (18,19). Le signal est ensuite évalué collégialement au travers de comités scientifiques où sont représentés des membres de l'ANSM et des CRPV, mais aussi d'associations de patients, ainsi que des professionnels de santé (18).

La confirmation d'un signal se fait notamment *via* l'analyse de revues de cas de pharmacovigilance et *via* l'étude de la littérature. Dans certains cas, le signal suscite une analyse plus approfondie avec la mise en place d'une enquête de pharmacovigilance ou d'une étude de pharmaco-épidémiologie. Cette discipline s'intéresse à l'étude « en vie réelle » sur de grandes populations de l'usage, de l'efficacité et des risques des médicaments. Cette approche permet notamment d'identifier plus précocement et plus précisément les risques liés aux produits de santé, de confirmer un signal d'alerte, de le quantifier le cas échéant et ainsi d'éclairer les décisions des pouvoirs publics en matière de sécurité sanitaire (18).

Le schéma présent à la page suivante, extrait du site de l'ANSM (20), récapitule le circuit de déclaration et de suivi des effets indésirables médicamenteux (Figure 1).

# DÉCLARATION ET SUIVI DES EFFETS INDÉSIRABLES D'UN MÉDICAMENT (PHARMACOVIGILANCE)

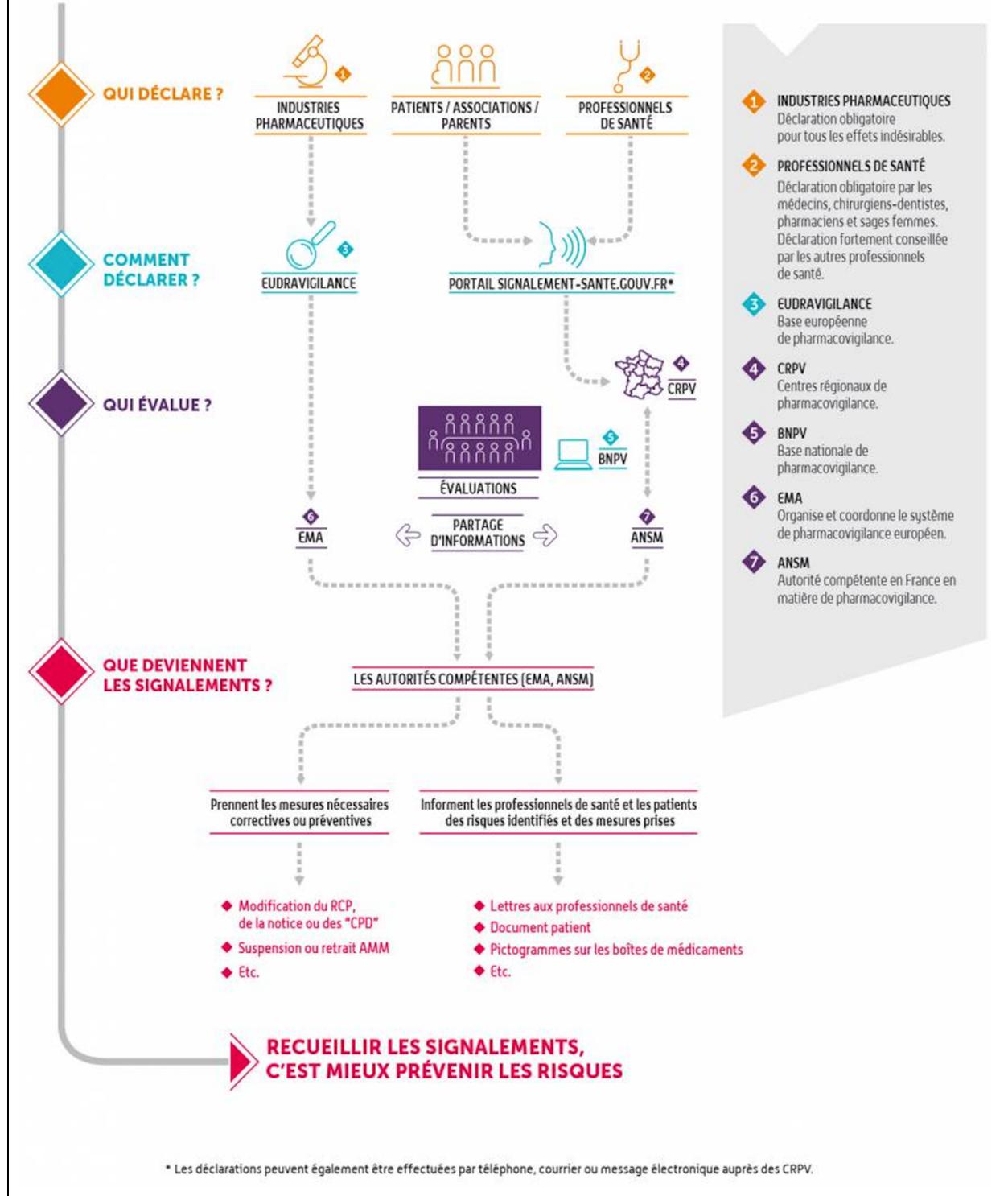


Figure 1 - Déclaration et suivi des effets indésirables d'un médicament

(Source : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

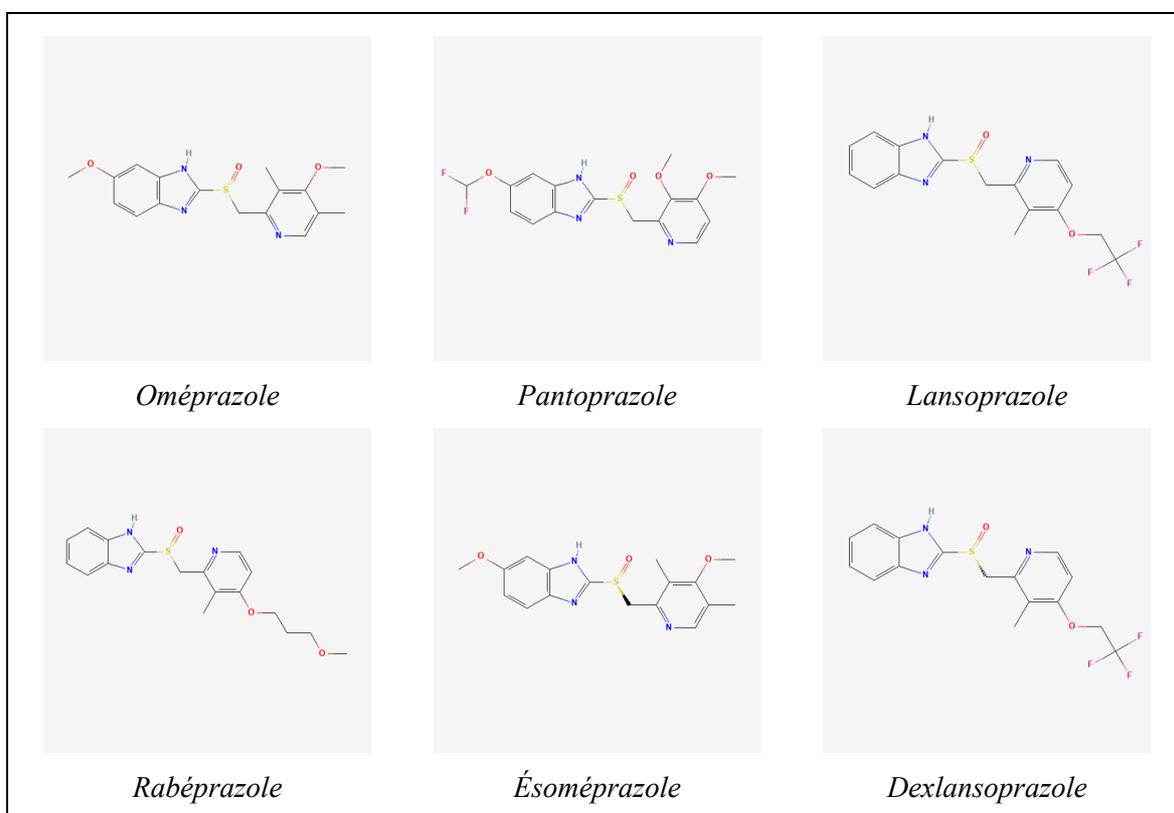
## 1.2. Inhibiteurs de la pompe à protons

### 1.2.1. Pharmacologie des inhibiteurs de la pompe à protons

#### 1.2.1.1. Pharmacocinétique des inhibiteurs de la pompe à protons

Six molécules principales sont actuellement disponibles sur le marché dans le monde : l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, l'ésoméprazole et le dexlansoprazole (Figure 2) ; seules les cinq premières étant commercialisées en France.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) possèdent un noyau benzimidazole couplé à un noyau pyridine *via* un groupement méthylsulfinyle, et diffèrent par leurs substituants (21). Les médicaments IPP sont composés de mélanges racémiques des deux énantiomères R et S de chaque molécule, à l'exception de l'ésoméprazole qui est seulement constitué de l'isomère S de l'oméprazole, et du dexlansoprazole qui est l'isomère R du lansoprazole (Figure 2).



**Figure 2** - Structures chimiques des inhibiteurs de la pompe à protons (Source : PubChem®)

Les IPP s'administrent généralement par voie orale ; cependant, certaines spécialités peuvent être administrées par voie intraveineuse lorsque la voie orale n'est pas empruntable (21). À noter qu'en France, il n'existe pas de spécialité contenant du lansoprazole ou du rabéprazole administrable par voie parentérale. Dans le cadre d'une administration *per os*, la formulation galénique gastro-résistante des médicaments contenant des IPP permet de protéger le principe actif de l'acidité gastrique afin que la libération se fasse au niveau de l'intestin grêle. En effet, contrôler le lieu de libération dans l'organisme des molécules IPP permet qu'elles ne soient pas dégradées avant leur absorption (21).

Les principaux paramètres pharmacocinétiques des différents IPP, qui sont similaires entre les molécules, sont détaillés dans le Tableau 1 (21). L'oméprazole est la substance présentant la plus faible biodisponibilité (F) suite à une dose orale unique (30 à 40%), mais elle peut atteindre jusqu'à 60% après l'administration répétée de doses quotidiennes. À l'inverse, l'ésooméprazole possède la plus forte disponibilité systémique. La durée d'atteinte de la concentration plasmatique maximale ( $t_{max}$ ) varie entre 30 minutes et 5 heures en fonction des molécules. La liaison aux protéines plasmatiques (LPP) est forte, entre 95 et 98%. Le temps de demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) est quant à lui faible et varie de 30 minutes à 2 heures.

**Tableau 1** - Paramètres pharmacocinétiques des inhibiteurs de la pompe à protons

DCI	F (%)	$t_{max}$ (h)	LPP (%)	$t_{1/2}$ (h)
Oméprazole	30 - 40	0,5 - 3,5	95	0,5 - 1,0
Pantoprazole	77	2,0 - 3,0	98	1,0 - 1,9
Lansoprazole	80 - 85	1,7	97	1,6
Rabéprazole	52	2,0 - 5,0	96	1,0 - 2,0
Ésooméprazole	64 - 90	1,5	97	1,0 - 1,5
Dexlansoprazole	–	1,0 - 5,0	96	1,0 - 2,0

*DCI : dénomination commune internationale • F : biodisponibilité par voie orale  
 • LPP : liaison aux protéines plasmatiques •  $t_{max}$  : durée d'atteinte de la concentration plasmatique maximale •  $t_{1/2}$  : temps de demi-vie plasmatique*

Les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450 (CYP), et notamment par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4 qui catalysent respectivement une réaction de déméthylation et une réaction d'oxydation, avec une préférence pour la voie du CYP2C19. À noter que l'oméprazole et l'ésooméprazole sont substrats mais également

inhibiteurs du CYP2C19, ce qui peut être source d'interactions médicamenteuses avec d'autres substances métabolisées par ce cytochrome. Les métabolites possèdent une activité antisécrétoire faible voire inexistante. La grande majorité de la dose administrée est éliminée par voie rénale sous forme de métabolites hydrosolubles, le reste étant excrété dans les fèces suite à la sécrétion biliaire (22–26).

