

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08

Année 2018

THESE n° 25-2018

**MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu devant le jury interrégional le 10 Octobre 2018

Par **Chloé CHAZAUD**

Née le 07 Novembre 1989 à Lyon

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988, tient lieu de

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Augmentation du risque d'insuffisance rénale aigue lors de l'utilisation
concomitante de vancomycine et piperacilline/tazobactam : analyse de
la base nationale de pharmacovigilance**

JURY

Président : M. TOD Michel, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Membres : Mme. COTTIN Judith, Praticien Hospitalier
M. FERRY Tristan, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
Mme. LIABEUF Sophie, Maître de Conférences, Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- | | |
|---|-----------------------|
| • Président de l'Université | M. Frédéric FLEURY |
| • Présidence du Conseil Académique | M. Hamda BEN HADID |
| • Vice-Président du Conseil d'Administration | M. Didier REVEL |
| • Vice-Président de la Commission Recherche | M. Fabrice VALLEE |
| • Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire | M. Philippe CHEVALIER |

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- | | |
|---|---------------------------------------|
| • UFR de Médecine Lyon Est | Directeur: M. Gilles RODE |
| • UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux | Directrice: Mme Carole BURILLON |
| • Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques | Directrice: Mme Christine VINCIGUERRA |
| • UFR d'Odontologie | Directeur: M. Denis BOURGEOIS |
| • Institut des Techniques de Réadaptation | Directeur: M. Xavier PERROT |
| • Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine | Directrice: Mme Anne-Marie SCHOTT |

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- | | |
|--|---------------------------------|
| • Faculté des Sciences et Technologies | Directeur: M. Fabien DE MARCHI |
| • UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur: M. Yannick VANPOULLE |
| • Polytech Lyon | Directeur: M. Emmanuel PERRIN |
| • I.U.T. LYON 1 | Directeur: M. Christophe VITON |
| • Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) | Directeur: M. Nicolas LEBOISNE |
| • ESPE | Directeur: M. Alain MOUGNIOTTE |
| • Observatoire des Sciences de l'Univers | Directrice: Mme Isabelle DANIEL |

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDİ-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)

Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)

Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Madame Sarah HUET (AHU)

Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU – HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)

Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr: Professeur

PU-PH: Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU: Maître de Conférences des Universités

MCU-PH: Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR: Habilitation à Diriger des Recherches

AHU: Assistant Hospitalier Universitaire

PAST: Personnel Associé Temps Partiel

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples:

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Au président de jury,

A Monsieur le Professeur Michel TOD,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être le Président de ce jury de thèse. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées au cours de mes différents stages dans votre service à l'hôpital de la Croix-Rousse. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

A Madame le Docteur Judith COTTIN,

Je te remercie de m'avoir confié ce travail. Merci pour ton aide apportée et pour tes nombreux conseils. Je te prie de recevoir ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Tristan FERRY,

Vous m'avez fait l'honneur de participer à ce jury et consenti à juger ce travail. Soyez assuré de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Sophie LIABEUF,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

A ma famille,

A mes parents,

Merci pour votre confiance et votre soutien précieux durant toutes ces années. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir donnée les moyens pour réussir ma vie personnelle et professionnelle.

A ma petite sœur, Lucile,

Deux ans et demi d'écart et depuis que du bonheur de partagé. Merci pour ta bonne humeur et ton soutien en chanson lors de mes révisions. Je suis très fière de toi.

A mes mamies, mes tantes, mes oncles, mes cousins et cousines, quelle joie d'avoir une si grande famille. Merci pour tous ces moments de bonheur partagés et de votre soutien lors de mes études.

A Carmelinda, Clara, José, Jonathan, Laeticia et Rose, merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille.

A David,

Merci pour ton amour, ta bonne humeur et ton soutien qui m'ont permis d'avancer plus sereinement dans ce travail de thèse.

A mes amis,

A Amandine, Cindy, Claire, Emilie, Marie. Merci à vous les filles pour tous ces fous rires, ces soirées de folies, ces vacances passées ensemble. Que de souvenirs !!! Vous êtes des amies en or !!!

A Pauline, ma binôme de choc, Clémence, Jean Pascal, Julien, Maxime, Stéphanie et Stéphane. Merci pour ces skis pharmas, ces soirées, ces weekends OKLM. Toutes ces années étudiantes ont été au top grâce à vous !

A Alexiane, Benoit, Bérénice, Camille B., Camille K, Charlotte, Chloé L., Clément, Damien, Fred, Jordan, Pauline, Quitterie, Séverine, Stéphane et tous ceux que je n'ai pas cités et qui m'ont soutenue pour arriver jusqu'ici. Merci pour votre amitié !

A ceux rencontrés pendant l'internat,

Aux pools de la croix-rousse, Anne Laure, Anne Lise, Béatrice, Camille, Chloé H., Constance, Justine, Lucie, Pierre, Sophie, Vincent. Merci pour cette dernière année d'internat, je n'aurais pas pu avoir mieux comme team de co-internes (les vidéos de loutres me manqueront).

A Caroline, Claire, Colombe, Julie et aux autres co-internes que j'ai pu rencontrer lors de ma formation. Grâce à vous j'ai passé un très bon internat.

Je tiens aussi à particulièrement remercier Monsieur le docteur **Guillaume GRENET** pour son aide précieuse dans l'élaboration des statistiques et dans la rédaction de cet article.

Enfin, je souhaite remercier l'ensemble des pharmaciens et des équipes pharmaceutiques rencontrées au cours de mon internat qui ont participé à ma formation tout au long du cursus.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES ABREVIATIONS.....	16
INTRODUCTION	18
PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	19
1. GENERALITES.....	19
1.1. LE REIN.....	19
1.1.1. Anatomie rénale	19
1.1.2. Physiologie rénale.....	20
1.2. DEFINITION DE L'IRA.....	22
1.3. ÉPIDEMIOLOGIE	24
1.4. FACTEURS DE RISQUE DE NEPHROTOXICITE MEDICAMENTEUSE.....	25
1.4.1. Facteurs de risque liés aux patients	25
1.4.1.1. Facteurs constitutionnels.....	25
1.4.1.2. Facteurs modifiables.....	26
1.4.2. Facteurs de risque liés aux reins.....	27
1.5. MECANISME DE NEPHROTOXICITE	29
1.5.1. Atteinte « pré-rénale » ou fonctionnelle.....	29
1.5.2. Atteinte organique du tissu rénal	30
1.5.2.1. Nécrose tubulaire aigue.....	30
1.5.2.2. Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique	30
1.5.2.3. Atteinte glomérulaire	31
1.5.2.4. Atteinte vasculaire.....	31
1.5.3. Atteinte « post-rénale » ou obstructive.....	32
2. TOXICITE RENALE DE LA VANCOMYCINE ET DE LA PIPERACILLINE-TAZOBACTAM	33
2.1. VANCOMYCINE	33

2.2.	PIPERACILLINE/TAZOBACTAM.....	35
2.3.	ASSOCIATION VANCOMYCINE ET PIPERACILLINE-TAZOBACTAM.....	37
3.	LE SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE EN FRANCE	43
3.1.	DEFINITION	43
3.2.	STRUCTURE	44
3.3.	LA BASE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE.....	45
3.4.	LA METHODE FRANÇAISE D'IMPUTABILITE	47
	PARTIE 2 : ETUDE CAS-NON CAS.....	48
1.	ABSTRACT.....	49
2.	INTRODUCTION	50
3.	PATIENTS AND METHODS	51
3.1.	DATA SOURCE	51
3.2.	SELECTION OF CASES AND NON-CASES	52
3.3.	OUTCOMES	54
3.4.	STATISTICAL ANALYSIS	54
4.	RESULTS	55
5.	DISCUSSION.....	61
6.	CONCLUSION	63
	PARTIE 3 : DISCUSSION	64
1.	DISCUSSION SUR LES RESULTATS.....	64
2.	LIMITES DE NOTRE ETUDE	65
3.	FORCE ET ORIGINALITE DE CETTE ETUDE	67
4.	LES PERSPECTIVES.....	67
	CONCLUSIONS	68
	BIBLIOGRAPHIE	70
	ANNEXES.....	77

Liste des tableaux

Tableau 1 : Définition de l'IRA d'après la classification KDIGO (7)	23
Tableau 2 : Caractéristiques des méta-analyses.....	41
Tableau 3 : MedDRA terms included in the SMQ "acute renal failure"	53
Tableau 4 : Main characteristics of patients in the Vancomycin (VAN) group and in the VAN+PT group (included cases and non-cases).....	57
Tableau 5 : Sub-groups analyses on the primary outcome	59

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie urinaire.....	20
Figure 2 : Hémodynamique glomérulaire	21
Figure 3 : Cellule tubulaire proximale avec différents transporteurs basolatéraux (sang) et transporteurs d'efflux apicaux (lumière tubulaire) (24)	28
Figure 4 : Nombre d'articles sur IRA et VAN + PT depuis 2014 d'après la base de recherche PubMed	38
Figure 5 : Organisation de la pharmacovigilance en France	45
Figure 6 : Hiérarchie structurelle de la terminologie MedDRA®(68)	46
Figure 7 : Méthode d'imputabilité française Bégau <i>et al.</i> (72)	47
Figure 8 : Calculation of the reporting odds ratio (rOR)	55
Figure 9 : Flowchart	56
Figure 10 : Graphical representation of rOR for the different performed comparison	58
Figure 11 : Drug doses for cases (pink) and non-cases (blue) (purple=both)	59
Figure 12 : Evolution of renal function in cases VAN-PT (left) and vancomycin (right).	60
Figure 13 : Facteur de confusion	66

Liste des abréviations

ADR : Adverse drug reaction

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AKI : Acute kidney injury

AKIN : Acute Kidney Injury Network

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CI : Confidence interval

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EIM : Effet indésirable médicamenteux

EMA : European Medicines Agency (agence européenne du médicament)

FPVD : French Pharmacovigilance Database

GEM : Glomérulonéphrite extra-membraneuse

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

Kf : Coefficient d'ultrafiltration

LLT : Lowest level term

IC : Intervalle de confiance

ICH : International Conference on Harmonization

ICU : Intensive care unit

IR : Insuffisance rénale

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

MAT : Micro angiopathie thrombotique

MedDRA® : Medical Dictionary for Regulatory Activities

NTA : Nécrose tubulaire aigue

NTIA : Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

PFG : Pression de filtration glomérulaire

PT : Pipéracilline/tazobactam

RIFLE : Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage

rOR : Reporting odds ratio

SMQ : Standardized MedDRA queries

VAN : Vancomycine

Introduction

Les reins sont des organes vitaux permettant le bon fonctionnement de l'organisme. La fonction rénale peut s'altérer et on parle d'insuffisance rénale aigue (IRA) lorsque cette altération arrive brusquement et que la créatininémie augmente d'au moins 1,5 fois par rapport à la créatininémie de base (1). Une des causes de survenue d'IRA est la prise de médicaments dits néphrotoxiques, comme la vancomycine (VAN), antibiotique appartenant à la famille des glycopeptides (2).

En novembre 2016, au centre de pharmacovigilance de Lyon, a été observée une augmentation des notifications d'IRA au décours d'un traitement associant la VAN et la pipéracilline-tazobactam (PT). La PT, association d'une uréidopénicilline et d'un inhibiteur de β -lactamases, n'est pas particulièrement connue pour sa toxicité rénale (3). Cependant, une recherche bibliographique a permis de trouver des travaux datant de 2014 suggérant une néphrotoxicité accrue de la bithérapie VAN et PT par rapport à une monothérapie avec l'un de ces antibiotiques (4–8).

Pour étudier ce signal éventuel de pharmacovigilance, nous avons réalisé une étude cas/non-cas à partir de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). L'objectif principal était de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un signal en comparant les notifications d'IRA dans un groupe de patients traités par VAN-PT comparé à ceux traités par VAN en monothérapie. Puis, nous avons effectué des analyses en sous-groupes dans le but d'identifier d'éventuels facteurs de risque de néphrotoxicité lors de l'utilisation de cette association.

PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités

1.1. Le rein

Le rein est un organe assurant de nombreuses fonctions essentielles au sein de l'organisme : maintien de l'homéostasie électrolytique, régulation de la pression artérielle et élimination des déchets métaboliques d'origine endogène ou exogène. Il peut être la cible de toxiques pouvant entraîner une insuffisance rénale aigue (IRA).

1.1.1. Anatomie rénale

Les reins sont des organes pairs et bilatéraux localisés dans la région lombaire. Leur morphologie interne peut être divisée en trois parties (de l'extérieur à l'intérieur) :

- Le cortex
- La médulla ; partie renfermant les néphrons qui sont l'unité fonctionnelle du rein. Chaque néphron, est doté d'un glomérule permettant la filtration du sang et d'un tubule composé de différents segments qui assurent la réabsorption et la sécrétion de molécules (eau, potassium...) à partir de l'ultrafiltrat glomérulaire aboutissant à l'élaboration de l'urine définitive.
- Les calices et le bassinet qui sont des cavités collectrices d'urine (9) (Figure 1).

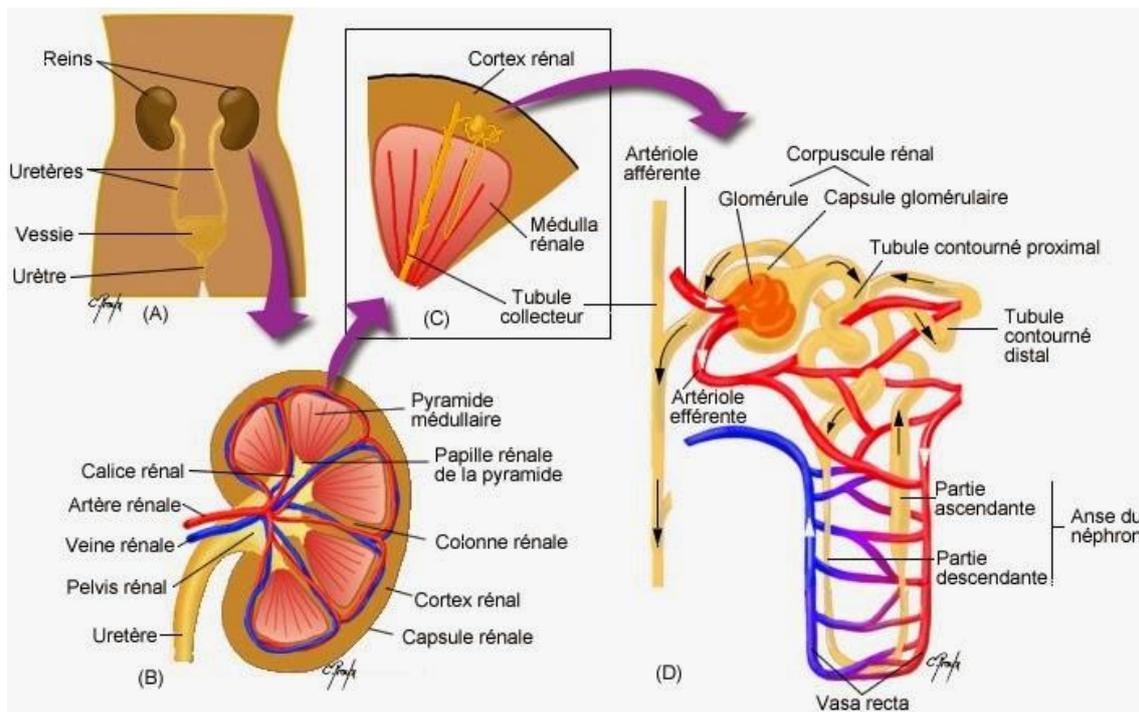


Figure 1 : Anatomie urinaire

(A) Position des reins dans le corps humain ; (B) Coupe longitudinale d'un rein ;
(C) Pyramide médullaire et néphron ; (D) Néphron.

1.1.2. Physiologie rénale

Le rein est un organe très vascularisé recevant environ 20 % du débit cardiaque (10). Sa principale fonction est l'élimination des déchets métaboliques du sang *via* un processus de filtration se réalisant à travers la paroi des capillaires glomérulaires. Ceci permet l'entrée de l'eau plasmatique et des constituants non protéiques du sang dans la capsule glomérulaire alors que les cellules sanguines et les protéines restent dans la lumière capillaire (11). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente environ 20% du débit sanguin rénal, soit 120 mL/min chez un sujet sain. Il dépend de deux facteurs : le coefficient d'ultrafiltration (Kf) et la pression de filtration glomérulaire (PFG) (10) (Figure 2).