### 1.2.1.2. Pharmacodynamie des inhibiteurs de la pompe à protons

Lors de leur administration, les IPP sont à l'état de prodrogues et se retrouvent sous forme de bases faibles non ionisées dans la circulation générale. À partir de là, ils atteignent les cellules pariétales de la muqueuse gastrique et passent sous forme ionisée active au niveau des canalicules gastriques. Cette activation est permise à pH acide, proche de 2, par la réduction de leur groupement sulfoxyde donnant un sulfénamide tétracyclique cationique. Ils peuvent alors établir des ponts disulfures covalents avec les atomes de soufre présents sur les cystéines des pompes à protons situées à la surface apicale des cellules pariétales de l'estomac, entraînant une inhibition spécifique et irréversible des cibles. Ces pompes sont des enzymes  $H^+/K^+$ -ATPase, qui permettent la formation d'acide chlorhydrique HCl au niveau de la lumière intestinale *via* un mécanisme d'efflux des protons  $H^+$ , en échange de cations potassiques  $K^+$ . Une fois dans l'estomac, ces protons s'associent à des anions chlorures  $Cl^-$ . *Via* l'inhibition des pompes à protons par les IPP, l'effet antisécrétoire se manifeste pour la sécrétion basale ainsi que pour la sécrétion stimulée et ce quel que soit le stimulus. Ceci s'explique par le fait que les pompes à protons sont les effecteurs finaux de cette sécrétion acide (21,27).

Malgré la faible demi-vie des IPP, ils maintiennent un effet antisécrétoire pendant 18 à 24 heures grâce à leur mécanisme d'inhibition irréversible, le temps que les cellules pariétales synthétisent de nouvelles pompes à protons. Ceci permet donc dans la plupart des cas une prise quotidienne unique, avec une inhibition dose-dépendante de la sécrétion acide (27).

## 1.2.2. Indications et posologies des inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP possèdent diverses indications dans le cadre de leurs AMM à travers le monde ; les principales sont répertoriées dans le Tableau 2 (source Drugdex® et RCP français). Les posologies des différentes molécules IPP sont résumées dans le Tableau 3 (28,29).

**Tableau 2** - Principales indications des inhibiteurs de la pompe à protons

Indication	Population adulte	Population pédiatrique
Traitement du RGO et de l'œsophagite par RGO	Oméprazole	À partir d'1 mois ( <i>France : 1 an</i> )
	Pantoprazole	À partir de 5 ans ( <i>France : 12 ans</i> )
	Lansoprazole	À partir d'1 an ( <i>France : non indiqué</i> )
	Rabéprazole	À partir d'1 an ( <i>France : non indiqué</i> )
	Ésoméprazole	À partir d'1 mois ( <i>France : 12 ans</i> )
	Dexlansoprazole	À partir de 12 ans ( <i>France : pas d'AMM</i> )
Traitement des UGD	Oméprazole	–
	Pantoprazole	–
	Lansoprazole	–
	Rabéprazole	–
	Ésoméprazole	–
Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque*	Oméprazole	–
	Pantoprazole	–
	Lansoprazole	–
	Ésoméprazole	–
Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (en association avec des antibiotiques)	Oméprazole	À partir de 4 ans
	Pantoprazole	–
	Lansoprazole	–
	Rabéprazole	–
	Ésoméprazole	À partir de 12 ans
Syndrome de Zollinger-Ellison	Oméprazole	–
	Pantoprazole	–
	Lansoprazole	–
	Rabéprazole	–
	Ésoméprazole	–

\*Patients à risque : d'âge > à 65 ans, ou ayant des antécédents d'UGD, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde.

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens • AMM : autorisation de mise sur le marché • RGO : reflux gastro-œsophagien • UGD : ulcère gastroduodéal

**Tableau 3** - Posologies des inhibiteurs de la pompe à protons

DCI	Doses adultes (mg/j)		Doses pédiatriques (mg/j)	
	Pleine dose	Demi-dose	1 - 11 ans	≥ à 12 ans
Oméprazole	20	10	10 - 20	10 - 20
Pantoprazole	40	20	–	20 - 40
Lansoprazole	30	15	–	–
Rabéprazole	20	10	–	–
Ésoméprazole	40	20	10 - 20	20 - 40
Dexlansoprazole	60	30	–	30 - 60

*DCI : dénomination commune internationale*

D'après l'ANSM, la prescription d'IPP doit se faire obligatoirement après une fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsie, sauf dans deux cas : dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) associé aux symptômes typiques de pyrosis et régurgitations acides chez les patients d'âge inférieur ou égal à 60 ans sans signes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragies digestives, anémie) (28,30), et dans la prévention des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque (traitement par AINS prolongé, antécédents d'ulcère gastroduodéal (UGD), traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou glucocorticoïde) (28,31,32).

En dépit des recommandations émises par les autorités de santé, les IPP sont des molécules largement prescrites et souvent utilisées en pratique clinique dans des indications hors AMM. Ceci s'explique notamment par la prévention abusive de l'ulcère dû au stress, par la poursuite automatique du traitement, ainsi que par l'existence de symptômes de sevrage à l'arrêt d'un traitement prolongé par IPP, se traduisant par un rebond d'acidité qui conduit la majorité des patients à poursuivre la prise (32,33). En outre, les IPP sont également prescrits en dehors des recommandations pour la prévention des lésions gastroduodénales dues à des thérapies potentiellement gastro-toxiques : antiagrégants plaquettaires et anticoagulants, corticoïdes à usage systémique, et traitements spécifiques des cancers. Il existe également des prescriptions injustifiées pour le motif de prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS, mais pour des patients sans facteur de risque identifiable (28). De plus, les recommandations indiquent que s'il y a nécessité d'un traitement d'entretien à long terme, en particulier lorsque la période de traitement est supérieure à un an, une surveillance régulière des patients ainsi qu'une réévaluation approfondie du rapport bénéfice/risque est

nécessaire (22–26). En effet, une réadaptation de la posologie et une évaluation régulière de l'utilité de poursuivre le traitement pourraient permettre une diminution de l'incidence des effets indésirables dus aux médicaments IPP.

À noter qu'en France, les IPP sont disponibles sur prescription médicale mais peuvent également l'être sans ordonnance, sur conseil du pharmacien.

### 1.2.3. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons

Le profil de tolérance des IPP est bon à court terme et ils exposent à peu d'effets indésirables en début de traitement ; cependant au long cours ils peuvent entraîner des effets indésirables graves. Les principaux, retrouvés dans les RCP des médicaments contenant des IPP ainsi que dans la base de données Drugdex<sup>®</sup>, sont reportés dans le Tableau 4. Chez les enfants, le profil des effets indésirables est similaire à celui observé chez les adultes, quelle que soit la durée de traitement (22).

**Tableau 4** - Principaux effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons

SOC	Effets indésirables	
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, diarrhées, flatulences, nausées, vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
	Grave	Gastrite atrophique, diarrhées à <i>Clostridium difficile</i> , pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
	Grave	Lupus érythémateux cutané, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées, vertiges
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Grave	Fractures osseuses, fractures de la hanche, rhabdomyolyse

SOC : System Organ Class (classification par discipline médicale : niveau de termes MedDRA<sup>®</sup>)

Concernant les effets indésirables rénaux, la base de données Drugdex<sup>®</sup> rapporte l'effet de néphrite interstitielle aiguë pour tous les IPP. Cet effet est également rapporté dans les RCP (22–26). La possibilité d'une évolution de la néphrite en insuffisance rénale (sans précision) est indiquée dans les RCP du pantoprazole, du lansoprazole, du rabéprazole

et de l'ésoméprazole. De plus, l'effet d'insuffisance rénale aiguë (IRA) est listé pour le dexlansoprazole. En revanche aucune mention n'est faite d'un potentiel effet indésirable de maladie rénale chronique (MRC) ou d'insuffisance rénale chronique (IRC) dans les RCP des traitements par IPP. Toutefois, les néphrites et l'IRA sont des facteurs de risque d'apparition d'IRC (34).

#### **1.2.4. Durée d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons**

Selon les RCP des médicaments contenant des IPP, la durée d'utilisation recommandée pour les cas d'initiation de traitement varie de 2 à 12 semaines selon l'indication et la molécule. Cependant, aucune durée maximale n'est préconisée pour les cas de traitement d'entretien. Selon l'étude observationnelle menée au cours de l'année 2018 par l'ANSM sur l'utilisation des IPP en 2015 en France (28), la durée moyenne de traitement était de 40,8 jours, soit environ 9 semaines, chez les patients débutant un traitement par IPP en 2015, tous âges, indications et molécules confondus. L'ANSM rapporte 2,2% d'utilisateurs au long cours (utilisation de médicament IPP pendant plus de 6 mois) chez les 0 - 17 ans, 2,4% chez les 18 - 65 ans, et 10,2% chez les plus de 65 ans en 2015.

L'utilisation d'IPP sur une longue période pourrait être un facteur de risque de survenue de MRC, voire d'IRC.

#### **1.2.5. État de la consommation des inhibiteurs de la pompe à protons**

Depuis leur introduction à la fin des années 1980, les IPP sont des molécules largement utilisées et leur consommation est croissante. Aux États-Unis entre 2002 et 2009, la consommation d'IPP en ambulatoire a augmenté de 4 à 10% (35) avec plus de 119 millions de prescriptions en 2009 (36). En ce qui concerne les pays d'Europe, en Allemagne entre 2000 et 2010 leur utilisation a été multipliée par six (35) et en 2015 les ventes d'IPP s'élevaient à près de 95 millions de boîtes (28). En France, les ventes d'IPP ont augmenté d'environ 27% entre 2010 et 2015 pour atteindre plus de 85 millions en 2015 (28). Cette même année, 24% de la population française ont eu recours à au moins un médicament IPP obtenu sur prescription médicale, sachant que près de la moitié d'entre eux (49%) n'avait pas consommé d'IPP dans les douze mois précédents (28). En Italie entre 2011 et 2015, la

prévalence annuelle d'utilisation des IPP par la population adulte est d'environ 21%, avec jusqu'à près de 55% d'utilisation chez les personnes âgées de plus de 75 ans (37–39) et plus de 107 millions de ventes en 2015 (28).

### **1.3. Maladie rénale chronique**

#### **1.3.1. Épidémiologie de la maladie rénale chronique**

Dans son communiqué de presse du 10 mars 2022 (40), l'Agence de la Biomédecine indique que la MRC touche plus de 6 millions de français, soit quasiment 10% de la population. Parmi eux, près de 90 000 sont traités pour une insuffisance rénale terminale (IRT), par dialyse ou, au mieux, par greffe de rein. En France en 2019, près des deux tiers (65%) des patients traités pour une IRT étaient âgés de plus de 65 ans (41).

Dans le monde, la prévalence de cette affection se trouve plutôt aux alentours de 13%, avec environ 8,4 millions de personnes nécessitant une greffe rénale (42).

#### **1.3.2. Définition et diagnostic de la maladie rénale chronique**

La MRC est définie par une perte progressive de la fonction et/ou de la structure rénale.

Il existe cinq stades de MRC, en fonction de la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le DFG correspond à la quantité totale de liquide filtré par les néphrons encore fonctionnels, par unité de temps (43) ; cette pathologie entraîne donc une accumulation des déchets métaboliques dans le sang (44). Une lésion de la structure rénale peut être appréciée par l'albuminurie, qui est un marqueur largement utilisé dans le diagnostic. Le terme « albuminurie » est employé lorsque plus de 30 mg d'albumine sont retrouvés dans des urines de 24 heures, ou lorsque le rapport albuminurie/créatininurie est supérieur à 30 mg/g dans un échantillon isolé d'urine (43,45,46).

La mise en relation des cinq stades de MRC avec le rapport albuminurie/créatininurie indique le risque de progression de la perte de la fonction rénale (Tableau 5) (34,43,44,46).

**Tableau 5** - Stades de maladie rénale chronique et risque de progression

Stade	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Rapport albuminurie/créatininurie (mg/g)		
		< 30	30 - 300	> 300
1	≥ 90	Risque faible	Risque modéré	Haut risque
2	60 - 89	Risque faible	Risque modéré	Haut risque
3a	45 - 59	Risque modéré	Haut risque	Très haut risque
3b	30 - 44	Haut risque	Très haut risque	Très haut risque
4	15 - 29	Très haut risque	Très haut risque	Très haut risque
5	< 15	Très haut risque	Très haut risque	Très haut risque

*DFG : débit de filtration glomérulaire*

Dans le Tableau 5, le stade 1 correspond à une MRC avec fonction rénale normale ; le stade 2 à une MRC avec insuffisance rénale légère ; le stade 3a à une IRC légère à modérée ; le stade 3b à une IRC modérée à sévère ; le stade 4 à une IRC sévère ; le stade 5 à une IRT (34,47).

### 1.3.2.1. Insuffisance rénale chronique

À partir du stade 3a, on parle alors d'IRC. La perte de la fonction rénale est dans ce cas irréversible. L'IRC est cliniquement caractérisée par un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ou par des signes de lésion de la structure rénale, sur une période au moins égale à trois mois (34,44,45). L'IRC peut être la conséquence d'une MRC, ou encore d'une non-récupération suite à une agression rénale aiguë (34). L'IRC se distingue notamment de l'IRA par son apparition progressive et son caractère permanent une fois installée, tandis que l'IRA est le résultat d'une perte brutale de la fonction rénale, souvent réversible si traitée à temps. L'IRA peut devenir chronique par défaut ou échec de prise en charge, pouvant même aboutir à une IRT, nécessitant une greffe de rein.

#### 1.3.2.1.1. Conséquences de l'insuffisance rénale chronique

L'IRC peut engendrer divers types de complications : cardiovasculaires, métaboliques, endocriniennes, hématologiques, hydro-électrolytiques... Dans un premier temps, la prise en charge réside dans la prévention et le traitement de ces complications (43,45).

Les affections cardiovasculaires, très fréquentes dans le cadre d'une IRC, peuvent se manifester par une hypertension artérielle précoce, qui est également un des facteurs majeurs d'aggravation de la pathologie. Il est donc important de suivre un régime pauvre en sel et d'introduire des diurétiques. L'hypertension peut contribuer à l'apparition d'artériopathies, qui peuvent également survenir à cause des troubles du métabolisme phosphocalcique engendrés par l'IRC (34). De plus, les infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux en sont des complications délétères (34,43).

Les troubles du métabolisme peuvent être d'ordre phosphocalcique, ayant pour effets des dysfonctionnements thyroïdiens, un déficit en vitamine D et des lésions osseuses. La prise en charge nécessite notamment une réduction des apports en phosphore avec utilisation de chélateurs, des apports calciques contrôlés, ainsi que des apports en vitamine D. L'IRC altère la fonction de détoxification des reins, avec pour conséquences des complications de type hyperuricémie entraînant des crises de goutte amenant à un traitement hypo-uricémiant, ou encore de type acidose métabolique nécessitant l'introduction d'alcalinisants (34,43).

Les complications hématologiques quant à elles peuvent se traduire par une anémie en raison de la diminution de la synthèse d'érythropoïétine (EPO) au niveau rénal (34,43) ; l'administration d'EPO et d'agents stimulants de l'érythropoïèse est alors recommandée (34,47). L'IRC induit également des troubles de l'hémostase primaire avec comme répercussion des hémorragies aggravant l'anémie, et peut également induire un déficit immunitaire appelant à une vaccination des patients atteints (34,47).

En cas d'IRC évoluée, des conséquences digestives de gastrite et d'ulcère peuvent survenir, majorant l'anémie et nécessitant l'introduction d'un traitement par IPP. L'utilisation de doses faibles doit être privilégiée, avec une durée de traitement courte (34). Cependant comme mentionné en partie 1.2.3. *Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons*, des effets indésirables rénaux tels que des néphrites peuvent apparaître suite à la prise d'IPP, elles-mêmes étant un facteur de risque d'IRC.

Enfin, l'impact psychologique et socio-professionnel de cette pathologie n'est pas à négliger, que ce soit pour le patient lui-même ou son entourage. Une assistance sociale peut être nécessaire pour les personnes âgées, isolées ou en situation de précarité (47).

### 1.3.2.1.2. Traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique

Lorsque l'IRC a atteint le stade 3b voire 4 (voir Tableau 5), qualifié de sévère, le patient doit être informé et préparé à la mise en place d'un traitement de suppléance par dialyse et/ou transplantation rénale, qui sera instauré au stade 5, stade de l'IRT. Ces deux traitements peuvent se succéder ou se compléter dans le temps (47).

Concernant la dialyse, deux techniques existent : l'hémodialyse et la dialyse péritonéale. Elles permettent notamment de pallier la déficience de la fonction d'épuration du rein, et de corriger les anomalies hydro-électrolytiques induites par l'IRC (34,43). La première, qui se réalise dans un centre de dialyse, est la plus utilisée. Elle nécessite la plupart du temps trois séances par semaine, durant chacune de quatre à six heures, pendant lesquelles le sang du patient est épuré à l'aide d'un filtre extracorporel semi-perméable qui laisse passer les substances toxiques accumulées (34). La seconde peut avoir lieu au domicile du patient, après formation de ce dernier. Elle a pour principe l'introduction de liquide de dialyse dans l'abdomen à l'aide d'un cathéter ; le péritoine, membrane recouvrant les organes présents dans l'abdomen, sert d'interface de filtration. Après quelques heures, le dialysat dans lequel se trouvent alors les toxiques est drainé du corps *via* le cathéter (34). Les techniques de dialyse sont essentielles lors d'une IRT, néanmoins elles sont très lourdes pour les patients.

La transplantation ou greffe rénale est la méthode préférable dans le cas d'une IRT. En effet, elle octroie une meilleure qualité et espérance de vie, et permet de diminuer les comorbidités cardiovasculaires (34,40). Il est possible de bénéficier d'une greffe rénale selon deux cas de figure : soit le patient peut recevoir un rein d'un donneur vivant sélectionné parmi ses proches, soit il peut recevoir un rein issu d'un donneur décédé en état de mort encéphalique ou après arrêt circulatoire, et doit alors être inscrit sur la liste d'attente nationale. En France, cette liste est gérée par l'Agence de la Biomédecine. Malheureusement, le nombre de greffons disponibles reste très inférieur aux besoins (40,41). De plus lors d'une transplantation d'organe, il est nécessaire de prendre en compte la compatibilité des groupes sanguins et tissulaires dans le but d'éviter le rejet du greffon, ce qui amenuise les possibilités de transplantation. Malgré tout suite à la greffe, il est obligatoire pour le patient de suivre un traitement immunosuppresseur en continu afin de prévenir le rejet, inévitable sans traitement (48).

### **1.3.3. Étiologies de la maladie rénale chronique**

#### **1.3.3.1. Étiologies non médicamenteuses de la maladie rénale chronique**

Certains patients sont plus à risque de développer une MRC voire une IRC que d'autres. La principale cause est représentée par les néphropathies, qui correspondent à une atteinte de la structure rénale. Les néphropathies peuvent notamment survenir chez les patients hypertendus, diabétiques, ou encore présentant une hypercholestérolémie ; l'hypertension et le diabète étant responsables à eux seuls de près de la moitié des cas de MRC (47). De ce fait, les personnes âgées sont plus disposées à développer une MRC que les plus jeunes (49).

En outre, le risque de MRC et donc d'IRC est plus élevé chez les patients : présentant des affections urologiques telles que des malformations, des infections urinaires récidivantes ou des lithiases ; ayant des antécédents familiaux de maladie rénale ; présentant des maladies auto-immunes... De plus, le tabagisme est également un facteur de risque de néphropathie (34).

#### **1.3.3.2. Étiologies médicamenteuses de la maladie rénale chronique**

Les néphropathies, principales causes d'insuffisance rénale, sont classées en fonction de la lésion du parenchyme rénal identifiée. On distingue les néphropathies vasculaires, glomérulaires, tubulaires et interstitielles (et tubulo-interstitielles). Selon leur évolution, elles peuvent être qualifiées d'aiguës ou chroniques (50).

Le Tableau 6 indique les principales substances néphrotoxiques (hors IPP) ainsi que le type de lésion(s) rénale(s) qu'elles sont susceptibles d'induire (tableau non exhaustif, inspiré de VIDAL® *Recos – Prescription et populations particulières : Médicaments et fonction rénale* (51), repris dans le guide du parcours de soins concernant la MRC, élaboré par la Haute Autorité de Santé (HAS) et daté de juillet 2021 (47)).

**Tableau 6** - Principales substances néphrotoxiques et lésions rénales induites

Classe Sous-classe ou substance	Insuffisances rénales		Néphropathies			Nécrose tubulaire
	Chronique	Fonctionnelle	Glomérulaire	Interstitielle	Vasculaire	
<b>Analgésiques</b> <i>(en abus chronique)</i>	✓					
<b>Antibiotiques</b>						
Aminosides						✓
Bêta-lactamines			✓	✓		
Céphalosporines				✓		
Fluoroquinolones				✓		
Sulfamides				✓		
<b>Anticancéreux</b>						
5-fluorouracile					✓	
Anti-VEGF					✓	
Bléomycine					✓	
Cisplatine	✓					✓
Gemcitabine					✓	
Ifosfamide	✓					
Méthotrexate		✓				
<b>Antimycotiques</b>						
Amphotéricine B		✓				✓
<b>Antiparasitaires</b>						
Pentamidine						✓
Quinine					✓	
<b>Antirhumatismaux</b>						
AINS		✓	✓	✓		
Allopurinol				✓		
Bisphosphonates <i>(par voie IV)</i>			✓			
<b>Antiviraux</b>						
Aciclovir				✓		
Adéfovir						✓
Foscarnet			✓			✓
Ténofovir	✓					
<b>Immunosuppresseurs</b>						
Immunoglobulines						✓
Interférons		✓	✓		✓	
Ciclosporine	✓	✓		✓	✓	
Interleukine 2		✓				
Tacrolimus	✓	✓			✓	

Classe Sous-classe ou substance	Insuffisances rénales		Néphropathies			Nécrose tubulaire
	Chronique	Fonctionnelle	Glomérulaire	Interstitielle	Vasculaire	
<b>Médicaments du système cardiovasculaire</b>						
ARA II	✓	✓				
IEC	✓	✓				
Diurétiques (de l'anse et thiazidiques)		✓		✓		
<b>Médicaments du système nerveux</b>						
Acide valproïque				✓		
Carbamazépine				✓		
Lithium	✓		✓	✓		
Phénytoïne				✓		
<b>Médicaments de l'hémostase</b>						
Clopidogrel					✓	
Ticlopidine					✓	
Warfarine				✓		
<b>Produits de contraste iodés</b>		✓		✓		✓

*AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens • ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II • IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion • VEGF : vascular endothelial growth factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)*

#### 1.4. Question de recherche et objectif

Le profil de sécurité des IPP est bon à court terme et ils exposent à peu d'effets indésirables en début de traitement ; cependant au long cours ils peuvent entraîner des effets indésirables graves. L'utilisation d'IPP sur une longue période pourrait notamment être un facteur de risque de survenue de MRC. L'objectif de cette étude est donc de quantifier et caractériser les cas de MRC apparaissant suite à une prise d'IPP. Pour cela, une étude observationnelle rétrospective à partir des notifications enregistrées dans VigiBase<sup>®</sup>, la base de pharmacovigilance de l'OMS, a été menée, avec tout d'abord une analyse descriptive des données suivie d'analyses de disproportionnalité entre l'événement d'intérêt et les différents IPP.