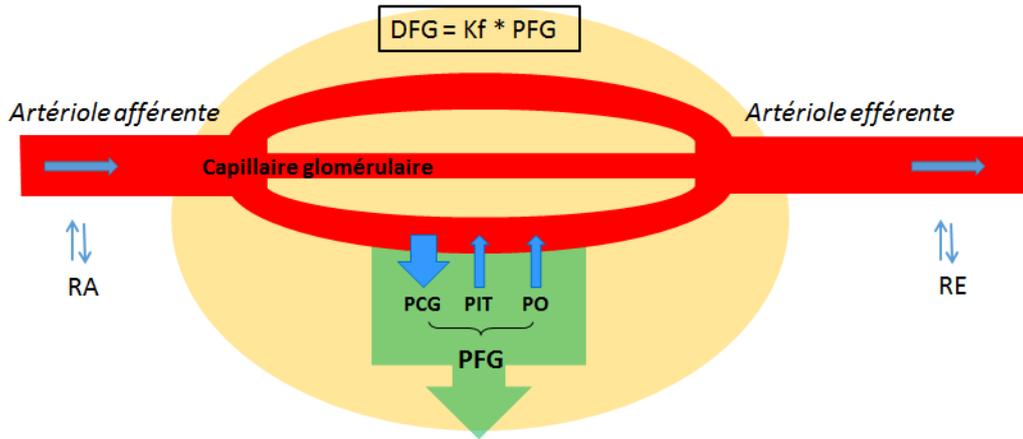


Figure 2 : Hémodynamique glomérulaire

PCG : pression capillaire glomérulaire ; PIT : pression intra-tubulaire ;

PO : pression oncotique; RA : résistances vasculaires afférentes ;

RE : résistances vasculaires efférentes.

La PFG est la pression efficace de filtration dans le glomérule. Elle dépend de la pression du capillaire glomérulaire qui résulte de l'activité cardiaque et des résistances vasculaires afférentes et efférentes. A cette pression s'opposent deux autres pressions : la pression intra-tubulaire due aux résistances à l'écoulement des urines et la pression oncotique due au gradient de concentration en protéines.

La filtration glomérulaire permet la formation de l'urine primitive. Au niveau tubulaire, l'urine primitive va être modifiée *via* des mécanismes de sécrétion et de réabsorption de certains composés, aboutissant à la formation de l'urine définitive (10,11).

Outre le rôle d'épuration du sang, le rein possède aussi une fonction endocrine en participant à la synthèse de :

- la rénine, intervenant dans la régulation de la pression artérielle
- l'érythropoïétine, favorisant l'érythropoïèse
- la 1α -hydroxylase, enzyme nécessaire à la synthèse de la forme active de la vitamine D (10).

1.2. Définition de l'IRA

L'IRA est définie par une altération brutale de la fonction rénale conduisant à une diminution du DFG, une accumulation de déchets azotés (urée, créatinine), ainsi qu'à des troubles hydro-électrolytiques (hyperkaliémie et acidose).

Selon les recommandations internationales (12) et européennes (1), elle se définit par :

- une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure ou égale à 26,5 $\mu\text{mol/L}$ en 48h
- ou une augmentation de la créatinine plasmatique supérieure ou égale à 1,5 fois la valeur de base en 7 jours
- ou une diminution du débit urinaire inférieure ou égale à 0,5 ml/kg/h en 6 heures.

Dans un but de standardiser la définition de l'IRA et sa sévérité, un premier groupe d'experts s'est réuni en 2004 et a proposé la classification RIFLE (Risk, Injury and Failure) (13). En 2012, une nouvelle classification, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), a été établie (12). Cette dernière fusionne les classifications proposées antérieurement, notamment le RIFLE et les critères d'AKIN (Acute Kidney Injury Network) et fait actuellement l'objet d'un consensus (14). KDIGO classe l'IRA en 3 stades de sévérité en fonction de la créatinine plasmatique et/ou du débit urinaire (Tableau 1).

Tableau 1 : Définition de l'IRA d'après la classification KDIGO (12)

Stade	Créatinine	Débit urinaire
1	Augmentation de la créatinine 1,5 à 1,9 fois la créatinine de base ou Augmentation de la créatinine de plus de 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L)	Débit urinaire < 0,5 mL/kg/h durant une période de 6 à 12 heures
2	Augmentation de la créatinine 2 à 2,9 fois la créatinine de base	Débit urinaire < 0,5 mL/kg/h durant une période ≥ 12 heures
3	Augmentation de la créatinine à 3 fois la créatinine de base ou Augmentation ≥ 4 mg/dL (≥ 353.6 µmol/L) ou Initiation d'une épuration extra rénale ou Chez patient < 18 ans avec diminution du débit de filtration glomérulaire estimé < 35 mL/min/1.73 m ²	Débit urinaire < 0,3 mL/kg/h sur une durée supérieure ou égale à 24 heures ou Anurie pendant une période ≥ 12 heures

1.3. Épidémiologie

Il existe une grande variabilité de l'incidence de l'IRA dans la littérature, probablement liée aux critères diagnostiques choisis, au type d'étude, aux contextes cliniques ainsi qu'aux comorbidités des patients considérés. En 2003, Hsu *et al.* (15) ont évalué son incidence dans une population américaine de 15 953 549 personnes à plus de 5000 cas par million d'habitants. Parmi eux, 295 patients par million d'habitants avaient recours à une dialyse (15). En milieu hospitalier, cette pathologie est observée chez 20% des patients (16), plus particulièrement dans les services de soins intensifs. D'après une étude internationale réalisée par Hoste *et al.* (17) en service de soins continus sur 1802 patients, 57,3% des patients ont présenté une IRA d'après les critères de définition KDIGO. Une autre étude réalisée en soins intensifs sur un plus grand échantillon de patients (n = 120 123) rapporte une incidence d'IRA de 36,1% avec la définition RIFLE et de 37,1% avec les critères AKIN (18).

L'IRA augmente la mortalité au cours du séjour hospitalier mais aussi à plus long terme. Dans l'étude de Wang *et al.*, la mortalité hospitalière associée à une IRA était de 10,8 % (16). Une méta-analyse réalisée par Coca *et al.* portant sur 49 articles et regroupant 47 000 patients rapporte une mortalité de 8,9 pour 100 personnes par an chez des patients ayant présenté une IRA par rapport à 4,3 pour 100 personnes chez des patients hospitalisés sans IRA (19).

Une des conséquences de l'IRA est l'augmentation des morbidités avec notamment la persistance d'une maladie rénale qui peut se chroniciser voire entraîner une dépendance vis-à-vis de la dialyse (20).

Une étude de disproportionnalité réalisée sur la BNPV en France en 2015 a montré que sur les 38 782 effets indésirables médicamenteux (EIM) enregistrés, 1254 sont en rapport avec une IRA (soit 3,2%) (21).

De plus, dans la littérature, la fréquence de survenue d'une atteinte rénale due aux médicaments varie de 16 à 33 % (14,22–24). Au vu de ces données, lors d'une IRA, une exposition à des médicaments néphrotoxiques doit être recherchée.

1.4. Facteurs de risque de néphrotoxicité médicamenteuse

Il existe différents facteurs de risque contribuant à augmenter la survenue d'une atteinte rénale médicamenteuse. En effet, la néphrotoxicité médicamenteuse associe généralement un ou plusieurs facteurs de risques qui peuvent être liés à l'état clinique du patient, à ses comorbidités, à la fonction rénale de base et au(x) médicament(s) incriminé(s).

1.4.1. Facteurs de risque liés aux patients

1.4.1.1. Facteurs constitutionnels

L'âge avancé et le sexe féminin sont associés à une diminution de la masse corporelle maigre et à une réduction de l'eau corporelle totale pouvant entraîner un surdosage médicamenteux. De plus, chez ces patients, la concentration d'albumine sanguine est plus faible, entraînant une augmentation de la fraction libre du médicament.

Les personnes âgées ont une tendance naturelle à la vasoconstriction due à une augmentation des taux circulants d'angiotensine II et d'endothéline et à une diminution des capacités d'autorégulation du débit sanguin rénal. L'ensemble de ces éléments conduit à une augmentation de l'exposition rénale au médicament et augmente le risque de néphrotoxicité (24,25).

Par ailleurs, il existe divers polymorphismes génétiques pouvant impacter le métabolisme et l'élimination des médicaments favorisant la toxicité médicamenteuse (24,25). Par exemple, le tenofovir peut entraîner un syndrome de Fanconi chez un patient porteur d'un polymorphisme sur un gène codant pour un transporteur d'efflux (25).

Diverses pathologies chroniques favorisent l'apparition d'une toxicité rénale :

- IRA ou insuffisance rénale chronique (IRC) préexistante
- le syndrome néphrotique et la cirrhose par altération de la perfusion rénale suite à une diminution du volume sanguin circulant efficace, et une hypoalbuminémie avec augmentation de la fraction libre médicamenteuse. Les pathologies hépatiques entraînent également une hyper bilirubinémie qui a un effet toxique sur l'épithélium tubulaire (24,25).

De plus, les comorbidités multiples (diabète, myélome, hypertension artérielle, etc...) et la polymédication augmentent le risque de néphrotoxicité (24).

1.4.1.2. Facteurs modifiables

Parmi les facteurs modifiables, toute hypovolémie expose à un risque accru de toxicité rénale en entraînant une chute du débit sanguin rénal et en induisant une IRA fonctionnelle. Cette situation peut se retrouver en cas d'hypovolémie vraie (diarrhée, vomissement, prise de diurétique) ou relative (sepsis, cirrhose, défaillance cardiaque, insuffisance hépatique) (24,25).

La dénutrition expose à une mauvaise appréciation de la fonction rénale qui est alors surestimée (25). En effet, le DFG est calculé à partir de la créatininémie qui est diminuée chez les patients dénutris entraînant une surestimation du DFG. De plus, la dénutrition est souvent liée à une hypoalbuminémie et/ou hypoprotidémie entraînant une augmentation des fractions libres du médicament et une potentielle toxicité (25).

1.4.2. Facteurs de risque liés aux reins

Le rein a un rôle prépondérant dans l'élimination des médicaments. La plupart des molécules sont éliminées dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolites hydrosolubles. Plusieurs facteurs intrinsèques aux reins augmentent le risque de néphrotoxicité (25).

En effet, le rein est exposé à de fortes concentrations de médicaments du fait d'un débit sanguin rénal élevé (10). De plus, les médicaments ou leurs métabolites peuvent s'accumuler au niveau de la médulla et de l'interstitium au cours du processus de filtration glomérulaire. Cette accumulation est ensuite favorisée par le système de concentration des urines (25).

Par ailleurs, certains médicaments sont métabolisés au niveau rénal pouvant mener à la production de métabolites potentiellement toxiques et à la synthèse de radicaux libres. Cette synthèse peut entraîner un stress oxydatif qui peut dépasser l'action des antioxydants physiologiques et entraîner des lésions rénales (25).

Le transport cellulaire et les voies d'excrétion des médicaments sont d'autres facteurs de risque importants de néphrotoxicité. En effet, pour les médicaments non filtrés au niveau du glomérule (poids moléculaire > 70kDa ou molécule liée à l'albumine) ou non métabolisés par le rein, l'élimination peut se faire par sécrétion *via* un mécanisme de transport actif. Les molécules passent du sang aux cellules épithéliales tubulaires rénales par des transporteurs et sont par la suite sécrétées dans la lumière tubulaire par de multiples transporteurs d'efflux (Figure 3).

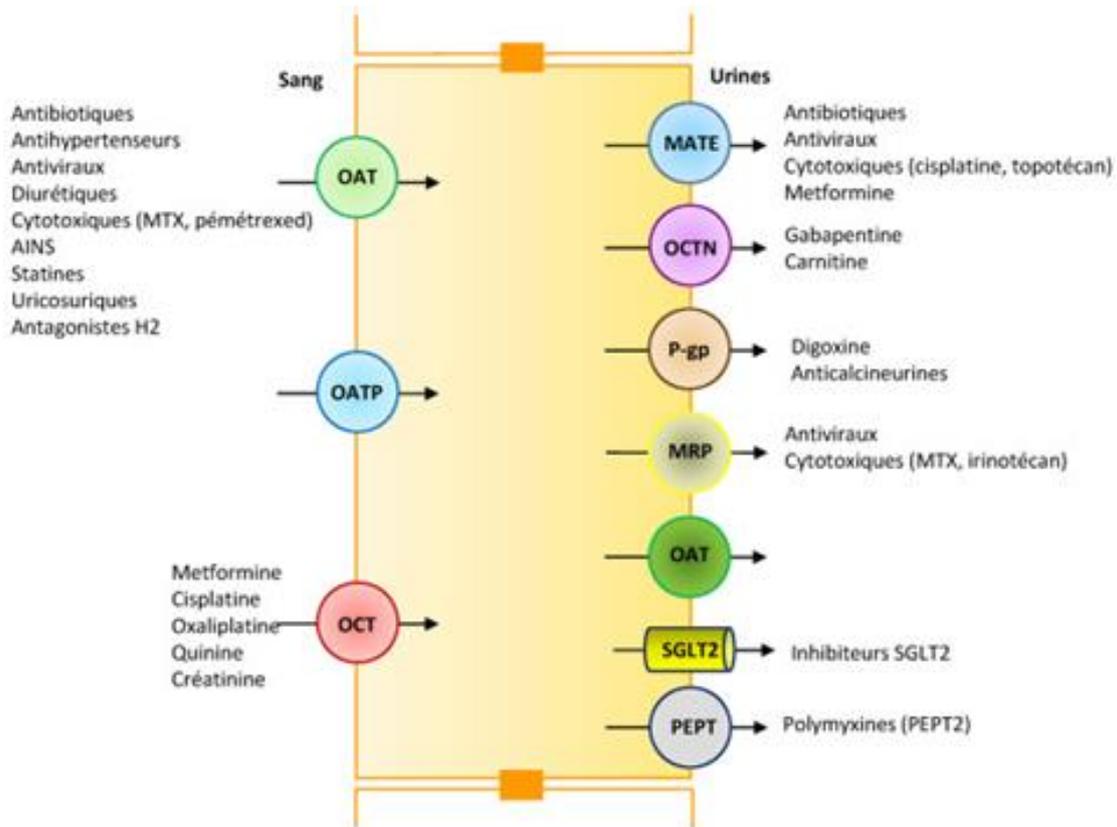


Figure 3 : Cellule tubulaire proximale avec différents transporteurs basolatéraux (sang) et transporteurs d'efflux apicaux (lumière tubulaire) (24)

OAT : Transporteurs d'anion organiques ; OCT : Transporteurs de cations organiques
MATE : *multidrug and toxic compound extrusion* ; P-gp : p-glycoprotéine ; MRP :
multidrug resistant protein transporter ; SGLT2 : *sodium glucose cotransporter-2* ;
PEPT : *peptide transporter* ; MTX : méthotrexate

En cas de dysfonctionnement de ces transporteurs (polymorphismes génétiques, inhibition, etc...), les molécules peuvent s'accumuler au sein des cellules tubulaires rénales, conduisant à une néphrotoxicité. De plus, ces transporteurs ne sont pas spécifiques et saturables. S'il y a co-administration de médicaments qui utilisent les mêmes transporteurs, une compétition aura lieu et elle pourra être à l'origine d'une interaction médicamenteuse (26). Enfin, ce transport actif de médicament est sous la dépendance des pompes *Na-K ATPase* et a besoin de beaucoup d'énergie pour son fonctionnement (24).

1.5. Mécanisme de néphrotoxicité

Trois types d'IRA sont habituellement décrits selon le médicament et le mécanisme physiopathologique impliqué :

- L'IRA fonctionnelle ou « pré-rénale »
- L'IRA obstructive ou « post-rénale »
- L'IRA organique

1.5.1. Atteinte « pré-rénale » ou fonctionnelle

L'IRA fonctionnelle est liée à une altération de l'hémodynamique intra-glomérulaire sans atteinte du parenchyme rénal. Elle est due à une diminution du débit sanguin rénal par vasoconstriction des artérioles afférentes ou vasodilatation des artérioles efférentes du glomérule rénal (Figure 2).

Il s'agit de l'atteinte classiquement décrite pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone. Les AINS diminuent la production des prostaglandines entraînant une vasoconstriction des artérioles afférentes. Les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine-aldostérone sont quant à eux responsables d'une diminution de la synthèse d'angiotensine II à l'origine d'une vasodilatation des artérioles efférentes (27). L'atteinte rénale de ces médicaments est potentialisée lorsque la perfusion rénale est diminuée (hypovolémie, sténose des artères rénales).

Une amélioration de la fonction rénale est rapidement observée à l'arrêt du traitement et après restauration de la volémie.

1.5.2. Atteinte organique du tissu rénal

1.5.2.1. Nécrose tubulaire aigue

La nécrose tubulaire aigue (NTA) est un des principaux mécanismes de néphrotoxicité (27).

Elle est la conséquence d'une ischémie locale par effet toxique direct du médicament entraînant la mort des cellules tubulaires proximales et/ou distales (27,28). Cette ischémie est la cause d'une détérioration du métabolisme énergétique des cellules (interruption des pompes Na-K-ATPase, altération des fonctions mitochondriales...) (28).

De nombreux médicaments peuvent entrainer ce type de toxicité, tels que les aminosides (11,27,28). Les lésions sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement et normalisation de la volémie. Toutefois, si l'ischémie est sévère et prolongée, les dommages peuvent être irréversibles (28).

1.5.2.2. Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique

La néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique (NTIA) est définie par la présence d'un œdème interstitiel et tubulaire d'origine inflammatoire (29). Elle est due à une réaction d'hypersensibilité impliquant des mécanismes immunitaires humoraux et cellulaires (30,31). Les antibiotiques de la famille des β -lactamines sont les principaux médicaments responsables de ce phénomène (29).

Le délai d'apparition moyen des symptômes est d'environ 10 jours après le début du traitement. Cependant, la NTIA peut survenir à n'importe quel moment lors d'une prise au long cours et le délai peut être réduit si le patient a déjà été en contact avec le médicament ou un médicament similaire (31).

Elle se caractérise par la présence d'une IRA associée ou non à des signes extra-rénaux (fièvre, éruption cutanée, arthralgies, atteinte hépatique...) (31). Ces signes sont inconstants mais peuvent orienter le diagnostic. Le traitement consiste à arrêter le traitement incriminé, restaurer l'équilibre hydro-électrique et associer ou non à une corticothérapie (30,31).

1.5.2.3. Atteinte glomérulaire

Les atteintes glomérulaires iatrogènes se caractérisent par une protéinurie et/ou une hématurie associées ou non à une insuffisance rénale (32).

Deux mécanismes sont décrits : la toxicité cellulaire directe (32) et la toxicité à médiation immunitaire (33). Cette dernière est un phénomène rare à l'origine notamment de lupus induit, de vascularite à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et de glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM).

La GEM est la lésion glomérulaire induite par les médicaments la plus fréquente (notamment les AINS) (27). Elle se caractérise par le dépôt de complexes immuns sous-épithéliaux au niveau du capillaire glomérulaire. L'arrêt du traitement permet une régression des symptômes dans les cas bénins. Cependant, dans des cas plus sévères, l'utilisation d'une thérapeutique immunosuppressive peut s'avérer nécessaire.

1.5.2.4. Atteinte vasculaire

Les atteintes vasculaires rénales sont le plus fréquemment liées à une toxicité au niveau de l'endothélium. Elles se traduisent par l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle, d'une hématurie, d'une protéinurie et d'une diminution de la fonction rénale (34).

Certains médicaments tels que l'allopurinol ou le propylthiouracile peuvent entraîner l'apparition d'une vascularite à ANCA avec atteinte inflammatoire des artères rénales de petit et moyen calibre (35).

D'autres molécules peuvent entraîner une micro angiopathie thrombotique (MAT), secondaire à une prolifération des cellules endothéliales et à la formation de thrombus dans les vaisseaux. La MAT entraîne une atteinte rénale mixte : glomérulaire et vasculaire (34).

Enfin, l'obstruction des artérioles rénales peut être secondaire à la libération d'emboles de cholestérol en cas de traitement au long cours par anticoagulants (36).

1.5.3. Atteinte « post-rénale » ou obstructive

L'IRA « post-rénale » ou obstructive est due à une obstruction mécanique des canaux collecteurs empêchant l'écoulement des urines (27). De nombreux mécanismes peuvent être responsables de cette atteinte.

Les rétentions urinaires aiguës sont responsables d'IRA obstructive. Elles peuvent être causées par de nombreux médicaments tels que les opiacés ou les anticholinergiques (37).

L'obstruction peut être due à des cristaux intra-tubulaires constitués d'éléments exogènes (méthotrexate, antiviraux (38)) ou d'éléments endogènes libérés en concentration élevée (par exemple, dans le syndrome de lyse tumoral post chimiothérapie avec la formation de cristaux d'acide urique (39)). La formation de ces cristaux peut être favorisée par les variations de pH urinaire.

D'autres molécules peuvent entraîner l'apparition d'une IRA obstructive par des mécanismes différents comme la fibrose rétro péritonéale avec les dérivés de l'ergot de seigle utilisés au long cours (40) mais il s'agit de phénomènes rarement observés.

2. Toxicité rénale de la vancomycine et de la pipéracilline-tazobactam

2.1. Vancomycine

La vancomycine (VAN) est un antibiotique bactéricide appartenant à la famille des glycopeptides agissant par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries sensibles (41). Son spectre comprend les bactéries aérobies ou anaérobies à Gram positif dont le *Clostridium difficile* et ses indications sont vastes (infections compliquées de la peau et des tissus mous, infections des os et des articulations, pneumonies communautaires et nosocomiales, endocardites infectieuses). La VAN est un antibiotique temps dépendant. Pour évaluer son effet, il est recommandé de doser le taux résiduel. Le taux attendu dépend de la sensibilité du pathogène et du site de l'infection, généralement les taux résiduels recommandés sont de 15 à 20 mg/L (42).

Depuis de nombreuses années, cet antibiotique est connu pour ces effets secondaires néphrotoxiques initialement attribués à de grandes quantités d'impuretés se développant au cours de l'étape de fermentation. Après l'amélioration des méthodes de fermentation et de purification, la néphrotoxicité est devenue moins fréquente (2,43,44). L'incidence de la néphrotoxicité induite par la VAN varie, depuis, entre 5 à 43% selon les publications (45). Cette hétérogénéité peut s'expliquer par l'utilisation de différentes définitions de l'IRA et surtout par le contexte clinique ; les incidences les plus élevées étant retrouvées dans les unités de soins intensifs.

Les mécanismes de toxicité rénale de la VAN ne sont pas complètement élucidés. Deux mécanismes sont évoqués. Premièrement, des études chez l'animal ont montré que la VAN avait une toxicité tubulaire directe. La VAN est absorbée par le pôle basolatéral des cellules tubulaires et peut s'accumuler dans les lysosomes. Cette accumulation entraîne un stress oxydatif et un dysfonctionnement des mitochondries aboutissant à la mort cellulaire (46).

Le deuxième mécanisme serait en lien avec la filtration libre de la VAN par le glomérule. Elle est donc présente dans les lumières tubulaires. D'après l'étude de Y. Luque, un surdosage en VAN entrainerait une précipitation intra tubulaire pouvant obstruer le tubule rénal (2). Ces précipités ont pu être identifiés chez l'homme par immunohistochimie et par spectrométrie infrarouge et ce mécanisme de toxicité a été validé chez la souris.

La néphrotoxicité est dite dose dépendante et survient environ 4 à 17 jours après le début du traitement (45). Une méta-analyse portant sur 15 études a montré que des taux résiduels élevés (supérieurs ou égaux à 15 mg/L de VAN) étaient statistiquement associés à une augmentation de la néphrotoxicité (OR : 2,67 ; intervalle de confiance (IC) à 95% : [1,95-3,65]) (45).

Une seconde revue de la littérature (47) a été réalisée dans l'objectif de déterminer le risque d'IRA attribuable à la VAN. Cette méta-analyse a inclus uniquement des essais contrôlés randomisés et des études de cohorte comparant des patients traités par VAN à un groupe témoin de patients traités par un antibiotique n'appartenant pas à la famille des glycopeptides. Elle a inclus 7 essais cliniques randomisés portant sur un total de 4033 patients et le traitement par VAN était associé à une augmentation statistiquement significative du risque d'IRA avec un risque relatif à 2,45 (IC à 95% : [1,69-3,55]). Ce risque était similaire chez les patients traités par une infection de la peau ou des tissus mous par rapport à ceux traités pour une pneumopathie nosocomiale. Enfin, le pourcentage de risque attribuable a été évalué à 59%, représentant la proportion de patients ayant eu une IRA attribuable à l'utilisation de VAN.

Les facteurs de risque suivants sont classiquement associés à la survenue d'une IRA en lien avec la VAN : maladie rénale préexistante, taux résiduels et posologies élevées, durée de traitement supérieure à 6 jours, association à d'autres néphrotoxiques, obésité, épisodes hypotensifs et hospitalisation en soins intensifs (48,49).

Chez la majorité des patients ayant présenté une IRA sous VAN, un retour à la concentration plasmatique de base de la créatinine a été observé. Cependant, cette dysfonction rénale perdure dans 20 à 30% des cas (2,50).

2.2. Pipéracilline/tazobactam

La pipéracilline (uréidopénicillines)/tazobactam (inhibiteur de β -lactamases) (PT) est une association d'antibiotiques à large spectre (bactéries Gram positif et Gram négatif aérobies) qui exerce une activité bactéricide par inhibition à la fois de la synthèse du septum et de la paroi cellulaire. Le tazobactam potentialise le spectre antibiotique de la pipéracilline pour y inclure de nombreuses bactéries productrices de β -lactamases (51).

Ses indications sont les suivantes :

- Pneumonies sévères y compris pneumonies nosocomiales,
- Infections urinaires compliquées,
- Infections intra-abdominales compliquées,
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous,
- Neutropénie fébrile susceptible d'être liée à une infection bactérienne.

Bien que mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit de la PT (51), les données de la littérature sont assez pauvres concernant le risque de survenue d'insuffisance rénale. Quelques *case reports* de néphrite interstitielle sous pipéracilline ont été publiés (52,53). Il s'agissait toutefois de patients traités pour un processus néoplasique avec d'autres médicaments associés. Kim *et al.* ont réalisé une étude comparant le taux d'IRA chez 228 patients traités soit par VAN en monothérapie (n=101) soit par PT en monothérapie (n=26) soit par l'association VAN/PT (n=101).

Cette étude rapporte un taux d'IRA similaire chez les patients traités par PT et VAN/PT (15,4% vs 18,8%, respectivement) et significativement plus important que dans le groupe VAN (4% avec un odds ratio (OR) VAN vs VAN-PT = 0,178, Intervalle de confiance (IC) à 95% [0,058–0,544], $p = 0,003$) (54). Cette étude présente néanmoins de nombreuses limites :

- recueil rétrospectif des données
- petit échantillon
- biais de confusion
- calcul du score de propension (données démographiques et antécédents des patients) pour prise en compte d'un éventuel biais de sélection, possible seulement pour les groupes VAN et VAN/PT, en raison d'un trop faible échantillon de patients dans le groupe PT.

De plus, une étude prospective réalisée en service de soins intensifs a montré que l'utilisation de la pipéracilline pouvait entraîner ou aggraver des troubles électrolytiques (principalement une diminution du magnésium et du potassium) et une dysfonction tubulaire sans augmentation de la créatininémie (55). Cette étude a été réalisée sur 83 patients avec 43 patients dans le bras pipéracilline et 40 patients dans le bras contrôle (traitement par un autre antibiotique) ($p < 0,01$). Ces patients n'avaient pas d'antécédent de maladie rénale et l'indication des antibiotiques était similaire dans ces deux groupes. Les dosages des électrolytes ont été réalisés 36 h après le début de l'antibiothérapie.

Enfin, la famille des pénicillines (comprenant la pipéracilline) est connue pour induire une néphrotoxicité de type NTIA (29). Cependant, peu d'articles ont étudié la toxicité rénale de la PT. Il est donc difficile de connaître l'incidence des IRA dues à cet antibiotique.

2.3. Association vancomycine et pipéracilline-tazobactam

L'association VAN + PT est une thérapie antimicrobienne empirique utilisée pour traiter les infections à bacilles gram positif avec la VAN et à bacilles gram négatif, plus spécifiquement le *Pseudomonas aeruginosa*, avec la PT (56).

Nous nous sommes intéressés aux données de la littérature concernant le risque d'IRA lors de cette association. Notre recherche a été conduite dans la base de données PubMed selon l'équation de recherche suivante : (((((acute) AND (kidney OR renal)) AND (injur* OR failure* OR insufficienc*)) OR nephrotoxicit*) AND ("piperacillin-tazobactam" OR "piperacillin/tazobactam" OR "piperacillin tazobactam")) AND vancomycin (Date de la requête : 01/07/2018).

Avant 2014 nous n'avons pas réussi à identifier de cas correspondant à notre requête. Nous avons donc focalisé notre analyse sur la période de janvier 2014 à juillet 2018 (Figure 4). En utilisant une approche boule de neige ou « snowballing », les références indexées dans les articles d'intérêt identifiés ont été croisées avec les résultats de notre recherche pour identifier des références supplémentaires. Nous avons pu trouver deux *abstracts* sur le sujet publiés en 2011 (57,58). L'un des *abstracts* est une étude rétrospective sur 6 mois et l'autre est une étude prospective. Ces études sont en faveur d'une association entre traitement par VAN+PT et augmentation du risque de néphrotoxicité ($p < 0.001$) (57,58).

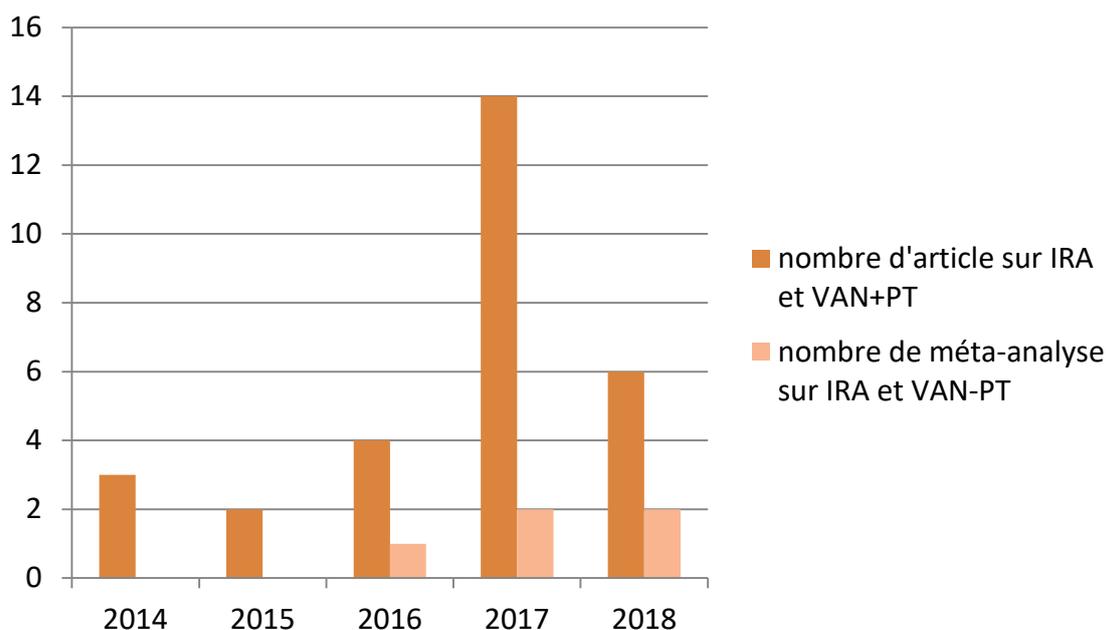


Figure 4 : Nombre d'articles sur IRA et VAN + PT depuis 2014 d'après la base de recherche PubMed

Au total, depuis 2014, 34 études ont été réalisées sur le sujet dont cinq méta-analyses (4–8). Au vu du nombre important d'articles, nous avons choisi de ne développer dans cette partie que les résultats des différentes méta-analyses.

L'objectif principal de ces 5 méta-analyses était de déterminer si un traitement associant VAN et PT était associé à une augmentation des IRA. La proportion d'IRA chez des patients traités par l'association VAN – PT a été comparée à celle de patients traités par VAN seule ou VAN + une autre β -lactamine ou pipéracilline seule.

Ces méta-analyses ont inclus, en totalité, 21 articles parus entre 2014 et 2017 correspondant à un nombre de patients variant de 963 à 24799. Le nombre d'articles inclus dans ces études varie entre 6 et 15 en fonction des critères d'exclusion choisis par les auteurs (population pédiatrique, données non interprétables, définition de l'IRA non défini...). Un seul des articles inclus est une étude de cohorte prospective, les autres sont des études de cohorte rétrospective. Cette étude prospective a inclus 85

patients sur 1 mois (59 dans le groupe VAN-PT et 26 dans le groupe VAN + cefepime ou meropenem) et rapporte une proportion d'IRA de 37,3% chez les patients traités par VAN-PT *versus* 7,7% chez les patients traités par VAN + céfépime ou meropenem ($\chi^2 = 7,80$, $P = 0,005$) (59).