## 2. Méthode

### 2.1. Extraction des données de pharmacovigilance mondiales

L'extraction des données de pharmacovigilance a été réalisée sur les cas notifiés jusqu'au 31 décembre 2022. Cette extraction a été faite grâce au moteur de recherche VigiLyze<sup>®</sup>, qui permet l'interrogation de VigiBase<sup>®</sup>.

Plusieurs classifications sont utilisées dans VigiBase<sup>®</sup> afin de structurer les données médicamenteuses et médicales qui s'y trouvent et ainsi faciliter l'interrogation de la base. Sont notamment utilisés le dictionnaire de médicaments WHODrug qui est basé sur la classification ATC (anatomique, thérapeutique et chimique), ainsi que le thésaurus international MedDRA<sup>®</sup> (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) pour la classification des termes médicaux et liés à la santé (9).

La terminologie MedDRA<sup>®</sup> a été instaurée en 1994 par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH - *International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use*). Elle est hiérarchisée en cinq niveaux de termes, allant de termes spécifiques à des termes ou groupes de termes plus larges. En bas de la hiérarchie structurelle du thésaurus MedDRA<sup>®</sup> se trouvent les termes de plus bas niveau (LLT - *lowest level term*) qui permettent un codage précis des effets indésirables, cependant ils peuvent poser un problème de sensibilité lors de la recherche. Afin de pallier à ce problème, chaque LLT est relié à un unique terme préférentiel (PT - *preferred term*) qui doit être reconnu dans toutes les langues, non ambigu, aussi spécifique et auto-descriptif que possible (52,53). Sont ensuite retrouvés les termes de haut niveau (HLT - *high level term*), auxquels sont liés différents PT selon des critères anatomiques, pathologiques, physiologiques, étiologiques ou fonctionnels. Les HLT sont eux-mêmes liés à des groupes de termes de haut niveau (HLGT - *high level group term*), selon les mêmes critères (52,53). Le plus haut niveau de la hiérarchie structurelle du thésaurus MedDRA<sup>®</sup> est représenté par les classifications par discipline médicale (SOC - *system organ class*), qui comprennent des groupements par étiologie, site de manifestation ou objectif (52,53). Tous les niveaux de termes peuvent être utilisés pour l'interrogation des bases de données en fonction de l'objectif de la recherche ; toutefois,

seuls les LLT et PT sont destinés au codage. Lors d'une recherche dans une base de pharmacovigilance, les questions MedDRA<sup>®</sup> normalisées (SMQ - *standardised MedDRA<sup>®</sup> query*) peuvent être utilisées afin d'avoir la meilleure pertinence clinique possible (54). Ce sont des requêtes prédéfinies regroupant des PT qui se rapportent à une affection médicale ou à un domaine d'intérêt précis et qui ont pour but d'aider à l'identification et à l'extraction d'ICSR potentiellement pertinents pour un sujet spécifique de sécurité (52,55). Les SMQ possèdent pour la plupart deux niveaux d'interrogation : une recherche plus spécifique et étroite (« *narrow* »), qui identifie des cas qui relèvent très probablement de l'affection étudiée, et une recherche plus sensible et large (« *broad* »), qui identifie tous les cas qui ont un lien possible avec l'affection, y compris ceux qui pourraient se révéler peu ou pas pertinents lors d'un examen plus approfondi (11).

Le thésaurus MedDRA<sup>®</sup> n'est pas seulement consacré à la codification des termes médicaux dans VigiBase<sup>®</sup> : il est également utilisé dans toutes les bases de pharmacovigilance du monde, dont EudraVigilance<sup>®</sup> et les bases nationales des États européens.

En plus de pouvoir effectuer une simple recherche par médicament(s) et/ou effet(s) indésirable(s), VigiBase<sup>®</sup> permet de filtrer la requête selon différentes variables : l'âge et le sexe des patients, la gravité des cas, le type de notificateur, ou encore la période de notification. Une fois la requête effectuée, la base présente ces différents paramètres sous forme de graphiques et de tableaux auxquels s'ajoutent des données concernant le pays de notification, mais aussi les substances co-suspectes ou en interaction ainsi que les substances concomitantes. Pour aller plus loin, VigiBase<sup>®</sup> offre la possibilité d'extraire au format Excel<sup>®</sup> la liste des cas retrouvés, permettant ainsi d'avoir accès à des variables supplémentaires et notamment aux données de taille et de poids des patients, ainsi qu'aux indications, posologies, date d'initiation et date de fin des traitements recensés. En fonction du nombre de cas extraits, le traitement de ces données peut nécessiter leur exportation vers un logiciel d'analyses statistiques. Cependant, tous ces paramètres ne sont pas toujours renseignés dans VigiBase<sup>®</sup>, limitant ainsi leur analyse. À noter qu'il est également possible d'extraire chaque cas sous forme d'ICSR.

### 2.1.1. Exposition médicamenteuse

L'exposition médicamenteuse était relative aux IPP enregistrés dans VigiBase® comme suspectés d'avoir induit une MRC.

Les molécules sélectionnées étaient celles actuellement disponibles sur le marché mondial, à savoir l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, le rabéprazole, l'ésoméprazole et le dexlansoprazole (Tableau 7).

**Tableau 7** - Molécules inhibitrices de la pompe à protons

DCI	Code ATC
Oméprazole	A02BC01
Pantoprazole	A02BC02
Lansoprazole	A02BC03
Rabéprazole	A02BC04
Ésoméprazole	A02BC05
Dexlansoprazole	A02BC06

*ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique • DCI : dénomination commune internationale*

### 2.1.2. Événement d'intérêt

La SMQ « *Chronic kidney disease* » a été choisie pour rechercher les cas se rapportant à une MRC, afin de limiter le biais d'information sur les données cliniques. Sa version étroite (« *narrow* »), plus spécifique, a été appliquée pour permettre d'avoir la meilleure pertinence clinique possible et identifier des cas qui relevaient très probablement de l'affection étudiée.

Le Tableau 8 présente les termes PT appartenant à la version étroite de la SMQ « *Chronic kidney disease* » (« Maladie rénale chronique » en français), selon la version 26.0 du dictionnaire MedDRA® (mars 2023).

**Tableau 8** - Termes PT appartenant à la SMQ étroite « Maladie rénale chronique »

Acidose urémique	Maladie rénale liée au gène APOL1
Anémie néphrogénique	Maladie rénale terminale
Anémie par déficience en érythropoïétine	Myopathie urémique
Azotémie	Néphropathie diabétique au stade terminal
Cardiomyopathie urémique	Néphropathie métabolique
Coma urémique	Néphrosclérose
Dialyse	Neuropathie urémique
Dialyse péritonéale	Odeur urémique
Encéphalopathie urémique	Œdème dû à une maladie rénale
Fibrose rénale	Ostéopathie à bas niveau de remodelage
Fibrose systémique néphrogène	Ostéopathie à grand renouvellement
Gastropathie urémique	Péricardite urémique
Glomérulonéphrite chronique	Pose de dispositif de dialyse
Grefe du rein et du foie	Prurit urémique
Grefe du rein et du pancréas	Rachitisme rénal
Hémodialyse	Revascularisation artérielle rénale
Hémofiltration	Thérapie de remplacement rénal
Hyperparathyroïdie secondaire	Transplantation rénale
Insuffisance hépatorénale	Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique
Insuffisance rénale	Uridrose
Maladie rénale chronique	Utilisateur d'un rein artificiel

*PT* : preferred term (terme préférentiel : niveau de termes MedDRA®) • *SMQ* : standardised MedDRA® query (question MedDRA® normalisée)

### 2.1.3. Méthodes de requêtes

Une première requête a été réalisée dans *VigiBase*® en couplant tous les IPP (« *Omeprazole (Active ingredient)* » ; « *Pantoprazole (Active ingredient)* » ; « *Lansoprazole (Active ingredient)* » ; « *Rabeprazole (Active ingredient)* » ; « *Esomeprazole (Active ingredient)* » ; « *Dexlansoprazole (Active ingredient)* ») avec la SMQ « *Chronic kidney disease* » (*narrow*). Par la suite, des requêtes ont été faites en associant individuellement chaque IPP à cette SMQ. Seuls ont été retenus les cas confirmés médicalement (types de notificateurs : « *Physician* », « *Pharmacist* » et « *Other Health Professional* »), afin d'éviter le biais d'information sur les données cliniques et d'exposition. En effet selon la qualité du notificateur, des erreurs sur le diagnostic, l'exposition ou l'imputation du médicament peuvent survenir plus ou moins fréquemment (54), or on retrouve dans *VigiBase*® beaucoup de cas directement notifiés par des patients. Ces choix de requête ont permis de constituer la méthode de requête principale.

## **2.2. Analyses statistiques des données**

### **2.2.1. Analyse descriptive**

L'analyse descriptive a été effectuée à partir des cas extraits suite à la première requête, couplant tous les IPP à la SMQ « Maladie rénale chronique » en version étroite (cas rapportés jusqu'au 31 décembre 2022, confirmés médicalement).

Les variables suivantes ont été analysées : âge ; sexe ; gravité ; termes PT les plus rapportés appartenant à la SMQ d'intérêt ; substances co-suspectes les plus rapportées pour lesquelles la néphrotoxicité est un effet indésirable connu ; pays de notification les plus fréquents ; années de notification.

### **2.2.2. Analyses de disproportionnalité**

#### **2.2.2.1. Principe des analyses de disproportionnalité : l'étude cas – non cas**

Les analyses de disproportionnalité des notifications d'effets indésirables ont été faites *via* une étude de type cas – non cas, avec le calcul des rapports de cotes de notification (ROR - *reporting odds ratio*) associés à leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les « cas » sont définis comme les notifications recensées pour l'événement d'intérêt, et les « non cas » comme les notifications répertoriées pour les autres événements, hors événement d'intérêt.

Les études cas – non cas permettent d'estimer si, pour un médicament, un signal de pharmacovigilance est retrouvé c'est-à-dire un nombre plus élevé de notifications de l'événement d'intérêt par rapport aux autres événements notifiés dans une base de données de pharmacovigilance. Cette estimation est permise par le calcul du ROR et de son IC95%, dont la valeur permet de mettre en évidence un signal si la borne inférieure de l'IC95% du ROR est supérieure à 1 (54). Le calcul du ROR repose sur l'analyse d'un tableau de contingence à double entrée (Figure 3), où « a » désigne les cas exposés au médicament d'intérêt ; « b » désigne les non cas exposés au médicament d'intérêt ; « c » désigne les cas exposés aux autres médicaments (les autres médicaments représentant le comparateur) ;

« d » désigne les non cas exposés aux autres médicaments (comparateur). Le ROR mesure la force de disproportionnalité des notifications et se calcule selon la formule :  $ROR = ad/bc$ .

L'IC95% du ROR quant à lui s'exprime selon :  $ROR * \left( e^{\left( \pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right)} \right)$ .

À noter que pour pouvoir calculer un ROR, le nombre de cas exposés au médicament d'intérêt (nombre « a ») doit être supérieur ou égal à 3.