Les résultats de toutes ces méta-analyses sont en faveur d'une augmentation statistiquement significative du risque d'IRA chez la population traitée par VAN+PT *versus* une population traitée par VAN+/- une autre β -lactamine ou pipéracilline seule (Tableau 2). Cependant, ce niveau de risque peut varier en fonction des sous-groupes considérés. Dans l'étude de Hammond *et al.*, la proportion d'IRA ne diffère pas significativement entre le groupe VAN-PT comparé à la VAN en monothérapie (OR = 3,16, IC 95% = 0,67-14,91 et OR ajusté = 2,50, IC 95% = 0,41-15,44). C'est la seule méta-analyse qui propose un OR ajusté mais les critères d'ajustement ne sont pas précisés dans la publication ne permettant pas de juger de leur pertinence. Un autre exemple est la méta-analyse de Guiliano *et al.* L'analyse du sous-groupe VAN + β -lactamine ne rapporte pas de différence significative d'IRA avec le groupe VAN-PT. Néanmoins, le peu d'études incluses (4 études, $n = 573$) ne nous permet pas vraiment de conclure.

Deux études ont calculé le « number needed to harm » : Luther *et al.* et Mellen *et al.*, il était respectivement de 11 et 6 (6,7). Dans l'étude de Luther *et al.*, il a été estimé que si 11 patients sont traités par l'association VAN+PT un seul présentera une IRA. Ces résultats sont à modérer car les groupes comparateurs diffèrent entre les études incluses dans ces méta-analyses avec une importante hétérogénéité.

La méta-analyse de Luther *et al.* (7) s'est intéressée au délai de régression de l'IRA. Uniquement 5 études incluses dans cette méta-analyse ont recueilli ce paramètre ; elles comparaient VAN+PT *versus* VAN+cefepime. Il n'a pas été démontré de différence statistiquement significative concernant le délai de régression entre ces deux groupes (IC 95% = -3,00-0,41, $p = 0,14$).

Dans ces cinq méta-analyses, l'hétérogénéité a été calculée. Elle est pour la plupart des études importante ($I^2 > 75$) et cela est dû aux différents types de publications incluses (articles et résumés), aux différentes définitions de l'IRA utilisées, à la population étudiée (pédiatrique, soins intensifs...) et aux types d'études (cohorte rétrospective).

La principale limite de ces méta-analyses nous paraît être leur impossibilité à proposer des résultats ajustés. Nous faisons l'hypothèse que cela n'a pu être fait en raison de l'absence de données disponibles dans les études sources. Une seule de ces méta-analyses l'a fait (4) sans que les critères d'ajustement ne soient explicités par les auteurs. Par ailleurs, plusieurs variables importantes n'ont pas été prises en compte dans certaines études incluses dans ces méta-analyses, à savoir la durée de traitement par VAN, la prise concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques ou l'indication du traitement. Une autre limite de ces études est le caractère rétrospectif et observationnel de la majorité des études incluses dont le risque de biais est élevé. De plus, pour beaucoup, les patients inclus dans ces études étaient en soins intensifs. Cette population a un risque plus important de présenter une IRA indépendamment de l'exposition médicamenteuse (17). Un facteur de confusion ne peut donc être exclu.

Le mécanisme de la néphrotoxicité potentielle de l'association VAN-PT a été évoqué par certains auteurs. Il pourrait s'agir soit d'un effet additif avec une atteinte par néphrite interstitielle et une nécrose tubulaire soit d'une diminution de la clairance de la VAN par la PT ce qui aboutirait à une accumulation de la VAN (4,5,7,8).

Tableau 2 : Caractéristiques des méta-analyses

	Nombre d'études inclus	Nombre de patients	Groupe contrôle	Taux d'IRA lié à la PT+VAN	Odds ratio et IC
<u>Giuliano et al., 2016</u>	<p>9 études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 études de cohorte rétrospective - 1 étude de cohorte prospective) <p><u>6 résumés</u></p>	3 258	<ul style="list-style-type: none"> - VAN seule - VAN + β-lactamine (CEF ou MER) - VAN seule ou VAN + autre antibiotique 	5.5 à 46 %	<ul style="list-style-type: none"> - <u>VAN +/- β-lactam :</u> OR = 3,649 IC = 2,157-6,174 - <u>VAN+ β-lactam :</u> OR = 3,029 IC = 0,942-9,738 - <u>VAN seule :</u> OR = 3,980 IC = 2,749-5,763
<u>Hammond et al., 2017</u>	<p>14 études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 13 études de cohorte rétrospective - 1 étude de cohorte prospective 	3 549	<ul style="list-style-type: none"> - VAN+/- autre β-lactamine - VAN + CEF - VAN + CEF ou MER 	11 à 48,8 %	<ul style="list-style-type: none"> OR = 3,12 IC = 2,04-4,78 aOR = 3,11 IC = 1,77-5,47
<u>Mellen et al., 2017</u>	<p>6 études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 études de cohorte rétrospective - 1 étude de cohorte prospective 	963	<ul style="list-style-type: none"> - VAN seule - VAN + CEF - VAN + CEF ou MER 	NA	<ul style="list-style-type: none"> RR = 2,44 IC = 1,47-4,04

	Nombre d'études inclus	Nombre de patients	Groupe contrôle	Taux d'IRA lié à la PT+VAN	Odds ratio et IC
<u>Luther et al., 2018</u>	<u>15 études :</u> - 14 études de cohorte rétrospective - 1 étude de cohorte prospective <u>17 résumés</u>	24 799	- VAN seule - VAN + CEF ou CAR - PT seule - études avec des comparaisons multiples	5 à 65 %	<u>-VAN seule :</u> OR = 3,4 IC = 2,57-4,5 <u>-VAN + CEF ou CAR :</u> OR = 2,68 IC = 1,83-2,91 <u>-PT seule :</u> OR = 2,70 IC = 1,97-3,69
<u>Chen et al., 2018</u>	<u>8 études</u> (7 CR, 1 CP)	10 727	- VAN + CEF - VAN + CEF ou MER - VAN + Tobramycine et CEF	19,7 à 54,5 %	<u>- VAN +β lactamine :</u> OR = 1,57 IC = 1,13-2,01 <u>- VAN + CEF :</u> OR = 1,50 IC = 1,07-1,93

OR : odds ratio, aOR : odds ratio ajusté, IC : intervalle de confiance, RR : risque relatif, CEF : céfépime, MER : meropenem, CAR : carbapenem, NA : données manquantes.

3. Le système de pharmacovigilance en France

3.1. Définition

La pharmacovigilance a pour but l'identification, l'évaluation et la prévention du risque d'effet indésirable suite à l'utilisation de médicaments ou de produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré (60).

En France, la pharmacovigilance repose principalement sur le recueil de notifications spontanées d'effets indésirables potentiellement médicamenteux déclarés par les professionnels de santé, les patients, les associations agréées de patients et les industriels (61). Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament y compris les effets indésirables survenant en cas de mésusage, d'abus, de surdosage et/ou d'erreur médicamenteuse au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent (62,63). Depuis mars 2017, les patients peuvent eux-mêmes déclarer les effets indésirables liés au médicament *via* la plateforme signalement-sante.gouv.fr (64).

La pharmacovigilance a pour objectif de surveiller les potentiels effets indésirables liés aux médicaments en post-AMM (autorisation de mise sur le marché). Ce système permet, entre autres, la détection et la validation de signal, c'est-à-dire la relation entre un médicament et un effet indésirable qui était inconnue ou incomplètement documentée auparavant (65). Il peut s'agir d'effets indésirables non détectés pendant les essais cliniques, de nouvelles interactions médicamenteuses, d'une fréquence d'effet indésirable plus importante que lors des essais cliniques ou d'une erreur fréquemment rapportée. Ces signaux sont validés par des méthodes pharmaco-épidémiologiques (études de cohorte, cas-non cas, cas-témoins). Elles permettent de confirmer l'association entre la prise médicamenteuse et l'effet indésirable. Cette détection de signal permet de réévaluer la balance bénéfice/risque d'un médicament tout au long de sa commercialisation (66).

3.2. Structure

Le système de pharmacovigilance français est composé de 31 CRPV. Ces CRPV sont répartis sur l'ensemble du territoire national afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé ainsi que l'ensemble des déclarants (60). Leur rôle principal est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir le bon usage du médicament. Les CRPV sont au cœur du système de déclaration puisque qu'ils assurent le recueil et l'analyse des déclarations d'effets indésirables transmis par les professionnels de santé, les patients ou les associations agréées de patients *via* la plateforme internet (64) ou *via* le formulaire CERFA présenté en annexe 1. Ces déclarations sont transmises par les CRPV à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) *via* la BNPV (67,68).

L'ANSM est l'autorité nationale compétente en pharmacovigilance. Cette agence assure la mise en œuvre de ce système de pharmacovigilance et coordonne les CRPV. Cette agence, par le biais du comité technique de pharmacovigilance (CTPV), va prendre des décisions suite aux enquêtes menées sur un médicament par les CRPV. Elle va, par exemple, pouvoir demander une modification, une suspension ou un retrait d'AMM.

Ce système s'intègre dans l'organisation européenne de pharmacovigilance représentée par l'EMA (*European Medicines Agency* ou agence européenne du médicament). L'ANSM interagit aussi au niveau mondial avec l'organisation mondiale de la santé (OMS). L'EMA et l'OMS ont chacune une base de données de pharmacovigilance (Eudravigilance et Vigilyse, respectivement) (Figure 5).

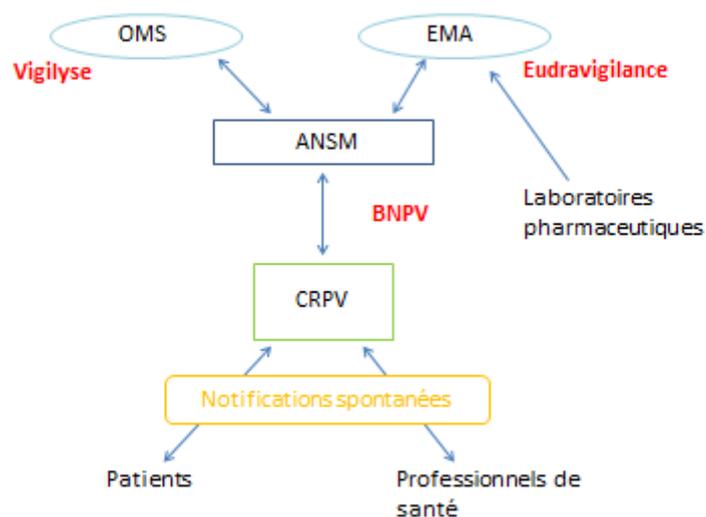


Figure 5 : Organisation de la pharmacovigilance en France

3.3. La base nationale de pharmacovigilance

Les CRPV notifient leur cas sur une base de données commune : la BNPV. Le codage des effets indésirables et des pathologies utilise le dictionnaire *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®). Ce dictionnaire a été développé par l'*International Conference on Harmonization* (ICH). Il repose sur une terminologie médicale internationale, spécifique et standardisée. L'utilisation de ce dictionnaire permet d'uniformiser la saisie et l'enregistrement dans la base afin de faciliter l'analyse des données (69).

Ce dictionnaire est hiérarchisé en cinq niveaux en fonction de la précision du terme. Cette structure permet des extractions par groupement spécifique ou large, selon le niveau de spécificité requis. Le niveau *Lowest Level Term* (LLT - terme de plus bas niveau) fournit une spécificité maximum. Les termes de haut niveau sont utiles pour l'analyse de données car ils facilitent l'extraction.

De plus, la terminologie est structurée de telle sorte que la sélection d'un terme, lors de la saisie, entraîne automatiquement l'attribution des termes de groupement plus élevé dans la hiérarchie (70) (Figure 6).

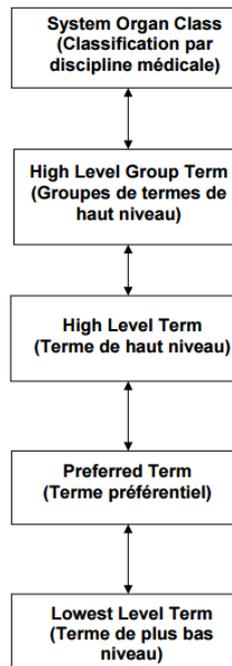


Figure 6 : Hiérarchie structurale de la terminologie MedDRA® (70)

Le dictionnaire MedDRA® contient également des SMQ (*Standardized MedDRA Queries*). Ces SMQ sont des groupements de termes MedDRA qui se rapportent à une pathologie ou à un centre d'intérêt définis et qui se situent au niveau des termes préférentiels dans la hiérarchie de la terminologie (Figure 6). Par exemple, la défaillance rénale aiguë fait partie des SMQ. Les SMQ permettent d'aider à l'extraction et à l'identification des cas d'effets indésirables médicamenteux (71).

3.4. La méthode française d'imputabilité

L'analyse des déclarations d'effet indésirables est effectuée au sein de chaque CRPV selon la méthode d'imputabilité française. Elle a pour but d'harmoniser et de standardiser cette démarche d'imputation.

L'imputabilité peut être définie comme une estimation de la relation causale entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable, chez une personne donnée, à un moment donné (72). En France, la première méthode d'imputabilité a été publiée par Dangoumau *et al.* en 1978 (73). Il s'en est suivi une réactualisation en 1985 par Bégau *et al.* (74) puis en 2011 par le cercle de réflexion sur l'imputabilité (75). A l'heure actuelle, la méthode dite Bégau est la méthode de référence en France (Figure 7).

La méthode française d'imputabilité est une méthode algorithmique qui combine une imputabilité intrinsèque avec des critères «chronologiques» et «sémiologiques» et une imputabilité extrinsèque avec des critères « bibliographiques ». Ces deux imputabilités sont évaluées de manière indépendante pour chaque couple médicament / effet indésirable.

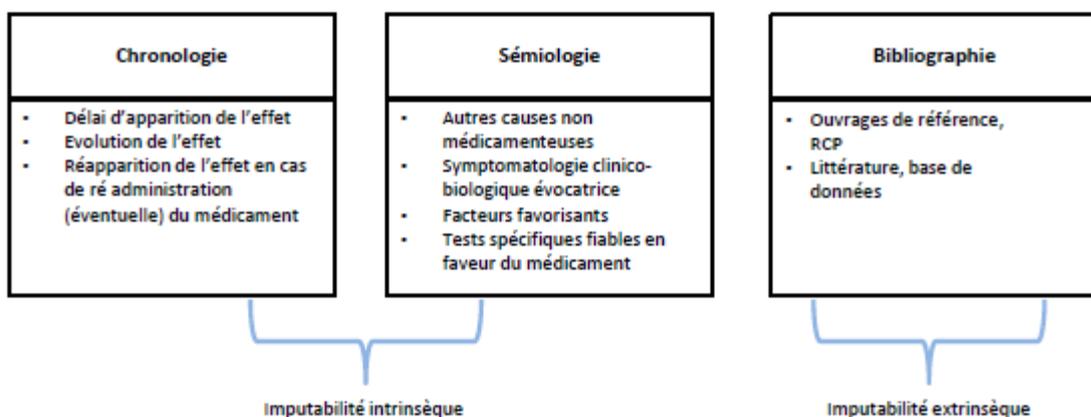


Figure 7 : Méthode d'imputabilité française Bégau *et al.* (74)

PARTIE 2 : ETUDE CAS-NON CAS

En novembre 2016, un *cluster* de cas d'IRA chez des patients traités par bithérapie associant VAN et PT a été enregistré par le CRPV de Lyon. Une recherche bibliographique nous a permis de trouver des travaux récents suggérant une néphrotoxicité accrue de la bithérapie VAN et PT par rapport à une monothérapie avec l'un de ces antibiotiques.

L'objet de ce travail est d'étudier le signal de pharmacovigilance « IRA et association VAN-PT » grâce aux notifications spontanées reçues par le réseau français des CRPV.

Pour confirmer ce signal, une étude cas-non cas ou étude de disproportionnalité a été réalisée. Ces études permettent de mettre en évidence une « sur-notification » ou une notification disproportionnelle d'un EI particulier associé à un médicament ou à une association médicamenteuse d'intérêt par rapport aux autres effets notifiés dans la BNPV. Cette méthode repose sur le calcul du Reporting Odds Ratio (rOR).

Nous présentons dans cette partie l'article scientifique qui sera soumis à la revue European Journal of Clinical Pharmacology.