<u>Exposition</u> \ <u>Effet secondaire d'intérêt</u>	Effet indésirable d'intérêt « cas »	Autres effets indésirables « non cas »
Médicament d'intérêt	a	b
Autres médicaments (comparateur)	c	d

Figure 3 - Tableau de contingence pour les études cas – non cas

### 2.2.2.2. Analyse primaire de disproportionnalité

Pour l'analyse primaire, l'estimation de l'association entre la notification d'une MRC et les IPP (en considérant la classe chimique puis chaque IPP individuellement) a été réalisée en calculant les ROR. Pour ce modèle, le comparateur utilisé a été les notifications enregistrées dans Vigibase® provenant de tous les autres médicaments.

### 2.2.2.3. Analyses secondaires de disproportionnalité

Des analyses de sensibilité ont ensuite été réalisées dans le but d'explorer et de minimiser les éventuels biais. Trois modalités d'analyses secondaires ont été retenues et appliquées à chaque requête (celle prenant en compte tous les IPP et celles sur chaque IPP considéré individuellement, toujours sur les cas rapportés jusqu'au 31 décembre 2022 sauf mention contraire, et confirmés médicalement).

Concernant la première modalité, les ROR ont été calculés après stratification par catégories d'âge : ≤ 17 ans (population pédiatrique), 18 - 64 ans (population adulte) et

≥ 65 ans (population âgée), afin d'écarter un éventuel biais de confusion dû à l'âge des patients. De fait, les personnes âgées sont plus disposées à développer une MRC que les plus jeunes (49). Le comparateur utilisé a été les notifications enregistrées dans VigiBase® provenant de tous les autres médicaments.

La deuxième modalité d'analyse secondaire a consisté à limiter l'analyse de disproportionnalité dans le temps, jusqu'au 31 décembre 2017. En effet, 87,1% du total des cas sur lesquels portait l'analyse primaire prenant en compte tous les IPP couplés à la SMQ étroite « Maladie rénale chronique » étaient notifiés à partir de 2018. Cette seconde modalité permet de prendre en compte le biais de notoriété, qui survient lorsqu'un effet de médiatisation du médicament d'intérêt pour l'effet étudié est observé et qui se traduit par l'augmentation des notifications de cas incidents et rétrospectifs, entraînant une surestimation du ROR (54). Le comparateur utilisé a été les notifications enregistrées dans VigiBase® provenant de tous les autres médicaments.

Pour la troisième modalité, les vaccins indiqués pour la prévention de la COVID-19 (*coronavirus disease 2019* - maladie à coronavirus 2019) causée par le virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* - coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2) ont été retirés du groupe comparateur (« autres médicaments », voir Figure 3). Cette démarche permet de considérer un éventuel biais de compétition entre médicaments, qui survient lorsque des médicaments autres que ceux étudiés sont à l'origine de nombreuses notifications concernant l'effet indésirable. Ce biais entraîne une sous-estimation du ROR en augmentant les faux négatifs et diminue donc la sensibilité de détection du signal (54). Les vaccins indiqués pour la prévention de la COVID-19 ayant fait l'objet d'un nombre très important de notifications d'effets indésirables, il paraissait important de prendre en compte un éventuel biais de compétition entre médicaments. En effet à partir de 2020 et jusqu'au 31 décembre 2022, plus d'un million de cas confirmés médicalement concernant les vaccins COVID-19 ont été rapportés dans VigiBase®. Ces cas arrivent largement en tête des notifications : ils représentent 7,6% du total des cas notifiés par des professionnels de santé jusqu'au 31 décembre 2022. Le comparateur utilisé pour calculer les ROR a donc été les notifications enregistrées dans VigiBase® provenant de tous les autres médicaments, desquels ont été retirés les vaccins COVID-19 (code ATC : J07BN).

## **2.3. Aspects réglementaires**

Les informations contenues dans VigiBase<sup>®</sup>, la base de données mondiale de l’OMS sur les rapports individuels de sécurité (ICSR), proviennent de sources diverses et la probabilité que l’effet indésirable suspecté soit lié au médicament n’est pas la même dans tous les cas. De plus, les informations extraites de VigiBase<sup>®</sup> ne représentent pas l’opinion du Centre collaborateur de référence en pharmacovigilance de l’OMS (UMC - *Uppsala Monitoring Centre*), ni ne représentent celles de l’OMS.

## **3. Résultats**

### **3.1. Caractérisation du signal de pharmacovigilance**

#### **3.1.1. Résultats de l’analyse descriptive**

Un total de 4302 cas confirmés médicalement relatifs à une MRC rapportée avec les IPP a été extrait.

Le Tableau 9 présente le détail de l’analyse descriptive des données concernant les tranches d’âge, le sexe, la gravité, les trois termes PT les plus rapportés appartenant à la SMQ étroite « Maladie rénale chronique », les cinq substances co-suspectes les plus rapportées pour lesquelles la néphrotoxicité est un effet indésirable connu (voir Tableau 6), les trois pays de notification les plus fréquents et les années de notification.

À noter que plusieurs cas peuvent rapporter l’association de plusieurs IPP, malgré que ceci ne soit pas dans les recommandations de prescription. De même, plusieurs cas peuvent rapporter différents termes PT se rapportant à la SMQ d’intérêt.

**Tableau 9** - Analyse descriptive

Caractéristiques	Sous-groupes	Nombre de cas	Proportion (%)
Cas	Tous IPP	4302	100,0
	Oméprazole	3424	79,6
	Pantoprazole	3009	69,9
	Lansoprazole	3387	78,7
	Rabéprazole	287	6,7
	Ésoméprazole	3260	75,8
	Dexlansoprazole	1563	36,3
Tranches d'âge	≤ 17 ans	22	0,5
	18 - 64 ans	759	17,6
	≥ 65 ans	620	14,4
	Non renseigné	2901	67,5
Sexe	Femme	1275	29,6
	Homme	968	22,5
	Non renseigné	2059	47,9
Gravité	Cas graves	4126	95,9
	Cas non graves	33	0,8
	Non renseigné	143	3,3
Termes PT ( <i>top 3</i> )	Maladie rénale chronique	3448	80,1
	Insuffisance rénale	1390	32,3
	Maladie rénale terminale	916	21,3
Substances co-suspectes connues pour induire une néphrotoxicité ( <i>top 5</i> )	Furosémide	89	2,1
	Acide acétylsalicylique	65	1,5
	Méthotrexate	32	0,7
	Lisinopril	31	0,7
	Sulfaméthoxazole	31	0,7
Pays de notification ( <i>top 3</i> )	États-Unis	3820	88,8
	France	137	3,2
	Allemagne	64	1,5
Année de notification	2022	95	2,2
	2021	363	8,4
	2020	335	7,8
	2019	2130	49,5
	2018	827	19,2
	2017	68	1,6
	1990 à 2016	484	11,3

Analyse descriptive réalisée sur les cas enregistrés jusqu'au 31 décembre 2022 et confirmés médicalement dans *VigiBase*<sup>®</sup> (types de notificateurs : « Physician », « Pharmacist », « Other Health Professional »), rapportant une MRC avec les IPP.

IPP : inhibiteur de la pompe à protons • MRC : maladie rénale chronique • PT : preferred term (terme préférentiel : niveau de termes MedDRA<sup>®</sup>)

La grande majorité des cas notifiés impliquait l'oméprazole, suivi du lansoprazole, de l'ésoméprazole et du pantoprazole. Ces quatre substances étaient rapportées dans 75 à 80% des cas. Le dexlansoprazole et le rabéprazole étaient quant à eux impliqués dans respectivement 36,3 et 6,7% des cas.

Dans plus des deux tiers des cas (67,5% ; n = 2901), l'âge du patient n'était pas renseigné. Lorsque cette donnée était mentionnée, elle révélait que la plupart des cas étaient déclarés dans la population adulte et âgée (respectivement 17,6 et 14,4% des cas ; n = 759 et 620). Vingt-deux cas (0,5%) étaient rapportés dans la population pédiatrique. La moyenne de l'âge des patients était de 61,1 ans (écart-type : 15,7).

Le sexe n'était pas renseigné dans près de la moitié des cas (47,9% ; n = 2059). Respectivement, 29,6 et 22,5% du total des cas (n = 1275 et 968) étaient rapportés chez des femmes et des hommes, correspondant à un *sex-ratio* H/F de 0,76.

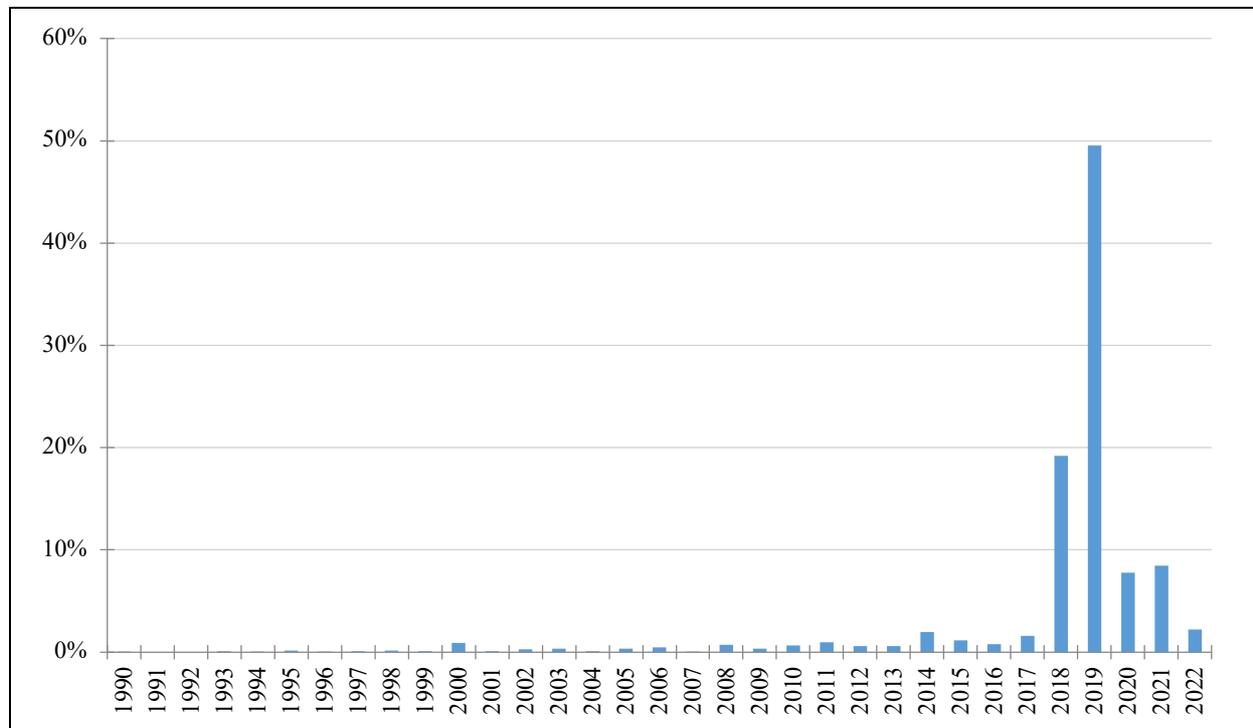
Contrairement à l'âge et au sexe, la gravité était une donnée renseignée dans la quasi-totalité des cas : 95,9% des cas étaient graves (n = 4126), et 0,8% non graves (n = 33).

Les termes PT les plus rapportés étaient « Maladie rénale chronique » dans 80,1% des cas (n = 3448), « Insuffisance rénale » dans 32,3% des cas (n = 1390), et « Maladie rénale terminale » dans 21,3% des cas (n = 916).

Les substances co-suspectes les plus rapportées pour lesquelles la néphrotoxicité est un effet indésirable connu étaient le furosémide, l'acide acétylsalicylique (aspirine), le méthotrexate, le lisinopril et le sulfaméthoxazole. Ces substances étaient impliquées dans 0,7 à 2,1% des cas.

Les États-Unis étaient à l'origine du plus grand nombre de cas : 88,8% des cas (n = 3820) y avaient été notifiés. Ils étaient suivis de la France et de l'Allemagne, avec respectivement 3,2 et 1,5% des cas (n = 137 et 64).