1. **Abstract**

Background In November 2016 the pharmacovigilance center of Lyon noted an increase of reports of acute kidney injury (AKI) with concomitant treatment of vancomycin and PT. We decided to perform a case/non case study in the French pharmacovigilance database (FPVD). Our objective was to investigate the relationship between the combination of vancomycin - piperacillin/tazobactam (PT) and the risk of AKI compared to vancomycin alone. Then, we did a subgroup analysis to identify potential risk factors for nephrotoxicity.

Methods In the present study, we selected adverse recorded in the French pharmacovigilance database between 1 January 2000 and 31 December 2016. Cases were identified using the broad-ranging "acute renal failure" standardized MedDRA Queries (SMQ).

Results Of the 4407 reports, 2658 affected vancomycin alone or VAN+PT recorded in the FVPD during the study period and 651 matched the SMQ "Acute renal failure". Concomitant vancomycin and PT was associated with increased notifications of AKI relative to vancomycin alone (OR, 1.3; 95% CI, 1.05-1.61), vancomycin or PT (OR, 2.34; 95% CI, 1.9-2.87) and PT alone (OR, 9.58; 95% CI, 6.86-13.37). As expected according to published data, vancomycin was associated with an increased signal of AKI compared to PT (OR, 7.38; 95% CI, 5.44-10).

Conclusions This study on the FPVD identified a signal for VAN-PT and AKI. These results allowed to inform clinicians of this adverse drug reaction (ADR) and to make them aware of the evaluation of the risk-benefit balance when initiating VAN-PT therapy. Finally, further studies are needed to know the incidence of AKI with concomitant VAN+PT and to evaluate the true mechanisms behind this additive nephrotoxic effect.

2. Introduction

Acute kidney injury (AKI) is reported in 3.2 to 20% (5) of hospitalized patients, and is associated with increased morbidity and mortality (15–17). In intensive care units (ICU), AKI occurs most commonly in association with sepsis (76). Bagshaw *et al* showed that 64.4% of critically ill patients with septic shock developed AKI within 24 h of ICU admission (77). AKI may be a consequence of sepsis itself or can be caused by therapeutic interventions including medications. Several antimicrobials are known to be nephrotoxic drug as vancomycin, acyclovir, amphotericin B, aminoglycosides, and the polymyxins (78).

The glycopeptid antibiotic vancomycin is widely used intravenously (IV) for the treatment of infections due to gram-positive pathogens such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (79). This antibiotic is well known for its nephrotoxic side effect since many years, initially attributed to a large amounts of fermentation broth impurities (43). After the improvement of fermentation methods and purification, nephrotoxicity has become less frequent (5 to 10%) and reversible (2,44). Currently, the incidence of nephrotoxicity varied between studies from 5% to 43% (80). Risk factors for vancomycin-associated nephrotoxicity include high blood concentration of antibiotic (especially > 20 mg/L) or doses (>4g/day), concomitant nephrotoxic treatment, duration therapy (> 7 days), severity of illness, history of kidney disease, obesity and admittance to the ICU (81,82). The mechanism of vancomycin-induced nephrotoxicity is uncertain but could be related to an injury of the proximal tubule cells, and to an interstitial nephritis (49,81). The risk of nephrotoxicity is increased 3- to 4-fold when vancomycin is combined with aminoglycosides and other nephrotoxic agents (83).

However, vancomycin is frequently associated with other antibiotics, such as piperacillin-tazobactam (PT), a β -lactam/ β -lactamase inhibitor combination. This association is used during initial empiric therapy of moderate-to-severe infections of unknown etiology including osteomyelitis, sepsis, abdominal infection or nosocomial pneumonia. Even though nephrotoxicity rates are low for PT monotherapy (84), many

recent reports have suggested a potential association between the use of PT with vancomycin and the risk of AKI compared with vancomycin alone or vancomycin combined with another β -lactam (4–8). Indeed, previous studies, comparing the VAN-PT association with the vancomycin alone, showed an increased odds ratio (OR) ranging from 2.03 to 5.88 for AKI (50,54,56,85–87) but were limited in sample size and no pharmacovigilance database have been interrogated to our knowledge.

In November 2016 the pharmacovigilance center of Lyon noted an increase of reports of AKI with concomitant treatment of vancomycin and PT. We decided to perform a case/non case study in the French pharmacovigilance database (FPVD). Our objective was to investigate the relationship between the combination of vancomycin-PT and the risk of AKI compared to vancomycin alone.

3. Patients and Methods

3.1. Data source

This study was performed in the FPVD, in which spontaneously reported adverse drug reaction (ADR) have been registered since 1985 by 31 French Pharmacovigilance Centers. The present dataset analysis was approved by 31 regional pharmacovigilance centers and the French National Healthcare Products and Drug Safety Agency [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)], which manages the database and helped us with data extraction.

For each reported ADR, information on patient (e.g. age, gender), description of the ADR (e.g. date of occurrence, progression) and drug exposure (e.g. dates of introduction and withdrawal, doses) are recorded in the FPVD, along with a summary of the clinical report. The regional pharmacovigilance center analyzes each ADR and evaluates the relation between drugs and ADR. For each report, causality is assessed according to the French national pharmacovigilance system's standard procedure (74). If a drug is considered responsible for the ADR, it is defined as « suspect ». If not, it is defined as « associated ». Furthermore, an ADR is categorized as “serious” when it

leads to hospitalization or prolongation of hospitalization, permanent disability/incapacity, life-threatening or the death of the patient, other serious medical situation and congenital anomaly. Finally, ADRs are coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 21 (69).

3.2. Selection of cases and non-cases

In the present study, we selected ADRs recorded in the FPVD between 1 January 2000 and 31 December 2016. Inclusion started from 2000 because before that date there was no summary of the clinical report.

Only serious ADR with vancomycin and/or PT were extracted : a group of case, defined by the standardized MedDRA Queries (SMQ) (71) « acute renal failure », and a non-case group, defined as all the remaining ADR except « acute renal failure », recorded in the FPVD during the same period. This broad SMQ was chosen to take into account cases of AKI coded under another MedDRA term (Tableau 3). Only serious ADR with vancomycin and/or PT coded as suspect, interaction or concomitant drugs were extracted because they were the most relevant.

In order to take into account a possible misclassification of ADR in such database, we ruled a careful clinical analysis of all summary of the clinical report. Each summary was analyzed by one trained pharmacologist, looking for the following parameters: other etiology of AKI, (e.g dehydration, rhabdomyolysis), AKI from other drug than vancomycin and/or PT, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), serum creatinine level not exceeding 1.5 times baseline (criterion based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (1)), non-evocating timelines of the role of vancomycin or PT, ADR poorly informative. In case of disagreement between the clinical pharmacology analysis and the initial coding of the ADR, the eligibility and the classification for each concerned ADR were resolved via a collegial discussion including at least two trained pharmacologist.

Tableau 3 : MedDRA terms included in the SMQ “acute renal failure”(71)

Acute kidney injury	Creatinine renal clearance abnormal
Acute phosphate nephropathy	Creatinine renal clearance decreased
Acute prerenal failure	Creatinine urine abnormal
Anuria	Creatinine urine decreased
Azotaemia	Crystal nephropathy
Continuous haemodiafiltration	Fractional excretion of sodium
Dialysis	Glomerular filtration rate abnormal
Foetal renal impairment	Glomerular filtration rate decreased
Haemodialysis	Hypercreatininaemia
Haemofiltration	Intradialytic parenteral nutrition
Hyponatriuria	Kidney injury molecule
Neonatal anuria	Nephritic syndrome
Nephropathy toxic	Nephritis
Oliguria	Oedema due to renal disease
Peritoneal dialysis	Protein urine present
Prerenal failure	Proteinuria
Renal failure	Renal function test abnormal
Renal failure neonatal	Renal transplant
Renal impairment	Renal tubular disorder
Renal impairment neonatal	Renal tubular dysfunction
Albuminuria	Renal tubular injury
Blood creatinine abnormal	Renal tubular necrosis
Blood creatinine increased	Tubulointerstitial nephritis
Blood urea abnormal	Urea renal clearance decreased
Blood urea increased	Urine output decreased
Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased	

3.3. Outcomes

Our outcome was the reported AKI with the combination of vancomycin and PT compared to the reported risk of AKI with vancomycin alone. Secondary outcome was the comparison of risk of reported AKI with the combination of vancomycin and PT compared to the risk of reported AKI with vancomycin alone or PT alone. We also assessed the risk of reported AKI with the combination of vancomycin and PT compared to the risk of reported AKI with PT, and the risk of reported AKI with vancomycin alone compared to the risk of reported AKI with PT, in order to verify that the nephrotoxicity of vancomycin itself is well represented in our data.

3.4. Statistical analysis

The case–non case analysis we used allowed us to compute reporting odds ratios (rORs, see Figure 8) as a measure of disproportionality and its 95% confidence interval (Ci). The rOR is the odds of exposure to the drug among cases divided by the odds of exposure to the drug among non-cases. Notably, the case–non case method reveals an association but does not quantify the risk of occurrence for a given patient exposed to the drug. It is a validated method of safety signal detection (88).

We also conducted subgroup analyses for the primary outcome, in order to identify potential risk factors for nephrotoxicity. Tested candidates risk factors were a priori defined for their usual influence on the renal function: medical history of kidney disease, of high blood pressure, of diabetes mellitus, of myeloma; use of other nephrotoxic drugs; and overdose of vancomycin (24,25). For the subjects treated with the combination vancomycin and PT, we also compared the doses of piperacillin between cases and non-cases (using a Wilcoxon test as its distribution was not normal). Finally, we described the evolution of the plasma creatine levels in the cases treated by the combination and in the cases treated by the vancomycin alone.

Quantitative data are expressed as mean and standard deviation; qualitative variables are expressed in number of subjects and percentage. Analyses have been conducted using R (89) (version 3.3.1).

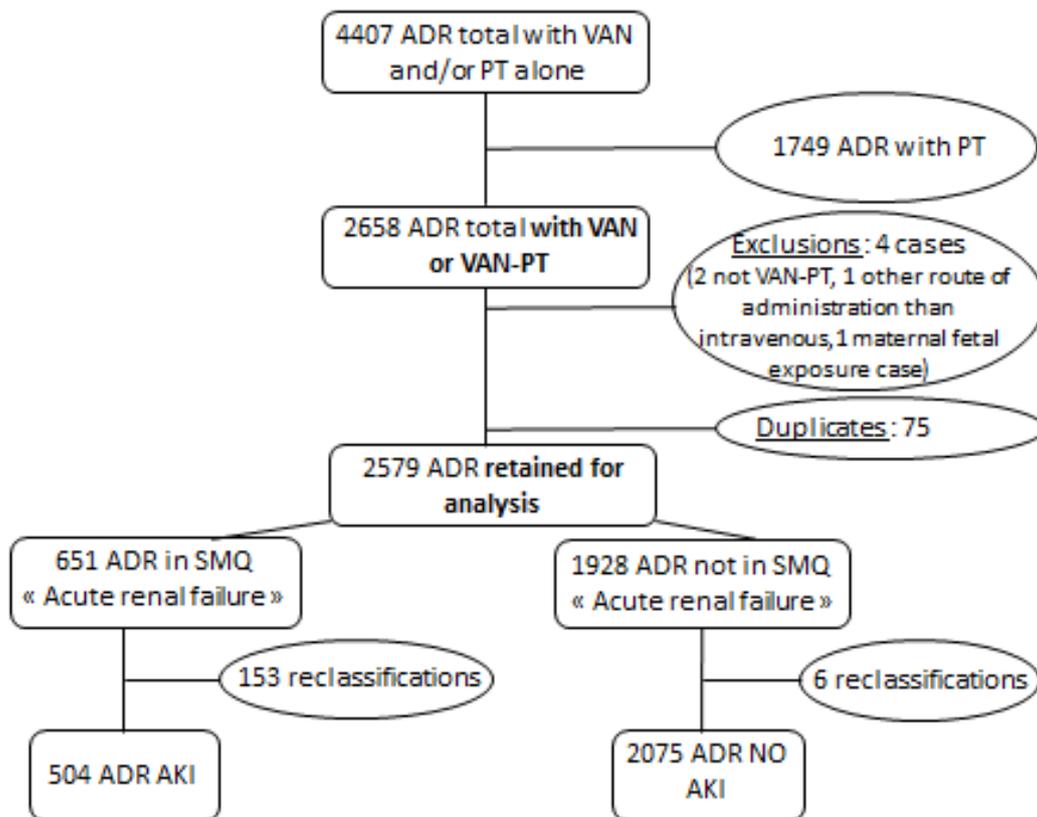
	Number of cases of AKI	Number of cases of other ADRs (non-cases)
VAN + PT	a	b
VAN or PT	c	d

$$rOR = \left(\frac{a}{c}\right) / \left(\frac{b}{d}\right)$$

Figure 8: Calculation of the reporting odds ratio (rOR)

4. Results

Of the 4407 reports, 2658 affected vancomycin alone or VAN+PT recorded in the FVPD during the study period and 651 matched the SMQ “Acute renal failure”. After reviewed of all reports, 153 cases were reclassified in the non-cases, including 36 DRESS syndromes, 31 AKI from to other drugs, 24 non-evocating timelines of the role of vancomycin or PT, 5 serum creatinine levels not exceeding 1.5 times baseline, 2 empty files; and 6 non-cases were reclassified in the cases notably (Figure 9).



ADR, adverse drug reaction; AKI, acute kidney injury; PT, piperacillin/tazobactam; SMQ, standardized MedDRA queries VAN, vancomycin

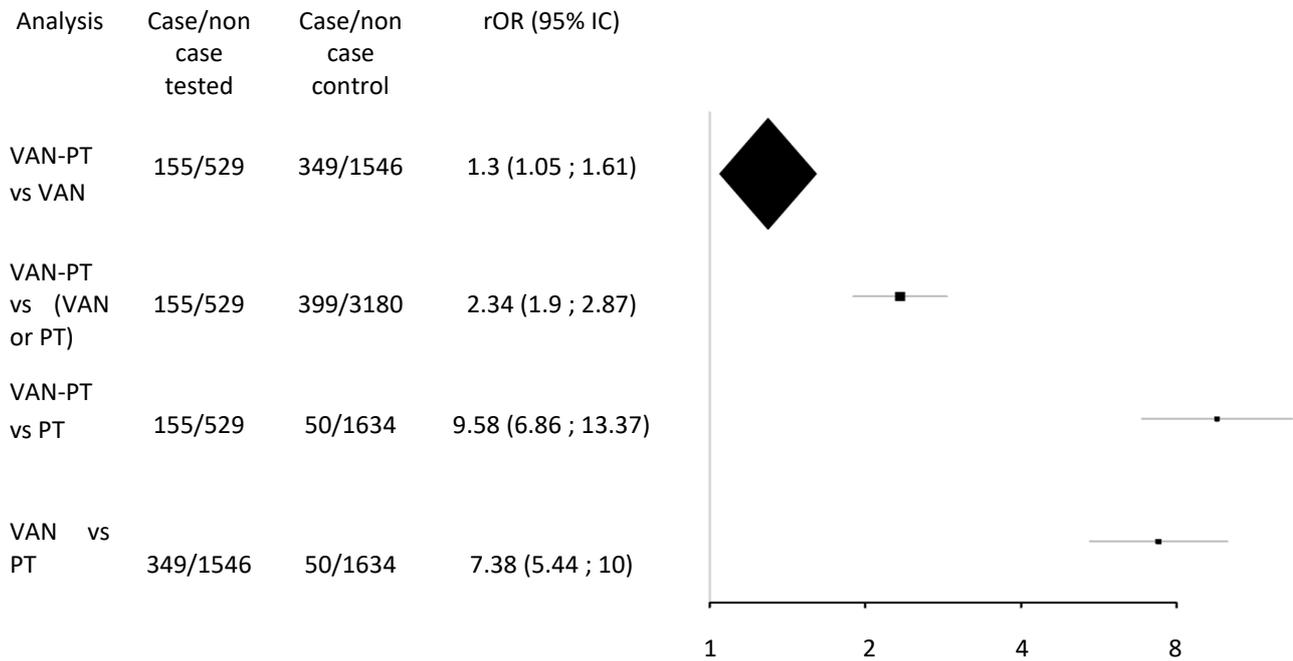
Figure 9 : Flowchart

55.6% of the patients with ADR under vancomycin or VAN+PT were male. The sex ratio was 1.2 in the vancomycin group *versus* 1.4 in the VAN+PT group. The mean age of patients in the vancomycin group was 55.99 ± 23.8 years and was 55.19 ± 20.71 years in the VAN+PT group. The mean serum creatinine level at baseline was $85.3\mu\text{mol/L} \pm 33.6$ in the vancomycin group and $76.5\mu\text{mol/L} \pm 25.8$ in the VAN+PT group (Tableau 4).