Concernant les années de notification (Figure 4), 87,1% du total des cas étaient notifiés à partir de 2018. Sur les 3750 cas rapportés pendant la période 2018 - 2022, 96,1% des cas (n = 3602) étaient issus des États-Unis, suivis par 1,0% des cas (n = 37) rapportés par la France, 0,5% (n = 19) par la Pologne, et 0,3% (n = 13) par l'Allemagne.



**Figure 4** - Graphique de la répartition des cas mondiaux de maladie rénale chronique associée aux inhibiteurs de la pompe à protons, en fonction de l'année de notification

### 3.1.2. Résultats des analyses de disproportionnalité

Les valeurs de ROR associées à leur IC95% obtenues pour chaque analyse apparaissent dans le Tableau 10.

**Tableau 10** - Analyses de disproportionnalité (études cas – non cas)

DCI	Analyse primaire <sup>■</sup> ROR [IC95%]	Analyses secondaires <sup>▲</sup> ROR [IC95%]				
		Biais de confusion <sup>∇</sup>			Biais de notoriété <sup>∇</sup>	Biais de compétition <sup>♠</sup>
		≤ 17 ans	18 - 64 ans	≥ 65 ans		
Tous IPP	6,86 [6,65 ; 7,08]	3,27 [2,15 ; 4,99]	3,50 [3,26 ; 3,76]	1,78 [1,64 ; 1,93]	0,97 [0,89 ; 1,05]	6,37 [6,17 ; 6,57]
Oméprazole	15,17 [14,64 ; 15,72]	3,75 [2,12 ; 6,63]	7,19 [6,61 ; 7,82]	3,03 [2,73 ; 3,36]	1,07 [0,94 ; 1,22]	14,09 [13,59 ; 14,59]
Pantoprazole	19,52 [18,79 ; 20,28]	2,44 [0,79 ; 7,61]	9,42 [8,62 ; 10,30]	4,03 [3,60 ; 4,51]	1,07 [0,89 ; 1,27]	18,12 [17,44 ; 18,83]
Lansoprazole	39,31 [37,85 ; 42,82]	5,79 [2,59 ; 12,98]	18,99 [17,32 ; 20,83]	5,06 [4,48 ; 5,70]	0,94 [0,75 ; 1,18]	36,49 [35,14 ; 37,90]
Rabéprazole	6,71 [5,96 ; 7,55]	–	2,96 [2,21 ; 3,98]	2,60 [1,56 ; 2,72]	0,72 [0,50 ; 1,03]	6,23 [5,54 ; 7,01]
Ésoméprazole	25,30 [24,38 ; 26,26]	4,00 [1,66 ; 9,65]	11,68 [10,69 ; 12,77]	3,93 [4,48 ; 4,43]	1,09 [0,91 ; 1,30]	23,49 [22,64 ; 24,38]
Dexlansoprazole	127,28 [119,26 ; 135,84]	–	61,11 [52,92 ; 70,56]	25,54 [20,93 ; 31,18]	0,98 [0,47 ; 2,06]	118,17 [110,72 ; 126,13]

<sup>■</sup> Analyse primaire : réalisée sur les cas enregistrés jusqu'au 31 décembre 2022 et confirmés médicalement dans *VigiBase*<sup>®</sup> (types de notificateurs : « Physician », « Pharmacist », « Other Health Professional »), rapportant une MRC avec les IPP (tous ou considérés individuellement).

<sup>▲</sup> Analyses secondaires : analyses de sensibilité visant à explorer les éventuels biais.

<sup>∇</sup> Biais de confusion dû à l'âge des patients : stratification sur les tranches d'âge ≤ 17 ans (population pédiatrique), 18 - 64 ans (population adulte) et ≥ 65 ans (population âgée).

<sup>∇</sup> Biais de notoriété dû à une forte médiatisation des effets indésirables rénaux relatifs à la prise d'IPP : fin de la période d'analyse au 31 décembre 2017.

<sup>♠</sup> Biais de compétition entre médicaments : suppression des vaccins COVID-19 du groupe comparateur (code ATC : J07BN).

Les ROR non significatifs sont indiqués en bleu.

ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique • DCI : dénomination commune internationale • IC95% : intervalle de confiance à 95% • IPP : inhibiteur de la pompe à protons • MRC : maladie rénale chronique • ROR : reporting odd ratio

## 4. Discussion

### 4.1. Discussion sur l'analyse descriptive

La requête considérant la classe chimique des IPP a retrouvé un total de 4302 cas en lien avec une MRC, dont 95,9% (n = 4126) étaient graves. L'ensemble de ces cas représente 0,01% du total des cas enregistrés dans VigiBase® au 31 décembre 2022. Ces cas concernaient majoritairement l'oméprazole, le lansoprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole. Les patients étaient en moyenne âgés de 61,1 ans (écart-type : 15,7), avec un *sex-ratio* de 0,76. Ces données sont cohérentes avec l'épidémiologie de la MRC.

Le nombre de cas rapportés avec chaque IPP est à mettre en relation avec les données d'exposition aux différentes molécules. En effet, si une majorité de cas rapportait l'oméprazole, le lansoprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole comme substances suspectes, ces dernières sont également les IPP les plus utilisés. À titre d'exemple, en France entre 2014 et 2021, le site *data.ansm.sante.fr* estime qu'environ 8 110 000 patients en moyenne ont été traités en ville chaque année par ésoméprazole, 8 000 000 patients par oméprazole, 4 002 000 par pantoprazole, 2 000 000 par lansoprazole, et 1 001 000 par rabéprazole. À noter que ces données sont issues des informations de remboursement de l'Assurance Maladie : les patients ayant obtenu des IPP sans prescription médicale mais sur conseil de leur pharmacien n'apparaissent donc pas dans ces chiffres.

Les résultats de notre étude ont montré une proportion plus importante de cas rapportés chez des femmes que chez des hommes. Une méta-analyse publiée en 2016, qui rapportait les résultats de 38 études, a indiqué une prévalence plus élevée de la MRC dans la population féminine par rapport à la population masculine (56). Cette différence a également été constatée dans un article de 2022, qui ajoutait cependant que l'IRT serait plus fréquente chez les hommes (57). Selon les auteurs, ceci pourrait s'expliquer par la progression plus rapide de la MRC dans la population masculine, mais aussi par un facteur sociétal : à travers le monde, les femmes auraient moins accès aux soins coûteux. Globalement, les publications rapportent que l'implication du sexe dans la prévalence de la MRC n'est pas bien comprise.

Les cas étaient en grande majorité graves. Ceci est en adéquation avec la pathologie étudiée : la MRC est une maladie grave menant à la perte de la fonction rénale, engendrant de nombreuses complications et pouvant nécessiter un traitement de suppléance par dialyse voire une greffe de rein dans les stades avancés.

Les substances co-suspectes les plus rapportées pour lesquelles la néphrotoxicité est un effet indésirable connu étaient le furosémide, l'acide acétylsalicylique (aspirine), le méthotrexate, le lisinopril et le sulfaméthoxazole. Le furosémide est un diurétique de l'anse connu pour pouvoir engendrer une néphropathie interstitielle ainsi qu'une insuffisance rénale fonctionnelle, *via* son mécanisme d'augmentation de la natriurèse causant une hypovolémie. L'acide acétylsalicylique est un AINS inhibant la synthèse des prostaglandines et donc l'effet vasodilatateur de ces dernières. Ceci peut conduire à une diminution de la perfusion des reins et à une néphropathie glomérulaire, interstitielle, ou encore à une insuffisance rénale fonctionnelle. Le méthotrexate quant à lui est un agent cytotoxique immunosuppresseur pouvant causer une insuffisance rénale par obstruction, en raison de son accumulation au niveau des tubules rénaux. Le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), qui inhibe la régulation de la perfusion glomérulaire. Enfin, le sulfaméthoxazole est un antibiotique ayant une toxicité directe au niveau du parenchyme rénal, pouvant causer une néphropathie interstitielle (58).

Concernant les pays de notification, les États-Unis arrivaient en tête du classement, suivis de la France et de l'Allemagne. Globalement, les États-Unis sont le premier pays notificateur de cas dans VigiBase® : au 31 décembre 2022, 29,0% des cas confirmés médicalement en provenaient. La France et l'Allemagne quant à elles se placent respectivement au troisième et quatrième rang des pays les plus notificateurs de cas confirmés médicalement (6,4 et 5,2%), derrière la République de Corée (11,1%).

#### **4.2. Discussion sur les analyses de disproportionnalité**

Notre étude a retrouvé une association entre les déclarations de MRC et l'ensemble des IPP (ROR = 6,86 ; IC95 : [6,65 ; 7,08]), ainsi qu'avec chaque IPP considéré individuellement (oméprazole : ROR = 15,17 et IC95% : [14,64 ; 15,72] ; pantoprazole : ROR = 19,52 et IC95% : [18,79 ; 20,28] ; lansoprazole : ROR = 39,31 et IC95% :

[37,85 ; 42,82] ; rabéprazole : ROR = 6,71 et IC95% : [5,96 ; 7,55] ; ésoméprazole : ROR = 25,30 et IC95% : [24,38 ; 26,26] ; dexlansoprazole : ROR = 127,28 et IC95% : [119,26 ; 135,84]). Ces résultats sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature.

Une étude de disproportionnalité publiée en 2021, réalisée à partir des données issues de la base de pharmacovigilance des États-Unis entre 2004 et 2019, a également retrouvé une disproportionnalité suite à l'extraction de 3457 cas confirmés médicalement rapportant une MRC (SMQ étroite « Maladie rénale chronique ») avec l'ensemble des IPP (ROR = 8,80 ; IC95% : [8,49 ; 9,13]) ainsi qu'avec chaque IPP considéré individuellement (oméprazole : ROR = 1,27 et IC95% : [1,09 ; 1,48] ; pantoprazole : ROR = 12,11 et IC95% : [11,39 ; 12,87] ; lansoprazole : ROR = 26,80 et IC95% : [25,28 ; 28,40] ; rabéprazole : ROR = 1,54 et IC95% : [1,06 ; 2,23] ; ésoméprazole : ROR = 1,72 et IC95% : [1,47 ; 2,01] ; dexlansoprazole : ROR = 34,94 et IC95% : [30,89 ; 39,53]) (59).

Une seconde étude de disproportionnalité, publiée en 2023 et également effectuée grâce aux données de la base de pharmacovigilance des États-Unis, mais cette fois-ci de 2004 à 2021, a étudié l'association entre la MRC et les IPP. Cependant contrairement à notre étude et à celle citée ci-dessus (59), seuls l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et le rabéprazole avaient été pris en compte, et ce de façon individuelle uniquement. La méthode de requête était également différente, avec l'utilisation du PT « Maladie rénale chronique » (et non pas utilisation de la SMQ) ; de plus, tous les cas étaient pris en compte, et pas seulement ceux rapportés par des professionnels de santé. Au total, 45 264 cas de MRC associés aux IPP sus-cités ont été retrouvés par cette étude, qui a également identifié un signal de disproportionnalité avec chaque IPP considéré (oméprazole : ROR = 25,34 et IC95% : [24,90 ; 25,78] ; pantoprazole : ROR = 73,20 et IC95% : [72,03 ; 74,38] ; lansoprazole : ROR = 174,28 et IC95% : [171,43 ; 177,19] ; rabéprazole : ROR = 45,81 et IC95% : [44,36 ; 47,32]) (60).