Tableau 4 : Main characteristics of patients in the Vancomycin (VAN) group and in the VAN+PT group (included cases and non-cases)

	VAN	VAN-PT
Age (years) ¹	56.0 ± 23.8	55.2 ± 20.7
Weight (Kg) ¹	68.7 ± 28.1	71.7 ± 25.2
Baseline creatinine (µmol/L) ¹	85.3 ± 33.6	76.5 ± 25.8
Sex (n)	F : 854 M: 1036	F : 289 M: 395
High blood pressures ²	520 (27.4)	191 (27.9)
Diabetes (%)	302 (15.9)	102 (14.9)
Multiple myeloma (%)	25 (1.3)	15 (2.2)
Chronic kidney disease (%)	169 (8.9)	50 (7.3)
Nephrotoxic antibiotic (%)	438 (23.1)	221 (32.3)
Nephrotoxic drug (%)	293 (15.5)	206 (30.1)
Overdose vancomycin (%)	245 (12.9)	80 (4.2)
¹ , expressed as mean and standard deviation ; ² , expressed as number and percentage ; F, female; M, male		

Concomitant vancomycin and PT was associated with increased notifications of AKI compared with vancomycin alone (rOR, 1.3; 95% CI, 1.05-1.61), vancomycin or PT (rOR, 2.34; 95% CI, 1.9-2.87) and PT alone (rOR, 9.58; 95% CI, 6.86-13.37) (Figure 10). As expected from published data, vancomycin was associated with an increased signal of AKI compared to PT (rOR, 7.38; 95% CI, 5.44-10).



PT, piperacillin/tazobactam ; VAN-PT, vancomycin + piperacillin/tazobactam ; VAN, vancomycin ; diamond, main criterion.

Figure 10 : Graphical representation of rOR for the different performed comparison

The subgroup analyses were inconclusive except for vancomycin overdose (rOR, 2.66; 95% CI, 1.33-5.32) (Tableau 5). There was no significant difference of PT doses between cases and non-cases (p-value = 0.06945) (Figure 11).

Tableau 5 : Sub-groups analyses on the primary outcome

Variable	Yes n/N	rOR
High blood pressures	209/502	1.03 (0.72 ; 1.48)
Diabetes	130/274	0.9 (0.55;1.45)
Multiple myeloma	14/26	3.62 (0.92;14.21)
Chronic kidney disease	58/161	0.84 (0.41;1.76)
Nephrotoxic antibiotic	204/455	0.43 (0.29;0.63)
Nephrotoxic drug	94/405	1.19 (0.75;1.87)
Overdose vancomycin	241/84	2.66 (1.33;5.32)

Yes, potential risk factor ('Variable') present; No, potential risk factor not present; n, cases; N, non-cases, rOR: reported OR of vancomycin-PT against vancomycin alone in the sub-group.

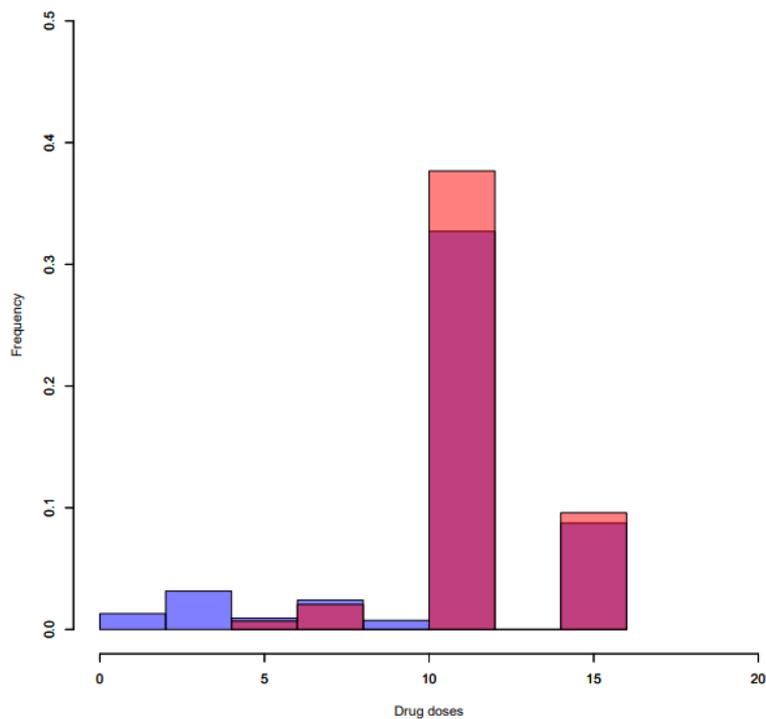
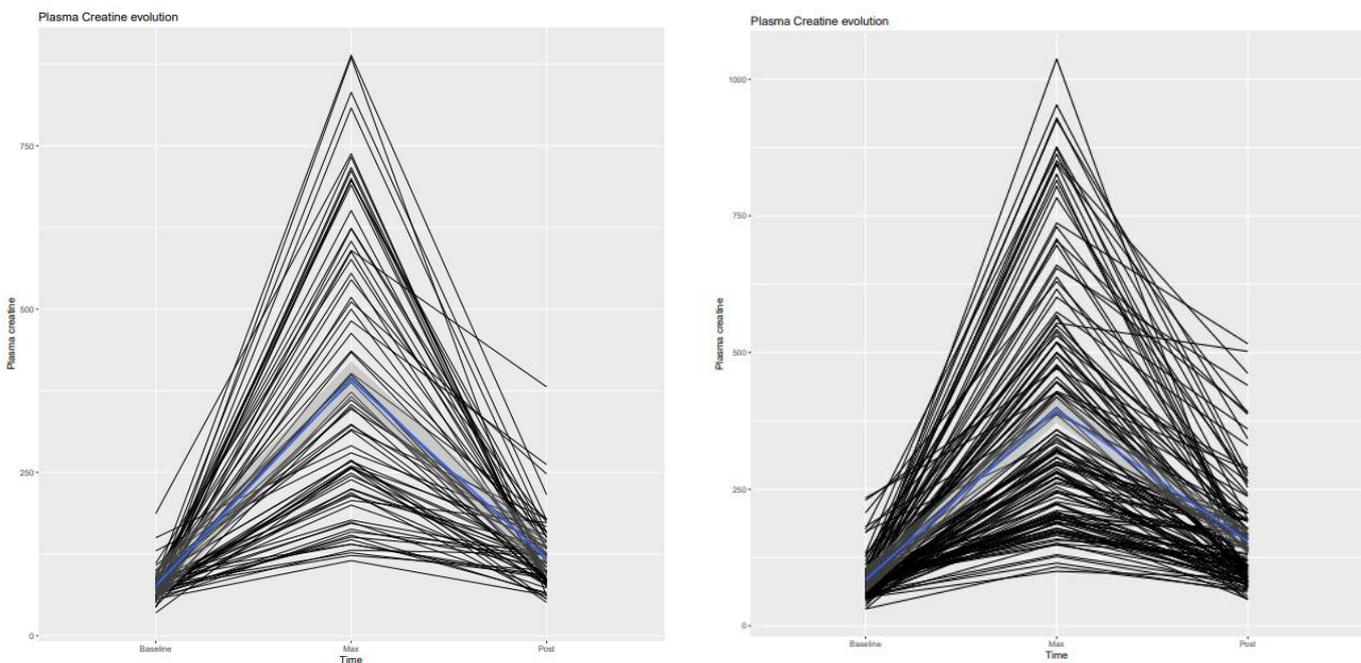


Figure 11 : Drug doses for cases (pink) and non-cases (blue) (purple=both)

The mean time for the occurrence of AKI in the VAN-PT group was 7.3 ± 6.1 days and 9.2 ± 9.1 days in the vancomycin group. The creatinine peak occurred on average at 10.5 days for the VAN-PT group (median = 9 days, third quartile = 13.25 days) and 15.6 days for the vancomycin group (median = 12 days, third quartile = 19 days). Data for long term evolution of plasma creatinine were heterogeneous. Taken into account a minimum delay of 29 days, final creatinine remained the double of the baseline in 19.1% subjects in the VAN-PT group and 25.9 % subjects in the VAN group (delay for final creatinine ranged to 30 days and 107 days) (Figure 12).



The black line corresponds to a subject; the blue line corresponds to the mean; the gray area corresponds to the CI of the mean. The times of the peak ('Max') and of the final ('post') observed values of plasma creatine ranged from 1241 to $48\mu\text{mol/L}$ and from 1 to 185 days, respectively.

Figure 12 : Evolution of renal function in cases VAN-PT (left) and vancomycin (right)

5. Discussion

Results of our study suggested an association between concomitant VAN-PT administration and the development of AKI compared to vancomycin alone. AKI was approximately 1.3 times (95% CI, 1.05-1.61) more reported for patients treated to VAN + PT association compared to vancomycin alone. This over-notification of AKI was more important with concomitant VAN-PT compared to vancomycin or PT alone (Figure 10). As expected, vancomycin treatment alone or in combination with PT was associated with an increased reported risk of AKI compared to PT. We were unable to assess potential risk factors except vancomycin overdosage. There was no significant statistical difference between piperacillin doses in cases compared to non-cases, 70% of patients exposed to piperacillin had 12g / day, which corresponds to the usual dosage and 19% of patients received 16g/day (maximum recommended dose) (51). Finally, the creatinine peak seems to be achieved in expected ranges according to the literature between 4-17 days (80) for vancomycin and about 8 days for VAN-PT (7).

This difference of rOR (Figure 10) between VAN-PT compared to vancomycin and VAN-PT compared to vancomycin or PT alone is probably due to a dilution though the lower risk of AKI with PT. The subgroup analysis did not identify risk factors likely due to a lack of information in notifications and their imbalance between groups. These results, especially the association with nephrotoxic antibiotic, are not consistent with the data in the literature. Indeed, the association of nephrotoxic drug with VAN increases 3 to 4 fold the risk of AKI (83).

The present study has limitations inherent to case/non-case design. The main limits of disproportionality analyses from pharmacovigilance data are a high risk of bias, and underreporting of ADRs (90,91). Thereby, it has been previously shown that underreporting did not differ within the same therapeutic group of drugs (92). This suggests that comparison between VAN-PT and vancomycin is acceptable. Moreover, an under-notification would tend to decrease a signal, thus reinforcing our results. Another limit is the quality of notification, which depends on many variables (e.g. severity of ADR, the analysis by the regional pharmacovigilance center who notified).

Moreover, some data are not collected in the pharmacovigilance notification (e.g. health services because hospitalization in ICU is a risk factor for developing AKI (17)) complicating the analyze of risk factors. Furthermore, we cannot exclude that our results could be biased by a confusion factor, notably following the indication of the bi-therapy: the more severe a patient is, the more likely he would be treated by a bi-therapy and would have an increased risk of renal failure through the disease itself. Adjusting the analysis for taking into account the severity of the disease was hardly feasible due to the poor quality of the disease's severity description in the database. The unadjusted rOR we reported could be explained by a confusion bias.

Our study provides a novel observation of the risk of AKI associated with concomitant vancomycin and PT with an original approach. Indeed, this is the first study on this subject to question a database, the other studies were mainly retrospective cohort studies. To our knowledge, the present study is the first to use disproportionality analysis applied to the assessment of AKI with treatment concomitant vancomycin and PT. The database used (FPVD) is the strength of our study, because it allows us to have a large number of notifications with a representative population of users. Moreover, this analysis studied all AKI induced by vancomycin and/or PT during 16 years which allowed to study a large population (4407 notifications and 504 cases of AKI). An originality of this study was the review of all cases and not case individually to validate their inclusion in cases or non-cases groups.

Ours results are coherent with the literature, 5 meta-analyses confirming this observation with a complementary approach (4–8). In 2017, Hammond *et al.* (4) showed an increased risk of AKI of VAN-PT group compared to vancomycin alone or vancomycin + β -Lactam combination (OR = 3.12; 95% CI, 2.04- 4.78). Following this study, Luther *et al.* (7) performed another meta-analysis, including more than 24,000 patients, the AKI rate under VAN-PT was 22.2% versus 12.9% in the comparator group. The mechanism of the apparent increase in nephrotoxicity with the combination VAN-PT is not well-understood. It could be an additive effect of an interstitial nephritis and a tubular necrosis or the result of a decrease in the clearance of vancomycin by PT, leading to an accumulation of vancomycin (4,5,7,8).

6. Conclusion

In conclusion, this study on the FPVD identified a signal for VAN-PT and AKI. These results contribute to inform clinicians of this ADR and to make them aware of the evaluation of the risk-benefit balance when initiating VAN-PT therapy. This signal is currently being analyzed by the European Medicines Agency. The summary of the characteristics of piperacillin-based proprietary medicinal products has recently been updated with the addition of this interaction and that of vancomycin should be modified shortly for harmonization (51). Finally, further studies are needed to know the incidence of AKI with concomitant VAN+PT and to evaluate the true mechanisms behind this additive nephrotoxic effect.

PARTIE 3 : DISCUSSION

1. Discussion sur les résultats

Nos résultats suggèrent une sur-notification des IRA sous VAN-PT par rapport à la VAN en monothérapie (rOR = 1,3, IC à 95% [1,05-1,61]). Cette sur-notification est encore plus importante lorsque le groupe comparateur comprend les patients traités par VAN ou PT (rOR = 2,34, IC à 95% [1,9-2,87]). Nous avons analysé le nombre de notifications d'IRA sous VAN comparé à celui sous PT qui montre que cet effet indésirable est 7 fois plus notifié avec la VAN qu'avec la PT (rOR = 7,38, IC à 95% [5,44-10]) (93).

Dans un second temps, nous avons cherché à identifier d'éventuels facteurs favorisant la survenue d'IRA lors de l'association VAN-PT. Les facteurs étudiés ont été sélectionnés en fonction des données de la littérature et de la faisabilité de leur recueil : HTA, myélome, IRC, diabète, l'association à des antibiotiques ou à des médicaments néphrotoxiques et le surdosage en VAN (24,25). Dans la population traitée par VAN-PT ou VAN seule, seul le surdosage en VAN était significativement plus présent dans les cas *versus* les non cas (rOR = 2,66, IC à 95% [1,33-5,32]). De plus, dans cette population, il n'y avait pas de différence significative entre la dose de piperacilline des cas et des non cas. Parmi les patients pour lesquels l'information était disponible, 11% ont reçu une dose < 12g/j, 70 % ont reçu 12g/j ce qui correspond à la dose habituelle et 19 % ont reçu 16g/j (posologie maximale recommandée) (51).

Enfin, le pic de créatinine plasmatique est atteint en moyenne au bout de 10,5 jours dans le groupe traité par VAN-PT et au bout de 15,6 jours dans le groupe traité par VAN ce qui est en accord avec les données de la littérature qui se situent entre 4 et 17 jours (45) pour la vancomycine et environ 8 jours pour VAN-PT (7) .

Cette différence de rOR entre VAN-PT comparé à la VAN et VAN-PT comparé à la VAN ou PT seule est probablement due à une dilution de l'effectif avec peu de cas d'IRA sous PT (50 cas). L'analyse des sous-groupes n'a pas permis d'identifier de facteurs favorisant la survenue d'IRA. Toutefois, il s'agit de données difficiles à recueillir dans les dossiers de pharmacovigilance. En outre, l'important déséquilibre des effectifs dans nos sous-groupes peut en partie expliquer ces résultats. Nos résultats suggèrent que l'association avec un antibiotique néphrotoxique serait un facteur « protecteur » de la survenue d'insuffisance rénale. Ceci n'est pas cohérent avec les données de la littérature. En effet, l'association de médicament ou d'antibiotique néphrotoxique à la VAN augmente 3 à 4 fois le risque d'IRA (83).

2. Limites de notre étude

Les principales limites des analyses de disproportionnalité à partir des bases de données de pharmacovigilance sont un risque élevé de biais et une sous-déclaration des effets indésirables.

Dans notre étude nous n'avons pas pu nous affranchir d'un éventuel facteur de confusion, à savoir, les différences d'indications de traitement entre les cas et les non-cas. Les indications de la monothérapie par VAN et de l'association VAN+PT sont différentes laissant supposer que les patients traités par l'association présentaient un sepsis plus sévère pouvant à lui seul être responsable de l'IRA (Figure 13).

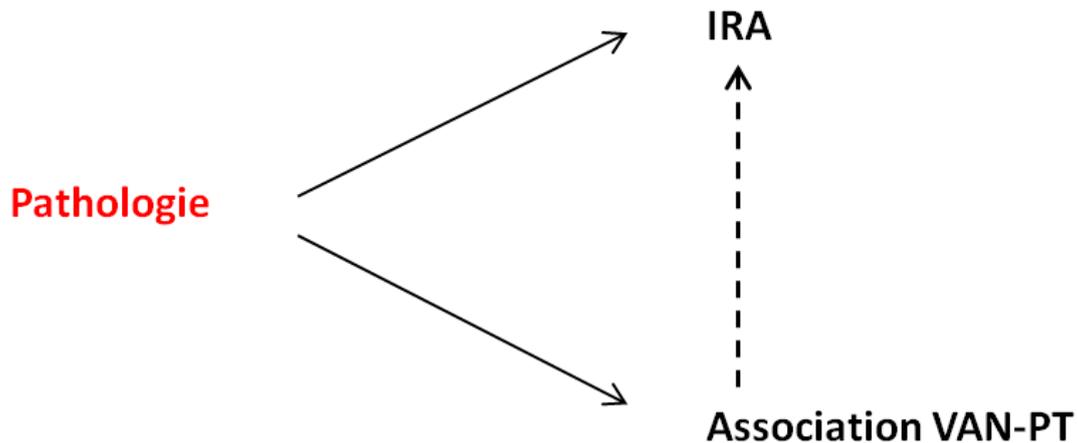


Figure 13 : Facteur de confusion

L'ajustement sur la sévérité de l'infection n'a notamment pas été possible en raison de la mauvaise qualité de la description de pathologie dans la base de données. Pour la même raison, nous n'avons pas pu réaliser d'ajustements sur d'autres facteurs (patients de réanimation, antécédent de maladie rénale...). Dans notre étude, le rOR n'est pas suffisamment important pour exclure que les résultats ne soient pas uniquement en lien avec ce facteur de confusion (94).

Par ailleurs, il est maintenant bien connu qu'une des limites à la notification spontanée est la sous-notification des effets indésirables, seulement 10 % des EIM seraient rapportés. Cela est problématique lors de la détection de signal avec le risque de ne pas détecter un signal existant en raison d'un manque de puissance (90,91). Cependant, il a été montré précédemment que la sous-déclaration ne différait pas au sein d'un même groupe thérapeutique de médicaments (92). Nos résultats ne peuvent pas être en lien avec une notification préférentielle pour tel ou tel antibiotique. La problématique de la sous notification est toutefois plus importante en cas de résultats négatifs. L'autre limite est la qualité et l'informativité des notifications, qui varient en fonction de nombreux paramètres : gravité et sévérité de l'EI rapporté, type de notificateur (patients, médecins, pharmaciens..). Ainsi, comme exposé précédemment, il est difficile en rétrospectif de recueillir toutes les informations nécessaires lors de la mise en œuvre d'une étude spécifique sur la BNPV.

3. Force et originalité de cette étude

Les principales forces de cette étude sont le nombre important de notifications d'IRA (504 cas) et la période d'inclusion (16 ans).

L'originalité de cette étude est d'avoir revu manuellement tous les cas et non cas pour valider leur inclusion dans ces deux groupes. Chaque résumé a été analysé par un pharmacien qualifié. En cas de désaccord entre l'analyse du pharmacien et le codage initial des effets indésirables, une discussion collégiale incluant au moins deux pharmacologues formés avait lieu dans le but de classer cet EIM dans un des deux groupes. Au total, 159 notifications ont été reclassés soit 6,2% des notifications inclus dans l'étude (153 notifications sont passées des cas au non cas et 9 des non cas au cas).

4. Les perspectives

Cette étude a permis d'identifier un potentiel risque d'IRA sous VAN-PT, EIM qui est de plus en plus décrit dans la littérature. Cependant, comme la majorité des articles sur le sujet, un éventuel facteur de confusion n'a pas pu être pris en compte dans notre étude et nous n'avons pas pu produire de résultats ajustés. De nouvelles études de meilleure qualité méthodologique s'avèrent nécessaires pour conclure sur le risque d'IRA associée à la VAN + PT. Il pourrait ainsi être envisagé une étude de cohorte prospective ou une étude avant/après. En effet, suite à ces publications, différents services hospitaliers ont modifié leur attitude thérapeutique en associant la VAN à la cefepime à la place de la PT. Il serait intéressant de voir si, suite à ce changement de pratique, une diminution des IRA est observée.

Conclusions

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est observée chez 20% des patients hospitalisés. Cette atteinte est potentiellement grave, augmentant la morbidité et la mortalité. La néphrotoxicité médicamenteuse est une des étiologies de l'IRA (16 à 33% des atteintes rénales sont dues aux médicaments) et certains médicaments, tels que la vancomycine (VAN), justifient une surveillance accrue de la fonction rénale. En novembre 2016, au centre de pharmacovigilance de Lyon, a été observée une augmentation des notifications d'IRA liée à la prise concomitante de VAN et de pipéracilline-tazobactam (PT). Une recherche bibliographique a alors permis d'identifier plusieurs travaux récents suggérant un risque accru de néphrotoxicité lié à l'administration concomitante de VAN et PT par rapport à une monothérapie avec l'un de ces antibiotiques ou à une association VAN+ β -lactamine.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail de thèse était de réaliser une étude cas/non cas à partir de la base nationale de pharmacovigilance afin de confirmer ou d'infirmer l'existence d'un signal quant à un sur-risque d'IRA lors de l'association VAN-PT par rapport à la VAN seule. Nous avons effectué par la suite une analyse en sous-groupes dans le but d'identifier d'éventuels facteurs de risque de néphrotoxicité lors de cette association.

Notre étude montre une sur-notification des IRA lors de l'association VAN-PT. Elles sont 1,3 fois plus notifiées que les IRA en lien avec la prise de VAN seule (odds ratio (OR) = 1,3 ; intervalle de confiance (IC) à 95% [1,05-1,61]) et 2,3 fois plus notifiées que dans le groupe de patients traités par VAN ou PT en monothérapie (OR=2,34 ; IC à 95% [1,9-2,87]). Par ailleurs, l'analyse en sous-groupe montre que le surdosage en VAN est statistiquement associé à une augmentation du risque d'IRA dans notre population de patients (OR=2,66 ; IC à 95% [1,33-5,32]). Néanmoins, l'identification de facteurs de risque a été limitée par la difficulté à recueillir ce type d'information dans les dossiers de pharmacovigilance ainsi qu'à un important déséquilibre des effectifs dans les sous-groupes, rendant délicate toute conclusion.

La principale limite de ce travail est la sous-notification des effets indésirables par les professionnels de santé et la qualité de celle-ci. Seulement 10% des effets indésirables sont notifiés pouvant empêcher l'identification de signal. Ce phénomène peut conduire à sous-estimer l'ampleur d'un problème. Cette méthode ne saurait donc se substituer aux études pharmaco épidémiologiques mais elle peut permettre de générer des hypothèses et de vérifier les signaux issus de l'analyse de la notification spontanée.

Notre approche constitue donc une première étape permettant de mettre en évidence une association statistiquement significative entre la survenue d'une IRA lors de l'utilisation concomitante de VAN-PT par rapport à la VAN seule. Ce signal doit être confirmé par la mise en place d'études pharmaco épidémiologiques plus robustes sur le plan méthodologique et plus adaptées à l'évaluation de l'incidence de ce phénomène. Les résultats de cette étude sont concordants avec les données actuellement disponibles dans la littérature et devraient conduire à alerter les prescripteurs de ce sur-risque potentiel d'IRA lors de l'utilisation concomitante VAN-PT afin de mettre en place une surveillance renforcée de la fonction rénale et notamment de la créatininémie chez les patients traités. Une analyse de ce signal est d'ailleurs en cours au niveau européen. La rubrique 4.5 (interaction) du résumé des caractéristiques des produits (RCP) des spécialités à base de pipéracilline a de plus été récemment mise à jour et celle de la vancomycine devrait être modifiée prochainement en vue d'une harmonisation.

Le président du Jury,



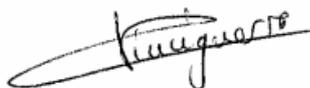
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le

Vu, La directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon

Pour le président de l'Université Claude Bernard

Professeur Christine VINCIGUERRA



Bibliographie

1. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* déc 2012;27(12):4263-72.
2. Luque Y, Mesnard L. Vancomycin nephrotoxicity: Frequency and mechanistic aspects. *Nephrol Ther.* avr 2018;14 Suppl 1:S133-8.
3. Lau WK, Mercer D, Itani KM, Nicolau DP, Kuti JL, Mansfield D, et al. Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2006;50(11):3556-61.
4. Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic Review and Meta-Analysis of Acute Kidney Injury Associated with Concomitant Vancomycin and Piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 01 2017;64(5):666-74.
5. Chen X-Y, Xu R-X, Zhou X, Liu Y, Hu C-Y, Xie X-F. Acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam administration: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 11 mai 2018;
6. Mellen CK, Ryba JE, Rindone JP. Does Piperacillin-Tazobactam Increase the Risk of Nephrotoxicity when Used with Vancomycin: A Meta-Analysis of Observational Trials. *Curr Drug Saf.* 2017;12(1):62-6.
7. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* janv 2018;46(1):12-20.
8. Giuliano CA, Patel CR, Kale-Pradhan PB. Is the Combination of Piperacillin-Tazobactam and Vancomycin Associated with Development of Acute Kidney Injury? A Meta-analysis. *Pharmacotherapy.* déc 2016;36(12):1217-28.
9. Henry N, Sèbe P. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. Dans: *Encyclo Méd Chir, Néphrologie [18-001-C-10]*,2008.
10. Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Physiologie rénale. *Bull Cancer.* 2012;99:237-49.
11. Jacob L. L'insuffisance rénale aiguë Springer; 2007, 342p.
12. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84.
13. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 24 mai 2004;8:R204.

14. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 1 mars 2007;11:R31.
15. Hsu C, McCulloch C, Fan D, Ordoñez J, Chertow G, Go A. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int*. juill 2007;72(2):208-12.
16. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients. *Am J Nephrol*. 2012;35(4):349-55.
17. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 1 août 2015;41(8):1411-23.
18. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2008;23(5):1569-74.
19. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juin 2009;53(6):961-73.
20. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic Kidney Disease after Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Int*. mars 2012;81(5):442-8.
21. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case - noncase study of a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2017;83(6):1341-9.
22. Nachtigall I, Tafelski S, Günzel K, Uhrig A, Powollik R, Tamarkin A, et al. Standard operating procedures for antibiotic therapy and the occurrence of acute kidney injury: a prospective, clinical, non-interventional, observational study. *Crit Care*. 2014;18(3):R120.
23. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Néphrologie Thérapeutique*. févr 2010;6(1):58-74.
24. Izzedine H. Drug nephrotoxicity. *Nephrol Ther*. 11 mars 2018;14:127-34.
25. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 5 avr 2018;13(9).
26. Nigam SK, Wu W, Bush KT, Hoenig MP, Blantz RC, Bhatnagar V. Handling of Drugs, Metabolites, and Uremic Toxins by Kidney Proximal Tubule Drug Transporters. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 6 nov 2015;10(11):2039-49.
27. Taber SS, Pasko DA. The epidemiology of drug-induced disorders: the kidney. *Expert Opin Drug Saf*. nov 2008;7(6):679-90.
28. McDaniel BL, Bentley ML. The role of medications and their management in acute kidney injury. *Integr Pharm Res Pract*. 18 mai 2015;4:21-9.

29. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* août 2010;6(8):461-70.
30. Krishnan N, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. *Iran J Kidney Dis.* janv 2015;9(1):3-13.
31. Caillard S, Moulin B. Néphropathie interstitielle immuno-allergique - Drug-induced acute interstitial nephritis. *Réanimation.* juin 2003;12(4):306-12.
32. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 juill 2015;10(7):1291-9.
33. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-induced glomerular disease: immune-mediated injury. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 juill 2015;10(7):1300-10.
34. Uetrecht J. Adverse drug reactions. Springer; 2010. 556 p. (Handbook of experimental pharmacology).
35. Radic M, Kaliterna DM, Radic J. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. 2012;70(1):6.
36. Meyrier A. Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment. *Kidney Int.* avr 2006;69(8):1308-12.
37. Hernandez DH, Tesouro RB, Castro-Diaz D. Urinary retention. *Urol J.* 1 oct 2013;80(4):257-64.
38. Luciano RL, Perazella MA. Crystalline-induced kidney disease: a case for urine microscopy. *Clin Kidney J.* avr 2015;8(2):131-6.
39. Mulay SR, Evan A, Anders H-J. Molecular mechanisms of crystal-related kidney inflammation and injury. Implications for cholesterol embolism, crystalline nephropathies and kidney stone disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mars 2014;29(3):507-14.
40. Alberti C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *Il G Chir.* août 2015;36(4):187-91.
41. Résumé des caractéristiques du produit - VANCOMYCINE MYLAN 1 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69553715&typedoc=R>
42. Antiinfectieux : Vancomycine : ePOPI [Internet]. [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=680&cat_id=395
43. Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DE. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy.* mai 2003;23(5):643-50.
44. Moellering RC. Vancomycin: a 50-year reassessment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2006;42 Suppl 1:S3-4.

45. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2013;57(2):734-44.
46. Oktem F, Arslan MK, Ozguner F, Candir O, Yilmaz HR, Ciris M, et al. In vivo evidences suggesting the role of oxidative stress in pathogenesis of vancomycin-induced nephrotoxicity: protection by erdosteine. *Toxicology.* 15 nov 2005;215(3):227-33.
47. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu ASL. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 déc 2016;11(12):2132-40.
48. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *J Pharm Pract.* déc 2014;27(6):545-53.
49. Filippone E, Kraft W, Farber J. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2017;102(3):459-69.
50. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-associated nephrotoxicity in adult medicine patients: incidence, outcomes, and risk factors. *Pharmacotherapy.* juill 2014;34(7):653-61.
51. Résumé des caractéristiques du produit - TAZOCILLINE 4 g/0,5 g, poudre pour solution pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60445784&typedoc=R>
52. Pratt JA, Stricherz MK, Verghese PS, Burke MJ. Suspected piperacillin-tazobactam induced nephrotoxicity in the pediatric oncology population. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2014;61(2):366-8.
53. Soto J, Bosch JM, Alsar Ortiz MJ, Moreno MJ, Gonzalez JD, Diaz JM. Piperacillin-induced acute interstitial nephritis. *Nephron.* 1993;65(1):154-5.
54. Kim T, Kandiah S, Patel M, Rab S, Wong J, Xue W, et al. Risk factors for kidney injury during vancomycin and piperacillin/tazobactam administration, including increased odds of injury with combination therapy. *BMC Res Notes.* 17 oct 2015;8:579.
55. Polderman KH, Girbes ARJ. Piperacillin-induced magnesium and potassium loss in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* avr 2002;28(4):520-2.
56. Rutter WC, Burgess DR, Talbert JC, Burgess DS. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin-tazobactam: A retrospective cohort analysis. *J Hosp Med.* févr 2017;12(2):77-82.
57. Hellwig, Thaddaus; Hammerquist, Rhonda; Loecker, Beth; Shields, Jaime. Retrospective evaluation of the incidence of vancomycin and/or piperacillin-tazobactam induced acute renal failure. *Critical Care Medicine.* déc 2011;79.
58. Min, Emily; Box, Kevin; Lane, James; Sanchez, Jose; Coimbra, Raul; Doucet, Jay; Potenza, Bruce; Wargel, Lindsay. Acute kidney injury in patient receiving concomittant vancomycin and piperacillin-tazobactam. *Crit Care Med.* déc 2011;Volume 39(12):200.

59. Peyko V, Smalley S, Cohen H. Prospective Comparison of Acute Kidney Injury During Treatment With the Combination of Piperacillin-Tazobactam and Vancomycin Versus the Combination of Cefepime or Meropenem and Vancomycin. *J Pharm Pract.* avr 2017;30(2):209-13.
60. Bonnes pratiques de pharmacovigilance - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2018 [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/\(offset\)/1#paragraph_90169](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance/(offset)/1#paragraph_90169)
61. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
62. Code de la santé publique - Article R5121-161. Code de la santé publique.
63. Code de la santé publique - Article R5121-151. Code de la santé publique.
64. Signalement-sante.gouv.fr - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>
65. Safety of Medicines - A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action: Glossary [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/2.html>
66. Le réseau de pharmacovigilance français : structure et missions : Pharmacovigilance. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/209983/>
67. Vial T. French pharmacovigilance: Missions, organization and perspectives. *Therapie.* avr 2016;71(2):143-50.
68. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 avr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3#paragraph_8467](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3#paragraph_8467)
69. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf.* févr 1999;20(2):109-17.
70. Guide d'introduction à MedDRA Version 21.0. 2018.
71. Guide d'introduction aux questions MedDRA normalisées ou SMQs (Standardised MedDRA Queries) Version 21.0. MedDRA; 2018.
72. Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées. *Thérapie.* 1 avr 2016;71(2):171-8.
73. Dangoumau J, Evreux J-C, Jouglard J. Method for attribution of undesirable effects to drugs. *Thérapie.* 1978;33(3):373-81.

74. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France. *Therapie*. 1985;40(2):111-8.
75. Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI), Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapie*. déc 2011;66(6):517-25.
76. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury—epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. avr 2014;10(4):193-207.
77. Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, Arabi Y, Dodek P, Wood G, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. mai 2009;35(5):871-81.
78. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. *Crit Care Med*. juin 2010;38(6 Suppl):S169-174.
79. Craven DE, Kollisch NR, Hsieh CR, Connolly MG, McCabe WR. Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with beta-lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. janv 1983;147(1):137-43.
80. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2013;57(2):734-44.
81. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Ther Adv Endocrinol Metab*. juin 2016;7(3):136-47.
82. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. sept 2012;68(9):1243-55.
83. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 août 2009;49(3):325-7.
84. Rutter WC, Burgess DS. Acute Kidney Injury in Patients Treated with IV Beta-Lactam/Beta-Lactamase Inhibitor Combinations. *Pharmacotherapy*. mai 2017;37(5):593-8.
85. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. juill 2014;34(7):670-6.
86. Fodero KE, Horey AL, Krajewski MP, Ruh CA, Sellick JA, Mergenhagen KA. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on Patient Safety in Veterans Prescribed Vancomycin. *Clin Ther*. mars 2016;38(3):494-502.
87. Sutton JD, Mynatt RP, Kaye KS, Murray KP, Rybak MJ, Pogue JM. Nephrotoxicity comparison of two commercially available generic vancomycin products. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2015;59(9):5470-4.

88. Montastruc J-L, Sommet A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M. Benefits and strengths of the disproportionality analysis for identification of adverse drug reactions in a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2011;72(6):905-8.
89. RC Team. *R: A language and environment for statistical computing.* 2014.
90. Edwards IR. Pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2012;73(6):979-82.
91. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31.
92. Pierfitte C, Bégaud B, Lagnaoui R, Moore ND. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *Br J Clin Pharmacol.* mars 1999;47(3):329-31.
93. Awdishu L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies. *Curr Opin Crit Care.* déc 2017;23(6):484-90.
94. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med.* mai 1965;58:295-300.

Annexes

Annexe 1 : Formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire

Réinitialiser le formulaire

Transmettre

DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique



Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veille à assurer la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DECLARATION A ADRESSER AU
CRPV DONT VOUS DEPENDEZ
GÉOGRAPHIQUEMENT

Sélect les deux chiffres du département (ex : 31)

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

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

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

En cas d'administration de médicament(s) biologique(s) par exemple **médicament dérivé du sang ou vaccin**, indiquer leurs numéros de lot

Service hospitalier dans lequel le produit a été administré _____ Pharmacie qui a délivré le produit _____

En cas d'administration associée de **produits sanguins labiles** précisez leurs dénominations ainsi que leurs numéros de lot

Déclaration d'hémovigilance : oui non

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

Description de l'effet indésirable

Bien préciser la chronologie et l'évolution des troubles cliniques et biologiques avec les dates, par exemple :

- *après la survenue de l'effet indésirable, si un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)*
- *s'il y a eu disparition de l'effet après arrêt du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)*
- *si un ou plusieurs médicaments ont été réintroduit(s) (préciser lesquels) avec l'évolution de l'effet indésirable après réintroduction.*

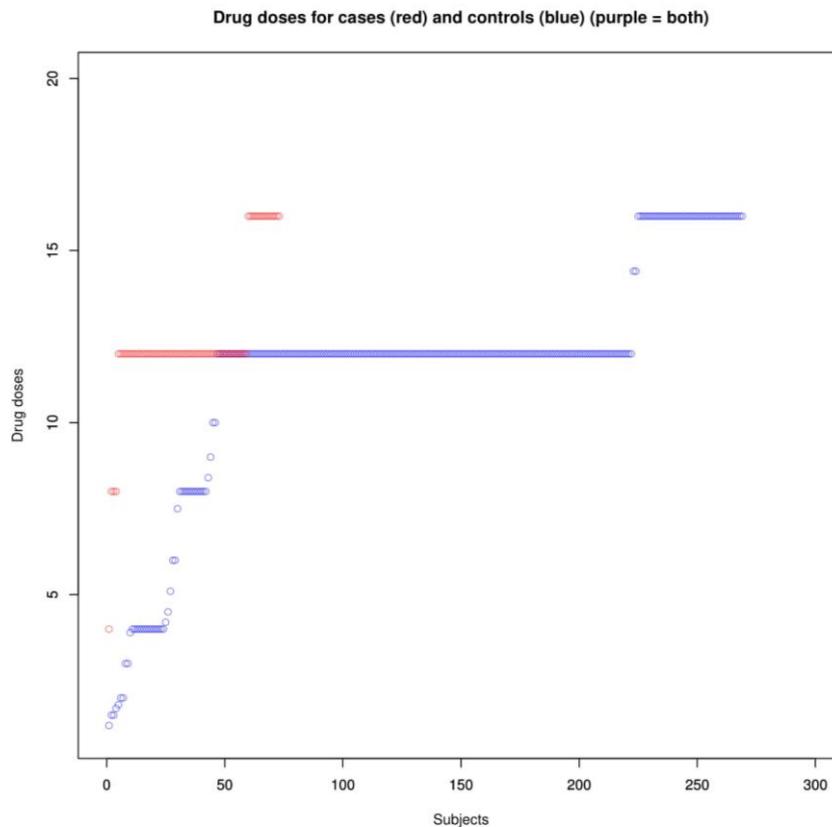
Joindre une copie des pièces médicales disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

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

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

Annexe 2 : Autres résultats

- Dose de piperacilline :



[1] "Summary of doses of Tazo in cases subjects"

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
4.00	12.00	12.00	12.49	12.00	16.00

[1] "Mean and standard deviation"

[1] "12.49 +/- 2.1"

[1] "Summary of doses of Tazo in non cases subjects"

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
1.20	12.00	12.00	11.54	12.00	16.00

[1] "Mean and standard deviation"

[1] "11.54 +/- 2.1"

[1] "Shapiro.test result"

Shapiro-Wilk normality test

data: c(DP.TV.C, DP.TV.NC)

W = 0.72288, p-value < 2.2e-16

[1] "Wilcoxon test comparing the doses of cases versus non cases"

Wilcoxon rank sum test with continuity correction

data: DP.TV.C and DP.TV.NC

W = 10946, p-value = 0.06945

alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0

- Description de l'évolution de la fonction rénale

Chez les cas TV

[1] "Description évolution de la créatinémie chez les sujets Cas TV"

[1] "Créatinémie"

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
Baseline	35	60	75	76.47	86.5	200	52
Maximum	115	228.5	327	388.7	527	1135	44
Distance	51	85	110	122.9	143	381	58

[1] ""

[1] "Délais (jours)"

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
Maximum	1	5	9	10.54	13.25	39	43
Distance	7	19	30	38.13	45	180	58

[1] ""

[1] "Doublement de créat à distance par rapport à Baseline"

[1] "(en ne gardant que les créat à distance >13jr puis >29jr)"

[1] "(Les colonnes Min, quartiles mediane, moyenne, max et NA résumet les délais des 'à distances'")

[1] "(pour voir si le % de creat doublées est le fait de délai trop court)"

[1] "La dernière colonne 'Pourct.Doubl' indique le pourcentage de créat doublée"

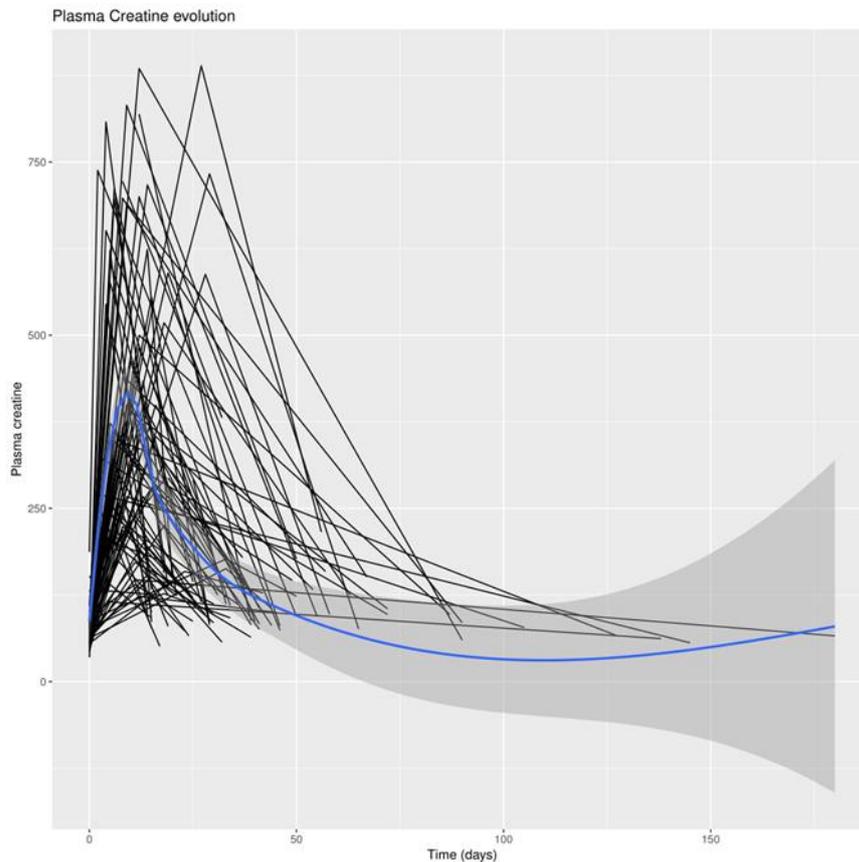
Minimum delai	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's	Pourct.Doubl	
	13	14	18	26	31	40	63	65	24.36
	29	30	33	42	44	54	63	63	19.15

[1] ""

[1] "Figures de l'évolution de la créat"

[1] "(en ne conservant que les délai à distances >13 jours)"

[1] "1.Sur données résumées (pas de prise en compte du nombre de jours)"



Chez les cas V

[1] "Description évolution de la créatinémie chez les sujets Cas V"

[1] "Créatinémie"

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
Baseline	31	64	80	84.92	94	234	148
Maximum	100	208.8	326.5	395	519	1241	141
Distance	48	92	135	157.4	190.5	516	186

[1] ""

[1] "Délais (jours)"

	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
Maximum	2	8	12	15.56	19	86	142
Distance	4	18	31	37.93	47	185	186

[1] ""

[1] "Doublement de créat à distance par rapport à Baseline"

[1] "(en ne gardant que les créat à distance >13jr puis >29jr)"

[1] "(Les colonnes Min, quartiles mediane, moyenne, max et NA résumes les délais des 'à distances'"

[1] "(pour voir si le % de creat doublées est le fait de délai trop court)"

[1] "La dernière colonne 'Pourct.Doubl' indique le pourcentage de créat doublée"

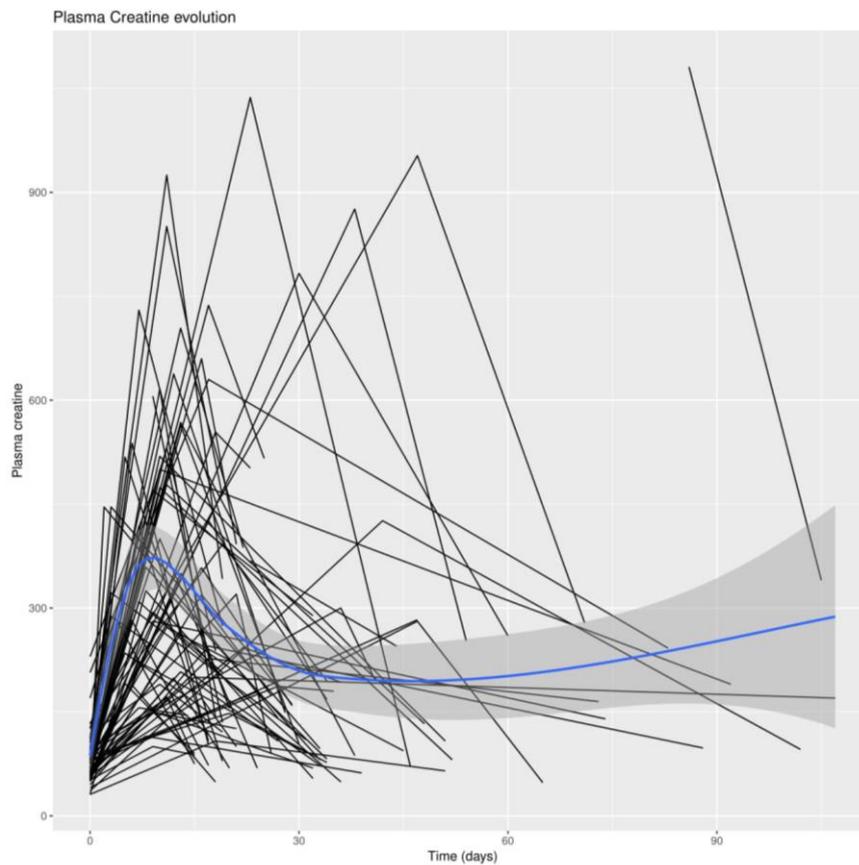
Minimum delai	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's	Pourct.Doubl	
	13	15	20	29	41	52	107	192	31.16
	29	30	43	54	62	86	107	191	25.93

[1] ""

[1] "Figures de l'évolution de la créat"

[1] "(en ne conservant que les délai à distances >13 jours)"

[1] "1.Sur données résumées (pas de prise en compte du nombre de jours)"



**L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans
les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.**

CHAZAUD Chloé

Augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë lors de l'utilisation concomitante de vancomycine et piperacilline/tazobactam : analyse de la base nationale de pharmacovigilance

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 83 p.

RESUME

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une atteinte fréquente et potentiellement grave augmentant la morbidité et la mortalité. La néphrotoxicité médicamenteuse est une des étiologies de l'IRA et certains médicaments, tels que la vancomycine (VAN), nécessitent une surveillance accrue de la fonction rénale. En novembre 2016, au centre de pharmacovigilance de Lyon, a été observée une augmentation des notifications d'IRA liée à la prise concomitante de VAN et de piperacilline-tazobactam (PT).

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail de thèse était de réaliser une étude cas/non cas à partir de la base nationale de pharmacovigilance afin de confirmer ou d'infirmier l'existence d'un signal quant à un sur-risque d'IRA lors de l'association VAN-PT par rapport à la vancomycine seule.

Notre étude montre une sur-notification des IRA lors de l'association VAN-PT. Elles sont 1,3 fois plus notifiées que les IRA en lien avec la prise de VAN seule et 2,3 fois plus notifiées que dans le groupe de patients traités par VAN ou PT en monothérapie.

La principale limite de ce travail est la sous-notification des effets indésirables par les professionnels de santé. Seulement 10% des effets indésirables sont notifiés pouvant empêcher l'identification de signal. Ce phénomène peut conduire à sous-estimer l'ampleur d'un problème.

Notre étude permet de mettre en évidence une association statistiquement significative entre la survenue d'une IRA lors de l'utilisation concomitante de VAN-PT par rapport à la VAN seule. Les résultats de cette étude sont concordants avec les données de la littérature et devraient conduire à alerter les prescripteurs de ce sur-risque potentiel d'IRA lors de l'utilisation concomitante VAN-PT. Une analyse de ce signal est d'ailleurs en cours au niveau européen. La rubrique 4.5 (interaction) du résumé des caractéristiques des produits des spécialités à base de piperacilline a été récemment mise à jour et celle de la vancomycine devrait être modifiée prochainement en vue d'une harmonisation.

MOTS CLES Pharmacovigilance
 Insuffisance rénale aiguë
 Vancomycine
 Piperacilline/tazobactam

JURY

M. Michel TOD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme. Judith COTTIN, Praticien Hospitalier

M. Tristan Ferry, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Mme. Sophie Liabeuf, Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE Mercredi 10 octobre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR 75, Rue de l'abondance – 69003 Lyon