Une étude pharmaco-épidémiologique publiée en 2022, menée sur une durée médiane de plus de 8 ans chez les patients d'une cohorte de 462 421 participants issus de la *Biobank* du Royaume-Uni, s'est intéressée à l'apparition incidente de MRC chez les utilisateurs d'IPP, comparé aux non-utilisateurs (61). La *United Kingdom Biobank* est une base de données biomédicales contenant des informations génétiques et de santé de participants britanniques,

accessible à travers le monde aux chercheurs étudiant les maladies graves (62). Dans cette étude prospective, 45 046 patients (9,7% de la cohorte totale) ont été exposés à un traitement IPP pendant au moins quatre semaines. Parmi eux, 1582 cas incidents de MRC ont été recensés (3,5% des exposés). Concernant les 417 375 patients non-utilisateurs d'IPP, 5449 cas de MRC ont été relevés (1,3% des non-exposés). Suite à l'analyse multivariée, les résultats ont mis en évidence un risque 37% plus élevé de développer une MRC chez les utilisateurs d'IPP comparé aux non-utilisateurs (HR = 1,37 ; IC95% : [1,28 ; 1,47]). Le risque calculé était similaire dans les analyses des sous-groupes : il ne différait pas en fonction de facteurs comme l'âge, le sexe, les antécédents d'hypertension, de diabète ou d'obésité, la prise d'AINS, ou encore le tabagisme et la consommation d'alcool. De même, le risque était identique après différentes analyses de sensibilité, comme par exemple le retrait des patients présentant des pathologies cardiovasculaires. De plus, cette association était retrouvée pour chaque IPP considéré individuellement. Cette étude aux résultats robustes confirme le fait que la consommation d'IPP pourrait augmenter le risque de développer une MRC.

Une revue systématique et méta-analyse publiée en 2023 a retrouvé dix études observationnelles examinant l'association entre l'utilisation d'IPP et l'apparition de MRC (63), incluant l'étude de disproportionnalité et l'étude de pharmaco-épidémiologie citées ci-dessus (59,61). Sept de ces études étaient des études de cohorte, et trois étaient des études cas – témoins. Toutes ont été publiées au cours des sept dernières années, entre 2016 et 2022. Au total, ces dix études portaient sur plus de 6,8 millions de patients. La méta-analyse a fait ressortir que l'utilisation d'IPP était significativement associée à un risque accru de MRC comparé à leur non-utilisation (RR = 1,72 ; IC95% : [1,02 ; 2,87] ;  $p = 0,03$ ). Les résultats de cette étude supportent ceux d'autres méta-analyses ayant également retrouvé une corrélation entre la prise d'IPP et la survenue de MRC (64–67).

Dans notre étude, l'analyse de sensibilité qui permettait de stratifier les résultats en fonction des tranches d'âge  $\leq 17$  ans (population pédiatrique), 18 - 64 ans (population adulte) et  $\geq 65$  ans (population âgée), a montré que les valeurs de ROR restaient significatives dans les trois groupes. Cette modalité d'étude cas – non cas n'a donc pas fait ressortir de biais de confusion dû à l'âge des patients : l'effet existe dans les trois classes d'âge, même dans la population âgée, plus à risque de développer une MRC. Il est cependant à rappeler que l'âge est une donnée manquante dans plus des deux tiers des cas issus de l'analyse primaire.

Malgré tout, cette analyse secondaire a porté sur un total de 1401 cas : 22 cas étaient rapportés dans la population pédiatrique, 759 cas dans la population adulte, et 620 cas dans la population âgée. À noter également que le ROR retrouvé pour l'analyse portant sur le pantoprazole dans la population pédiatrique n'était pas significatif (ROR = 2,44 ; IC95% : [0,79 ; 7,61]). Seuls trois cas étaient rapportés dans la tranche d'âge  $\leq 17$  ans pour cet IPP avec la SMQ étroite « Maladie rénale chronique », fragilisant ainsi les résultats du ROR. L'indication du pantoprazole dans la population pédiatrique est plus restreinte que pour les autres IPP : en effet selon la base de données Drugdex<sup>®</sup>, il peut être indiqué à partir de 5 ans, alors que les autres IPP (hormis le dexlansoprazole) sont indiqués à partir d'1 mois ou 1 an. De plus, étant donné qu'aucun cas n'était rapporté pour le rabéprazole avec la SMQ d'intérêt dans cette population, et que seul un cas l'était avec le dexlansoprazole, les valeurs de ROR n'ont pas pu être calculées pour ces deux molécules.

Les dix études observationnelles examinées dans la méta-analyse publiée en 2023 (63) ajustaient toutes leurs résultats en fonction de l'âge des patients. Elles retrouvaient également un lien entre la prise d'IPP et l'apparition de MRC dans toutes les tranches d'âge étudiées.

Les résultats de notre étude ne sont pas influencés par un éventuel biais de compétition médié par les vaccins indiqués pour la prévention de la COVID-19. Un potentiel biais de compétition avait été envisagé étant donné que les cas notifiés par des professionnels de santé concernant les vaccins COVID-19 représentent 7,6% du total des cas confirmés médicalement rapportés dans VigiBase<sup>®</sup> jusqu'au 31 décembre 2022 (en comparaison, l'ensemble des cas retrouvés par notre étude en représente 0,01%). Cependant, les valeurs de ROR calculées suite à l'analyse de sensibilité étant similaires à celles de l'analyse primaire, notre étude n'a pas fait ressortir de biais de compétition entre les IPP et les vaccins COVID-19.

Toutefois, notre étude est soumise à un biais de notoriété. En effet, 87,1% du total des cas retrouvés avec l'analyse primaire étaient notifiés à partir de 2018. L'analyse de sensibilité restreignant l'étude aux cas enregistrés jusqu'au 31 décembre 2017 a dévoilé des valeurs de ROR toutes non significatives : aucun signal de pharmacovigilance n'a été retrouvé, témoignant d'un biais de notoriété.

Sur les 3750 cas rapportés pendant la période 2018 - 2022, 96,1% des cas (n = 3602) étaient issus des États-Unis. Le biais de notoriété est dû à une forte médiatisation des effets indésirables rénaux relatifs à la prise d'IPP, en provenance des États-Unis. De fait, en août 2017, au vu d'un nombre important d'actions en justice contre les titulaires des médicaments contenant des IPP émanant de patients utilisateurs qui rapportaient des lésions rénales suite à la prise de ces derniers, le *United States Judicial Panel on Multidistrict Litigation* a ordonné la centralisation des affaires dans le District du New Jersey. À ce moment-là, 161 procès sur le sujet étaient en cours à travers les États-Unis, ainsi que 34 affaires supplémentaires portant sur des éléments similaires (68). Le *U.S. Judicial Panel on Multidistrict Litigation* a notamment pour objectif de déterminer si des actions civiles en instance dans différents Districts fédéraux des États-Unis impliquent plusieurs problématiques communes pour lesquelles les affaires nécessiteraient d'être transférées dans un même District fédéral, afin de bénéficier de procédures coordonnées ou consolidées (69). La décision de la commission a engendré une médiatisation extrêmement importante sur le sujet : au total en mai 2023, plus de 18 600 procès avaient été déposés aux États-Unis dans le cadre de ce litige, dont près de 13 000 toujours en cours à cette date (68).

Dans l'étude de disproportionnalité réalisée à partir de la base de pharmacovigilance des États-Unis entre 2004 et 2019, citée plus haut (59), les auteurs ont indiqué à propos de cette médiatisation que pour réduire son influence, les cas notifiés par des avocats ou encore directement par les consommateurs eux-mêmes n'avaient pas été pris en compte. Malgré tout, les auteurs ont signalé que plus de la moitié des cas inclus dans leur analyse avait été rapportée en 2019, ce qui ne permettait pas d'exclure complètement un effet d'induction des notifications par cette notoriété. Dans notre étude réalisée à partir de *VigiBase*<sup>®</sup>, le même choix de ne prendre en compte que les cas confirmés médicalement a été fait. Cependant, limiter la période d'extraction des cas dans le temps lors de l'analyse de sensibilité a permis d'aller plus loin dans l'exploration du biais de notoriété et ainsi de le mettre en évidence.

#### **4.3. Discussion sur un éventuel mécanisme d'action**

Comme mentionné en partie 1.2.3. *Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons*, la néphrite interstitielle aiguë est un effet indésirable connu des IPP. Cette dernière peut alors évoluer en néphrite interstitielle chronique et entraîner par la suite le

développement d'une MRC (70). Une autre hypothèse est que les IPP, par leur action d'inhibition de la sécrétion acide au niveau gastrique, induisent une modification du microbiote intestinal (71,72) ce qui pourrait augmenter le risque de MRC (73).

Cependant, le mécanisme sous-jacent de l'association entre l'utilisation d'IPP et la survenue de MRC demeure incertain, nécessitant des recherches supplémentaires afin de mieux l'étudier.

#### **4.4. Forces et limites de l'étude**

Une grande force de notre étude est l'extraction des cas dans VigiBase<sup>®</sup>, qui est la plus vaste base de pharmacovigilance disponible. Elle assure ainsi la puissance nécessaire aux études de disproportionnalité. De plus, la méthode de calcul de disproportionnalité grâce aux études cas – non cas avec l'estimation des ROR est robuste et facilement reproductible.

Une première limite, commune à toutes les études de pharmacovigilance réalisées *via* l'exploitation de données provenant de bases de pharmacovigilance, est que les cas d'effets indésirables médicamenteux souffrent d'une sous-notification qui biaise nettement l'estimation de la fréquence des effets indésirables. Ce défaut de déclaration peut être dû au fait qu'il est parfois difficile d'établir un lien de causalité entre un effet indésirable et un médicament, surtout si l'effet apparaît au long cours. Par ailleurs, le nombre de cas signalés peut varier du tout au tout lorsqu'un effet secondaire lié à un médicament est fortement médiatisé, comme on peut le voir dans notre étude avec le biais de notoriété en provenance des États-Unis.

La caractérisation du signal de pharmacovigilance a été réalisée dans une seule base de données. Bien qu'une comparaison soit possible avec la base de pharmacovigilance des États-Unis grâce aux récentes études de Wu *et al.* (59) et Jain *et al.* (60), il serait intéressant de pouvoir comparer les résultats obtenus avec ceux de multiples bases, d'autant plus qu'un biais de notoriété existe aux États-Unis concernant les effets indésirables rénaux relatifs à la prise d'IPP. De plus, la qualité de l'information concernant les cas contenus dans VigiBase<sup>®</sup> peut ne pas être optimale étant donné que les déclarations peuvent être enregistrées par des personnes qui ne sont pas des professionnels de santé. Cependant le choix de restreindre

l'analyse primaire de disproportionnalité aux cas confirmés médicalement a pu engendrer une sous-estimation des ROR calculés, bien que cette décision ait eu pour but de limiter le biais d'information. En outre malgré la restriction des analyses aux cas confirmés médicalement, l'âge et le sexe étaient des données manquantes dans respectivement deux tiers et la moitié des cas issus de l'analyse primaire.

Une autre limite repose sur la SMQ « Maladie rénale chronique » en version étroite, qui a été sélectionnée dans le but de limiter le biais d'information sur les données cliniques. Toutefois, le recours aux SMQ fournit des performances hétérogènes selon les effets indésirables étudiés et peut mener à l'extraction de cas non pertinents (52) conduisant à une surestimation du ROR, sachant que les cas extraits n'ont pas été analysés individuellement. À l'inverse l'utilisation des SMQ peut aussi conduire à une sous-estimation du ROR, en particulier avec l'emploi des SMQ « *narrow* » (recherche étroite, plus spécifique) comme c'est le cas ici. En outre, la requête par SMQ utilisée pour l'interrogation de Vigibase® n'a pas été validée par des professionnels de santé spécialistes de l'affection étudiée.

Enfin, au vu du nombre important de cas extraits et de l'impossibilité de les passer en revue un à un sans une exportation vers un logiciel d'analyses statistiques, certains facteurs pouvant influencer sur l'apparition d'une MRC n'ont pas été pris en compte dans notre étude. En particulier, les cas comprenant des substances connues pour être néphrotoxiques n'ont pas pu être relevés, tout comme les comorbidités ou les antécédents facteurs de risque de MRC. De même, le délai de survenue entre l'initiation du traitement par IPP et l'apparition de la MRC n'a pas pu être identifié dans les cas extraits, à l'instar des indications et des posologies des IPP. Ces contraintes techniques limitent donc la portée des analyses.

## 5. Conclusion

Cette étude observationnelle rétrospective a identifié un signal de pharmacovigilance concernant la MRC avec l'utilisation des médicaments IPP, et ce même après stratification sur l'âge. En revanche, après prise en compte du biais de notoriété dû à la médiatisation des effets indésirables rénaux relatifs à la prise d'IPP en provenance des États-Unis, ce signal n'a pas été retrouvé. Cependant, la corrélation entre la consommation d'IPP et la survenue de MRC a été confirmée par la récente étude pharmaco-épidémiologique de Zhang *et al.* (61),

réalisée au Royaume-Uni. Des études examinant le mécanisme potentiellement impliqué entre l'utilisation de ces médicaments et l'altération de la fonction rénale seraient utiles.

L'utilisation des IPP chez les patients à risque de développer une MRC devrait être faite de façon prudente afin de prévenir la survenue de cet effet grave. De manière générale, respecter les indications des IPP et limiter leur prescription semble primordial, tout comme réduire les posologies et les durées de traitement chez tous les patients, lorsque cela est possible. En effet, même si notre étude n'a pas exploré ces deux paramètres, ces derniers sont probablement des facteurs contributifs dans l'apparition d'effets indésirables rénaux. Lors d'une utilisation au long cours, effectuer une surveillance de la fonction rénale serait judicieux, en particulier chez les patients à risque. La sensibilisation des professionnels de santé à la iatrogénie médicamenteuse des IPP est nécessaire.

## Références

1. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(4):744-7.
2. McBride WG. THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES. *The Lancet*. 1961;278(7216):1358.
3. Lenz W, Knapp K. Foetal malformations due to Thalidomide. *German Med*. 1962;7:253-8.
4. Centre UM. The WHO Programme for International Drug Monitoring [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/>
5. Programme for International Drug Monitoring [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm>
6. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 8 mai 2022]. EudraVigilance. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
7. Blayac J-P. Regard historique sur la mise en place de la première vigilance française : la pharmacovigilance. Académie des Sciences et Lettres de Montpellier. 2010.
8. La surveillance renforcée des médicaments - ANSM [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/la-surveillance-renforcee-des-medicaments>
9. Centre UM. About VigiBase [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://who-umc.org/vigibase/>
10. EMA. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 mai 2022]. History of EMA. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
11. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, décembre 2013.
12. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Rev 2). European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, mars 2017.
13. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, octobre 2017.

14. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee RULES OF PROCEDURE. European Medicines Agency, octobre 2021.
15. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de pharmacovigilance. Saint-Denis. Mai 2022.
16. Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*. nov 2011;66(6):517-25.
17. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX – Signal management (Rev 1). European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies, octobre 2017.
18. L'identification et le traitement des signaux - ANSM [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/lidentification-et-le-traitement-des-signaux>
19. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rapport d'activité 2021. Saint-Denis. 2022.
20. Nos missions - Organiser les vigilances - ANSM [Internet]. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/organiser-les-vigilances>
21. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. janv 2017;11(1):27-37.
22. Résumé des caractéristiques du produit - MOPRAL 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64103828&typedoc=R>
23. Résumé des caractéristiques du produit - INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65220275&typedoc=R>
24. Résumé des caractéristiques du produit - LANZOR 30 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68143802&typedoc=R>
25. Résumé des caractéristiques du produit - PARIET 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur:

<https://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62909137&typedoc=R](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62909137&typedoc=R)

26. Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur:

<https://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64578892&typedoc=R](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64578892&typedoc=R)

27. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. POST'U. 2018;177-88.

28. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. Saint-Denis. Décembre 2018.

29. Full prescribing information - DEXILANT (dexlansoprazole) delayed-release capsules, for oral use - Food and Drug Administration [Internet]. [cité 20 mai 2022].

Disponible

sur:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/022287s0351bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/022287s0351bl.pdf).

30. VIDAL [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Recommandations RGO de l'adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rgo-de-l-adulte-1661.html>

31. VIDAL [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Recommandations AINS (traitement par). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ains-traitement-par-4022.html>

32. VIDAL [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Recommandations Ulcère gastroduodéal. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ulcere-gastroduodenal-1498.html>

33. Inhibiteurs de la pompe à protons : augmentation de la mortalité. Rev PRESCRIRE Octobre 2018. 38(420):749-51.

34. Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Chapitre 15 Insuffisance rénale chronique chez l'adulte et chez l'enfant. Manuel de néphrologie 10e édition 2023-2024.

35. Marie, Victoria, Olivier. Esteves DM, Rollason V. Surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons. Rev MÉDICALE SUISSE. 18 oct 2017;13:1782-6.

36. Edward, George. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy. Dig Dis Sci. avr 2011;56(4):931-5.

37. The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy. Year 2013. Rome: Italian Medicines Agency. 2014;178.

38. The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in

- Italy. Year 2014. Rome: Italian Medicines Agency. 2015;196.
39. The Medicines Utilisation Monitoring Centre. National Report on Medicines use in Italy. Year 2015. Rome: Italian Medicines Agency. 2016;227.
40. Agence de la biomédecine [Internet]. 2022 [cité 9 juin 2022]. Journée mondiale du rein - le 10 mars 2022 : Le Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (R.E.I.N) tenu par l'Agence de la biomédecine fête ses 20 ans. Disponible sur: <https://presse.agence-biomedecine.fr/journee-mondiale-du-rein-le-10-mars-2022le-reseau-epidemiologie-et-information-en-nephrologie-r-e-i-n-tenu-par-lagence-de-la-biomedecine-fete-ses-20-ans-2/>
41. Agence de la Biomédecine. Rapport annuel REIN 2019. [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2019\\_2021-10-14.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf)
42. Zhang. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3-15.
43. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet.* mars 2017;389(10075):1238-52.
44. Chronic renal failure. In: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. [Internet]. [cité 25 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
45. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Médica Bras.* 2020;66(suppl 1):s03-9.
46. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):ITC1-ITC16.
47. Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). Saint-Denis. Juillet 2021.
48. Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Chapitre 24 Transplantation d'organes. Manuel de néphrologie 10e édition 2023-2024.
49. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract Lond Engl.* 2014;11(5):525-35.
50. Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Chapitre 27 Synthèse : la classification des néphropathies. Manuel de néphrologie 9e édition 2020-2021.
51. VIDAL [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Recommandations Prescription et populations

particulières : Médicaments et fonction rénale. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/prescription-et-populations-particulieres-medicaments-et-fonction-renale-4044.html>

52. Le thésaurus MedDRA pour l'enregistrement des effets indésirables : un outil complexe et peu évalué. *Prescrire* 2016. 36(393):536-40.
53. MedDRA « Guide d'introduction à MedDRA Version 26.0 » ICH, mars 2023.
54. Faillie JL. Les études cas–non cas : principe, méthodes, biais et interprétations. *Thérapie*. 2018;73(3):247-55.
55. MedDRA « Guide d'introduction aux Questions MedDRA Normalisées ou SMQ (Standardised MedDRA Queries) Version 26.0 » ICH, mars 2023.
56. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 6 juill 2016;11(7):e0158765.
57. García GG, Iyengar A, Kaze F, Kierans C, Padilla-Altamira C, Luyckx VA. Sex and gender differences in chronic kidney disease and access to care around the globe. *Semin Nephrol*. 1 mars 2022;42(2):101-13.
58. *Prescrire*. Interactions médicamenteuses. Rein et médicament. Janvier 2022.
59. Wu B, Li D, Xu T, Luo M, He Z, Li Y. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci Rep*. 11 févr 2021;11(1):3690.
60. Jain D, Sharma G, Kumar A. Adverse effects of proton pump inhibitors (PPIs) on the renal system using data mining algorithms (DMAs). *Expert Opin Drug Saf*. 22 mars 2023;1-12.
61. Zhang XY, He QS, Jing Z, He JX, Yuan JQ, Dai XY. Effect of proton pump inhibitors on the risk of chronic kidney disease: A propensity score-based overlap weight analysis using the United Kingdom Biobank. *Front Pharmacol*. 10 nov 2022;13:949699.
62. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J, et al. UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age. *PLOS Med*. 31 mars 2015;12(3):e1001779.
63. Wu CC, Liao MH, Kung WM, Wang YC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med*. 15 mars 2023;12(6):2262.
64. Sun J, Sun H, Cui M, et al. The use of anti-ulcer agents and the risk of chronic kidney disease: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(10):1835-1843.

65. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawatanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* oct 2017;62(10):2821-7.
66. Qiu T, Zhou J, Zhang C. Acid-suppressive drugs and risk of kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;10.
67. Hussain S, Singh A, Habib A, Najmi AK. Proton pump inhibitors use and risk of chronic kidney disease: Evidence-based meta-analysis of observational studies. *Clin. Epidemiol. Glob. Health.* 2019;7:46–52.
68. Drugwatch.com [Internet]. [cité 10 juin 2023]. PPI Lawsuit: Prilosec, Nexium, Prevacid 2023 Lawsuit Updates. Disponible sur: <https://www.drugwatch.com/proton-pump-inhibitors/lawsuits/>
69. About the Panel | Judicial Panel on Multidistrict Litigation | United States [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.jpml.uscourts.gov/about-panel>
70. Moledina DG, Perazella MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol.* 2016 Oct;29(5):611-6.
71. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, Tigchelaar EF, Jankipersadsing SA, Cenit MC, Harmsen HJ, Dijkstra G, Franke L, Xavier RJ, Jonkers D, Wijmenga C, Weersma RK, Zhernakova A. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut.* 2016 May;65(5):740-8.
72. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan ME, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, Sutter JL, Welter D, Ley RE, Bell JT, Spector TD, Steves CJ. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut.* 2016 May;65(5):749-56.
73. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Jul;14(7):442-456.

---

**Nom – Prénoms :** TADDEÏ Cécile, Chrystale, Justine

**Titre de la thèse :** Inhibiteurs de la pompe à protons et maladie rénale chronique : étude de disproportionnalité à partir des données de pharmacovigilance mondiales

---

**Résumé de la thèse :**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments largement utilisés à travers le monde. Leur profil de sécurité est bon à court terme, cependant au long cours ils peuvent entraîner des effets indésirables graves. Des études suggèrent notamment un risque accru de développer une maladie rénale chronique (MRC) avec ces traitements. Afin d'explorer cette hypothèse, nous avons réalisé une étude de disproportionnalité à partir des notifications enregistrées dans *VigiBase*<sup>®</sup>, la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé. Notre étude a retrouvé une association entre les déclarations de MRC et l'ensemble des IPP, ainsi qu'avec chaque IPP considéré individuellement (oméprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole et dexlansoprazole), et ce même après stratification sur l'âge des patients. L'utilisation des IPP chez les patients à risque de développer une MRC devrait être faite de façon prudente afin de prévenir la survenue de cet effet grave.

---

**MOTS CLÉS**

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS, MALADIE RÉNALE CHRONIQUE, ÉTUDE DE DISPROPORTIONNALITÉ, PHARMACOVIGILANCE

---

**JURY**

**PRÉSIDENTE :** Dr **Élise VERRON**, Maître de conférences en toxicologie, UFR  
des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

**ASSESEURS :** Dr **Julien MAHÉ**, Praticien hospitalier, CRPV de Poitiers  
Dr **Catherine DEGUINES**, Médecin et cheffe du pôle *Psychiatrie,*  
*neurologie* de l'ANSM

---